

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 024 636**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/397 (2006.01)

A61K 47/40 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.09.2018** **PCT/IB2018/057425**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.04.2019** **WO19064185**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.09.2018** **E 18786409 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2025** **EP 3687498**

54 Título: **Formulación parenteral que comprende siponimod**

30 Prioridad:

27.09.2017 IN 201711034371

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.06.2025

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.00%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**KUMAR, RAJESH;
KUMAR, MANDALA RAYABANDLA SUNIL y
TIEMESSEN, HENRICUS LAMBERTUS
GERARDUS MARIA**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 3 024 636 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

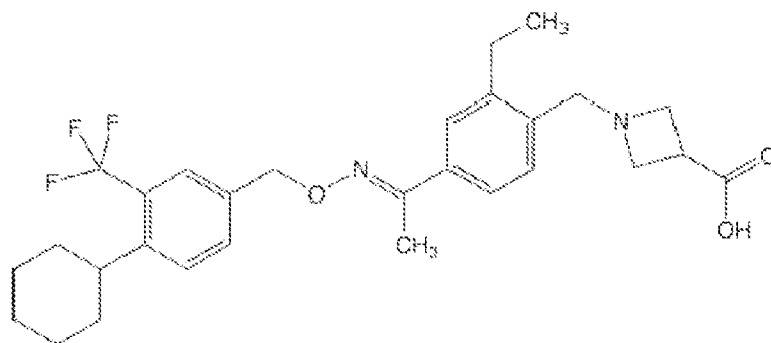
Formulación parenteral que comprende siponimod

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica de siponimod que puede administrarse por vía parenteral. En particular, la presente invención se refiere a una formulación parenteral que comprende siponimod y a un método para preparar dicha solución, así como a la formulación para su uso como medicamento, cada uno de ellos como se define en una cualquiera de las reivindicaciones.

10 Antecedentes de la invención

El nombre IUPAC del siponimod es ácido 1-{4-[(1E)-N-[[4-ciclohexil-3-(trifluorometil)bencil]oxi]etanimidol]-2-etilbencil}-3-azetidincarboxílico y el compuesto se representa mediante la estructura química según la Fórmula (I):



Fórmula (I)

El siponimod (también denominado BAF312) es un modulador selectivo del receptor de esfingosina-1-fosfato que se utiliza en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, tales como la esclerosis múltiple (EM), en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

El documento WO 2004/103306 A2 se refiere a compuestos inmunosupresores y a procesos para su producción. Entre otras cosas, se describe una vía de síntesis para el siponimod. Además, dicho documento menciona que el siponimod puede administrarse generalmente por cualquier vía de administración convencional, tal como por vía enteral, parenteral, tópica y en forma nasal o de supositorio. Sin embargo, dicho documento no describe ninguna forma farmacéutica específica.

Las formas farmacéuticas orales de siponimod se conocen en la técnica. Los comprimidos que contienen siponimod, por ejemplo, se describen en los documentos WO 2012/093161 A1 y WO 2015/155711 A1. Además, el documento WO 2007/021666 A2 se refiere a los líquidos orales de los agonistas del receptor S1P.

A. Gentile et al., Journal of Neuroinflammation, vol. 13, n.º 1, 26 de agosto de 2016, divulga formulaciones parenterales que comprenden siponimod y Solutol/Kolliphor HS15.

Teniendo en cuenta la diversidad de indicaciones del siponimod, se necesitan más formas de administración del principio farmacéutico activo.

En vista de esto, el solicitante llevó a cabo experimentos internos con respecto a una composición liofilizada que se reconstituye y opcionalmente se diluye aún más, p. ej., con solución salina o solución de glucosa (= dextrosa) al 5 % para proporcionar soluciones para perfusión. Para este propósito, se ensayaron formulaciones que contienen un liofilizado que comprende siponimod y excipientes de calidad parenteral tales como crioprotectores comunes. Resultó que la trehalosa estabilizaba el liofilizado mejor que la sacarosa/lactosa y el manitol. No obstante, la formulación liofilizada tenía una vida útil de aproximadamente 12 meses cuando se almacenaba en condiciones normales de congelación, es decir, en un congelador a una temperatura de -15 ° a -20 °C. Debido a esta limitación de estabilidad, se consideró que la formulación liofilizada correspondiente no era lo suficientemente adecuada para estudios clínicos a largo plazo. Sin embargo, en vista de las indicaciones médicas mencionadas anteriormente del siponimod, eran esenciales tanto los estudios a largo plazo como las administraciones.

Por lo tanto, sigue siendo necesario disponer de formulaciones/formas farmacéuticas estables de siponimod que no se administren por vía oral. En particular, sigue siendo necesaria una formulación parenteral que tenga las propiedades requeridas adecuadas para un estudio clínico a largo plazo, tal como la estabilidad de almacenamiento.

Por lo tanto, el objeto de la presente invención era superar los inconvenientes mencionados. Así pues, el objeto de la presente invención era proporcionar otras formas farmacéuticas que comprendan siponimod que no se administren por vía oral. Además, el objeto era proporcionar otras formas farmacéuticas que comprendan siponimod que sean adecuadas para estudios clínicos a largo plazo, así como para la administración a largo plazo. En vista de ello, deben proporcionarse formas farmacéuticas, en particular formas farmacéuticas estables que comprendan siponimod.

Además, el objeto de la presente invención era proporcionar una composición de siponimod que fuera adecuada para la administración parenteral, en donde el principio activo estuviera bastante concentrado pero fuera estable en forma líquida.

Sumario de la invención

Los problemas anteriores se superan en vista de la materia objeto de la presente invención. La presente invención proporciona una formulación parenteral que comprende (A) siponimod, (B) ciclodextrina, (C) agente tampón y (D) disolvente y, opcionalmente, (E) un agente de tonicidad. Esta formulación parenteral puede estar en forma líquida y, por lo tanto, ser adecuada para la administración intravenosa (también denominada administración i.v.), tal como inyecciones o perfusiones.

Además, la presente invención proporciona un método para preparar la presente formulación parenteral que comprende las etapas de:

(i) proporcionar (A) siponimod, (B) ciclodextrina, (C) agente tampón y (D) disolvente, opcionalmente (E) un agente de tonicidad y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables,

(ii) mezclar los componentes de las etapas (i) para formar una solución

(iii) filtrar la solución de la etapa (ii).

Descripción detallada de la invención

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones de esta memoria descriptiva, los términos "comprende" y "contiene", y variaciones de estos, significan "que incluye, pero sin limitación" y no tienen por objeto excluir (y no excluyen) otros restos, aditivos, componentes, elementos integrantes ni etapas.

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

Ha de entenderse que las características, elementos integrantes, rasgos, compuestos, restos químicos o grupos que se describen junto con un aspecto, realización o ejemplo particulares de la invención pueden aplicarse a cualquier otro aspecto, realización o ejemplo descritos en el presente documento, a menos que sea incompatible con ellos. Todas las características divulgadas en esta memoria descriptiva (incluidas las reivindicaciones adjuntas, el resumen y los dibujos) y/o todas las etapas de cualquier método o proceso divulgado pueden combinarse en cualquier combinación, excepto combinaciones en las que al menos algunas de tales características y/o etapas sean mutuamente excluyentes. La invención no se limita a los detalles de ninguna de las realizaciones anteriores. La invención se extiende a cualquier característica novedosa o cualquier combinación novedosa de las características divulgadas en esta memoria descriptiva (incluidas las reivindicaciones adjuntas, el resumen y los dibujos), o cualquier etapa novedosa o cualquier combinación novedosa de las etapas de cualquier método o proceso divulgado.

A efectos de referencia, el término "tratamiento" incluye: (1) prevenir o retrasar la aparición de síntomas clínicos del estado, trastorno o afección que se desarrolla en un animal, particularmente un mamífero y especialmente un ser humano, que puede estar afectado por el estado, trastorno o afección, o predispuesto al mismo, pero que aún no experimenta o muestra síntomas clínicos o subclínicos del estado, trastorno o afección; (2) inhibir el estado, trastorno o afección (por ejemplo, detener, reducir o retrasar el desarrollo de la enfermedad, o una recaída de la misma en caso de tratamiento de mantenimiento, de al menos un síntoma clínico o subclínico de la misma); y/o (3) aliviar la afección (es decir, provocar la regresión del estado, trastorno o afección o al menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos). El beneficio para un paciente al que ha de tratarse es estadísticamente significativo o al

menos perceptible para el paciente o para el médico. Sin embargo, se apreciará que cuando se administra un medicamento a un paciente para tratar una enfermedad, el resultado puede no ser siempre un tratamiento eficaz.

5 En general, una formulación parenteral puede considerarse como una formulación que se administra sin pasar por el tracto gastrointestinal. Se hace referencia a la Farmacopea Europea, 8.0, sección "Parenteralia". En una realización preferida, la formulación de la presente invención se administra por perfusión o inyección. En particular, la formulación de la presente invención se administra por vía intravenosa.

10 En una realización preferida, la formulación parenteral de la presente invención está presente en forma líquida. Preferiblemente, la formulación parenteral de la presente invención es una solución. Las suspensiones son menos preferibles.

15 En una realización preferida, la formulación parenteral de la presente invención puede estar en forma de concentrado.

Dentro de esta solicitud, un "concentrado" se refiere a una formulación parenteral que preferiblemente no se administra directamente a un paciente, sino que se diluye antes de la administración. Por ejemplo, el concentrado puede diluirse con un líquido adecuado, p. ej. con soluciones de glucosa al 5 % o solución salina, para obtener una formulación lista para su uso, que p. ej. puede administrarse en forma de perfusión o inyección. Alternativamente (pero menos preferible), el concentrado puede utilizarse para su administración directa. En general, en la técnica, los concentrados también se denominan "Parenteralia diluenda".

25 En una realización alternativa preferida, la formulación parenteral puede ser una formulación "lista para usar". La expresión "listo para usar" en el contexto de la presente invención normalmente significa que no es necesaria ninguna etapa de preparación adicional antes de administrar la formulación parenteral al paciente, por ejemplo, inyectando la formulación. Además, no es necesario añadir más aditivos o disolventes, tales como agua, para inyección antes de la administración de la formulación parenteral.

30 En una realización alternativa, la formulación parenteral puede someterse a un procesamiento adicional para obtener la forma farmacéutica deseada, tal como una perfusión. Para preparar una perfusión, la solución parenteral puede combinarse con otros aditivos y disolventes, en particular agua para inyección. Tal solución para perfusión puede administrarse posteriormente a un paciente mediante un gotero.

35 En general, se espera que las formulaciones farmacéuticas tengan cierta estabilidad. En una realización preferida, la formulación de la presente invención es una formulación parenteral estable. Más preferiblemente, la formulación de la presente invención tiene una vida útil de al menos 15 meses, y más preferiblemente de al menos 20 meses, más concretamente de al menos 24 meses, cuando se almacena a una temperatura de entre 2 y 8 °C.

40 La formulación parenteral según la presente invención comprende los compuestos (A) a (D). El compuesto (A) comprendido en la formulación de la presente invención es el principio farmacéutico activo siponimod.

45 En el contexto de la presente invención, el término "siponimod" se refiere al ácido 1-{4-[(1E)-N-[[4-ciclohexil-3-(trifluorometil)bencil]oxi]etanimidoil}-2-etilbencil}-3-azetidincarboxílico de acuerdo con la Fórmula (I) anterior. Además, el término "siponimod", como se utiliza en la presente solicitud, puede referirse al siponimod en forma libre, así como a sus sales, cocrisales y/o mezclas de los mismos, farmacéuticamente aceptables.

En una realización preferible, el siponimod se añade a la formulación en forma de un producto de adición de ácido, tal como una sal o un cocrystal.

50 Las sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse, p. ej., mediante la reacción del siponimod con un ácido. Entre los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de siponimod se incluyen sales con ácidos inorgánicos, tales como clorhidrato, bromhidrato y sulfato, así como sales con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido maleico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido málico, así como sales con ácido sulfónico, tales como ácido metanosulfónico o ácido bencenosulfónico o, cuando sea apropiado, sales con metales, tales como sodio, potasio, calcio y aluminio, sales con aminas, tales como trimetilamina, 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.

60 En una realización preferida, el siponimod se añade a la formulación en forma de producto de adición de ácido con ácido fumárico.

En una realización más preferida, el siponimod se añade a la formulación en forma de cocrystal.

En general, un cocrystal puede denominarse material cristalino compuesto por dos o más moléculas diferentes en la misma red, en donde estas dos o más moléculas son no volátiles. Los cocrystal pueden distinguirse preferiblemente de las sales porque, a diferencia de las sales, sus componentes están en un estado neutro e interactúan de forma no iónica.

5

En una realización preferida particular, el siponimod (A) se añade a la formulación como un cocrystal de siponimod con ácido fumárico, en lo sucesivo también denominado cocrystal de ácido (1-{4-[(1E)-N-{[4-ciclohexil-3-(trifluorometil)bencil]oxi}etanimidol]-2-etilbencil}-3-azetidincarboxílico-ácido fumárico. La proporción de ácido fumárico y ácido 1-{4-[(1E)-N-{[4-ciclohexil-3-(trifluorometil)bencil]oxi}etanimidol]-2-etilbencil}-3-azetidincarboxílico puede estar, p. ej., en el intervalo de 0,3 a 0,7, y ser preferiblemente de aproximadamente 0,5. El nombre IUPAC del cocrystal preferido de siponimod con ácido fumárico de la presente invención es ácido (2E)-but-2-endioico—ácido 1-{4-[(1E)-N-{[4-ciclohexil-3 (trifluorometil)fenil]metoxi}etanimidol]-2-etilfenil}metil}azetidind-3-carboxílico (1/2).

10

En una realización aún más preferible, el siponimod se utiliza como cocrystal de ácido 1-{4-[(1E)-N-{[4-ciclohexil-3-(trifluorometil)bencil]oxi}etanimidol]-2-etilbencil}-3-azetidincarboxílico-ácido fumárico en forma de cocrystal polimórfico A que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos a 6,9, 10,1, 10,6, 12,1, 17,5, 18,1 y 20,7 ° (2 θ).

15

En una realización alternativa preferible de la presente invención, el siponimod se utiliza en forma libre. A menos que se mencione lo contrario en la presente solicitud, las cantidades o el % en peso de siponimod se basan en la cantidad de siponimod en forma libre. Es decir, si el siponimod está presente en forma de sal, la cantidad de la forma libre debe calcularse en consecuencia. Por ejemplo, si el siponimod está presente en forma de su sal HCl en una cantidad de 1,00 g, esta cantidad corresponde a aproximadamente 0,93 de siponimod libre.

20

En otra realización de la invención divulgada en este documento solo con fines de referencia, la formulación parenteral de la presente invención puede comprender otros API, preferiblemente API adecuados para potenciar el efecto de la formulación parenteral. Otros API pueden comprender otros fármacos, p. ej. inmunosupresor(es), esteroide(s), tales como prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, hidrocortisona y similares, o agente(s) antiinflamatorio(s) no esteroideo(s). La dosificación de un tratamiento combinado puede depender de la eficacia y el lugar de acción de cada agente activo, así como de los efectos sinérgicos entre los agentes utilizados para la terapia combinada.

25

La formulación parenteral de la presente invención contiene preferiblemente siponimod en una concentración de 0,05 a 3,5 mg/ml, preferiblemente de 0,1 a 2,0 mg/ml, más preferiblemente de 0,015 a 1,5 mg/ml. En una realización particularmente preferida, la formulación parenteral que está presente en forma de concentrado puede contener siponimod en concentraciones de 0,25 mg/ml, 0,5 mg/ml o 1,0 mg/ml, especialmente 1 mg/ml.

35

En lo que respecta a la concentración de siponimod descrita anteriormente, esto se aplica a una formulación parenteral que está presente como concentrado, es decir, en una forma no diluida. Es evidente que la concentración disminuye si el concentrado se diluye más, por ejemplo, para formar una solución para perfusión.

40

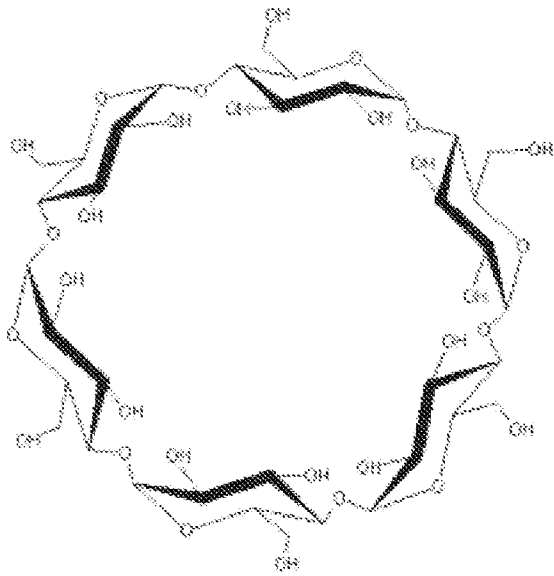
Además, la formulación parenteral según la presente invención comprende (B) ciclodextrina.

En la presente solicitud, el término "ciclodextrina" se refiere a oligosacáridos cíclicos no reductores y mezclas de los mismos. Preferiblemente, dichos sacáridos cíclicos comprenden seis, siete, ocho o nueve unidades de glucosa, unidas por enlaces interglucosídicos alfa-1,4.

45

Una molécula en forma de anillo compuesta por seis unidades de glucosa y unidas por enlaces alfa-1,4 puede denominarse α -ciclodextrina, que se representa mediante la Fórmula (II):

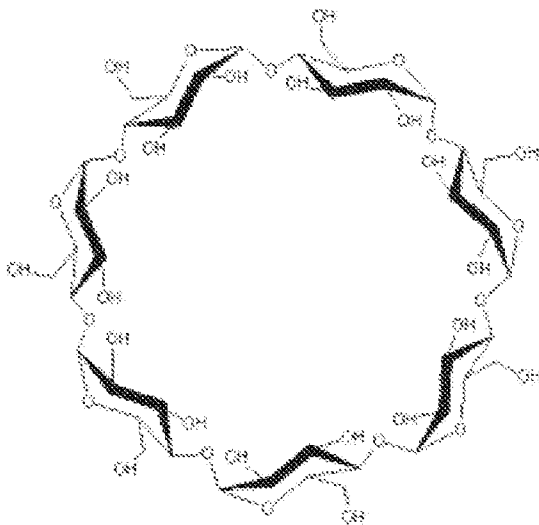
50



Fórmula (II)

Una molécula en forma de anillo compuesta por siete unidades de glucosa y unidas por enlaces alfa-1,4 puede denominarse β -ciclodextrina, que se representa mediante la Fórmula (III):

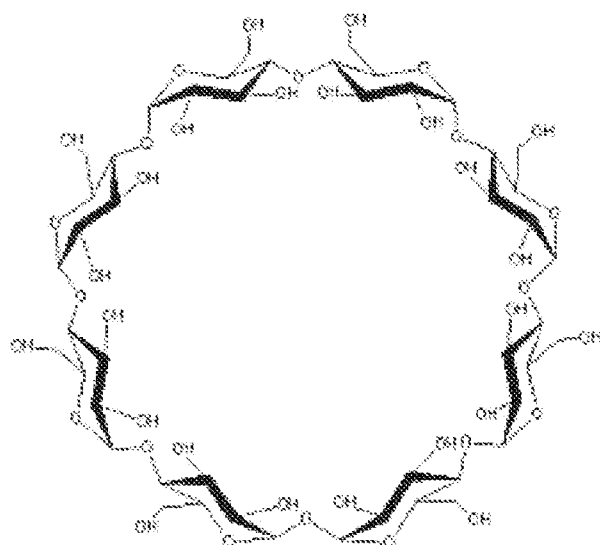
5



Fórmula (III)

Una molécula en forma de anillo compuesta por ocho unidades de glucosa y unidas por enlaces alfa-1,4 puede denominarse γ -ciclodextrina, que se representa mediante la Fórmula (IV):

10



Fórmula (IV)

La ciclodextrina puede añadirse a la formulación en forma de ciclodextrina hidrato, por ejemplo, α -ciclodextrina y γ -ciclodextrina.

La ciclodextrina puede ser una ciclodextrina natural o una ciclodextrina modificada químicamente.

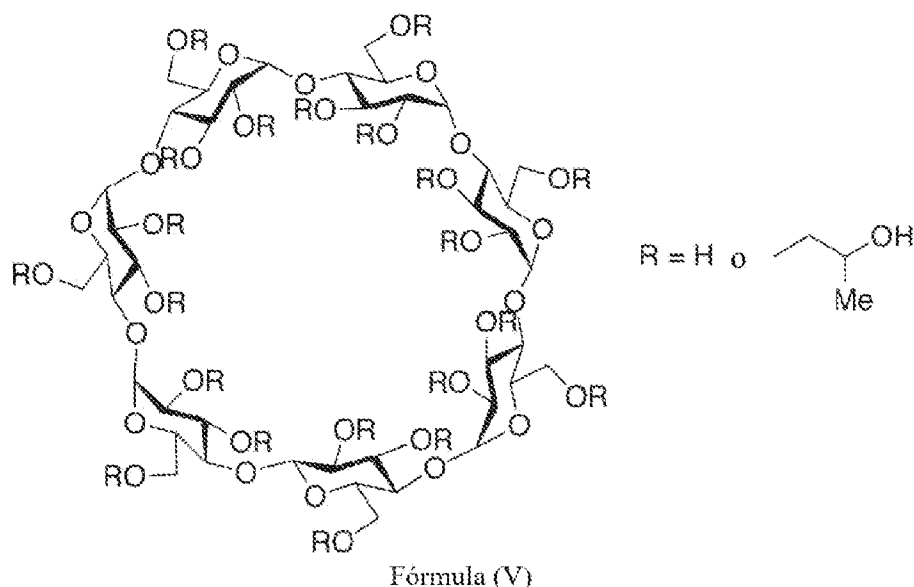
En una realización preferida, la ciclodextrina de la presente invención puede estar (parcialmente) sustituida. La sustitución puede lograrse con grupos acetilo, grupos alcoxi tales como carboximetilo, grupos heteroarómicos o aromáticos, tales como bencilo, grupos heteroalquilo o alquilo, preferiblemente grupos alquilo Ci-Cs tales como metilo, etilo, propilo, butilo y pentilo, o con grupos hidroxialquilo, tales como hidroxietilo e hidroxipropilo. Preferiblemente, las ciclodextrinas pueden estar (parcialmente) sustituidas con grupos hidroxipropilo.

Son ejemplos de ciclodextrinas α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina (HPBCD), β -ciclodextrina metilada aleatoriamente, sulfobutíler- β -ciclodextrina (SBEB CD), γ -ciclodextrina y 2-hidroxipropil- γ -ciclodextrina (HPGCD). Se prefieren α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina (HPBCD) y γ -ciclodextrina.

El término " γ -ciclodextrina" se refiere preferiblemente a una "forma no sustituida" (como se muestra en la Fórmula (IV) anterior). Esto significa que la γ -ciclodextrina preferiblemente no está modificada químicamente, es decir, ni alquilada ni hidroxilada.

En una realización preferida de la invención, la presente formulación parenteral comprende β -ciclodextrina como compuesto (B). Más preferiblemente, la β -ciclodextrina puede modificarse químicamente, especialmente alquilarse o hidroxil-alquilarse. Son ejemplos de β -ciclodextrinas modificadas adecuadas dimetil β -ciclodextrina, hidroxipropil β -ciclodextrina, hidroxietil β -ciclodextrina, dihidroxipropil β -ciclodextrina y mezclas de los mismos.

En una realización aún más preferida, la β -ciclodextrina hidroxipropilada puede utilizarse como compuesto (B) de la presente formulación parenteral, en donde la β -ciclodextrina hidroxipropilada está representada por la siguiente Fórmula (V):



El grado promedio de sustitución de la β -ciclodextrina hidroxipropilada varía preferiblemente de 2 a 7,0, más preferiblemente de 3 a 6,5, y aún más preferiblemente de 4 a 6. En una realización particularmente preferida, el grado medio de sustitución de la hidroxipropil- β -ciclodextrina es de aproximadamente 4,5. En una realización alternativa particularmente preferida, el grado medio de sustitución de la hidroxipropil- β -ciclodextrina es de aproximadamente 5,6. El grado promedio de sustitución se entiende como el número de sustituyentes por anillo de ciclodextrina. Especialmente, un grado promedio de sustitución de 4 a 6 conduce a una estabilización superior de la formulación parenteral.

En una realización preferida de la invención, la ciclodextrina tiene una solubilidad en agua a 25 °C de 15 a 1000 mg/ml, preferiblemente de 50 a 800 mg/ml y más preferiblemente de 100 a 650 mg/ml. La solubilidad en agua puede determinarse según el método de elución en columna de la Directiva sobre sustancias peligrosas (67/548/CEE), anexo V, capítulo A6.

La formulación parenteral de la presente invención contiene preferiblemente ciclodextrina (B) en una concentración de 50 a 300 mg/ml, preferiblemente de 65 a 200 mg/ml, más preferiblemente de 80 a 150 mg/ml. En una realización particularmente preferida, la formulación parenteral puede contener ciclodextrina en una concentración de aproximadamente 100 mg/ml.

La formulación parenteral de la presente invención contiene preferiblemente ciclodextrina (B) en una cantidad del 5 al 30 % en peso, preferiblemente del 6,5 al 20 % en peso, más preferiblemente del 8,0 al 15,0 % en peso. En una realización particularmente preferida, la formulación parenteral puede contener ciclodextrina en una cantidad de aproximadamente el 10 % en peso.

La ciclodextrina presente en concentraciones demasiado altas puede disolver material de forma indeseable, por ejemplo, los plastificantes presentes en los materiales (p. ej. bolsa, jeringa, tubo, filtro en línea) cuando se administra una perfusión. Además, las concentraciones demasiado bajas de ciclodextrina pueden no proporcionar una estabilización suficiente de la formulación parenteral.

En lo que respecta a la concentración/cantidad de ciclodextrina, se aplica lo mismo que se ha descrito anteriormente en relación con la concentración de siponimod, es decir, las concentraciones/cantidades anteriores se aplican a una formulación parenteral que está presente como concentrado, es decir, en una forma no diluida.

Además, la formulación parenteral según la presente invención comprende (C) agente tampón.

Un agente tampón es preferiblemente una sustancia no tóxica, inerte y fisiológicamente inofensiva. El agente tampón se añade a una formulación líquida para ajustar y/o estabilizar su valor de pH. El valor de pH del agente tampón se obtiene tras su disolución en agua desmineralizada. En una realización preferida, el agente tampón en una cantidad de 5 mM (0,61 mg/ml) da lugar a una solución tamponada que tiene un valor de pH de 7 a 9,5, preferiblemente de 7,2 a 9,3, más preferiblemente de 7,5 a 9,0, en particular aproximadamente 8,0.

Son ejemplos de agentes tampón histidina, glicina, arginina, haluros de amonio, tales como cloruro de amonio, trietanolamina (también denominada tris(2-hidroxietil)amina), 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol (también

denominado tris(hidroximetil)aminometano o trometamol). Se prefieren trietanolamina y 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol. El más preferido es 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol.

5 La formulación parenteral contiene preferiblemente agente tampón (C) en una concentración de 0,2 a 2 mg/ml, preferiblemente de 0,3 a 1,5 mg/ml, más preferiblemente de 0,4 a 1,0 mg/ml, en particular de 0,5 a 0,8 mg/l. En una realización más preferida, la formulación parenteral puede contener 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol como agente tampón en una concentración de 0,2 a 2 mg/ml, en particular aproximadamente 0,6 mg/ml.

10 La formulación parenteral contiene preferiblemente agente tampón (C) en una cantidad del 0,02 al 0,2 % en peso, preferiblemente del 0,03 al 0,15 % en peso mg/ml, más preferiblemente del 0,04 al 0,1 % en peso, en particular del 0,05 al 0,08 % en peso. En una realización más preferida, la formulación parenteral puede contener 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol como agente tampón en una cantidad del 0,02 al 0,2 % en peso, en particular aproximadamente el 0,06 % en peso.

15 En lo que respecta a la concentración del agente tampón, se aplica lo mismo que se ha descrito anteriormente en relación con las concentraciones de los demás componentes de la formulación.

Además, la formulación parenteral según la presente invención comprende (D) disolvente. Como se ha descrito anteriormente, la formulación parenteral puede estar en forma líquida y, por lo tanto, ser adecuada para la administración intravenosa, tal como inyecciones o perfusiones.

20 En general, puede utilizarse como disolvente (D) cualquier disolvente farmacéuticamente aceptable. En una realización preferida, el disolvente es agua, en particular agua para inyección, especialmente agua para inyección como se define en la Farmacopea Europea 8.0, 2014. Más concretamente, en el agua para inyección el número de gérmenes aerobios formadores de colonias no es preferiblemente superior a 10 microorganismos por 100 ml, determinado por filtración por membrana mediante el uso de medio de agar B y al menos 200 ml de agua a ensayar. Además, la conductividad del agua para inyección es como máximo de $1,1 \mu\text{S} \cdot \text{cm}^{-1}$ a 20°C y la cantidad total de carbono orgánico es como máximo de $0,5 \text{ mg/l}$.

30 Además, la formulación parenteral según la presente invención puede comprender (E) un agente de tonicidad.

En general, la "tonicidad" puede considerarse como la concentración relativa de solutos disueltos en una solución que determinan la dirección y el grado de difusión.

35 Se considera que dos soluciones son isotónicas cuando su concentración osmolar efectiva es la misma que la de otra solución. En biología, las soluciones a ambos lados de la membrana celular son isotónicas si la concentración de solutos fuera de la célula es igual a la concentración de solutos dentro de la célula. En este caso, la célula no se hincha ni se encoge porque no hay un gradiente de concentración que induzca la difusión de grandes cantidades de agua a través de la membrana celular.

40 En la presente solicitud, un agente de tonicidad (a veces también denominado agente de isotonicidad o agente de ajuste de tonicidad) puede referirse a un compuesto que se añade a una formulación, tal como una solución, para formar una solución que muestre la misma concentración osmolar efectiva que una solución de referencia. Además, en la presente solicitud, la solución de referencia es un fluido corporal, en particular la sangre. Esto significa que un agente de tonicidad es un compuesto que se utiliza para ajustar una solución para que sea isotónica con un fluido corporal, en particular la sangre, de modo que ambas soluciones presenten la misma presión osmótica.

Un agente de tonicidad es preferiblemente un compuesto inerte y no presenta ninguna actividad farmacológica.

50 Son ejemplos de agentes de tonicidad dextrosa monohidrato, dextrosa anhidra, glicerina, manitol, trehalosa dihidrato, cloruro de potasio y cloruro de sodio. Se prefieren cloruro de sodio, trehalosa dihidrato y manitol. Los más preferidos son trehalosa dihidrato y manitol, en particular manitol.

55 La formulación parenteral contiene preferiblemente un agente de tonicidad (E) en una concentración de 5 a 200 mg/ml, preferiblemente de 10 a 100 mg/ml, más preferiblemente de 20 a 80 mg/ml. En una realización más preferida, la formulación parenteral puede contener trehalosa dihidrato como agente de tonicidad, por ejemplo en una concentración de 20 a 100 mg/ml, en particular 60 mg/ml. En una realización particularmente preferida, la formulación parenteral puede contener manitol como agente de tonicidad, por ejemplo en una concentración de 10 a 100 mg/ml, en particular 30 mg/ml.

60 La formulación parenteral contiene preferiblemente agente de tonicidad (E) en una cantidad del 0,5 al 20,0 % en peso, preferiblemente del 1,0 al 10,0 % en peso, más preferiblemente del 2,0 al 8,0 % en peso. En una realización más preferida, la formulación parenteral puede contener trehalosa dihidrato como agente de tonicidad, por ejemplo en una cantidad del 2,0 al 10,0 % en peso, en particular del 6,0 % en peso. En una realización particularmente

preferida, la formulación parenteral puede contener manitol como agente de tonicidad, por ejemplo en una cantidad del 1,0 al 10,0 % en peso, en particular del 3 % en peso.

En lo que respecta a la concentración del agente de tonicidad, se aplica lo mismo que se ha descrito anteriormente en relación con la concentración de siponimod y/o ciclodextrina, es decir, las concentraciones/cantidades anteriores se aplican a una formulación parenteral que está presente como concentrado, es decir, en una forma no diluida.

En general, todas las realizaciones de la presente invención definidas anteriormente pueden combinarse entre sí. En una realización preferida de la invención, la formulación parenteral, preferiblemente en forma de concentrado, comprende por tanto

1. (A) siponimod en una concentración de 0,05 a 3,5 mg/ml, preferiblemente de 0,1 a 2,0 mg/ml, más preferiblemente de 0,015 a 1,5 mg/ml, en particular de 1,0 mg/ml,
2. (B) hidroxipropil- β -ciclodextrina en una concentración de 50 a 300 mg/ml, preferiblemente de 65 a 200 mg/ml, más preferiblemente de 80 a 150 mg/ml, en particular de aproximadamente 100 mg/ml,
3. (C) 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol en una concentración de 0,2 a 2,0 mg/ml, preferiblemente de 0,3 a 1,5 mg/ml, más preferiblemente de 0,4 a 1,0 mg/ml, más preferiblemente de 0,5 a 0,8 mg/ml, en particular de aproximadamente 0,60 mg/ml,
4. (D) agua; y opcionalmente
5. (E) manitol en una concentración de 5 a 200 mg/ml, preferiblemente de 10 a 100 mg/ml, más preferiblemente de 20 a 80 mg/ml, en particular de 30 mg/ml,

La presente formulación parenteral puede contener además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Son ejemplos de excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s) sustancias reguladoras del pH, agentes quelantes, agentes solubilizantes, espesantes, agentes humectantes y antioxidantes.

Las sustancias reguladoras del pH son sustancias adecuadas para ajustar el valor del pH de una formulación a un valor deseado. Hay dos clases de sustancias reguladoras del pH: las que aumentan el valor del pH de una formulación y las que lo disminuyen. Las sustancias reguladoras del pH que aumentan el valor del pH de una formulación pueden ser, por ejemplo, sustancias alcalinas, tales como el NaOH. Las sustancias reguladoras del pH que disminuyen el valor del pH de una formulación pueden ser, por ejemplo, sustancias ácidas, tales como el HCl.

Los agentes solubilizantes son agentes que ayudan a aumentar la solubilidad del principio farmacéutico activo para que se disuelva más fácilmente en el medio deseado (líquido). Los agentes solubilizantes pueden clasificarse a grandes rasgos en tensioactivos y codisolventes. Los tensioactivos aumentan la solubilidad de las sustancias farmacológicas al presentar una lipofilia, mientras que los codisolventes se definen como un disolvente que, junto con otro disolvente (p. ej. agua), puede disolver un soluto. Preferiblemente, el tensioactivo se selecciona de monooleato de polioxietilensorbitán (Tween 80), sorbitán monooleato de polioxietilensorbitán monolaurato (Tween 20), lecitina Cremophor EL, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno (Pluronic) y mezclas de los mismos. Preferiblemente, el codisolvente se selecciona de propilenglicol, glicerina, etanol, polietilenglicol (300 y 400), sorbitol, dimetilacetamida y mezclas de los mismos.

Preferiblemente, el agente solubilizante está presente en la formulación parenteral a una concentración de 0,1 a 5 mg/ml.

Los antioxidantes se utilizan para prevenir/minimizar la reacción de oxidación del API o los excipientes durante la vida útil del producto, mientras que los agentes antimicrobianos se utilizan para prevenir el crecimiento de microorganismos en el producto API. Los antioxidantes típicos se seleccionan de ácido ascórbico, acetilcisteína, sales de ácido sulfuroso (bisulfito, metabisulfito), monotioglicerol, ácido cítrico o mezclas de los mismos.

Preferiblemente, la concentración de antioxidante en la composición inyectable está en el intervalo de 0,1 a 5,0 mg/ml.

La formulación parenteral está sustancialmente exenta de conservantes, que también se denominan en la técnica agentes antimicrobianos. Sustancialmente exenta significa que la cantidad de conservantes o agentes antimicrobianos en la composición inyectable es inferior a 0,1 mg/ml, preferiblemente inferior a 0,01 mg/ml. En la realización más preferida, la composición inyectable está exenta de conservantes.

Los conservantes o agentes antimicrobianos típicos que están contenidos en las composiciones de la técnica anterior se seleccionan, p. ej., de formaldehído, fenol, metacresol, alcohol bencílico, parabenos (por ejemplo, metilo,

propilo, butilo), cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, sales fenilmercúricas (acetato, borato, nitrato) o mezclas de los mismos. Los parabenos propílicos, metílicos y butílicos se denominan químicamente ésteres propílicos, metílicos y butílicos del ácido p-hidroxibenzoico. En un aspecto preferido, la composición inyectable está exenta de parabenos.

La formulación parenteral de la invención está en forma de liofilizado o, alternativamente, en forma de líquido. En una realización preferida, la formulación parenteral es una formulación líquida, es decir, la presente formulación se prepara directamente como un líquido, preferiblemente una solución, a partir de los ingredientes descritos anteriormente y se almacena como líquido sin necesidad de etapas de procesamiento adicionales. La presente formulación parenteral en forma de formulación líquida es menos preferiblemente el resultado de las etapas de (i) liofilización, (ii) almacenamiento en forma liofilizada y (iii) reconstitución posterior.

Sorprendentemente, se descubrió que la formulación de la presente invención es más estable cuando se almacena en forma líquida en comparación con las formulaciones respectivas en forma liofilizada.

Además, la presente solicitud se refiere a un método para preparar la presente formulación parenteral que comprende las etapas de:

(i) proporcionar los componentes (A) a (D) y, opcionalmente, (E) un agente de tonicidad y, opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables,

(ii) mezclar los componentes de las etapas (i) para formar una solución

(iii) filtrar la solución de la etapa (ii).

En la etapa (i) se proporcionan los componentes (A) a (D) y opcionalmente (E) un agente de tonicidad y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En la etapa (i), proporcionar agua puede incluir preferiblemente dividir la cantidad total de agua en dos partes, en donde una parte del agua puede transferirse a un recipiente de reacción adecuado. La parte de agua que puede transferirse preferiblemente al recipiente de reacción puede ser al menos el 60 %, preferiblemente al menos el 70 %, en particular aproximadamente el 80 % de la cantidad total de agua. La segunda parte restante de agua puede ser como máximo el 40 %, preferiblemente como máximo el 30 %, en particular aproximadamente el 20 % de la cantidad total de agua.

En la etapa (ii) se mezclan los componentes de la etapa (i). El mezclado puede realizarse, por ejemplo, mediante agitación. En una realización preferida, los componentes (A) a (D) y, opcionalmente, (E) un agente de tonicidad y, opcionalmente, otros excipientes farmacéuticos pueden añadirse individualmente en cualquier orden al agua en el recipiente de reacción. Además, la segunda parte restante de agua puede añadirse preferiblemente a la mezcla para ajustar el volumen de la mezcla a un volumen diana deseado. Además, en una realización preferida, la etapa (ii) se lleva a cabo ajustando el valor de pH de la solución. Es preferible que se añada una cantidad suficiente de NaOH o HCl a la mezcla para ajustar el pH a un valor diana deseado, en donde dicho valor diana es preferiblemente un pH de aproximadamente 8. Al final de la etapa (ii), la mezcla es preferiblemente una solución, que puede controlarse mediante inspección visual.

En la etapa (iii) se filtra la solución de la etapa (ii). El filtrado se lleva a cabo preferiblemente como microfiltración. Una microfiltración es una técnica que puede eliminar partículas o entidades biológicas en el intervalo micrométrico de fluidos mediante el paso a través de un medio microporoso, tal como un filtro de membrana. Un filtro adecuado para la microfiltración es, por ejemplo, un filtro de difluoruro de polivinilideno (PVDF) de 0,22 μ . La solución filtrada corresponde a la presente formulación parenteral.

En una realización preferida, la formulación parenteral puede diluirse, preferiblemente con un 5 % de glucosa o solución salina, por ejemplo en una proporción de 1:4 a 1:1000, preferiblemente de 1:10 a 1:100 antes de la administración. La formulación diluida también forma parte de la invención.

Las reivindicaciones también deben considerarse parte de la descripción.

La invención se describe con más detalle en los siguientes ejemplos no limitativos.

Parte experimental

Ejemplo de referencia: (sin ciclodextrina)

Se añadieron 884,2 g de trehalosa a 18.000 ml de agua milliQ y se agitó la mezcla hasta su completa disolución. Se añadieron 12,0 g de 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol (Tris, Trometamol) y se agitó la mezcla hasta su completa disolución. Se añadieron 100 g de monooleato de polioxietilensorbitán (20) (Tween 80, Polisorbato 80) y

ES 3 024 636 T3

se agitó la mezcla hasta su completa disolución. Se añadieron 5,56 g (pesados con precisión) de hemifumarato de siponimod y se agitó la mezcla hasta su completa disolución. El pH de la solución se ajustó a un valor de $8,0 \pm 0,1$. Se añadió agua MilliQ hasta un peso total de 20,28 kg y se agitó la mezcla para obtener una solución homogénea. La solución se filtró a través de un filtro de PVDF de $0,22 \mu\text{m}$ y se desecharon los primeros 5.000 ml del filtrado. La solución se introdujo en viales transparentes 6R (DIN/ISO 8362).

5

Composición	Cantidad en mg/ml
Cocrystal de ácido 1-{4-[(1E)-N-[[4-ciclohexil-3-(trifluorometil)bencil]oxi]etanimidoil]-2-etilbencil}-3-azetidincarboxílico/ácido fumárico (2:1)	0.278
Trehalosa dihidrato	44.21
Monooleato de polioxietilensorbitán (20)	5.0
2-Amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol	0.6
HCl 1 N o NaOH 1 N	c.s. hasta pH 8,0
Agua	c.s.

El producto se liofilizó según los siguientes ciclos

10 Parámetros del ciclo de liofilización

Programa de liofilización para la formulación de siponimod

Etapas	Operación	Tiempo [hh:mm]	Temperatura de conservación	Presión de la cámara
1	Carga del vial	Según se requiera	15 °	Ambiente
2	Mantener	0:05	15 °C	Ambiente
3	Rampa de congelación	00:55 (1,0 °C/min)	-40 °C	Ambiente
4	Mantenimiento en congelación	2:00	-40 °C	Ambiente
5	Mantenimiento en congelación	1:00	-40 °C	0,2 mbar
6	Rampa de congelación	04:00 (0,083 °C/min)	-20 °C	0,2 mbar
7	Mantenimiento en congelación	80:00	-20 °C	0,2 mbar
8	Rampa de congelación	13:30 (0,025 °C/min)	-0 °C	0,1 mbar
9	Mantenimiento en congelación	10:00	-0 °C	0,1 mbar
10	Velocidad de secado secundario	16:30 (0,025 °C/min)	25 °C	0,1 mbar
11	Mantenimiento de secado secundario	10:00	25 °C	0,1 mbar
12	Mantenimiento de secado secundario	1:00	25 °C	0,1 mbar
13	Almacenamiento	Según sea necesario/hasta la liberación del vacío y el taponamiento	15 °C	0,1 mbar
14	Taponamiento		20 °C	850 ± 50 mbar

15 El aparato utilizado para la liofilización fue el "VIRTIS GENESIS 25EL" de SP scientific.

Para la reconstitución se utilizó agua para inyección.

La estabilidad del producto se ensayó en condiciones de estrés (40 °C, 75 % de humedad relativa). Después de un mes, la suma de los productos de degeneración estaba entre el 10 y el 12 %.

Ejemplo 1: formulación parenteral

Se transfirieron 250 ml de agua milliQ a una botella de vidrio adecuada y se añadieron 50 g de hidroxipropil β -ciclodextrina. La mezcla se agitó durante 30 minutos a 500 rpm y se formó una solución transparente. Se añadieron 556 mg (pesados con precisión) de cocrystal de ácido 1-{4-[(1E)-N-[[4-ciclohexil-3-(trifluorometil)bencil]oxi]etanimidoil]-2-etilbencil}-3-azetidincarboxílico/ácido fumárico (2:1) y se agitó la mezcla durante 15 minutos a 500 rpm y se formó una suspensión. Se añadieron 305 mg de 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol (Tris, Trometamol) y la mezcla se agitó durante 60 minutos a 500 rpm y se formó una solución transparente que tenía un valor de pH de 7,897. Se añadieron 250 μ l de NaOH 1 N y, tras agitar durante 2 minutos a 500 rpm, se formó una solución transparente con un valor de pH de 7,983. Se añadieron 15 g de manitol y la mezcla se agitó durante 15 minutos a 500 rpm y se formó una solución transparente. Se añadió agua MilliQ hasta alcanzar un volumen de 500 ml de una solución transparente con un valor de pH de 8,015. La solución se filtró a través de un filtro de PVDF de 0,22 μ m y se desecharon los primeros 20 ml del filtrado. La solución se introdujo en viales transparentes 2R. El vial de vidrio transparente de 2 ml y el tapón de goma gris, el tapón de aluminio abatible nature/nature se esterilizaron en autoclave a 121 °C durante 30 minutos antes de su llenado. Los viales se almacenaron a 2-8 °C hasta su utilización, conteniendo cada vial:

Composición	Cantidad en mg/ml
Cocrystal de ácido 1-{4-[(1E)-N-[[4-ciclohexil-3-(trifluorometil)bencil]oxi]etanimidoil]-2-etilbencil}-3-azetidincarboxílico/ácido fumárico (2:1)	1.112
Hidroxipropil β -ciclodextrina	100
Manitol	30
2-Amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol	0.61
HCl 1 N o NaOH 1 N	c.s. hasta pH 8,0
Agua	c.s.

Ejemplo 2: formulación parenteral

Se transfirieron 250 ml de agua milliQ a una botella de vidrio adecuada y se añadieron 50 g de hidroxipropil β -ciclodextrina. La mezcla se agitó durante 30 minutos a 500 rpm y se formó una solución transparente. Se añadieron 556 mg (pesados con precisión) de cocrystal de ácido 1-{4-[(1E)-N-[[4-ciclohexil-3-(trifluorometil)bencil]oxi]etanimidoil]-2-etilbencil}-3-azetidincarboxílico/ácido fumárico (2:1) y se agitó la mezcla durante 15 minutos a 500 rpm y se formó una suspensión. Se añadieron 305 mg de 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol (Tris, Trometamol) y la mezcla se agitó durante 60 minutos a 500 rpm y se formó una solución transparente que tenía un valor de pH de 7,878. Se añadieron 250 μ l de NaOH 1 N y, tras agitar durante 2 minutos a 500 rpm, se formó una solución transparente con un valor de pH de 7,997. Se añadieron 3 g de cloruro de sodio y la mezcla se agitó durante 15 minutos a 500 rpm, y se formó una solución transparente que tenía un valor de pH de 8,112. Se añadieron 220 μ l de HCl 1 N y, tras agitar durante 10 minutos a 500 rpm, se formó una solución transparente que tenía un valor de pH de 8,004. Se añadió agua MilliQ hasta formar un volumen de 500 ml de una solución transparente que tenía un valor de pH de 8,002. La solución se filtró a través de un filtro de PVDF de 0,22 μ m y se desecharon los primeros 20 ml del filtrado. La solución se introdujo en viales transparentes 2R. El vial de vidrio transparente de 2 ml y el tapón de goma gris, el tapón de aluminio abatible nature/nature se esterilizaron en autoclave a 121 °C durante 30 minutos antes de su llenado. Los viales se almacenaron a 2-8 °C hasta su utilización, conteniendo cada vial:

Composición	Cantidad en mg/ml
Cocrystal de ácido 1-{4-[(1E)-N-[[4-ciclohexil-3-(trifluorometil)bencil]oxi]etanimidoil]-2-etilbencil}-3-azetidincarboxílico/ácido fumárico (2:1)	1.112
Hidroxipropil β -ciclodextrina	100
Cloruro de sodio	6
2-Amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol	0.61

Composición	Cantidad en mg/ml
HCl 1 N o NaOH 1 N	c.s. hasta pH 8,0
Agua	c.s.

Ejemplo 3: formulación parenteral

Composición	Cantidad en mg/ml	Cantidad por vial unitario ⁴ [mg] (sin sobrellenado) ¹
Cocrystal de ácido 1-{4-[(1E)-N-[[4-ciclohexil-3-(trifluorometil)bencil]oxi}etanimidoil]-2-etilbencil}-3-azetidincarboxílico/ácido fumárico (2:1)	1.112	3.892
Hidroxipropil β-ciclodextrina	100	350.0
Manitol exento de pirógenos	30	105.0
2-Amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol	0.61	2.135
HCl 1 N o NaOH 1 N	c.s. hasta pH 8,0	c.s. hasta pH 8,0
Agua	c.s.	c.s. hasta 3,5 ml

¹ Esta composición se refiere al volumen nominal de 3,5 ml; no se tiene en cuenta el sobrellenado de 0,3 ml.

² 1,112 mg/ml de cocrystal de siponimod/ácido fumárico corresponde a 1 mg/ml de la base sin siponimod.

³ Añadido como solución 1 N

⁴Material de envasado: (i) VIAL R 6 ML/20 MM ÁMBAR, (ii) STPF LYO CIIR 20MM D21-7S/V10-F322-2W/RS (tapón de goma gris), (iii) AR-KAPPE PP/AL 20 MM NATUR/NATUR (tapón de aluminio con disco de plástico desprendible).

5 **Ejemplo 4: ensayos de estabilidad**

4.1. Influencia de diferentes cantidades de hidroxipropil-β-ciclodextrina

- 10 1. **A:** Se prepararon soluciones (1 ml) que contenían cocrystal de ácido 1-{4-[(1E)-N-[[4-ciclohexil-3-(trifluorometil)bencil]oxi}etanimidoil]-2-etilbencil}-3-azetidincarboxílico/ácido fumárico (2:1) (0,556 mg), 0,6 mg de 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol (Tris), pH 8, y 100 mg de hidroxipropil-β-ciclodextrina (A1), 150 mg de (A2), 200 mg de (A3).
- 15 2. **B:** Se prepararon soluciones (1 ml) que contenían cocrystal de ácido 1-{4-[(1E)-N-[[4-ciclohexil-3-(trifluorometil)bencil]oxi}etanimidoil]-2-etilbencil}-3-azetidincarboxílico/ácido fumárico (2:1) (0,556 mg), 0,6 mg de ácido 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol (Tris), pH 8 e hidroxipropil-β-ciclodextrina (100 mg, 150 mg, 200 mg), y se liofilizaron en las condiciones descritas en el ejemplo de referencia anterior para formar los liofilizados B1, B2 y B3, respectivamente.
- 20 Las soluciones A1 a A3 y los liofilizados B1 a B3 se almacenaron en condiciones de estrés durante un mes (1M) y tres meses (3M). Posteriormente, los liofilizados B1 a B3 se reconstituyeron como se describe en el ejemplo de referencia anterior y se determinaron las cantidades de impurezas de todas las muestras. Las cantidades de impurezas de cada muestra se muestran en la siguiente Tabla S1:

25 **Tabla S1:**

	A1	A2	A3	B1	B2	B3
1 M, 40 °C, 75 % de hr	0.14	0.13	0.26	2.25	1.41	1.14
3 M, 40 °C, 75 % de hr	0.33	0.41	0.47	4.68	2.86	2.42

Como puede verse en la Tabla S1, las variantes sin liofilización presentan significativamente menos impurezas que aquellas con liofilización.

4.2. Influencia del valor de pH

Se prepararon soluciones de las siguientes composiciones:

	C1	C2	C3	C4
Cocrystal de ácido 1-{4-[(1E)-N-{[4-ciclohexil-3-(trifluorometil)bencil]oxi}etanimidoy-1]-2-etilbencil}-3-azetidincarboxílico/ácido fumárico (2:1)	1,12 mg	1,12 mg	1,12 mg	1,12 mg
Hidroxipropil β-ciclodextrina	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg
Ácido cítrico	0,961 mg	-	-	-
Fosfato de sodio monobásico		0,689 mg	0,689 mg	
2-Amino-2-(hidroximetil)-propan-1,3-diol				0,61 mg
HCl 1 N o NaOH 1 N	c.s. pH 5	c.s. pH 6	c.s. pH 7	c.s. pH 8
Agua milliQ	c.s hasta 1 ml	c.s hasta 1 ml	c.s hasta 1 ml	c.s hasta 1 ml

Además, se prepararon soluciones con las composiciones C1 a C4 y se liofilizaron en las condiciones descritas en el ejemplo de referencia anterior para formar los liofilizados D1 a D4, respectivamente.

Las soluciones C1 a C4 y los liofilizados D1 a D4 se almacenaron en condiciones de estrés durante un mes (1M) y tres meses (3M). Posteriormente, los liofilizados D1 a D4 se reconstituyeron como se describe en el ejemplo de referencia anterior y se determinaron las cantidades de impurezas de todas las muestras. Las cantidades de impurezas de cada muestra se muestran en la siguiente Tabla S2:

Tabla S2:

	C1 (pH 5)	C2 (pH 6)	C3 (pH 7)	C4 (pH 8)	D1 (pH 5)	D2 (pH 6)	D3 (pH 7)	D4 (pH 8)
1 M, 50 °C, 75 % de hr	0.67	0.30	0.26	0.21	4.57	2.46	1.71	3.83
3 M, 40 °C, 75 % de hr	0.89	0.27	0.24	0.19	4.57	2.46	1.69	3.72

Como puede verse en la Tabla S2, las variantes sin liofilización presentan significativamente menos impurezas que aquellas con liofilización. Además, en cuanto al valor del pH, resultó que las variantes sin liofilización se estabilizan ventajosamente a un pH de 8, mientras que el óptimo de estabilización para las variantes liofilizadas es un pH de 7.

Ejemplo 5: cristalización

Se disolvió la forma cristalina A del ácido 1-{4-[(1E)-N-{[4-ciclohexil-3-(trifluorometil)bencil]oxi}etanimidoyl]-2-etilbencil}-3-azetidincarboxílico/ácido fumárico (34,6 mg) en 5 ml de acetona a 50 °C y la solución incolora y transparente resultante se almacenó directamente en la nevera. Después de un día de almacenamiento, el precipitado blanco se filtró sobre un filtro de vidrio P4 y se aspiró aire a través de la muestra durante aproximadamente 3 minutos.

Estructura cristalina del ácido siponimod-fumárico Modificación A

Tabla 5.1 Datos cristalinos y refinamiento de la estructura

Parámetro	Resultado
Compuesto	Ácido siponimod-fumárico [propanol/H ₂ O]
Fórmula empírica	C ₃₁ H ₃₇ F ₃ N ₂ O ₅
Peso fórmula	574.63
Temperatura	100(2) K

Parámetro	Resultado	
Longitud de onda	1,54178 Å	
Sistema cristalino	Triclinico	
Grupo espacial	P-1	
Dimensiones de la celda unitaria	a = 17,586(8) Å	$\alpha = 102,37(2)^\circ$
	b = 19,320(8) Å	$\beta = 96,48(3)^\circ$
	c = 25,912(11) Å	$\gamma = 90,00(3)^\circ$
Volumen	8542(6) Å ³	
Z	12	
Densidad (calculada)	1,340 g/cm ³	
Coeficiente de absorción	0,867 mm ⁻¹	
F(000)	3648	
Tamaño del cristal	0,24 x 0,15 x 0,06 mm ³	
Intervalo theta para la recopilación de datos	de 2,53 a 68,33 °	
Intervalos de índice	-20 ≤ h ≤ 20, -23 ≤ k ≤ 23, -31 ≤ l ≤ 31	
Reflexiones recopiladas	29946	
Reflexiones independientes	29946 [R(int) = 0,0000]	
Compleitud hasta theta = 68,33 °	95,5 %	
Corrección de absorción	Semiempírica a partir de equivalentes	
Transmisión máxima y mínima	0,9498 y 0,8189	
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa en F ²	
Datos/restricciones/parámetros	29946 / 1476 / 2234	
Ajuste de bondad en F ²	1.023	
Índices R finales [$>2\sigma(I)$]	R1 = 0,0748, wR2 = 0,2147	
	R1 = 0,1013, wR2 = 0,2377	
Pico y hueco de mayor diferencia	0,722 y -0,870 e.Å ⁻³	

Los datos de intensidad se recopilaron a 100 K en un difractómetro de tres círculos Bruker AXS con radiación monocromada de Cu(Kα) (monocromador de espejo confocal Helios MX), generador de ánodo giratorio microfoco y un detector CCD Smart 6000 utilizando el software SMART (Bruker AXS (2005)). Se realizaron 13 barridos ω en diferentes posiciones ϕ para garantizar la redundancia de datos adecuada. El procesamiento de datos y el refinamiento global de células se realizaron con SAINT (Bruker AXS (2006)). Se aplicó una corrección de absorción semiempírica, basada en las intensidades de los reflejos relacionados con la simetría medidos en diferentes configuraciones angulares (Sheldrick GM (2008)).

10 **Tabla 5.2 Enlaces de hidrógeno para el ácido siponimod-fumárico en angstrom (Å) y grado**

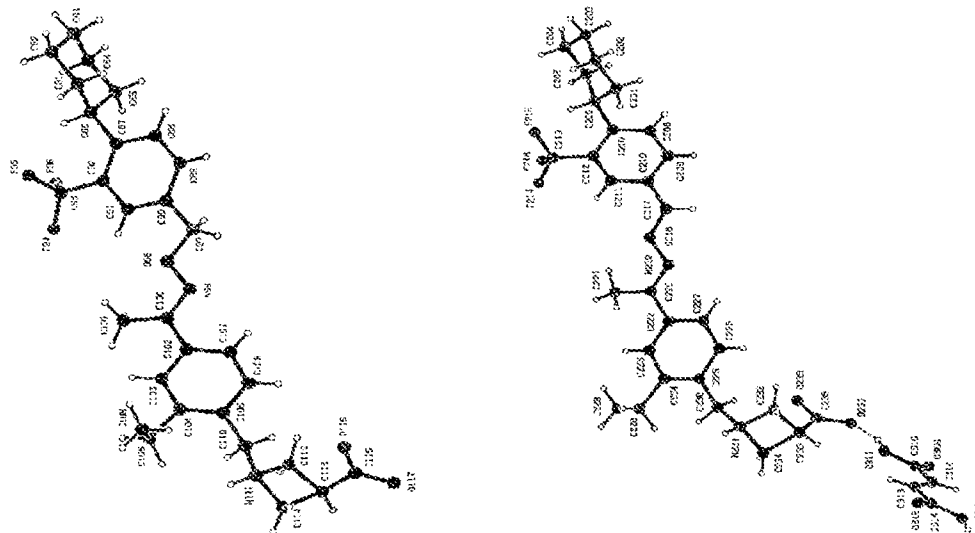
D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	$\angle(DHA)$
N(31)-H(31)...O(156) n.º 3	0.93	1.72	2.646(6)	176.0
N(31)-H(31)...O(157) n.º 3	0.93	2.60	3.183(6)	121.1
N(71)-H(71)...O(36)	0.93	1.71	2.632(6)	171.6
N(71)-H(71)...O(37)	0.93	2.61	3.190(6)	121.2
N(111)-H(111)...O(196)	0.93	1.76	2.692(5)	174.6
N(111)-H(111)...O(197)	0.93	2.63	3.191(5)	119.3
N(151)-H(151)...O(76) n.º 4	0.93	1.72	2.645(6)	175.5

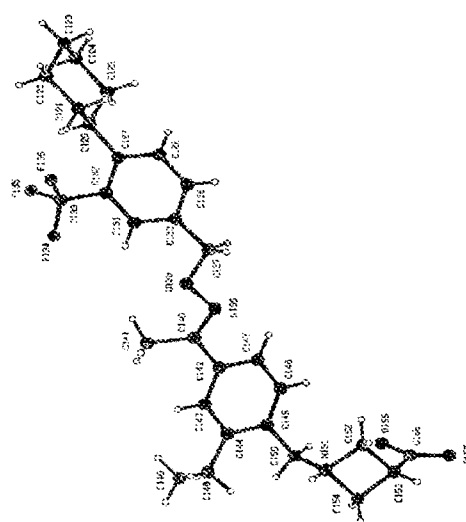
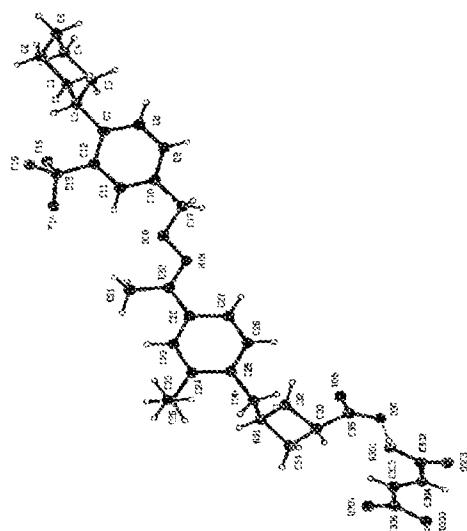
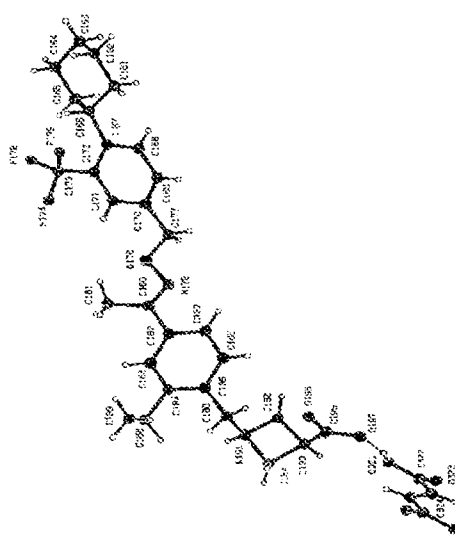
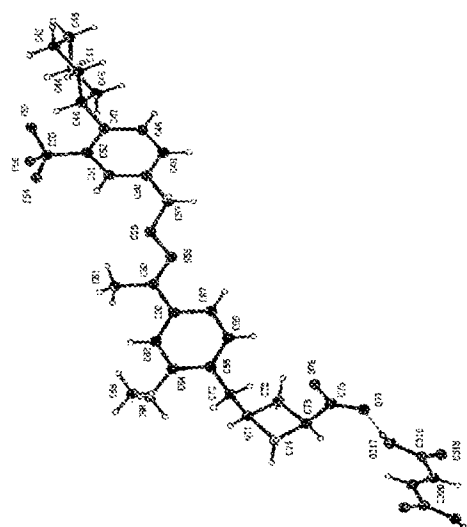
D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N(151)-H(151)...O(77) n.º 4	0.93	2.61	3.199(6)	121.4
N(191)-H(191)...O(236) n.º 3	0.93	1.77	2.694(5)	175.3
N(191)-H(191)...O(237) n.º 3	0.93	2.62	3.184(5)	119.3
N(231)-H(231)...O(116) n.º 4	0.93	1.76	2.686(5)	171.5
N(231)-H(231)...O(117) n.º 4	0.93	2.65	3.205(5)	119.1
O(301)-H(301)...O(37)	0.84	1.70	2.512(5)	163.3
O(308)-H(308)...O(157) n.º 5	0.84	1.70	2.512(5)	163.2
O(311)-H(311)...O(237)	0.84	1.70	2.502(5)	159.7
O(316)-H(316)...O(117) n.º 6	0.84	1.71	2.504(5)	156.7
O(317)-H(317)...O(77)	0.84	1.71	2.517(5)	160.7
O(321)-H(321)...O(197)	0.84	1.69	2.504(5)	161.6
Transformaciones de simetría utilizadas para generar átomos equivalentes:				
n.º 1 -x+1,-y+3,-z+2 n.º 2 -x+1,-y,-z n.º 3 -x+2,-y+1,-z+1				
n.º 4 -x+1,-y+1,-z+1 n.º 5 x,y+2,z+1 n.º 6 x+1,y+1,z+1				

Los cuatro pares (O-H...O) que se presentan en la tabla anterior y se enumeran a continuación, muestran que la longitud del enlace entre los protones y el oxígeno del ácido carboxílico del ácido fumárico es solo la mitad de la distancia al oxígeno del ácido carboxílico del siponimod, lo que demuestra que el protón se asienta firmemente en el ácido fumárico, lo que convierte al siponimod y al ácido fumárico en un cocrystal.

Los cuatro pares (O-H...O):

(a): O(301)-H(301)...O(37), (b): O(311)-H(311)...O(237), (c): O(317)-H(317)...O(77) y (d): O(321)-H(321)...O(197).





REIVINDICACIONES

1. Una formulación parenteral, que comprende:
(A) siponimod, que se refiere al ácido 1-{4-[(1E)-N-[[4-ciclohexil-3-(trifluorometil)bencil]oxi]etanimidol]-2-etilbencil}-3-azetidincarboxílico en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable o un cocrystal del mismo,
5 (B) ciclodextrina,
(C) un agente tampón y
(D) un disolvente.
- 10 2. La formulación parenteral según la reivindicación 1, en donde la formulación parenteral es una formulación líquida.
3. La formulación parenteral según la reivindicación 1 o 2, que comprende además (E) un agente de tonicidad.
- 15 4. La formulación parenteral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que contiene siponimod (A) en una concentración de 0,05 a 3,5 mg/ml.
5. La formulación parenteral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la ciclodextrina (B) es hidroxipropil-β-ciclodextrina.
20
6. La formulación parenteral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que contiene ciclodextrina (B) en una concentración de 50 a 300 mg/ml.
7. La formulación parenteral según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, en donde el agente de tonicidad (E) es manitol.
25
8. La formulación parenteral según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, que contiene el agente de tonicidad (E) en una concentración de 5 a 200 mg/ml.
- 30 9. La formulación parenteral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde una solución tamponada que tiene un valor de pH de 7,0 a 9,5 se puede obtener disolviendo el agente tampón (C) en una cantidad de 0,005 M en 1000 ml (5 mM) de agua desmineralizada a 23 °C.
- 35 10. La formulación parenteral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el agente tampón (C) es 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol.
11. La formulación parenteral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 que contiene agente tampón (C) en una concentración de 0,2 a 2,0 mg/ml.
- 40 12. La formulación parenteral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 que comprende:
(A) siponimod en una concentración de 0,05 a 3,5 mg/ml,
(B) hidroxipropil-β-ciclodextrina en una concentración de 50 a 300 mg/ml,
(C) 2-amino-2-(hidroximetil)propan-1,3-diol en una concentración de 0,2 a 2,0 mg/ml,
(D) agua, y
45 (E) manitol en una concentración de 5 a 200 mg/ml.
13. La formulación parenteral según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 12, en donde la formulación parenteral no ha sido liofilizada y reconstituida.
- 50 14. Un método para preparar una formulación parenteral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 que comprende las etapas de:
(i) proporcionar los componentes (A) a (D) y, opcionalmente, (E) un agente de tonicidad y, opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables,
(ii) mezclar los componentes de las etapas (i) para formar una solución
55 (iii) filtrar la solución de la etapa (ii).
15. La formulación parenteral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para su uso como medicamento.