

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 864 671**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/133 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.10.2008 E 15173766 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.01.2021 EP 2952177**

54 Título: **Composiciones que comprenden moduladores del receptor de esfingosina 1-fosfato (s1p)**

30 Prioridad:

12.10.2007 US 979482 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

14.10.2021

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**RUEGGER, COLLEEN y
AMBUEHL, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 864 671 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones que comprenden moduladores del receptor de esfingosina 1-fosfato (S1P)

- 5 La presente invención se refiere al uso de una mezcla binaria que consiste en:
 (i) 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol (FTY720) en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y
 (ii) un excipiente seleccionado del grupo que consiste en:
 10 lactosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), croscarmelosa sódica y almidón

en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento del rechazo de trasplante de órganos o tejidos, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedades autoinmunes, afecciones inflamatorias, miocarditis viral y enfermedades virales provocadas por miocarditis viral o cánceres, en que la mezcla binaria está libre de impurezas.

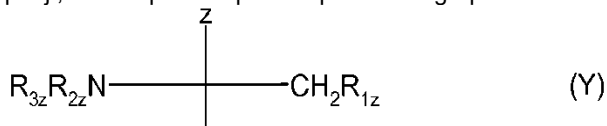
- 15 Con fines de referencia, la presente divulgación se refiere a composiciones estables que comprenden un modulador del receptor de esfingosina 1 fosfato (S1P), adecuado para uso como una forma de dosificación.

Los moduladores del receptor de S1P son típicamente análogos de esfingosina, tales como derivados de 2-aminopropan-1,3-diol o 2-amino-propanol 2-sustituídos, p. ej., un compuesto que comprende un grupo de fórmula Y.

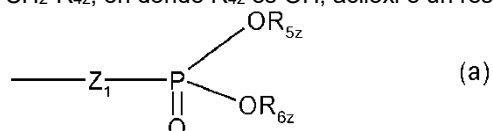
- 20 El documento WO 2004/089341 se refiere a composiciones con 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol (FTY720) y alcoholes de azúcar. El documento WO 2007/021666 A2 se refiere a concentrados en solución y, por lo tanto, los ingredientes se seleccionan solo de los específicos, especialmente propilenglicol y opcionalmente glicerol. El documento WO 2008/037421 describe composiciones con FTY720. El documento WO 2005/025553 se refiere a composiciones farmacéuticas con FTY720 y éstas se describen sin definir un número específico de ingredientes.

Moduladores del receptor de S1P

- 30 Para los propósitos de la divulgación, la esfingosina-1 fosfato (en lo sucesivo "S1P") es un lípido sérico natural. Actualmente hay ocho receptores S1P conocidos, a saber, S1P1 a S1P8. Los moduladores del receptor de S1P son típicamente análogos de esfingosina, tales como derivados de 2-aminopropan-1,3-diol o 2-amino-propanol 2-sustituídos, p. ej., un compuesto que comprende un grupo de fórmula Y.



- 35 en donde Z es H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, fenilo, fenilo sustituido con OH, alquilo C₁₋₆ sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, cicloalquilo C₃₋₈, fenilo y fenilo sustituido con OH, o CH₂-R_{4z}, en donde R_{4z} es OH, aciloxi o un residuo de fórmula (a)

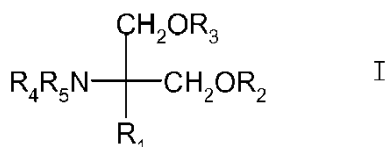


- 40 en donde Z₁ es un enlace directo u O, preferiblemente O;
 cada uno de R_{5z} y R_{6z}, independientemente, es H, o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno;
 R_{1z} es OH, aciloxi o un residuo de fórmula (a); y cada uno de R_{2z} y R_{3z}, independientemente, es H, alquilo C₁₋₄ o acilo.

- 45 El grupo de fórmula Y es un grupo funcional fijado como grupo terminal a un resto que puede ser hidrofílico o lipofílico y comprende uno o más residuos alifáticos, alicíclicos, aromáticos y/o heterocíclicos, en la medida en que la molécula resultante en la que al menos uno de Z y R_{1z} es o comprende un residuo de fórmula (a), señala como un agonista en uno o más receptores de esfingosina-1-fosfato.

- 50 Los moduladores del receptor de S1P son compuestos que señalan como agonistas a uno o más receptores de esfingosina-1 fosfato, p. ej., S1P1 a S1P8. La unión de agonista a un receptor S1P puede, p. ej., dar como resultado la disociación de proteínas G heterotriméricas intracelulares en Gα-GTP y Gβγ-GTP, y/o la fosforilación incrementada del receptor ocupado por agonista y la activación de vías de señalización/quinasas aguas abajo.

- 55 Ejemplos de moduladores del receptor de S1P apropiados, que comprenden un grupo de fórmula Y son, por ejemplo:
 Compuestos tal como se describe en el documento EP627406A1, p. ej., un compuesto de fórmula I



en donde R₁ es una cadena (C₁₂₋₂₂) lineal o ramificada

- que puede tener en la cadena un enlace o un heteroátomo seleccionado de un doble enlace, un triple enlace, O, NR₆, en donde R₆ es H, alquilo C₁₋₄, aril-alquilo C₁₋₄, acilo o (alcoxi C₁₋₄)carbonilo, y carbonilo, y/o
 - que puede tener como un sustituyente alcoxi C₁₋₄, alquénil C₂₋₄oxi, alquínil C₂₋₄oxi, arilalquil C₁₋₄-oxi, acilo, alquil C₁₋₄amino, alquil C₁₋₄tio, acilamino, (alcoxi C₁₋₄)carbonilo, (alcoxi C₁₋₄)-carbonilamino, aciloxi, (alquil C₁₋₄)carbamoilo, nitro, halógeno, amino, hidroximinio, hidroxilo o carboxilo, o

R₁ es

- un fenilalquilo, en donde el alquilo es una cadena de carbono (C₆₋₂₀) lineal o ramificada; o
- un fenilalquilo, en donde el alquilo es una cadena de carbono (C₁₋₃₀) lineal o ramificada, en donde dicho fenilalquilo está sustituido con
 - una cadena de carbono (C₆₋₂₀) lineal o ramificada, opcionalmente sustituida con halógeno,
 - una cadena de alcoxi (C₆₋₂₀) lineal o ramificada, opcionalmente sustituida con halógeno,
 - una cadena de alquénil (C₆₋₂₀)oxi lineal o ramificada,
- fenil-alcoxi C₁₋₁₄, halofenil-alcoxi C₁₋₄, fenil-alcoxi C₁₋₁₄-alquilo C₁₋₁₄, fenoxi-alcoxi C₁₋₄ o fenoxi-alquilo C₁₋₄,
- cicloalquilalquilo sustituido con alquilo C₆₋₂₀,
- heteroarilalquilo sustituido con alquilo C₆₋₂₀,
- alquilo C₆₋₂₀ heterocíclico o
- alquilo heterocíclico sustituido con alquilo C₂₋₂₀,

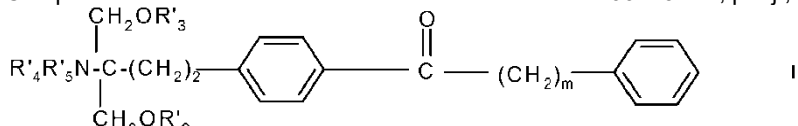
y en donde

el resto alquilo puede tener

- en la cadena de carbono, un enlace o un heteroátomo seleccionado de un doble enlace, un triple enlace, O, S, sulfinilo, sulfonilo o NR₆, en donde R₆ es como se definió arriba, y
- como un sustituyente alcoxi C₁₋₄, alquénil C₂₋₄oxi, alquínil C₂₋₄oxi, arilalquil C₁₋₄oxi, acilo, alquil C₁₋₄-amino, alquil C₁₋₄tio, acilamino, (alcoxi C₁₋₄)carbonilo, (alcoxi C₁₋₄)carbonilamino, aciloxi, (alquil C₁₋₄)carbamoilo, nitro, halógeno, amino, hidroxilo o carboxilo, y

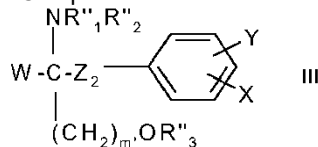
cada uno de R₂, R₃, R₄ y R₅, independientemente, es H, alquilo C₁₋₄ o acilo o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Compuestos tal como se describe en el documento EP 1002792A1, p. ej., un compuesto de fórmula II



en donde m es 1 a 9 y cada uno de R'₂, y R'₃, R'₄ y R'₅, independientemente, es H, alquilo C₁₋₆ o acilo, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo;

- Compuestos tal como se describe en el documento EP0778263 A1, p. ej., un compuesto de fórmula III



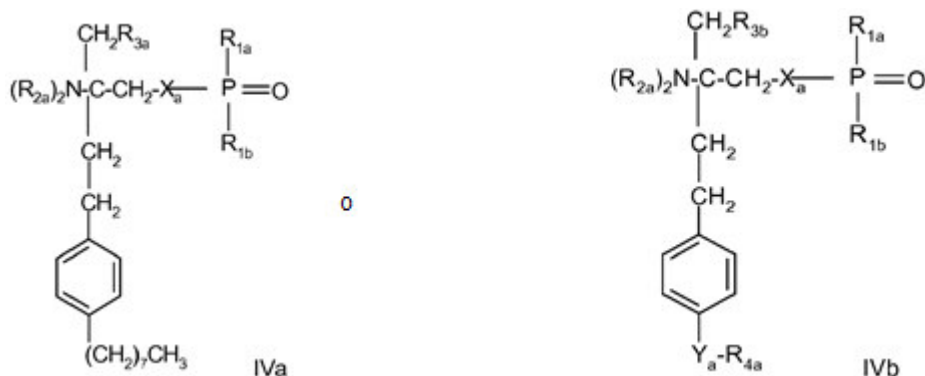
en donde W es H; alquilo C₁₋₆, alquénilo C₂₋₆ o alquínilo C₂₋₆, fenilo no sustituido o sustituido con OH; R''₄O(CH₂)_n; o alquilo C₁₋₆ sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, cicloalquilo C₃₋₈, fenilo y fenilo sustituido con OH;

X es H o alquilo de cadena lineal, no sustituido o sustituido, que tiene un número p de átomos de carbono o alcoxi de cadena lineal, no sustituido o sustituido, que tiene un número (p-1) de átomos de carbono, p. ej., sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, OH, alcoxi C₁₋₆, aciloxi, amino, alquil C₁₋₆amino, acilamino, oxo, haloalquilo C₁₋₆ alquilo, halógeno, fenilo no sustituido y fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, OH, alcoxi C₁₋₆, acilo, aciloxi, amino, alquil C₁₋₆amino, acilamino, haloalquilo C₁₋₆ y halógeno; Y es H, alquilo C₁₋₆, OH, alcoxi C₁₋₆, acilo, aciloxi, amino, alquil C₁₋₆amino, acilamino, haloalquilo C₁₋₆ o halógeno, Z₂ es un enlace sencillo o un alquénulo de cadena lineal que tiene un número de átomos de carbono de q,

cada uno de p y q, independientemente, es un número entero de 1 a 20, con la condición de 6 ≤ p + q ≤ 23, m' es 1, 2 o 3, n es 2 o 3,

cada uno de R''₁, R''₂, R''₃ y R''₄, independientemente, es H, alquilo C₁₋₄ o acilo, o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Compuestos tal como se describe en el documento WO02/18395, p. ej., un compuesto de fórmula IVa o IVb

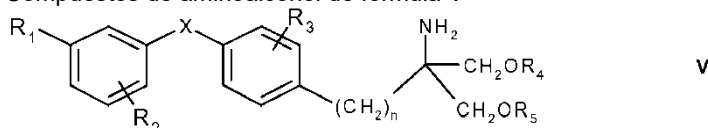


en donde X_a es O, S, NR_{1s} o un grupo $-(CH_2)_{n_a}-$, cuyo grupo no está sustituido o está sustituido con 1 a 4 halógenos; n_a es 1 o 2, R_{1s} es H o alquilo (C_{1-4}), alquilo que no está sustituido o está sustituido con halógeno; R_{1a} es H, OH, alquilo (C_{1-4}) u Oalquilo (C_{1-4}), en donde alquilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 halógeno; R_{1b} es H, OH o alquilo (C_{1-4}), en donde alquilo no está sustituido o está sustituido con halógeno; cada uno de los R_{2a} se selecciona independientemente de H o alquilo (C_{1-4}), alquilo que no está sustituido o está sustituido con halógeno; R_{3a} es H, OH, halógeno u Oalquilo (C_{1-4}), en donde alquilo no está sustituido o está sustituido con halógeno; y R_{3b} es H, OH, halógeno, alquilo (C_{1-4}) en donde el alquilo no está sustituido o está sustituido con hidroxilo, u Oalquilo (C_{1-4}), en donde alquilo no está sustituido o está sustituido con halógeno; Y_a es $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-CH(OH)-$, $-C(=NOH)-$, O o S, y R_{4a} es

alquilo (C₄₋₁₄) o alquenilo (C₄₋₁₄);

o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Compuestos de aminoalcohol de fórmula V

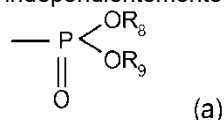


en donde X es O, S, SO o SO₂;

R₁ es halógeno, trihalometilo, OH, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₄, trifluorometoxi, fenoxi, ciclohexilmetiloxi, piridilmetoxi, cinnamiloxi, naftilmetoxi, fenoximetilo, CH₂-OH, CH₂-CH₂-OH, alquil C₁₋₄tio, alquil C₁₋₄sulfinilo, alquil C₁₋₄sulfonilo, benciltio, acetilo, nitro o ciano, o fenilo, fenil-alquilo C₁₋₄ o fenil-alcoxi C₁₋₄, estando cada uno de los grupos fenilo opcionalmente sustituidos con halógeno, CF₃, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄;

R₂ es H, halógeno, trihalometilo, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₇, fenetilo o benciloxi;

R₃ es H, halógeno, CF₃, OH, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₄, benciloxi, fenilo o alcoxi C₁₋₄metilo; cada uno de los R₄ y R₅, independientemente, es H o un residuo de fórmula (a)

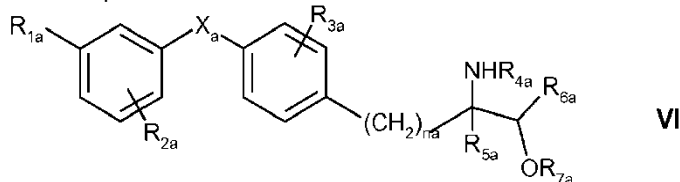


en donde cada uno de R₈ y R₉, independientemente, es H, o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con halógeno;
y

n es un número entero de 1 a 4;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

o un compuesto de fórmula VI



en donde

 R_{1a}

es halógeno, trihalometilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄tio, alquil C₁₋₄sulfinilo, alquil C₁₋₄sulfonilo, aralquilo, opcionalmente sustituido con fenoxi o aralquiloxi;

 R_{2a}

es H, halógeno, trihalometilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, aralquilo o aralquiloxi;

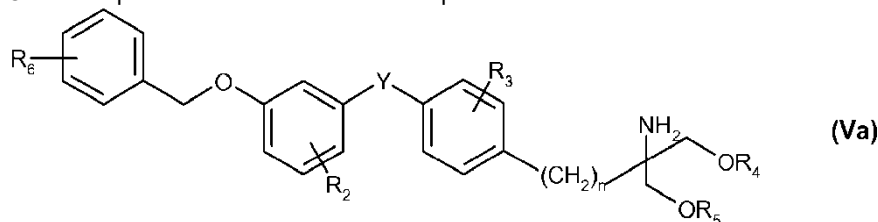
R_{3a}

es H, halógeno, CF₃, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄tio o benciloxi;

- R_{4a} es H, alquilo C_{1-4} , fenilo, bencilo o benzoilo opcionalmente sustituido, o acilo C_{1-5} alifático inferior;
- R_{5a} es H, monohalometilo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -metilo, alquil C_{1-4} -tiometilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, fenilo, aralquilo, alquenilo o alquinilo C_{2-4} ;
- R_{6a} es H o alquilo C_{1-4} ;
- R_{7a} es H, alquilo C_{1-4} o un residuo de fórmula (a) como se definió arriba,
- X_a es O, S, SO o SO_2 ; y
- n_a es un número entero de 1 a 4; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Con respecto a los compuestos de fórmulas (I) y (II), el término "halógeno" abarca flúor, cloro, bromo y yodo. La expresión "grupo trihalometilo" abarca trifluorometilo y triclorometilo. "Alquilo C_{1-7} " abarca alquilo de cadena lineal o ramificada, p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *t*-butilo, pentilo, hexilo o heptilo. La expresión "grupo fenoxi sustituido o no sustituido" abarca aquellos que tienen, en cualquier posición de su anillo de benceno un átomo de halógeno, tal como flúor, cloro, bromo y yodo, trifluorometilo, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} . La expresión "grupo aralquilo", tal como en "grupo aralquilo" o "grupo aralquiloxi" abarca bencilo, difenilmetilo, fenetilo y fenilpropilo. Cualquier resto alquilo presente en «alcoxi 1-4», "alquil 1-4tio", "alquil 1-4sulfonilo" o "alquil C_{1-4} sulfonilo" abarca alquilo C_{1-4} de cadena lineal o ramificada, p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo o butilo. La expresión "grupo aralquilo sustituido o no sustituido" abarca aquellos que tienen, en cualquier posición de su anillo de benceno, un átomo de halógeno, tal como flúor, cloro, bromo y yodo, trifluorometilo, alquilo inferior que tiene 1-4 átomos de carbono o alcoxi inferior que tiene 1-4 átomos de carbono.

Otros compuestos de fórmula V son compuestos de fórmula Va



en donde

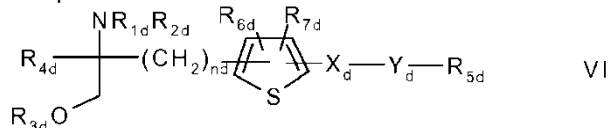
R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y n son como se definieron arriba; e Y es O o S y R_6 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-4} o trifluorometilo.

Compuestos de fórmulas V y Va son conocidos y se describen, p. ej., en los documentos WO03/029205, WO 03/029184 y WO04/026817, respectivamente, describiéndose los derivados fosforilados, p. ej., en el documento WO04/074297. Los compuestos descritos se pueden preparar tal como se describe en las referencias citadas en esta memoria.

Los derivados fosforilados de los compuestos descritos en esta memoria se pueden preparar utilizando los procedimientos para sintetizar compuestos fosforilados descritos conocidos en la técnica, p. ej., en el documento WO 2005/021503 (véanse, p. ej., las páginas 11 y 12).

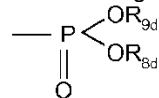
Compuestos ópticamente activos y derivados fosforilados de los mismos se pueden preparar con alta pureza utilizando el procedimiento descrito en la técnica, p. ej., en Hinterding et al., Synthesis, vol. 11, págs. 1667-1670 (2003).

Compuestos tal como se describe en el documento WO02/06268A1, p. ej., un compuesto de fórmula VI



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

R_{3d} es hidrógeno, un grupo protector de hidroxilo o un residuo de fórmula



R_{4d} es alquilo C_{1-4} ;

n_d es un número entero de 1 a 6;

X_d es etileno, vinileno, etinileno, un grupo que tiene la fórmula -D-CH₂- (en donde D es carbonilo, -CH(OH)-, O, S o N), arilo o arilo sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados del grupo a como se define de aquí en adelante;

Y_d es un enlace sencillo, alquileo C_{1-10} , alquileo C_{1-10} que está sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados de grupos a y b, alquileo C_{1-10} que tiene O o S en el centro o en el extremo de la cadena de carbonos o alquileo C_{1-10} que tiene O o S en el centro o en el extremo de la cadena de carbonos que está sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados de los grupos a y b;

R_{5d} es hidrógeno, cicloalquilo C_{3-6} , arilo, grupo heterocíclico, cicloalquilo C_{3-6} sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados de los grupos a y b, arilo sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados de los grupos a y b, o grupo heterocíclico sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados de los grupos a y b; cada uno de R_{6d} y R_{7d} , independientemente, es H o sustituyentes seleccionados de un grupo a;

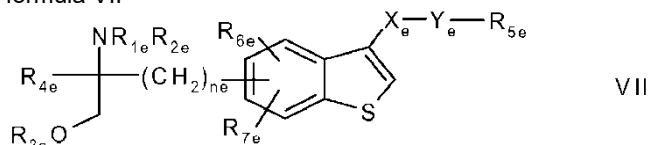
cada uno de R_{8d} y R_{9d} , independientemente, es H, o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con halógeno;

<grupo a> es halógeno, alquilo inferior, halógeno alquilo inferior, alcoxi inferior, alquil inferior-tio, carboxilo, alcoxi inferior-carbonilo, hidroxilo, acilo alifático inferior, amino, mono-alquil inferior-amino, di-alquil C_{1-4} amino, acilamino, ciano o nitro; y

<grupo b> es cicloalquilo C_{3-6} , arilo o grupo heterocíclico, estando cada uno opcionalmente sustituido por hasta tres sustituyentes seleccionados del grupo a;

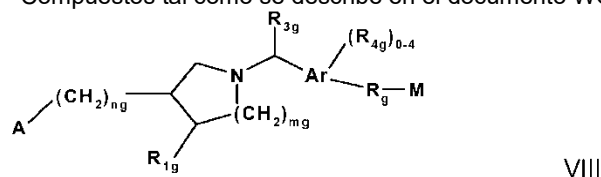
con la condición de que cuando R_{5d} es hidrógeno, Y_d es un enlace sencillo o alquileo C_{1-10} lineal, o una sal, éster o hidrato del mismo farmacológicamente aceptable;

- Compuestos tal como se describe en el documento JP-14316985(JP2002316985), p. ej., un compuesto de fórmula VII



en donde $R_{1e}, R_{2e}, R_{3e}, R_{4e}, R_{5e}, R_{6e}, R_{7e}, n_e, X_e$ y Y_e son como se describen en el documento JP-14316985; o una sal, éster o hidrato farmacológicamente aceptable del mismo;

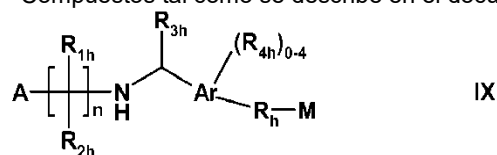
- Compuestos tal como se describe en el documento WO03/062252A1, p. ej., un compuesto de fórmula VIII



en donde Ar es fenilo o naftilo; cada uno de m_g y n_g es independientemente 0 o 1; A se selecciona de $COOH, PO_3H_2, PO_2H, SO_3H, Po(alquilo\ C_{1-3})OH$ y $1H$ -tetrazol-5-ilo; cada uno de R_{1g} y R_{2g} es independientemente H, halógeno, OH, $COOH$ o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con halógeno; R_{3g} es H o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con halógeno u OH; cada uno de los R_{4g} es independientemente halógeno, o halógeno opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-3} ; y cada uno de R_g y M tiene uno de los significados indicados para B y C, respectivamente, en el documento WO03/062252A1;

o una sal, solvato o hidrato farmacológicamente aceptable del mismo;

- Compuestos tal como se describe en el documento WO 03/062248A2, p. ej., un compuesto de fórmula IX



en donde Ar es fenilo o naftilo; n es 2, 3 o 4; A es $COOH, 1H$ -tetrazol-5-ilo, $PO_3H_2, PO_2H_2, -SO_3H$ o $PO(R_{5h})OH$, en donde R_{5h} se selecciona de alquilo C_{1-4} , hidroxilo-alquilo C_{1-4} , fenilo, $-CO$ -alcoxi C_{1-3} y $-CH(OH)$ -fenilo, en donde dicho fenilo o resto fenilo está opcionalmente sustituido; cada uno de los R_{1h} y R_{2h} es independientemente H, halógeno, OH, $COOH$ o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con halógeno o fenilo; R_{3h} es H o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con halógeno y/u OH; cada uno de los R_{4h} es independientemente halógeno, OH, $COOH$, alquilo C_{1-4} , $S(O)_{0,1}$ alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , cicloalcoxi C_{3-6} , arilo o aralcoxi, en donde las porciones de alquilo pueden estar opcionalmente sustituidas con 1-3 halógenos; y cada uno de los R_h y M tiene uno de los significados que se indican para B y C, respectivamente, en el documento WO03/062248A2

o una sal, solvato o hidrato farmacológicamente aceptable del mismo.

- Compuestos tal como se describen en los documentos WO 04/103306A, WO 05/000833, WO 05/103309 o WO 05/113330, p. ej. compuestos de fórmula Xa o Xb



en donde

A_k es $COOR_{5k}$, $OPO(OR_{5k})_2$, $PO(OR_{5k})_2$, SO_2OR_{5k} , $POR_{5k}OR_{5k}$ o 1H-tetrazol-5-ilo, siendo R_{5k} H o alquilo C_{1-6} ;
 W_k es un enlace, alquilenilo C_{1-3} o alquilenileno C_{2-3} ;
 Y_k es arilo C_{6-10} o heteroarilo C_{3-9} , opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales seleccionados de halógeno, OH, NO_2 , alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} halo-sustituido y alcoxi C_{1-6} halo-sustituido;
 Z_k es un grupo heterocíclico tal como se indica en el documento WO 04/103306A, p. ej., azetidina;
 R_{1k} es arilo C_{6-10} o heteroarilo C_{3-9} , opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , aril C_{6-10} -alquilo C_{1-4} , heteroarilo C_{3-9} , heteroaril C_{3-9} -alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{1-4} , heterocicloalquilo C_{3-8} o heterocicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{1-4} ; en donde cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R_{1k} puede estar sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} halo-sustituido;
 R_{2k} es H, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} halo-sustituido, alquilenilo C_{2-6} o alquinenilo C_{2-6} ; y
 cada uno de R_{3k} o R_{4k} , independientemente, es H, halógeno, OH, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} halo-sustituido;
 y derivados de N-óxido de los mismos o profármacos de los mismos,
 o una sal, solvato o hidrato farmacológicamente aceptable del mismo.

Los compuestos de fórmulas I a Xb pueden existir en forma libre o de sal. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de las fórmulas III a VIII incluyen sales con ácidos inorgánicos, tales como hidrocloreto, hidrobromuro y sulfato, sales con ácidos orgánicos, tales como sales acetato, fumarato, maleato, benzoato, citrato, malato, metanosulfonato y bencenosulfonato. o, cuando sea apropiado, sales con metales tales como sodio, potasio, calcio y aluminio, sales con aminas, tales como trietilamina y sales con aminoácidos dibásicos, tales como lisina. Los compuestos y las sales de la combinación de la presente invención abarcan formas hidrato y solvato.

Acilo tal como se ha indicado anteriormente puede ser un residuo R_y-CO- , en donde R_y es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo o fenil-alquilo C_{1-4} . A menos que se establezca lo contrario, alquilo, alcoxi, alquilenilo o alquinenilo pueden ser lineales o ramificados.

Arilo puede ser fenilo o naftilo, preferiblemente fenilo.

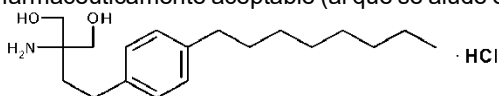
Cuando en los compuestos de la fórmula I la cadena carbonos tal como R_1 está sustituido, es preferiblemente sustituido con halógeno, nitro, amino, hidroxilo o carboxilo. Cuando la cadena de carbonos está interrumpida por un fenileno opcionalmente sustituido, la cadena de carbonos preferiblemente no está sustituida. Cuando el resto fenileno está sustituido, preferiblemente está sustituido con halógeno, nitro, amino, metoxi, hidroxilo o carboxilo.

Compuestos preferidos de fórmula I son aquellos en los que R_1 es alquilo C_{13-20} , opcionalmente sustituido con nitro, halógeno, amino, hidroxilo o carboxilo, y, más preferiblemente, aquellos en los que R_1 es fenilalquilo sustituido con cadena alquilo C_{6-14} , opcionalmente sustituida con halógeno y el resto alquilo es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxilo. Más preferiblemente, R_1 es fenil-alquilo C_{1-6} sustituido en el fenilo con una cadena alquilo C_{6-14} lineal o ramificada, preferiblemente lineal. La cadena de alquilo C_{6-14} puede estar en posición orto, meta o para, preferiblemente en posición para.

Preferiblemente cada uno de R_2 a R_5 es H.

En la fórmula anterior de VII, «grupo heterocíclico» representa un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de S, O y N. Ejemplos de grupos heterocíclicos de este tipo incluyen los grupos heteroarilo arriba indicados y los compuestos heterocíclicos correspondientes a grupos heteroarilo parcial o completamente hidrogenados, p. ej., furilo, tienilo, pirrolilo, azepinilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piranilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, pirrolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo o pirazolidinilo. Grupos heterocíclicos preferidos son grupos heteroarilo de 5 o 6 miembros y el grupo heterocíclico más preferido es un grupo morfolinilo, tiomorfolinilo o piperidinilo.

Un compuesto preferido de fórmula I es 2-amino-2-tetradecil-1,3-propanodiol. Un agonista del receptor de $51P$ particularmente preferido de fórmula III, que es el utilizado de acuerdo con la invención tal como se define en la reivindicación 1, es FTY720, es decir, 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable (al que se alude en adelante como Compuesto A), p. ej., el hidrocloreto, tal como se muestra:



Para los propósitos de la divulgación, un compuesto preferido de fórmula II es aquel 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 (al que se alude en adelante como Compuesto B), p. ej., el hidrocloreto.

Para los propósitos de la divulgación, un compuesto preferido de fórmula III es aquel en donde W es CH₃, cada uno de los Rⁿ₁ a Rⁿ₃ es H, Z₂ 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 (al que se alude en adelante como Compuesto C), p. ej., el hidrocloreuro. Se prefiere particularmente el enantiómero R.

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

Para los propósitos de la divulgación, un compuesto preferido de fórmula VII es (2R)-2-amino-4-[3-(4-ciclohexiloxibutil)-benzo[b]tíen-6-il]-2-metilbutan-1-ol.

Para los propósitos de la divulgación, un compuesto preferido de fórmula Xa es, p. ej., ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidín-3-carboxílico, o un profármaco del mismo.

Para los propósitos de la divulgación, se apreciará que los compuestos como se describen en esta memoria pueden ser las sustancias activas directas o pueden ser profármacos. Por ejemplo, los compuestos pueden ser formas fosforiladas.

Formulaciones orales

Para los propósitos de la divulgación, la forma de dosificación de una composición de la presente invención, p. ej., la forma de dosificación final, puede ser una forma de dosificación sólida, p. ej., un comprimido. En otra realización de la presente invención, la forma de dosificación es granular, p. ej., en forma de polvo y puede comprender parte de una suspensión o gel. Otras formas de dosificación pueden comprender pequeños gránulos/perlas de múltiples partículas. Otras formas de dosificación pueden comprender una composición sólida o granular que sea soluble en un líquido para producir una formulación líquida antes de la administración. Ejemplos de formulaciones de este tipo son comprimidos, cápsulas y sobres solubles. La formulación líquida final se puede consumir como una bebida.

La vía oral es a menudo la vía más conveniente para la administración de fármacos. Puede ser en forma de un comprimido estándar, un comprimido convencional que se desintegra por vía oral, un comprimido liofilizado o una película delgada.

Se ha encontrado que los compuestos que comprenden un grupo de fórmula Y, p. ej., aminopropan-1,3-dioles, p. ej., aquellos que tienen actividad agonista de S₁P, no son fáciles de formular. En particular, estos no son fáciles de formular en una formulación oral sólida.

Como tal, los autores de esta invención han descubierto, sorprendentemente, que solo un número limitado de excipientes es potencialmente factible con aminodioles de este tipo.

La reacción de Maillard

La reacción de Maillard es una reacción química entre un aminoácido y un azúcar reductor [azúcares que contienen grupos aldehído que se oxidan a ácidos carboxílicos se clasifican como azúcares reductores.

Los azúcares reductores incluyen glucosa, gliceraldehído, lactosa, arabinosa y maltosa], que habitualmente requieren la adición de calor. Al igual que la caramelización, es una forma de dorado no enzimático. El grupo carbonilo reactivo del azúcar interactúa con el grupo amino nucleofílico del aminoácido, y resultan moléculas de olor y sabor interesantes pero mal caracterizadas. Este procedimiento se acelera en un entorno alcalino porque los grupos amino no se neutralizan. Esta reacción es la base de la industria de los aromatizantes, ya que el tipo de aminoácido determina el aroma resultante.

Los excipientes potencialmente viables se clasifican, p. ej., en cargas, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, reguladores del flujo, plastificantes y formadores de matriz. Algunos excipientes pueden incluirse en más de una clase.

Intervalos típicos que se encuentran en una formulación final que comprende un compuesto como se describe en esta memoria son los siguientes:

Cargas: 10 - 97 %
 Aglutinantes: 1 - 15 %
 Desintegrantes: 1 - 15 %
 Lubricantes: 0,5 - 2 %
 Reguladores del flujo: 0,5 - 3 %
 Formadores de matriz: 3 - 50 %
 Plastificantes: 5 - 30 %
 Agentes aromatizantes: 1 - 20 %
 Edulcorantes: 1 - 20 %

Por lo tanto, se describen mezclas estables como se definen en la reivindicación 1 o en cualquiera de las reivindicaciones dependientes, que consisten en un compuesto que tiene un grupo de fórmula Y que es FTY720 en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y otro excipiente.

La presente invención se refiere al uso de acuerdo con la reivindicación 1 o cualquiera de las reivindicaciones dependientes de una mezcla binaria que consiste en un compuesto que tiene un grupo de fórmula Y como se define en la reivindicación 1 o una reivindicación dependiente de la misma y un excipiente seleccionado de: lactosa, HPMC, croscarmelosa sódica y almidón, preferiblemente una hidratada, por lo que la mezcla binaria está exenta de impurezas.

Preferiblemente, no hay humedad.

La formulación o mezcla para uso de acuerdo con la presente invención no comprende un azúcar reductor, p. ej., glucosa, gliceraldehído, lactosa, arabinosa y maltosa.

La formulación o mezcla para uso de acuerdo con la presente invención no comprende PEG, ácido esteárico,

Las composiciones utilizadas de acuerdo con la presente invención son mezclas binarias, es decir, una mezcla de un compuesto que consiste en un grupo de fórmula Y como se define en la reivindicación 1 o una cualquiera de sus reivindicaciones dependientes y un excipiente como se enumera en la reivindicación 1.

Una ventaja particular de las mezclas binarias estables descritas en esta memoria es que pueden transportarse y almacenarse antes de la formulación final, sin formar productos de degradación. Las mezclas binarias utilizadas de acuerdo con la presente invención proporcionan, por lo tanto, una opción comercialmente viable para almacenar el modulador de S1P como se describe en esta memoria en condiciones estables.

Antes de los sorprendentes hallazgos de la presente invención, la inestabilidad de los compuestos que comprenden un grupo Y no se habría podido almacenar de forma segura, sin la posibilidad de que se formaran impurezas. Con la presente invención, ahora se muestra a la persona experta qué excipientes se pueden utilizar con los moduladores de S1P para almacenamiento y, lo más importante, qué excipientes se pueden utilizar para reducir el riesgo de que las impurezas contaminen un producto farmacológico final, siendo dichas impurezas formadas por una reacción de Malliard.

Niveles de impurezas tolerados:

Las mezclas binarias para uso de acuerdo con la presente invención están libres de impurezas. Se entenderá que el nivel de impurezas toleradas se juzgará utilizando patrones farmacéuticamente aceptables.

Sin embargo, también se entiende que los patrones farmacéuticos solo pueden aplicarse a una forma de dosificación final, es decir, el producto final. La presente invención, en una realización preferida, proporciona un uso de acuerdo con la reivindicación 1 o una cualquiera de las reivindicaciones dependientes de mezclas binarias que contienen un modulador del receptor de S1P como se define en esta memoria, es decir, un compuesto que comprende un grupo de fórmula Y como se define en la reivindicación 1 o una cualquiera de sus reivindicaciones dependientes, que están exentas de impurezas. Las mezclas binarias para uso de acuerdo con la presente invención cumplen los siguientes criterios de nivel de impurezas:

- No más de 4,5% en peso de impurezas y/o no más de 2% en peso de una impureza individual.
- Preferiblemente, las impurezas están al 2% en peso o menos, sin que ninguna impureza individual supere el 0,5% en peso.

Las mediciones de "% en peso" anteriores son indicadoras de la cantidad de impurezas toleradas. La expresión "% en peso" significa el porcentaje en relación con la cantidad de la formulación completa, por ejemplo, 4% en peso significa 4 mg en un comprimido de 100 mg.

Ejemplo de tolerancias de impurezas utilizando el compuesto FTY720 como referencia

Hay tres productos de degradación calificados observados en una forma de dosificación: acetil amida, palmitato amida y estearato amida.

Se postula que el mecanismo para la formación de estos productos de degradación se debe a un ataque nucleofílico de la amina primaria de la molécula FTY720 en el carbono carbonilo del ácido acético, palmítico o esteárico.

Basándose en el estudio de calificación de toxinas, los tres productos de degradación primarios, acetil amida, palmitato amida y estearato amida se calificaron en niveles de 4,6%, 4,5% y 4,8%, respectivamente.

Con el fin de controlar adecuadamente la calidad y eficacia del producto de dosificación final, a cada uno de los productos de degradación calificado se le asignó una especificación igual o menor al 2,0% de la concentración de la etiqueta.

5 A los productos de degradación especificados se les asignó una especificación igual o inferior al 1,0% de la concentración de la etiqueta.

A los productos de degradación no especificados se les asignó una especificación igual o inferior al 0,5% de la concentración de la etiqueta de acuerdo con la política de pureza de los productos farmacéuticos de Novartis.

10 La suma de todos los productos de degradación por encima del límite de cuantificación (0,1% de concentración de la etiqueta) se fijó en un total igual o inferior al 4,5%.

FTY720 como compuesto que comprende un grupo de fórmula Y:

15 Se llevó a cabo un programa de estabilidad química utilizando mezclas binarias de FTY720 y excipientes (la sustancia farmacológica al 1% se almacenó durante 1 mes en viales cerrados a 50°C) utilizando la sustancia farmacológica FTY720.

Método general para preparar mezclas binarias:

- 20 1. Se introdujeron 10 mg de sustancia farmacológica y 1000 mg de excipiente en un vial de vidrio (= mezcla binaria).
2. Los viales cerrados se almacenaron durante 1 mes a 50°C.

25 La caracterización analítica se realizó mediante HPLC en gradiente con detección UV. Para el análisis, las muestras almacenadas se disolvieron en 40 ml de ácido clorhídrico 0,0005 N en isopropanol y se agitaron con un agitador magnético durante 30 minutos. Esta solución se centrifugó y se utilizó una parte alícuota del sobrenadante transparente como la solución de ensayo.

El límite de cuantificación (loq) del método fue del 0,1%. La desviación estándar rel. s_{rel} de las determinaciones del ensayo fue $\leq 2\%$.

Aparato	Sistema de HPLC con capacidad de gradiente, muestreador automático y detector UV
Columna	Waters Xterra™ MS C ₈
	Longitud 50 mm, diámetro interno 4,6 mm, tamaño de partícula 2,5 µm, número de pieza 186000603.

30 Condiciones cromatográficas

Fase móvil A	tampón NaClO ₄ 100 mM, pH 2,8: metanol = 93:7 (v/v)		
Fase móvil B	Acetonitrilo		
Programa de gradiente (lineal)	Tiempo [min]	Fase A [%]	Fase B [%]
	0	70	30
	1.0	70	30
	15.0	58	42
	28.0	5	95
	30.0	5	95
	30.1	70	30
	35.0	70	30
Caudal	1,5 ml/min		
Detección	Detección UV a 215 nm		
Temperatura de la columna	30°C		
Temperatura del muestreador automático	Ambiente		
Volumen de inyección	10 µl		

Tiempo de ejecución	35 min		
---------------------	--------	--	--

Las tablas siguientes proporcionan una lista de excipientes potencialmente viables, incluyendo los resultados del programa de estabilidad.

5

Ejemplo 1 Ensayo de estabilidad FTY720 con cargas seleccionadas

Excipiente	Ensayo en %	Σ impurezas en %
Lactosa anhidra	101.4	0.0
Almidón de maíz	102.2	0.0
Manitol (solo para fines de referencia)	102.3	0.0
Manitol granulado (SD 200) (solo para fines de referencia)	99.5	0.3
Avicel (solo para fines de referencia)	97.9	0.2
Ácido cítrico + Manitol (10 + 90) (solo para fines de referencia)	102.4	0.0
Hidrógeno-carbonato de sodio + Manitol (10 + 90) (solo para fines de referencia)	102.7	0.0

10

Ejemplo 2 Ensayo de estabilidad FTY720 con aglutinantes seleccionados

Excipiente	Ensayo en %	Σ impurezas en %
HPMC 3cPs	97.8	0.0
HP-Cellulose LH-22 (solo para fines de referencia)	99.8	0.4

Ejemplo 3 Ensayo de estabilidad FTY720 con desintegrantes seleccionados:

Excipiente	Ensayo en %	Σ impurezas en %
Almidón de maíz	102.2	0.0
Croscarmelosa sódica	102.4	0.0
Carboximetil almidón de sodio (Primojel) (solo para fines de referencia)	103.2	0.0
Almidón 1500 (Sta RX)	101.3	0.0

15

Ejemplo 4 Ensayo de estabilidad FTY720 con lubricantes seleccionados:

Excipiente	Ensayo en %	Σ impurezas en %
Aceite ricinoleico hidrogenado (Cutina) (solo para fines de referencia)	103.6	0.0
Estearato de Mg + Manitol (1 + +99) (solo para fines de referencia)	103.5	0.5

Ejemplo 5 Ensayo de estabilidad FTY720 con reguladores del flujo seleccionados:

Excipiente	Ensayo en %	Σ impurezas en %
Aerosil 200 (solo para fines de referencia)	101.5	0.6

20

Ejemplo 6 Ensayo de estabilidad FTY720 con formadores de la matriz seleccionados:

Excipiente	Ensayo en %	Σ impurezas en %
Hidroxipropilmetilcelulosa	97.8	0.0
Hidroxipropilcelulosa (solo para fines de referencia)	99.8	0.4
Metilcelulosa (solo para fines de referencia)	-	-
Etilcelulosa (solo para fines de referencia)	-	-
Pululano (solo para fines de referencia)	-	-
Almidón, p. ej., Pure Cote	102.2	0.0
Povidona (solo para fines de referencia)	95.4	0.5

Se pueden utilizar polímeros que tienen diferentes pesos moleculares en la misma formulación, p. ej., que tienen un peso molecular bajo y alto, es decir, se puede utilizar una mezcla de, p. ej., polímeros de tipo celulosa que tienen un PM bajo y alto para proporcionar propiedades diferentes.

5 Ejemplo 7 Ensayo de estabilidad FTY720 con plastificantes seleccionados:

Excipiente	Ensayo en %	Σ impurezas en %
PEG 400 (solo para fines de referencia)	-	-
Sebacato de dibutilo (solo para fines de referencia)	-	-
Sorbitol (solo para fines de referencia)	-	-

Ejemplo 8 Ensayo de estabilidad FTY720 con agentes aromatizantes seleccionados:

Excipiente	Ensayo en %	Σ impurezas en %
Mentol (solo para fines de referencia)	-	-
Tutti frutti (solo para fines de referencia)		

10 Ejemplo 9 Ensayo de estabilidad FTY720 con edulcorantes seleccionados:

Excipiente	Ensayo en %	Σ impurezas en %
Sucralosa (solo para fines de referencia)	-	-
Sacarina sódica (solo para fines de referencia)	-	-

15 Ejemplo 10 Excipientes no viables

A continuación, se muestra un ejemplo de un excipiente no viable. El método para preparar las mezclas binarias y la caracterización analítica son los mismos que se describieron anteriormente.

Excipiente	Ensayo en %	Σ impurezas en %
Glicerilbehenat (Compritol)	96.2	> 2

20 Ejemplo de Referencia 10: Ensayos de S1P

La afinidad de unión de los moduladores del receptor de S1P a receptores de S1P humanos individuales se puede determinar en el siguiente ensayo:

Las actividades moduladoras del receptor de S1P de los compuestos se testan en los receptores de humanos S1P₁, S1P₂, S1P₃, S1P₄ y S1P₅. La activación del receptor funcional se evalúa cuantificando la unión de GTP [γ -³⁵S] inducida por el compuesto a la proteína de membrana preparada a partir de células CHO o RH7777 transfectadas que expresan de forma estable el receptor de S1P humano apropiado. La tecnología de ensayo utilizada es SPA (ensayo basado en la proximidad de centelleo). Brevemente, compuestos disueltos en DMSO se diluyen en serie y se añaden al receptor de S1P inmovilizado con perlas de SPA (Amersham-Pharmacia) que expresa la proteína de membrana (10-20 μ g/pocillo) en presencia de Hepes 50 mM, NaCl 100 mM, MgCl₂ 10 mM, GDP 10 μ M, BSA exenta de grasa al 0,1% y GTP [γ -³⁵S] 0,2 nM (1200 Ci / mmol). Después de la incubación en placas de microtitulación de 96 pocillos a TA durante 120 min, el GTP [γ -³⁵S] no unido se separa mediante una etapa de centrifugación. La luminiscencia de perlas de SPA desencadenada por GTP [γ -³⁵S] unido a la membrana se cuantifica con un lector de placas TOPcount (Packard). Las CE₅₀ se calculan

utilizando el software estándar de ajuste de curvas. En este ensayo, los moduladores del receptor de S1P tienen preferiblemente una afinidad de unión al receptor de S1P < 50 nM.

Moduladores del receptor de S1P preferidos son, p. ej., compuestos que, además de sus propiedades de unión a S1P, también tienen propiedades de aceleración de la localización de linfocitos, p. ej., compuestos que provocan una linfopenia resultante de una redistribución, preferiblemente reversible, de linfocitos de la circulación al tejido linfático secundario, sin provocar una inmunosupresión generalizada. Las células naïf se sequestran; se estimulan las células T CD4 y CD8 y las células B de la sangre para que migren a los ganglios linfáticos (LN) y las placas de Peyer (PP).

La propiedad de localización de linfocitos se puede medir en el siguiente ensayo de agotamiento de linfocitos en sangre: Un modulador del receptor de S1P o el vehículo se administra por vía oral mediante sonda a ratas. La sangre de la cola para el control hematológico se obtiene el día -1 para dar los valores individuales de referencia, y a las 2, 6, 24, 48 y 72 horas después de la aplicación. En este ensayo, el agonista o modulador del receptor de S1P agota los linfocitos de sangre periférica, p. ej., en un 50%, cuando se administra a una dosis de, p. ej., < 20 mg/kg.

Fabricación del Producto Final:

La fabricación de productos farmacéuticos finales se puede llevar a cabo utilizando técnicas convencionales. A continuación, se describen ejemplos de técnicas de este tipo, a modo de ejemplo.

Tabletas comprimidas

Las tabletas comprimidas se ejercen a una gran presión para compactar el material. Si no se puede obtener una mezcla lo suficientemente homogénea de componentes con una simple mezcladura, los ingredientes deben granularse antes de la compresión para asegurar una distribución uniforme del compuesto activo en la tableta final. Se utilizan dos técnicas básicas para preparar polvos para granulación en una tableta: granulación en húmedo y granulación en seco.

Los polvos que se pueden mezclar bien y, por lo tanto, no requieren granulación, se pueden comprimir en una tableta mediante una técnica denominada Compresión Directa.

Comprimidos liofilizados

Estos comprimidos se pueden fabricar creando una suspensión que contenga el ingrediente activo y otros excipientes, por ejemplo, Gelatina en una cantidad, por ejemplo, de aproximadamente 3% en peso, agentes formadores de estructura, tales como manitol o sorbitol, por ejemplo y en una cantidad, por ejemplo, de aproximadamente 1,5% en peso, edulcorantes y agentes aromatizantes.

A continuación, se proporciona un ejemplo de referencia de una formulación de comprimido liofilizado:

La solución de Gelatina/Manitol se enfría a 23°C y se mezcla con la sustancia activa. El contenido de sólidos total es preferiblemente inferior al 50%. A continuación, la suspensión se enfría a 15°C para evitar la sedimentación de la suspensión antes del inicio de la liofilización.

Películas delgadas

Las mezclas binarias de la presente invención se pueden mezclar adicionalmente con excipientes adicionales para formar productos finales. Los productos finales pueden prepararse a partir de las composiciones binarias utilizando técnicas estándares tales como las siguientes:

La posible fabricación comprende procesos de colada, estirado, extrusión o recubrimiento/laminación:

La colada es un proceso de fabricación mediante el cual la mezcla de fármaco/excipiente se introduce en un molde, se deja solidificar dentro del molde y luego se expulsa o rompe para hacer la película delgada individual.

El estirado produce un rollo tirando de una mezcla de excipiente/fármaco fundida hasta que aumenta de longitud. Esto va acompañado típicamente de un adelgazamiento del material. A continuación, las unidades individuales se cortan o perforan de estos rollos y se empaquetan, p. ej., en bolsas.

La extrusión crea rollos empujando y/o estirando a través de una matriz de la forma de perfil deseada. La extrusión puede ser continua (produciendo material indefinidamente largo) o semicontinua (produciendo muchas piezas cortas). A continuación, las unidades individuales se cortan o perforan de estos rollos y se empaquetan, p. ej., en bolsas.

El recubrimiento/la laminación podría describirse como la fabricación de un laminado primero mediante recubrimiento y laminación. El rollo resultante se divide luego en rollos más pequeños. A continuación, las unidades individuales se cortan o perforan de estos rollos y se empaquetan, p. ej., en bolsas.

De acuerdo con la invención, las formas de dosificación finales obtenidas de acuerdo con la presente invención son útiles para:

- a) tratamiento y prevención del rechazo de trasplantes de órganos o tejidos, por ejemplo para el tratamiento de los receptores de trasplantes de corazón, pulmón, corazón-pulmón combinado, hígado, riñón, páncreas, piel o córnea, y la prevención de la enfermedad de injerto contra huésped, tal como la que a veces se produce después de un trasplante de médula ósea; particularmente en el tratamiento del rechazo agudo o crónico de aloinjertos y xenoinjertos o en el trasplante de células productoras de insulina, p. ej., células de islotes pancreáticos;
- b) tratamiento y prevención de enfermedades autoinmunes o de afecciones inflamatorias, p. ej., esclerosis múltiple, artritis (por ejemplo artritis reumatoide), enfermedad inflamatoria del intestino, hepatitis, etc. ;
- c) tratamiento y prevención de miocarditis viral y enfermedades virales provocadas por micocarditis viral, incluyendo la hepatitis y el SIDA.
- d) tratamiento y prevención del cáncer, p. ej., tumores sólidos, carcinoma, p. ej., para prevenir la diseminación metastásica de tumores o para prevenir o inhibir el crecimiento de micrometástasis.

Por «tumores sólidos» se entienden tumores y/o metástasis (donde sea que se localicen) distintos del cáncer linfático, p. ej. tumores cerebrales y otros tumores del sistema nervioso central (p. ej., tumores de las meninges, cerebro, médula espinal, nervios craneales y otras partes del sistema nervioso central, p. ej., glioblastomas o blastomas de médula); cáncer de cabeza y/o cuello; tumores de mama; tumores del sistema circulatorio (p. ej., corazón, mediastino y pleura, y otros órganos intratorácicos, tumores vasculares y tejido vascular asociado a tumores); tumores del sistema excretor (p. ej., riñón, pelvis renal, uréter, vejiga, otros órganos urinarios y los no especificados); tumores del tracto gastrointestinal (p. ej., esófago, estómago, intestino delgado, colon, colorrectal, unión rectosigmoidea, recto, ano y canal anal), tumores que implican al hígado y los conductos biliares intrahepáticos, vesícula biliar, otras partes del tracto biliar y otras partes no especificadas, páncreas, otros órganos y órganos digestivos); cavidad oral (labio, lengua, encía, base de la boca, paladar y otras partes de la boca, glándula parótida y otras partes de las glándulas salivales, amígdalas, orofaringe, nasofaringe, seno piriforme, hipofaringe y otros sitios en el labio, cavidad oral y faringe); tumores del sistema reproductor (p. ej., vulva, vagina, cuello uterino, cuerpo del útero, útero, ovario y otros sitios asociados con los órganos genitales femeninos, placenta, pene, próstata, testículos y otros sitios asociados con los órganos genitales masculinos); tumores del tracto respiratorio (p. ej., cavidad nasal y oído medio, senos accesorios, laringe, tráquea, bronquios y pulmón, p. ej., cáncer de pulmón de células pequeñas o cáncer de pulmón de células no pequeñas); tumores del sistema esquelético (p. ej., cartílago óseo y articular de las extremidades, cartílago articular óseo y otros sitios); tumores de piel (p. ej., melanoma maligno de piel, cáncer de piel no melanoma, carcinoma de piel de células basales, carcinoma de piel de células escamosas, mesotelioma, sarcoma de Kaposi); y tumores que implican a otros tejidos, incluidos los nervios periféricos y el sistema nervioso autónomo, tejido conjuntivo y blando, retroperitoneo y peritoneo, ojo y anexos, tiroides, glándula suprarrenal y otras glándulas endocrinas y estructuras relacionadas, neoplasia maligna secundaria y no especificada de ganglios linfáticos, neoplasia maligna secundaria de los sistemas respiratorio y digestivo y neoplasias malignas secundarias de otros sitios. En los casos en los que en lo que antecede y posteriormente se mencione un tumor, una enfermedad tumoral, un carcinoma o un cáncer, también están implícitas metástasis en el órgano o tejido original y/o en cualquier otra ubicación, alternativamente o además, cualquiera que sea la ubicación del tumor y/o la metástasis.

REIVINDICACIONES

1. El uso de una mezcla binaria, que consiste en:
- 5 (i) 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol (FTY720) en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y
- (ii) un excipiente seleccionado del grupo que consiste en:
- lactosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), croscarmelosa sódica y almidón
- 10 en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento del rechazo de trasplante de órganos o tejidos, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedades autoinmunes, afecciones inflamatorias, miocarditis viral y enfermedades virales provocadas por miocarditis viral o cánceres, en que la mezcla binaria está libre de impurezas.
2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la mezcla binaria consiste en 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol (FTY720) en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y en lactosa.
- 15 3. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la mezcla binaria consiste en 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol (FTY720) en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y en HPMC.
4. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la mezcla binaria consiste en 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol (FTY720) en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y en croscarmelosa sódica.
- 20 5. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la mezcla binaria consiste en 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol (FTY720) en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y en almidón.