



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**DELEGATURA DE PROP
DIRECCIÓN DE NUEV/**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-102278- -00018-0000

Fecha: 2012-05-16 16:55:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 49

**SOLICITUD DIVISIONAL
DE PATENTE DE
INVENCION**

**TITULO: PROCESO PARA LA PRODUCCIÓN DE UNA COMPOSICIÓN
FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UN AGONISTA DEL RECEPTOR 51P.**

SOLICITANTE: : NOVARTIS AG y MITSUBISHI PHARMA CORPORATION.

EXPEDIENTE No. 05-102.278

**DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza y 6-9 Hiranomachi 2-
chome, Chuo-ku, Osaka 541-0046 Japón.**

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 16 Mayo de 2012

P2005/000200C

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-102278- -00018-0000

Fecha: 2012-05-16 16:55:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 49

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 05-102.278

Solicitud de patente de invención titulada: "PROCESO PARA LA PRODUCCIÓN DE UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UN AGONISTA DEL RECEPTOR S1P".

Solicitante: NOVARTIS AG y MITSUBISHI PHARMA CORPORATION.

Nuestra Ref.: P2005/000200C

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente:

1. Me permito presentar una SOLICITUD DIVISIONAL C, para la solicitud de patente en referencia.

Atentamente,

CARLOS R. OLARTE
C.C. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexo: Solicitud Divisional.

P2005/000200C

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.



Espacio reservado para el adhesivo de radicación.

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DIVISIONAL DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2005/000200C

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: NOVARTIS AG y MITSUBISHI
PHARMA CORPORATION.

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel,
Suiza y 6-9 Hiranomachi 2-chome, Chuo-ku,
Osaka 541-0046 Japón.

Nacionalidad o Domicilio: SUIZA

Lugar de Constitución: SUIZA

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ **NIT** ☐

C.E. ☐ **Otro** ☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Carrera 5 No. 34-03.

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ **NIT** ☐

C.E. ☐ **Otro** ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/003656

Fecha Abril 06, 2004

Publicación Internacional No. WO 2004/089341

Fecha Octubre 21, 2004

6

Título (54) PROCESO PARA LA PRODUCCIÓN DE UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA
QUE COMPRENDE UN AGONISTA DEL RECEPTOR S1P.

Clasificación Internacional (51) A61K 9/20

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Abril 08, 2003

(31) Número de Solicitud

60/461.215

9

Comprobante de pago No. 12-

Fecha Mayo de 2012

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Ver Expediente Original No. 06-092.594

☒

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. Ver Expediente Original No. 05-102.278

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2004/003656

Tomoyuki OOMURA

11-9 Ushigami 1-chome, Nakatsu-shi,
Oita 871-0015 Japón.
Nacionalidad: Japón

Madhusudhan PUDIPEDDI

51 Calvert Avenue East,
Edison, NJ 08826
Estados Unidos de América
Nacionalidad: India

Alan Edward ROYCE

RR4 Box 9LE, Saylorsburg,
PA 18353
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Colleen RUEGGER

88 Poplar Drive, Morris Plains,
NJ 07950
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Masaki SASAKI

1852 Moro-machi, Nakatsu-shi,
Oita 871-0048 Japón.
Nacionalidad: Japón

Tokuhiro TAMURA

632-4 Oaza-koiji, Yoshitomi-cho,
Chikujou-gun, Fukuoka 871-0821 Japón.
Nacionalidad: Japón

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

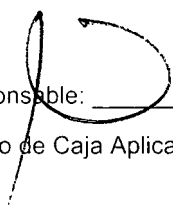
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0040909
		Bogotá D.C., Abril 26 de 2012 - 10:45:22

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	455539792	25/04/2012	5.900.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	590.000.00 590.000.00
			\$590.000.00
=====			

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-102278- -00018-0000

Fecha: 2012-05-16 16:55:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 49

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

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

Abril 26 de 2012 - 10:45:23

6

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTÁ ORIGINALMENTE EN INGLÉS

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.


Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

7

4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chahin
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciled in

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: June 27, 2006

City/Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland


Arthur Canonica


Pascal Traub

10

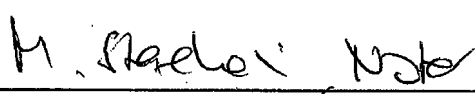
Attestation

- 1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.
- 2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.
- 3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
- 4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)


Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven),
2009 (two thousand and nine).

Leg.Prot.Nr. 975 /2006

W

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by H. Fischer

3. in his/her function as Off. Verw.

4. and certified by the seal of the Basel-Stadt

Certified 20. Aug. 2006

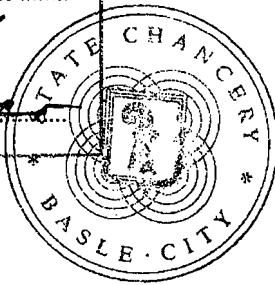
5. in Basel (Bâle) 6. on 20.08.06

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no. 18'584

9. Seal / stamp: 10. Signature: Fischer

Heidi Fischer



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
21 October 2004 (21.10.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/089341 A1

(51) International Patent Classification⁷: **A61K 9/20**, 9/48

871-0048 (JP). **TAMURA, Tokuhiko** [JP/JP]; 632-4 Oaza-kouji, Yoshitomi-cho, Chikujou-gun, Fukuoka 871-0821 (JP).

(21) International Application Number:
PCT/EP2004/003656

(74) Agent: **GRUBB, Philip**; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, CH-4002 Basel (CH).

(22) International Filing Date: 6 April 2004 (06.04.2004)

(25) Filing Language: English

(81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/461,215 8 April 2003 (08.04.2003) US

(84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (*for all designated States except AT, US*): **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(71) Applicant (*for AT only*): **NOVARTIS PHARMA GMBH** [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(71) Applicant (*for all designated States except US*): **MITSUBISHI PHARMA CORPORATION** [JP/JP]; 6-9 Hiranomachi 2-chome, Chuo-ku, Osaka 541-0046 (JP).

(72) Inventors; and

Published:

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): **OOMURA, Tomoyuki** [JP/JP]; 11-9 Ushigami 1-Chome, Nakatsu-shi, Oita 871-0015 (JP). **PUDIPEDDI, Madhusudhan** [IN/US]; 51 Calvert Avenue East, Edison, NJ 08826 (US). **ROYCE, Alan, Edward** [US/US]; RR4 Box 9LE, Saylorsburg, PA 18353 (US). **RUEGGER, Colleen** [US/US]; 89 Poplar Drive, Morris Plains, NJ 07950 (US). **SASAKI, Masaki** [JP/JP]; 1852 Moro-machi, Nakatsu-shi, Oita

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: **ORGANIC COMPOUNDS**

(57) Abstract: A solid pharmaceutical composition suitable for oral administration, comprising: (a) S 1 P receptor agonist; and (b) a sugar alcohol.



WO 2004/089341 A1

SOLID PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING A S1P RECEPTOR AGONIST AND A SUGAR ALCOHOL

The present invention relates to pharmaceutical compositions comprising a sphingosine-1 phosphate receptor agonist. Sphingosine-1 phosphate (hereinafter "S1P") is a natural serum lipid. Presently there are 8 known S1P receptors, namely S1P1 to S1P8. S1P receptor agonists have accelerating lymphocyte homing properties.

S1P receptor agonists are immunomodulating compounds which elicit a lymphopenia resulting from a re-distribution, preferably reversible, of lymphocytes from circulation to secondary lymphatic tissue, evoking a generalized immunosuppression. Naive cells are sequestered, CD4 and CD8 T-cells and B-cells from the blood are stimulated to migrate into lymph nodes (LN) and Peyer's patches (PP), and thus infiltration of cells into transplanted organs is inhibited.

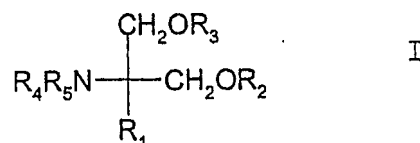
The various known S1P receptor agonists show structural similarities, which result in related problems in providing a suitable formulation. In particular, there is a need for an S1P receptor agonist containing formulation which is well-adapted for oral administration in a solid form, e.g. as a tablet or capsule.

Accordingly, the present invention provides a solid pharmaceutical composition suitable for oral administration, comprising a S1P receptor agonist and a sugar alcohol.

It has surprisingly been found that solid compositions comprising a sugar alcohol provide formulations which are particularly well suited to the oral administration of S1P receptor agonists. The compositions provide a convenient means of systemic administration of S1P receptor agonists, do not suffer from the disadvantages of liquid formulations for injection or oral use, and have good physicochemical and storage properties. In particular, the compositions of the present invention may show a high level of uniformity in the distribution of the S1P receptor agonist throughout the composition, as well as high stability. The compositions of the invention may be manufactured on high speed automated equipment, and thus do not require hand encapsulation.

S1P receptor agonists are typically sphingosine analogues, such as 2-substituted 2-amino-propane-1,3-diol or 2-amino-propanol derivatives. Examples of appropriate S1P receptor agonists are, for example:

- Compounds as disclosed in EP627406A1, e.g. a compound of formula I



wherein R₁ is a straight- or branched (C₁₂₋₂₂)carbon chain

- which may have in the chain a bond or a hetero atom selected from a double bond, a triple bond, O, S, NR₆, wherein R₆ is H, alkyl, aralkyl, acyl or alkoxycarbonyl, and carbonyl, and/or

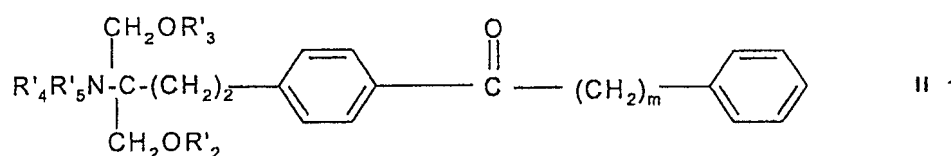
- which may have as a substituent alkoxy, alkenyloxy, alkynyloxy, aralkyloxy, acyl, alkylamino, alkylthio, acylamino, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylamino, acyloxy, alkylcarbamoyl, nitro, halogen, amino, hydroxyimino, hydroxy or carboxy; or

R₁ is

- a phenylalkyl wherein alkyl is a straight- or branched (C₆₋₂₀)carbon chain; or
 - a phenylalkyl wherein alkyl is a straight- or branched (C₁₋₃₀)carbon chain wherein said phenylalkyl is substituted by
 - a straight- or branched (C₆₋₂₀)carbon chain optionally substituted by halogen,
 - a straight- or branched (C₆₋₂₀)alkoxy chain optionally substituted by halogen,
 - a straight- or branched (C₆₋₂₀)alkenyloxy,
 - phenylalkoxy, halophenylalkoxy, phenylalkoxyalkyl, phenoxyalkoxy or phenoxyalkyl,
 - cycloalkylalkyl substituted by C₆₋₂₀alkyl,
 - heteroarylalkyl substituted by C₆₋₂₀alkyl,
 - heterocyclic C₆₋₂₀alkyl or
 - heterocyclic alkyl substituted by C₂₋₂₀alkyl,
- and wherein
the alkyl moiety may have

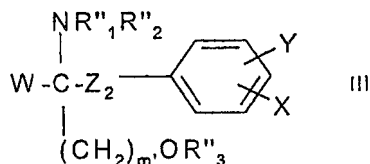
- 3 -

- in the carbon chain, a bond or a heteroatom selected from a double bond, a triple bond, O, S, sulfinyl, sulfonyl, or NR_6 , wherein R_6 is as defined above, and
 - as a substituent alkoxy, alkenyloxy, alkynyloxy, aralkyloxy, acyl, alkylamino, alkylthio, acylamino, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylamino, acyloxy, alkylcarbonyl, nitro, halogen, amino, hydroxy or carboxy, and
- each of R_2 , R_3 , R_4 and R_5 , independently, is H, C_{1-4} alkyl or acyl or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- Compounds as disclosed in EP 1002792A1, e.g. a compound of formula II



wherein m is 1 to 9 and each of R'_2 , R'_3 , R'_4 and R'_5 , independently, is H, alkyl or acyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

- Compounds as disclosed in EP0778263 A1, e.g. a compound of formula III



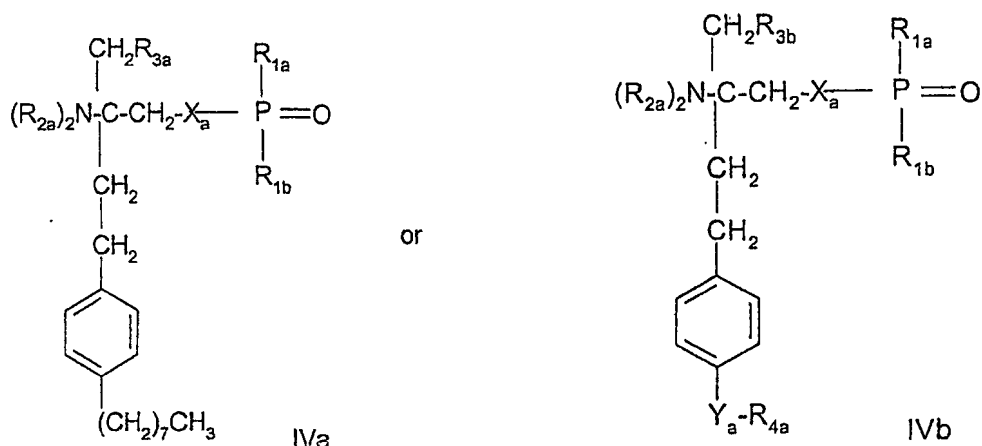
wherein W is H; C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl or C_{2-6} alkynyl; unsubstituted or by OH substituted phenyl; $\text{R}''_4\text{O}(\text{CH}_2)_n$; or C_{1-6} alkyl substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of halogen, C_{3-6} cycloalkyl, phenyl and phenyl substituted by OH;

X is H or unsubstituted or substituted straight chain alkyl having a number p of carbon atoms or unsubstituted or substituted straight chain alkoxy having a number $(p-1)$ of carbon atoms, e.g. substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of C_{1-6} alkyl, OH, C_{1-6} alkoxy, acyloxy, amino, C_{1-6} alkylamino, acylamino, oxo, halo C_{1-6} alkyl, halogen, unsubstituted phenyl and phenyl substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of C_{1-6} alkyl, OH, C_{1-6} alkoxy, acyl, acyloxy, amino, C_{1-6} alkylamino, acylamino, halo C_{1-6} alkyl and halogen; Y is H, C_{1-6} alkyl, OH, C_{1-6} alkoxy, acyl, acyloxy, amino, C_{1-6} alkylamino, acylamino, halo C_{1-6} alkyl or halogen, Z_2 is a single bond or a straight chain alkylene having a number or carbon atoms of q ,

each of p and q, independently, is an integer of 1 to 20, with the proviso of $6 \leq p+q \leq 23$, m' is 1, 2 or 3, n is 2 or 3,

each of R''₁, R''₂, R''₃ and R''₄, independently, is H, C₁₋₄alkyl or acyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

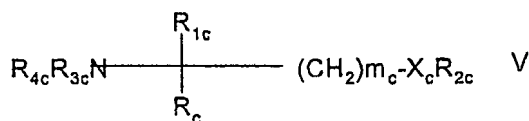
- Compounds as disclosed in WO02/18395, e.g. a compound of formula IVa or IVb



wherein X_a is O, S, NR_{1s} or a group -(CH₂)_{na}-, which group is unsubstituted or substituted by 1 to 4 halogen; n_a is 1 or 2, R_{1s} is H or (C₁₋₄)alkyl, which alkyl is unsubstituted or substituted by halogen; R_{1a} is H, OH, (C₁₋₄)alkyl or O(C₁₋₄)alkyl wherein alkyl is unsubstituted or substituted by 1 to 3 halogen; R_{1b} is H, OH or (C₁₋₄)alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or substituted by halogen; each R_{2a} is independently selected from H or (C₁₋₄)alkyl, which alkyl is unsubstituted or substituted by halogen; R_{3a} is H, OH, halogen or O(C₁₋₄)alkyl wherein alkyl is unsubstituted or substituted by halogen; and R_{3b} is H, OH, halogen, (C₁₋₄)alkyl wherein alkyl is unsubstituted or substituted by hydroxy, or O(C₁₋₄)alkyl wherein alkyl is unsubstituted or substituted by halogen; Y_a is -CH₂-, -C(O)-, -CH(OH)-, -C(=NOH)-, O or S, and R_{4a} is (C₄₋₁₄)alkyl or (C₄₋₁₄)alkenyl;

or a pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof;

- Compounds as disclosed in WO 02/076995, e.g. a compound of formula V



wherein

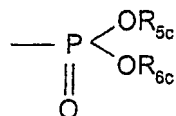
m_c is 1, 2 or 3;

X_c is O or a direct bond;

- 5 -

R_{1c} is H; C_{1-6} alkyl optionally substituted by OH, acyl, halogen, C_{3-10} cycloalkyl, phenyl or hydroxy-phenylene; C_{2-6} alkenyl; C_{2-6} alkynyl; or phenyl optionally substituted by OH;

R_{2c} is

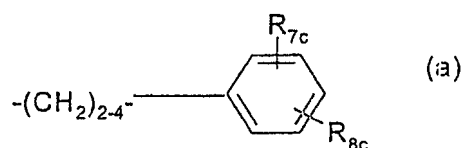


wherein R_{5c} is H or C_{1-4} alkyl optionally substituted by 1, 2 or 3 halogen atoms, and R_{6c}

is H or C_{1-4} alkyl optionally substituted by halogen;

each of R_{3c} and R_{4c} , independently, is H, C_{1-4} alkyl optionally substituted by halogen, or acyl, and

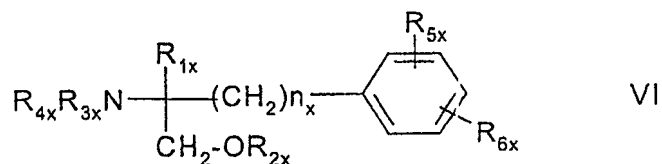
R_c is C_{13-20} alkyl which may optionally have in the chain an oxygen atom and which may optionally be substituted by nitro, halogen, amino, hydroxy or carboxy; or a residue of formula (a)



wherein R_{7c} is H, C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkoxy, and R_{8c} is substituted C_{1-20} alkanoyl, phenyl C_{1-14} alkyl wherein the C_{1-14} alkyl is optionally substituted by halogen or OH, cycloalkyl C_{1-14} alkoxy or phenyl C_{1-14} alkoxy wherein the cycloalkyl or phenyl ring is optionally substituted by halogen, C_{1-4} alkyl and/or C_{1-4} alkoxy, phenyl C_{1-14} alkoxy- C_{1-14} alkyl, phenoxy C_{1-14} alkoxy or phenoxy C_{1-14} alkyl,

R_c being also a residue of formula (a) wherein R_{8c} is C_{1-14} alkoxy when R_{1c} is C_{1-4} alkyl, C_{2-6} alkenyl or C_{2-6} alkynyl,

or a compound of formula VI



wherein

n_x is 2, 3 or 4

R_{1x} is H; C_{1-6} alkyl optionally substituted by OH, acyl, halogen, cycloalkyl, phenyl or hydroxy-phenylene; C_{2-6} alkenyl; C_{2-6} alkynyl; or phenyl optionally substituted by OH;

R_{2x} is H, C_{1-4} alkyl or acyl

each of R_{3x} and R_{4x} , independently is H, C_{1-4} alkyl optionally substituted by halogen or acyl,

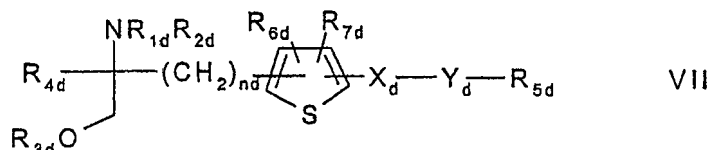
R_{5x} is H, C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkoxy, and

R_{6x} is C_{1-20} alkanoyl substituted by cycloalkyl; cycloalkyl C_{1-14} alkoxy wherein the cycloalkyl ring is optionally substituted by halogen, C_{1-4} alkyl and/or C_{1-4} alkoxy; phenyl C_{1-14} alkoxy wherein the phenyl ring is optionally substituted by halogen, C_{1-4} alkyl and/or C_{1-4} alkoxy,

R_{6x} being also C_{4-14} alkoxy when R_{1x} is C_{2-4} alkyl substituted by OH, or pentyloxy or hexyloxy when R_{1x} is C_{1-4} alkyl,

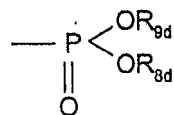
provided that R_{6x} is other than phenyl-butylenoxy when either R_{5x} is H or R_{1x} is methyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

- Compounds as disclosed in WO02/06268A1, e.g. a compound of formula VII



wherein each of R_{1d} and R_{2d} , independently, is H or an amino-protecting group;

R_{3d} is hydrogen, a hydroxy-protecting group or a residue of formula



R_{4d} is lower alkyl;

n_d is an integer of 1 to 6;

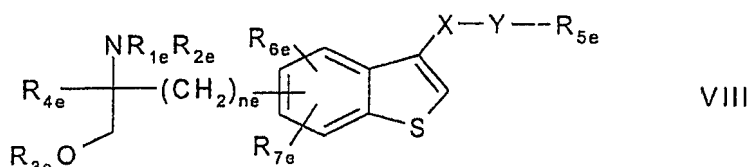
X_d is ethylene, vinylene, ethynylene, a group having a formula $-D-CH_2-$ (wherein D is carbonyl, $-CH(OH)-$, O, S or N), aryl or aryl substituted by up to three substituents selected from group a as defined hereinafter;

Y_d is single bond, C_{1-10} alkylene, C_{1-10} alkylene which is substituted by up to three substituents selected from groups a and b, C_{1-10} alkylene having O or S in the middle or end of the carbon chain, or C_{1-10} alkylene having O or S in the middle or end of the carbon chain which is substituted by up to three substituents selected from groups a and b;

R_{5d} is hydrogen, cycloalkyl, aryl, heterocycle, cycloalkyl substituted by up to three substituents selected from groups a and b, aryl substituted by up to three substituents selected from groups a and b, or heterocycle substituted by up to three substituents selected from groups a and b;

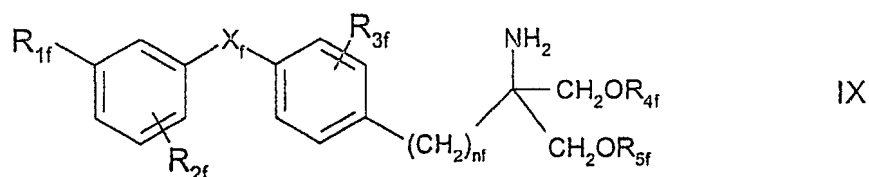
- 7 -

each of R_{6d} and R_{7d} , independently, is H or a substituent selected from group a;
 each of R_{8d} and R_{9d} , independently, is H or C_{1-4} alkyl optionally substituted by halogen;
 <group a> is halogen, lower alkyl, halogeno lower alkyl, lower alkoxy, lower alkylthio, carboxyl, lower alkoxycarbonyl, hydroxy, lower aliphatic acyl, amino, mono-lower alkylamino, di-lower alkylamino, lower aliphatic acylamino, cyano or nitro; and
 <group b> is cycloalkyl, aryl, heterocycle, each being optionally substituted by up to three substituents selected from group a;
 with the proviso that when R_{5d} is hydrogen, Y_d is a group exclusive of single bond and linear C_{1-10} alkylene, or a pharmacologically acceptable salt or ester thereof;
 -Compounds as disclosed in JP-14316985 (JP2002316985), e.g. a compound of formula VIII:

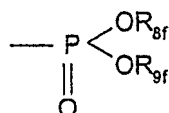


wherein $R_{1e}, R_{2e}, R_{3e}, R_{4e}, R_{5e}, R_{6e}, R_{7e}, n_e, X_e$ and Y_e are as disclosed in JP-14316985;
 or a pharmacologically acceptable salt or ester thereof;

-Compounds as disclosed in WO 03/29184 and WO 03/29205, e.g. compounds of formula IX

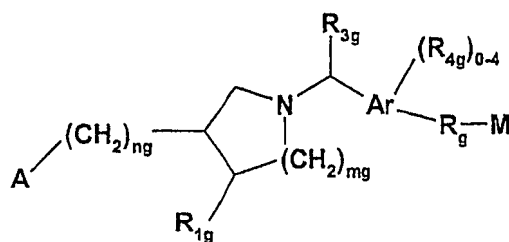


wherein X_f is O or S, and R_{1f}, R_{2f}, R_{3f} and n_f are as disclosed in WO 03/29184 and 03/29205,
 each of R_{4f} and R_{5f} , independently is H or a residue of formula



wherein each of R_{8f} and R_{9f} , independently, is H or C_{1-4} alkyl optionally substituted by halogen; e.g. 2-amino-2-[4-(3-benzyloxyphenoxy)-2-chlorophenyl]propyl-1,3-propane-diol or 2-amino-2-[4-(benzyloxyphenylthio)-2-chlorophenyl]propyl-1,3-propane-diol, or a pharmacological salt thereof.

-Compounds as disclosed in WO03/062252A1, e.g. a compound of formula X

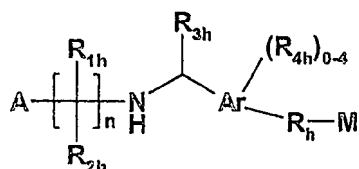


X

wherein

Ar is phenyl or naphthyl; each of mg and ng independently is 0 or 1; A is selected from COOH, PO3H2, PO2H, SO3H, PO(C1-3alkyl)OH and 1H-tetrazol-5-yl; each of R1g and R2g independently is H, halogen, OH, COOH or C1-4alkyl optionally substituted by halogen; R3g is H or C1-4alkyl optionally substituted by halogen or OH; each R4g independently is halogen, or optionally halogen substituted C1-4alkyl or C1-3alkoxy; and each of Rg and M has one of the significances as indicated for B and C, respectively, in WO03/062252A1;

-Compounds as disclosed in WO 03/062248A2, e.g. a compound of formula XI

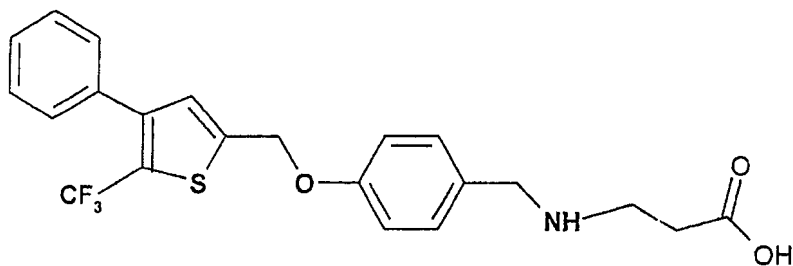


XI

wherein Ar is phenyl or naphthyl; n is 2,3 or 4; A is COOH, 1H-tetrazol-5-yl, PO3H2, PO2H2, -SO3H or PO(R5h)OH wherein R5h is selected from C1-4alkyl, hydroxyC1-4alkyl, phenyl, -CO-C1-3alkoxy and -CH(OH)-phenyl wherein said phenyl or phenyl moiety is optionally substituted; each of R1h and R2h independently is H, halogen, OH, COOH, or optionally halogeno substituted C1-6alkyl or phenyl; R3h is H or C1-4alkyl optionally substituted by halogen and/ OH; each R4h independently is halogeno, OH, COOH, C1-4alkyl, S(O)0,1 or 2C1-3alkyl, C1-3alkoxy, C3-6cycloalkoxy, aryl or aralkoxy, wherein the alkyl portions may optionally be substituted by 1-3 halogens; and each of Rg and M has one of the significances as indicated for B and C, respectively, in WO03/062248A2.

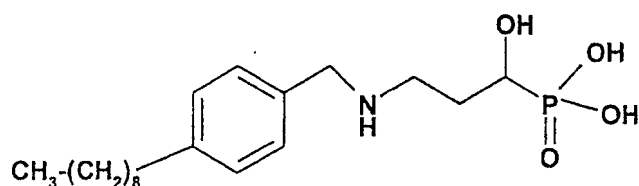
According to a further embodiment of the invention, a S1P receptor agonist for use in a combination of the invention may also be a selective S1P1 receptor, e.g. a compound which possesses a selectivity for the S1P1 receptor over the S1P3 receptor of at least 20 fold, e.g. 100, 500, 1000 or 2000 fold, as measured by the ratio of EC50 for the S1P1 receptor to the EC50 for the S1P3 receptor as evaluated in a 35S-GTPγS binding assay, said compound having an EC50 for binding to the S1P1 receptor of 100 nM or less as evaluated by the 35S-GTPγS binding assay. Representative S1P1 receptor agonists are e.g. the compounds listed

in WO 03/061567, the contents of which being incorporated herein by reference, for instance a compound of formula



XII

or



XIII

In each case where citations of patent applications are given, the subject matter relating to the compounds is hereby incorporated into the present application by reference.

Acyl may be a residue $R_y\text{-CO-}$ wherein R_y is C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl, phenyl or phenyl- C_{1-4} alkyl. Unless otherwise stated, alkyl, alkoxy, alkenyl or alkynyl may be straight or branched.

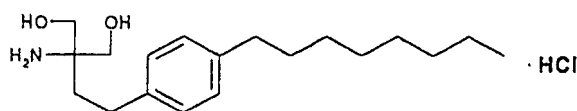
When in the compounds of formula I the carbon chain as R_1 is substituted, it is preferably substituted by halogen, nitro, amino, hydroxy or carboxy. When the carbon chain is interrupted by an optionally substituted phenylene, the carbon chain is preferably unsubstituted. When the phenylene moiety is substituted, it is preferably substituted by halogen, nitro, amino, methoxy, hydroxy or carboxy.

Preferred compounds of formula I are those wherein R_1 is C_{13-20} alkyl, optionally substituted by nitro, halogen, amino, hydroxy or carboxy, and, more preferably those wherein R_1 is phenylalkyl substituted by C_{6-14} alkyl chain optionally substituted by halogen and the alkyl moiety is a C_{1-6} alkyl optionally substituted by hydroxy. More preferably, R_1 is phenyl- C_{1-6} alkyl substituted on the phenyl by a straight or branched, preferably straight, C_{6-14} alkyl chain. The C_{6-14} alkyl chain may be in ortho, meta or para, preferably in para.

Preferably each of R_2 to R_5 is H.

A preferred compound of formula I is 2-amino-2-tetradecyl-1,3-propanediol. A particularly preferred S1P receptor agonist of formula I is FTY720, i.e. 2-amino-2-[2-(4-octylphenyl)]

ethyl]propane-1,3-diol in free form or in a pharmaceutically acceptable salt form (referred to hereinafter as Compound A), e.g. the hydrochloride, as shown:



A preferred compound of formula II is the one wherein each of R'_2 to R'_5 is H and m is 4, i.e. 2-amino-2-{2-[4-(1-oxo-5-phenylpentyl)phenyl]ethyl}propane-1,3-diol, in free form or in pharmaceutically acceptable salt form (referred to hereinafter as Compound B), e.g. the hydrochloride.

A preferred compound of formula III is the one wherein W is CH_3 , each of R''_1 to R''_3 is H, Z_2 is ethylene, X is heptyloxy and Y is H, i.e. 2-amino-4-(4-heptyloxyphenyl)-2-methyl-butanol, in free form or in pharmaceutically acceptable salt form (referred to hereinafter as Compound C), e.g. the hydrochloride. The R-enantiomer is particularly preferred.

A preferred compound of formula IVa is the FTY720-phosphate (R_{2a} is H, R_{3a} is OH, X_a is O, R_{1a} and R_{1b} are OH). A preferred compound of formula IVb is the Compound C-phosphate (R_{2a} is H, R_{3b} is OH, X_a is O, R_{1a} and R_{1b} are OH, Y_a is O and R_{4a} is heptyl). A preferred compound of formula V is Compound B-phosphate.

A preferred compound of formula V is phosphoric acid mono-[(R)-2-amino-2-methyl-4-(4-pentyloxy-phenyl)-butyl]ester.

A preferred compound of formula VIII is (2R)-2-amino-4-[3-(4-cyclohexyloxybutyl)-benzo[b]thien-6-yl]-2-methylbutan-1-ol.

When the compounds of formulae I to XIII have one or more asymmetric centers in the molecule, the various optical isomers, as well as racemates, diastereoisomers and mixtures thereof are embraced.

Examples of pharmaceutically acceptable salts of the compounds of formulae I to XIII include salts with inorganic acids, such as hydrochloride, hydrobromide and sulfate, salts with organic acids, such as acetate, fumarate, maleate, benzoate, citrate, malate, methanesulfonate and benzenesulfonate salts, or, when appropriate, salts with metals, such as sodium, potassium, calcium and aluminium, salts with amines, such as triethylamine and

salts with dibasic amino acids, such as lysine. The compounds and salts of the present invention encompass hydrate and solvate forms.

Binding to S1P receptors can be determined according to the following assays.

A. Binding affinity of S1P receptor agonists to individual human S1P receptors

Transient transfection of human S1P receptors into HEK293 cells

S1P receptors and G_i proteins are cloned, and equal amounts of 4 cDNAs for the EDG receptor, G_i-α, G_i-β and G_i-γ are mixed and used to transfect monolayers of HEK293 cells using the calcium phosphate precipitate method (M. Wigler et al., Cell. 1977;11;223 and DS. Im et al., Mol. Pharmacol. 2000;57;753). Briefly, a DNA mixture containing 25 µg of DNA and 0.25 M CaCl₂ is added to HEPES-buffered 2 mM Na₂HPO₄. Subconfluent monolayers of HEK293 cells are poisoned with 25 mM chloroquine, and the DNA precipitate is then applied to the cells. After 4 h, the monolayers are washed with phosphate-buffered saline and refed media (90% 1:1 Dulbecco's modified essential media (DMEM):F-12 + 10% fetal bovine serum). The cells are harvested 48-72 h after addition of the DNA by scraping in HME buffer (in mM: 20 HEPES, 5 MgCl₂, 1 EDTA, pH 7.4) containing 10% sucrose on ice, and disrupted using a Dounce homogenizer. After centrifugation at 800×g, the supernatant is diluted with HME without sucrose and centrifuged at 100,000×g for 1h. The resulting pellet is rehomogenized and centrifuged a second hour at 100,000×g. This crude membrane pellet is resuspended in HME with sucrose, aliquoted, and snap-frozen by immersion in liquid nitrogen. The membranes are stored at 70°C. Protein concentration is determined spectroscopically by Bradford protein assay.

GTPγS binding assay using S1P receptor/HEK293 membrane preparations

GTPγS binding experiments are performed as described by DS. Im et al., Mol. Pharmacol. 2000; 57:753. Ligand-mediated GTPγS binding to G-proteins is measured in GTP binding buffer (in mM: 50 HEPES, 100 NaCl, 10 MgCl₂, pH 7.5) using 25 µg of a membrane preparation from transiently transfected HEK293 cells. Ligand is added to membranes in the presence of 10 µM GDP and 0.1 nM [³⁵S]GTPγS (1200 Ci/mmol) and incubated at 30°C for 30 min. Bound GTPγS is separated from unbound using the Brandel harvester (Gaithersburg, MD) and counted with a liquid scintillation counter.

18

The composition of the invention preferably contains 0.01 to 20% by weight of S1P receptor agonists, more preferably 0.1 to 10%, e.g. 0.5 to 5% by weight, based on the total weight of the composition.

The sugar alcohol may act as a diluent, carrier, filler or bulking agent, and may suitably be mannitol, maltitol, inositol, xylitol or lactitol, preferably a substantially non-hygroscopic sugar alcohol, e.g. mannitol (D-mannitol). A single sugar alcohol may be used, or a mixture of two or more sugar alcohols, e.g. a mixture of mannitol and xylitol, e.g. in a ratio of 1:1 to 4:1.

In a particularly preferred embodiment, the sugar alcohol is prepared from a spray-dried composition, e.g. mannitol composition, having a high specific surface area. The use of this type of mannitol composition may assist in promoting uniform distribution of the S1P receptor agonist throughout the mannitol in the composition. A higher surface area may be achieved by providing a sugar alcohol, e.g. mannitol, preparation consisting of particles having a smaller mean size and/or a rougher surface on each particle. The use of a spray-dried sugar alcohol, e.g. mannitol, e.g. with a mean particle size of 300 μm or less, has also been found to improve compressibility and hardness of tablets formed from the composition.

Preferably the single point surface area of the sugar alcohol preparation, e.g. mannitol, is 1 to 7 m^2/g , e.g. 2 to 6 m^2/g or 3 to 5 m^2/g . The mannitol preparation may suitably have a mean particle size of 100 to 300 μm , e.g. 150 to 250 μm and a bulk density of 0.4 to 0.6 g/mL , e.g. 0.45 to 0.55 g/mL . A suitable high surface area mannitol is Parreck M200, available commercially from E. Merck.

The composition preferably contains 75 to 99.99% by weight of the sugar alcohol, more preferably 85 to 99.9%, e.g. 90 to 99.5% by weight, based on the total weight of the composition.

The composition preferably further comprises a lubricant. Suitable lubricants include stearic acid, magnesium stearate, calcium stearate, zinc stearate, glyceryl palmitostearate, sodium stearyl fumarate, canola oil, hydrogenated vegetable oil such as hydrogenated castor oil (e.g. Cutina® or Lubriwax® 101), mineral oil, sodium lauryl sulfate, magnesium oxide, colloidal silicon dioxide, silicone fluid, polyethylene glycol, polyvinyl alcohol, sodium benzoate, talc, poloxamer, or a mixture of any of the above. Preferably the lubricant

comprises magnesium stearate, hydrogenated castor oil or mineral oil. Colloidal silicon dioxide and polyethylene glycol are less preferred as the lubricant.

The composition preferably contains 0.01 to 5% by weight of the lubricant, more preferably 1 to 3% by weight, e.g. about 2% by weight, based on the total weight of the composition.

The composition may comprise one or more further excipients such as carriers, binders or diluents. In particular, the composition may comprise microcrystalline cellulose (e.g. Avicel®), methylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, starch (e.g. corn starch) or dicalcium phosphate, preferably in an amount of from 0.1 to 90 % by weight, e.g. 1 to 30% by weight, based on the total weight of the composition. Where a binder, e.g. microcrystalline cellulose, methylcellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose is used, it is preferably included in an amount of 1 to 8 %, e.g. 3 to 6% by weight, based on the total weight of the composition. The use of a binder increases the granule strength of the formulation, which is particularly important for fine granulations. Microcrystalline cellulose and methylcellulose are particularly preferred where a high tablet hardness and/or longer disintegration time is required. Hydroxypropyl cellulose is preferred where faster disintegration is required. Where appropriate, xylitol may also be added as an additional binder, for example in addition to microcrystalline cellulose, e.g. in an amount up to 20% by weight of the sugar alcohol, e.g. xylitol.

In one embodiment, the composition further comprises a stabiliser, preferably glycine HCl or sodium bicarbonate. The stabiliser may be present in an amount of e.g. 0.1 to 30%, preferably 1 to 20% by weight.

The composition may be in the form of a powder, granule or pellets or a unit dosage form, for example as a tablet or capsule. The compositions of the present invention are well-adapted for encapsulation into an orally administrable capsule shell, particularly a hard gelatin shell.

Alternatively the compositions may be compacted into tablets. The tablets may optionally be coated, for instance with talc or a polysaccharide (e.g. cellulose) or hydroxypropylmethylcellulose coating.

Where the pharmaceutical capsule is in unit dosage form, each unit dosage will suitably contain 0.5 to 10 mg of the S1P receptor agonist.

The compositions of the invention may show good stability characteristics as indicated by standard stability trials, for example having a shelf life stability of up to one, two or three years, and even longer. Stability characteristics may be determined, e.g. by measuring decomposition products by HPLC analysis after storage for particular times, at particular temperatures, e.g. 20°, 40° or 60°C.

The pharmaceutical compositions of the present invention may be produced by standard processes, for instance by conventional mixing, granulating, sugar-coating, dissolving or lyophilizing processes. Procedures which may be used are known in the art, e.g. those described in L. Lachman et al. *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3rd Ed, 1986, H. Sucker et al, *Pharmazeutische Technologie*, Thieme, 1991, Hagers *Handbuch der pharmazeutischen Praxis*, 4th Ed. (Springer Verlag, 1971) and Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 13th Ed., (Mack Publ., Co., 1970) or later editions.

In one aspect, the present invention relates to a process for producing a pharmaceutical composition, comprising:

- (a) mixing an S1P receptor agonist with a sugar alcohol;
- (b) milling and/or granulating the mixture obtained in (a); and
- (c) mixing the milled and/or granulated mixture obtained in (b) with a lubricant.

By using this process, a preparation having a good level of content and blend uniformity (i.e. a substantially uniform distribution of the S1P receptor agonist throughout the composition), dissolution time and stability is obtained.

The S1P receptor agonist, e.g. 2-amino-2-[2-(4-octylphenyl)ethyl]propane-1,3-diol, hydrochloride, may optionally be micronized, and/or pre-screened, e.g. with a 400 to 500 µm mesh screen, before step (a) in order to remove lumps. The mixing step (a) may suitably comprise blending the S1P receptor agonist and the sugar alcohol, e.g. mannitol in any suitable blender or mixer for e.g. 100 to 400 revolutions.

The process may be carried out by dry mixing the components. In this embodiment the milling step (b) may suitably comprise passing the mixture obtained in (a) through a screen, which preferably has a mesh size of 400 to 500 μm . Process step (a) may comprise the step of mixing the total amount of S1P receptor agonist at first with a low amount of sugar alcohol, e.g. from 5 to 25% by weight of the total weight of sugar alcohol, in order to form a pre-mix. Subsequently the remaining amount of sugar alcohol is added to the pre-mix. Step (a) may also comprise the step of adding a binder solution, e.g. methylcellulose and/or xylitol, e.g. an aqueous solution, to the mixture. Alternatively the binder is added to the mix dry and water is added in the granulation step.

The milled mixture obtained in (b) may optionally be blended once more before mixing with the lubricant. The lubricant, e.g. magnesium stearate, is preferably pre-screened, e.g. with a 800 to 900 μm screen, before mixing.

Alternatively, a wet granulation process is employed. In this embodiment, the S1P receptor agonist is preferably first dry-mixed with the desired sugar alcohol, e.g. mannitol, and the obtained sugar alcohol/S1P receptor agonist mixture is then dry-mixed with a binder such as hydroxypropyl cellulose or hydroxypropylmethyl cellulose. Water is then added and the mixture granulated, e.g. using an automated granulator. The granulation is then dried and milled.

If desirable, an additional amount of binder may be added in step (c) to the mixture obtained in (b).

The process may comprise a further step of tableting or encapsulating the mixture obtained in (c), e.g. into a hard gelatin capsule using an automated encapsulation device. The capsules may be coloured or marked so as to impart an individual appearance and to make them instantly recognizable. The use of dyes can serve to enhance the appearance as well as to identify the capsules. Dyes suitable for use in pharmacy typically include carotinoids, iron oxides, and chlorophyll. Preferably, the capsules of the invention are marked using a code.

The pharmaceutical compositions of the present invention are useful, either alone or in combination with other active agents, for the treatment and prevention of conditions e.g. as

disclosed in US 5,604,229, WO 97/24112, WO 01/01978, US 6,004,565, US 6,274,629 and JP-14316985, the contents of which are incorporated herein by reference.

In particular, the pharmaceutical compositions are useful for:

- a) treatment and prevention of organ or tissue transplant rejection, for example for the treatment of the recipients of heart, lung, combined heart-lung, liver, kidney, pancreatic, skin or corneal transplants, and the prevention of graft-versus-host disease, such as sometimes occurs following bone marrow transplantation; particularly in the treatment of acute or chronic allo- and xenograft rejection or in the transplantation of insulin producing cells, e.g. pancreatic islet cells;
- b) treatment and prevention of autoimmune disease or of inflammatory conditions, e.g. multiple sclerosis, arthritis (for example rheumatoid arthritis), inflammatory bowel disease, hepatitis, etc.;
- c) treatment and prevention of viral myocarditis and viral diseases caused by viral myocarditis, including hepatitis and AIDS.

Accordingly, in further aspects the present invention provides:

- 1. A composition as defined above, for use in treating or preventing a disease or condition as defined above.
- 2. A method of treating a subject in need of immunomodulation, comprising administering to the subject an effective amount of a composition as defined above.
- 3. A method of treating or preventing a disease or condition as defined above, comprising administering to the subject a composition as defined above.
- 4. Use of a pharmaceutical composition as defined above for the preparation of a medicament for the prevention or treatment of a disease or condition as defined above.

The invention will now be described with reference to the following specific embodiments.

Example 1

Micronized Compound A, e.g. 2-amino-2-[2-(4-octylphenyl)ethyl]propane-1,3-diol, hydrochloride salt (FTY720), is screened and 116.7 g of the screened compound is mixed with 9683.3 g mannitol (Parreck M200 from E. Merck). The mixture is then milled in a Frewitt MGI device (Key International Inc. USA) using a 30 mesh screen. Magnesium stearate is screened using a 20 mesh screen and 200 g of the screened compound blended with the FTY720/mannitol mixture to produce a product composition.

The product composition is then compacted on a tablet press using a 7 mm die to form 120 mg tablets, each containing:

Compound A, e.g. FTY720 *	1.4 mg
Mannitol M200	116.2 mg
Magnesium stearate	2.4 mg
Total	120 mg

* 1 mg of Compound A in free form is equivalent to 1.12 mg of FTY720.

Example 2

In a further example, the process of example 1 is repeated except that the magnesium stearate is replaced by Cutina® (hydrogenated castor oil).

Example 3

Compound A, e.g. FTY720, and mannitol (Parreck M200 from E. Merck) are each screened separately using an 18 mesh screen. 1.9 g screened FTY720 is mixed with 40 g screened mannitol for 120 revolutions in a blender at 32 rpm. The FTY720/mannitol mixture is then screened through a 35 mesh screen.

The screened FTY720/mannitol mixture is added to a granulator along with a further 340.1 g mannitol and 12 g hydroxypropylcellulose. The mixture is mixed for 3 minutes. Water is then added at a rate of 100 ml/minute and the mixture granulated for 2 minutes. The granulation is transferred into a tray dryer and dried at 50°C for 150 minutes.

The mixture is then milled in a Frewitt MGI device using a 35 mesh screen. Magnesium stearate is screened and 6 g of the screened compound is blended for 90 revolutions at 32 rpm with the FTY720/mannitol mixture to produce a product composition showing a substantially uniform distribution of the S1P receptor agonist throughout the mannitol in the blend.

The product composition is then filled into size 3 hard gelatin shells on an Hoflinger & Karg 400 encapsulation device. 120 mg of the product composition is added to each capsule. Therefore each capsule contains:

FTY720 *	0.56 mg
Mannitol M200	114.04mg
Hydroxypropylcellulose	3.6 mg
Magnesium stearate	1.8 mg
Total	120 mg

Example 4

In a further example, the process of example 3 is repeated except that the magnesium stearate is replaced by Cutina® (hydrogenated castor oil).

Example 5

In a further example, the process of example 3 is repeated except that the hydroxypropyl cellulose is replaced by hydroxypropylmethyl cellulose.

Example 6a

Micronized Compound A, e.g. FTY720, is screened using a 400 µm (40 mesh) screen. 58.35 g of the screened compound is mixed with 4841.65 g mannitol (Pardeck M200 from E. Merck) in a 25L Bohle bin blender for 240 blending revolutions. The mixture is then milled in a Frewitt MGI device using a 400 µm mesh screen, and the milled mixture is blended once more. Magnesium stearate is screened and 100 g of the screened compound is blended with the FTY720/mannitol mixture to produce a product composition showing a substantially uniform distribution of the S1P receptor agonist throughout the mannitol in the blend.

- 19 -

The product composition is then filled into size 3 hard gelatin shells on an Hoflinger & Karg 400 encapsulation device. 120 mg of the product composition is added to each capsule. Therefore each capsule contains:

FTY720 *	1.4 mg
Mannitol M200	116.2 mg
Magnesium stearate	2.4 mg
Total	120 mg

Example 6b

In an alternative embodiment, capsules are manufactured using the components and in the amounts as described in Example 6a, but the FTY720 is first mixed with 14 mg mannitol (before screening). This mixture is then screened as described above. The screened mixture is then blended with the remaining mannitol and the magnesium stearate is added, followed by additional blending and filling into capsules.

Examples 7 and 8

In further examples, capsules are prepared as described in example 6, except that each capsule contains each component in the following amounts:

	<u>Example 7</u>	<u>Example 8</u>
FTY720 *	2.8 mg	5.6 mg
Mannitol M200	114.8 mg	112 mg
Magnesium stearate	2.4 mg	2.4 mg
Total	120 mg	120 mg

Examples 9 to 11

In further examples, capsules are prepared as described in examples 6 to 8, except that the magnesium stearate is replaced in each case by Cutina® (hydrogenated castor oil).

Examples 12 to 22

v2

- 20 -

In further examples, capsules or tablets are prepared as described in examples 1 to 11, except that FTY720 is replaced in each case by 2-amino-2-{2-[4-(1-oxo-5-phenylpentyl)phenyl]ethyl}propane-1,3-diol hydrochloride.

Examples 23 and 24

Capsules containing the following ingredients are prepared, by weighing each component and mixing in a mortar, then filling into capsules:

	<u>Example 23</u>	<u>Example 24</u>
FTY720	5 mg	1 mg
D-mannitol	83.7 mg	117 mg
Corn starch	24 mg	-
Avicel® PH101	12 mg	-
Hydroxypropylcellulose	0.3 mg	7 mg
Talc	3 mg	3 mg
Lubri wax ®101	2 mg	2 mg
Total	130 mg	130 mg

Examples 25 to 27

Pharmaceutical compositions containing the following ingredients are produced:

	<u>Example 25</u>	<u>Example 26</u>	<u>Example 27</u>
FTY720	5 g	10 g	100 g
D-mannitol	991 g	986 g	897 g
Methylcellulose SM-25	4 g	4 g	3 g
Total	1000 g	1000 g	1000 g

The FTY720 and a proportion of the D-mannitol equal to twice the weight of the FTY720 are mixed in a Microspeed Mixer MS-5 type (Palmer, USA) for 2 minutes at 1200 rpm. The remaining D-mannitol is added to the mixture and mixed for another 2 minutes. 80 or 60 milliliters of 5% methylcellulose SM-25 solution is supplied from a hopper and granulated under the same conditions. The mixture is extruded through a screen with 0.4 mm apertures

hoja en blanco

using an extruder RG-5 type. The extruded material is dried at 65°C by a fluidized-bed granulator STREA I Type (Patheon, Canada) and then sieved through a 24 mesh sieve. Fine particles which pass through a 60 mesh sieve are removed. The obtained fine granules are filled into capsules by a Zuma capsule-filling machine (100 mg per capsule).

Examples 28 to 31

Tablets containing the following ingredients (in mg) are produced:

	Example 28	Example 29	Example 30	Example 31
FTY720	1	1	1	1
D-mannitol	62.3	62.3	62.0	62.0
Xylitol*	26.7(5.4)	26.7(5.4)	26.6	26.6
Methylcellulose	-	-	0.4	0.4
Microcrystalline cellulose	24.0	-	24.0	-
Low-substituted Hydroxypropyl-cellulose	-	24.0	-	24.0
Hydrogenated oil	6.0	6.0	6.0	6.0
Total	120.0	120.0	120.0	120.0

* The amount of xylitol indicated in brackets was used as a binder.

FTY720, D-mannitol and xylitol are placed in a fluid-bed granulator (MP-01 model, Powrex), mixed for five minutes, and granulated under spray of binder solution, followed by drying till the exhaust temperature reaches 40°C. The granulation conditions are as shown below. Dried powder is passed through a 24-mesh sieve, added to the specified amount of filler and lubricant, and mixed in a mixer (Tubular Mixer, WAB) for three minutes to make the powder for compression.

The resulting powder is compressed by a tableting machine (Cleanpress correct 12 HUK, Kikushui Seisakusho) with a punch of 7 mm i.d. x 7.5 mm R at a compression force of 9800 N.

Granulation conditions:

<u>Item</u>	<u>Setting</u>
Charge-in amount	1170 g
Volume of intake-air	50 m ³ /min
Temperature of intake-air	75°C
Flow rate of spray solution	15 mL/min
Spray air pressure	15 N/cm ²
Spray air volume	30 L/min
Volume of binder solution	351 mL

Examples 32 to 39

Tablets containing the following ingredients (in mg) are produced:

[illegible]

Claims

1. A solid pharmaceutical composition suitable for oral administration, comprising:
 - (a) a S1P receptor agonist; and
 - (b) a sugar alcohol.
2. A composition according to claim 1, wherein the S1P receptor agonist comprises 2-amino-2-[2-(4-octylphenyl)ethyl]propane-1,3-diol or 2-amino-2-{2-[4-(1-oxo-5-phenylpentyl)-phenyl]ethyl}propane-1,3-diol or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
3. A composition according to claim 1 or claim 2, wherein the sugar alcohol comprises mannitol.
4. A composition according to any preceding claim, further comprising a lubricant.
5. A composition according to claim 4, wherein the lubricant comprises magnesium stearate.
6. A composition according to any preceding claim, comprising 0.5 to 5% by weight of the S1P receptor agonist.
7. A composition according to any preceding claim, comprising 90 to 99.5% by weight of the sugar alcohol.
8. A composition according to any of claims 4 to 7, comprising 1.5 to 2.5% by weight of the lubricant.
9. A composition according to any preceding claim, in the form of a tablet.
10. A composition according to any of claims 1 to 9 in the form of a capsule.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/003656

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/20 A61K9/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 002 792 A (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL) 24 May 2000 (2000-05-24) cited in the application page 19, line 53 - line 55 paragraph '0184! paragraph '0241! paragraph '0243! paragraph '0258! claim 2 paragraph '0272!	1,3-10
X	WO 02/18395 A (PARSONS WILLIAM H ; HAJDU RICHARD (US); BERGSTROM JAMES (US); CARD DEB) 7 March 2002 (2002-03-07) cited in the application page 3, line 1 - page 5, line 2 page 18, line 1 - line 16 ----- -/--	1,4,5, 8-10

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 August 2004

Date of mailing of the international search report

23/08/2004

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

VON EGGELKRAUT, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/003656

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1 050 301 A (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL) 8 November 2000 (2000-11-08) paragraph '0008! examples 1,2,6,7 -----	1-10

26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2004/003656

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1002792	A	24-05-2000	AT 271028 T	15-07-2004
			AU 735853 B2	19-07-2001
			AU 6523098 A	30-10-1998
			BR 9808481 A	23-05-2000
			CA 2286315 A1	15-10-1998
			EP 1002792 A1	24-05-2000
			IL 132208 A	31-07-2003
			IL 155065 A	04-01-2004
			NZ 500713 A	28-07-2000
			US 6214873 B1	10-04-2001
			CN 1480450 A	10-03-2004
			CN 1137086 C	04-02-2004
			EP 1319651 A2	18-06-2003
			WO 9845249 A1	15-10-1998
			RU 2198162 C2	10-02-2003
WO 0218395	A	07-03-2002	AU 8533101 A	13-03-2002
			CA 2421893 A1	07-03-2002
			EP 1315735 A1	04-06-2003
			JP 2004507552 T	11-03-2004
			WO 0218395 A1	07-03-2002
			US 2002091105 A1	11-07-2002
EP 1050301	A	08-11-2000	JP 11209277 A	03-08-1999
			AU 1891199 A	02-08-1999
			BR 9907099 A	04-09-2001
			CA 2319217 A1	22-07-1999
			EP 1050301 A1	08-11-2000
			IL 137362 A	24-06-2003
			NZ 506408 A	27-09-2002
			CN 1294511 T	09-05-2001
			WO 9936065 A1	22-07-1999
			RU 2204387 C2	20-05-2003
			US 6476004 B1	05-11-2002

45

PROCESO PARA LA PRODUCCIÓN DE UNA COMPOSICIÓN
FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UN AGONISTA DEL RECEPTOR

S1P.

DESCRIPCION DE LA INVENCION

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

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

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

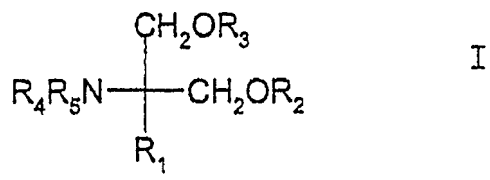
tableta o cápsula.

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

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

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

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



- 5 en donde R₁ es una cadena de carbono (C₁₂₋₂₂) recta o ramificada.
- la cual puede tener en la cadena un enlace o un átomo heterogéneo seleccionado de un doble enlace, triple enlace, O, S, NR₆, en donde R₆ es H, alquilo, aralquilo, acilo o alcóxicarbonilo, y carbonilo, y/o
- 10 - la cual puede tener como un sustituyente un grupo alcóxi, alquéniloxi, alquíniloxi, aralquílox, acilo, alquilamino, alquiltio, acilamino, alcóxicarbonilo, alcóxicarbonilamino, aciloxi, alquilcarbamoilo, nitro, halógeno, amino, hidroxiiimino, hidroxí o carboxi: o
- 15 R₁ es:
- un fenilalquilo, en donde el alquilo es una cadena de carbono (C₆₋₂₀) recta o ramificada; o
 - un fenilalquilo, en donde el alquilo es una cadena de carbono (C₁₋₃₀) recta o ramificada, en donde dicho fenilalquilo está sustituido
- 20 por:
- una cadena de carbono (C₆₋₂₀) recta o ramificada opcionalmente sustituida por halógeno,
 - una cadena alcóxi (C₆₋₂₀) recta o ramificada opcionalmente sustituida por halógeno,
- 25 - un alquéniloxi (C₆₋₂₀) recto o ramificado,

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

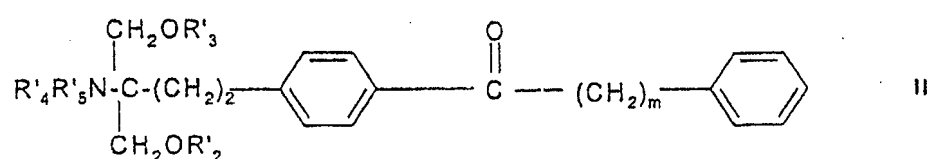
y en donde:

la porción alquilo puede tener:

- en la cadena de carbono, un enlace o un átomo heterogéneo seleccionado de un doble enlace, un triple enlace, O, S, sulfinilo, sulfonilo, o NR₆, en donde R₆ es como se definió anteriormente, y
 - como un sustituyente un grupo alcoxi, alquenilo, alquinilo, alquiloxi, aralquiloxi, acilo, alquilamino, alquiltio, acilamino, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilamino, aciloxi, alquilcarbamoilo, nitro, halógeno, amino, hidroxilo o carboxi, y
- 15 cada uno de R₂, R₃, R₄ y R₅, independientemente es H, alquilo de C₁₋₄ o acilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

- Compuestos como se describe en EP 1002792A1, por ejemplo
- 20 un compuesto de la fórmula II:



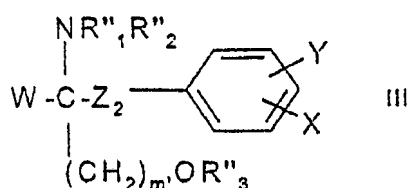
29

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

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

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

5 un compuestos de la fórmula II:



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

15 X es H o alquilo de cadena recta no sustituido o sustituido, teniendo un número p de átomos de carbono o alcoxi de cadena recta no sustituido o sustituido, teniendo un número (p-1) de átomos de carbono, por ejemplo, sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₆, OH, alcoxi de C₁₋₆, aciloxi, amino, alquilamino de C₁₋₆, acilamino, oxo, haloalquilo de C₁₋₆, halógeno, fenilo no sustituido y fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₆, OH, alcoxi de C₁₋₆, acilo, aciloxi, amino, alquilamino de C₁₋₆, acilamino, haloalquilo de C₁₋₆ y halógeno; Y es H, alquilo de C₁₋₆, OH, alcoxi de C₁₋₆, aciloxi, acilo, amino, alquilamino de C₁₋₆,

20

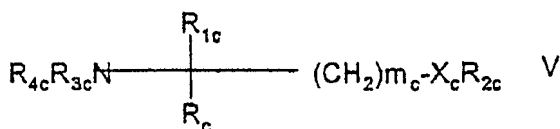
25



en donde X_a es O, S, NR_{1s} o un grupo $-(CH_2)_{ma}-$, dicho grupo está no sustituido o sustituido por 1 a 4 halógenos; n_a es 1 o 2, R_{1s} es H o alquilo (C_{1-4}), dicho alquilo está no sustituido o sustituido por halógeno; R_{1a} es H, OH, alquilo (C_{1-4}) o, O alquilo (C_{1-4}), en donde el alquilo está no sustituido o sustituido por 1 a 3 halógenos; R_{1b} es H, OH o alquilo (C_{1-4}), en donde el alquilo está no sustituido o sustituido por halógeno; cada R_{2a} independientemente se selecciona de H o alquilo (C_{1-4}), dicho alquilo está no sustituido o sustituido por

halógeno; R_{3a} es H, OH, halógeno o, O-alquilo (C_{1-4}), en donde el
 alquilo está no sustituido o sustituido por halógeno; R_{3b} es H, OH,
 halógeno, alquilo (C_{1-4}), en donde el alquilo está no sustituido o
 sustituido por hidroxilo, o, O-alquilo (C_{1-4}), en donde el alquilo está no
 5 sustituido o sustituido por halógeno; Y_a es $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-CH(OH)-$,
 $-C(=NOH)-$, O o S, y R_{4a} es alquilo (C_{4-14}) o alquenilo (C_{4-14});
 o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato del mismo;
 - Compuestos como se describe en WO 02/076995, por ejemplo,
 un compuesto de la fórmula V:

10



en donde:

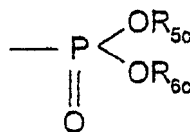
m_c es 1, 2, o 3;

15 X_c es o, o un enlace directo;

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

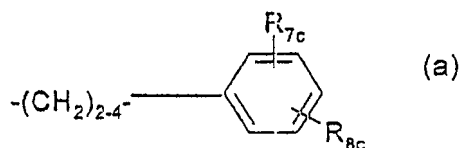
R_{2c} es:

20



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

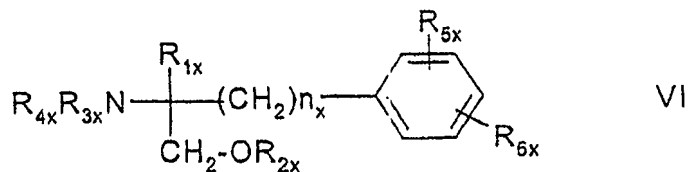
cada uno de R_{3c} y R_{4c} , es independientemente H, alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido por halógeno, o acilo, y R_c es alquilo de C_{13-20} , el cual opcionalmente puede tener en la cadena un átomo de oxígeno y el cual puede estar opcionalmente sustituido por nitro, halógeno, amino, hidroxilo o carboxi; o un residuo de la fórmula (a):



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

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

o un compuesto de la fórmula VI:



en donde:

n_x es 2, 3 o 4,

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

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

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

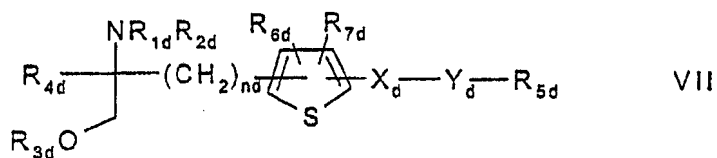
R_{5x} es H, alquilo de C_{1-4} o alcoxi de C_{1-4} , y

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

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

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

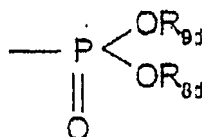
20 - Compuestos como se describe en WO 02/06268A1, por ejemplo un compuesto de la fórmula VII:



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

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

5



R_{4d} es alquilo inferior;

n_d es entero de 1 a 6;

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

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

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

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

seleccionado del grupo a;

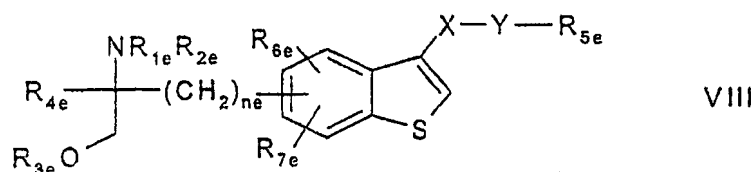
cada uno de R_{8d} y R_{9d} , es independientemente H o alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido por halógeno;

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

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

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

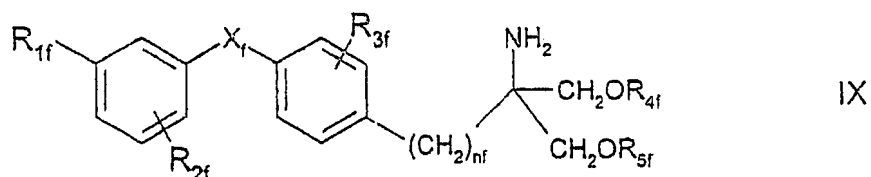
- Compuestos como se describe en JP-14316985 (JP2002316985), por ejemplo, un compuesto de la fórmula VIII:



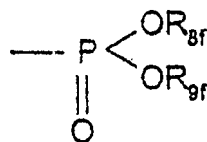
en donde R_{1e} , R_{2e} , R_{3e} , R_{4e} , R_{5e} , R_{6e} , R_{7e} , n_e , X_e e Y_e son como se describieron en JP-14316985;

o una sal o éster farmacológicamente aceptable del mismo;

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



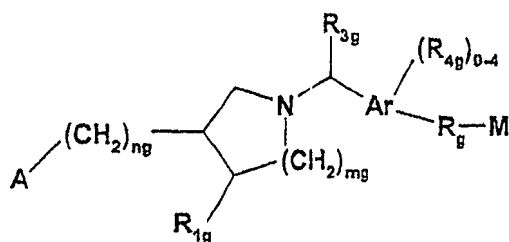
5 en donde X_f es O o S, y R_{1f} , R_{2f} , R_{3f} y n_f son como se describieron en WO 03/29184 y 03/29205, cada uno de R_{4f} y R_{5f} es independientemente H o un residuo de la fórmula:



10

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

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



20

X

en donde:

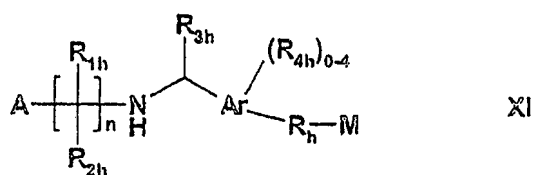
Ar es fenilo o naftilo; cada uno de m_g y n_g independientemente es 0 o 1; A se selecciona de COOH, PO₃H₂, PO₂H, SO₃H, PO(C₁₋₃-alquilo)OH y 1H-tetrazol-5-ilo; cada uno de R_{1g} y R_{2g}

25

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

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

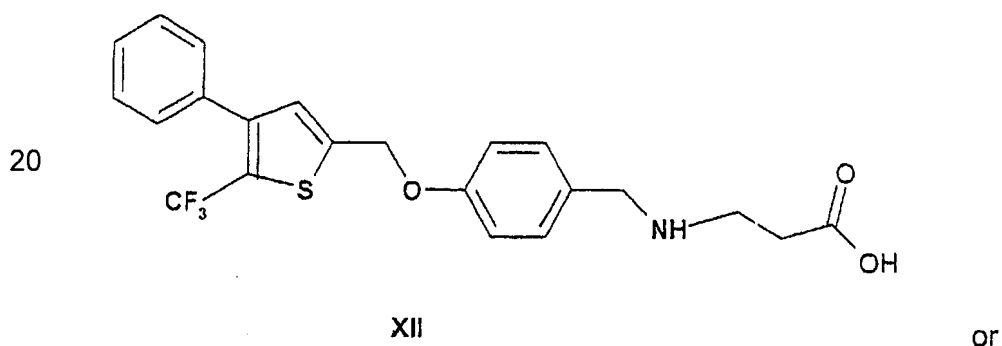
10

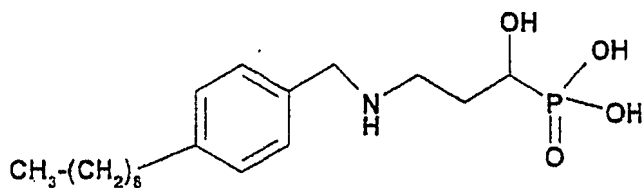


en donde Ar es fenilo o naftilo; n es 2, 3 o 4; A es COOH, 1H-
 15 tetrazol-5-ilo, PO3H2, PO2H2, -SO3H o PO(R5h)OH, en donde R5h
 se selecciona de alquilo de C1-4, hidroxialquilo de C1-4, fenilo, -CO-
 alcoxi de C1-3, y -CH(OH)-fenilo, en donde dicho fenilo con porción
 fenilo está opcionalmente sustituido;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

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

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





XIII

5

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

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

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

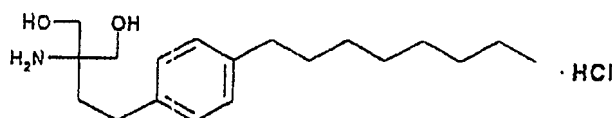
Los compuestos preferidos de la fórmula I son aquellos en donde R_1 es alquilo de C_{13-20} , opcionalmente sustituido por nitro, halógeno, amino, hidroxilo o carboxi, y muy preferiblemente aquellos en donde R_1 es fenilalquilo sustituido por una cadena alquilo de C_{6-14} opcionalmente sustituida por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

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

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

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

10 Compuesto A), por ejemplo, el clorhidrato, como se muestra:



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

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

25 enantiómero R es particularmente preferido.

25

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

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

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

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

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

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

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

Transfección pasajera de receptores S1P humanos en células HEK293

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La composición puede comprender uno o más excipientes

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

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

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

80

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

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

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

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

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

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

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

- 10 (a) mezclar un agonista del receptor S1P con un alcohol de azúcar;
(b) moler y/o granular la mezcla obtenida en (a); y
(c) mezclar la mezcla molida y/o granulada obtenida en (b) con un lubricante.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

En particular, las composiciones farmacéuticas son útiles para:

25 a) el tratamiento y prevención de rechazo de transplante de

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

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

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

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

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

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

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

una composición como se definió antes.

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

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

Ejemplo 1

10

Se tamizó el compuesto A micronizado, por ejemplo, sal de clorhidrato de 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol (FTY720), y se mezclaron 116.7 g del compuesto tamizado con 9683.3 g de manitol (Parteck M200 de E. Merck). La mezcla después se
15 molió en dispositivo de Frewitt MGI (Key International Inc. USA) utilizando un tamiz de 30 mallas. Se tamizó estearato de magnesio utilizando un tamiz de 20 mallas y 200 g del compuesto tamizado se mezclaron con la mezcla de FTY720/manitol para producir una composición del producto.

20

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

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

41

Estearato de magnesio	2.4 mg
T o t a l	120 mg

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

5

Ejemplo 2

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

Ejemplo 3

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

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

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

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

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

Ejemplo 4

20

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

25

Ejemplo 5

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

Ejemplo 6a

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

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

32

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

5

Ejemplo 6b

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

15

Ejemplos 7 y 8

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

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

25

120 mg

Abstract

5

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

Ejemplos 23 y 24

20

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

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

Ejemplos 25 a 27

Se produjeron composiciones farmacéuticas conteniendo los
10 siguientes ingredientes:

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

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

AG

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

Ejemplos 28 a 31

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

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

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

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

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

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

Condiciones de granulación:

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

Handwritten mark resembling a stylized 'S' or 'B'.

Ejemplos 32 a 39

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

5

10

15

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

20

25

48

CAPÍTULO REIVINDICATORIO

Solicitud Divisional

1. Una composición farmacéutica adecuada para la administración oral, comprende:
 - (a) un agonista del receptor S1P; y
 - (b) manitol,caraterizada porque la composición es una forma de dosificación sólida y el agonista del receptor S1P es 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propan-1,3-diol (FTY720) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el manitol es preparado a partir de una composición secada por aspersión.
3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizada porque el manitol tiene un tamaño de partícula promedio de 100µm hasta 300µm ó 150µm hasta 250µm.
4. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque el manitol tiene una densidad aparente de 0.4 hasta 0.6 g/ml ó 0.45 hasta 0.55 g/ml.
5. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque el manitol tiene un área de superficie de único punto de 1 m²/g hasta 7 m²/g.
6. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque además comprende un lubricante.
7. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque comprende 0.01 hasta 20% en peso del agonista del receptor S1P.
8. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque comprende 90 a 99.5% en peso de manitol.
9. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque la composición es una forma de dosificación unitaria y contiene 0.5 a 10 mg del agonista del receptor S1P.

77

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44bis)

Applicant's or agent's file reference 4 -32997B/USN	FOR FURTHER ACTION		See item 4 below
International application No. PCT/EP2004/003656	International filing date (day/month/year) 06 April 2004 (06.04.2004)	Priority date (day/month/year) 08 April 2003 (08.04.2003)]	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC 7 A61K 9/20, 9/48			
Applicant NOVARTIS AG			

1. This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 bis.1(a).

2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.

3. This report contains indications relating to the following items:

☒ Box No. I	Basis of the report
☒ Box No. II	Priority
☐ Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
☐ Box No. IV	Lack of unity of invention
☒ Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
☐ Box No. VI	Certain documents cited
☐ Box No. VII	Certain defects in the international application
☐ Box No. VIII	Certain observations on the international application

4. The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44bis.3(c) and 93bis.1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44bis .2).

	Date of issuance of this report 14 October 2005 (14.10.2005)
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Agnes Wittmann-Regis
Facsimile No. +41 22 740 14 35	Telephone No. +41 22 338 89 70

PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED	
20 AUG 2004	
WIPO	PCT

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2004/003656

International filing date (day/month/year)
06.04.2004

Priority date (day/month/year)
08.04.2003

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
A61K9/20, A61K9/48

Applicant
NOVARTIS AG

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Authorized Officer

VON EGDELKRAUT, S

Telephone No. +31 70 340-4732



18

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2004/003656

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
 - ☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ in written format
 - ☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in computer readable form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2004/003656

Box No. II Priority

1. ☒ The following document has not been furnished:

☒ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43*bis*.1 and 66.7(a)).

☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43*bis*.1 and 66.7(b)).

Consequently it has not been possible to consider the validity of the priority claim. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.

2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43*bis*.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3. Additional observations, if necessary:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1,3,4
	No: Claims	2,5-10
Inventive step (IS)	Yes: Claims	2
	No: Claims	1,3-10
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-10
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2004/003656

Re Item V.

- 1 The following documents are referred to in this communication:
- D1 : EP 1 002 792 A (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL) 24 May 2000 (2000-05-24)
D2 : WO 02/18395 A (PARSONS WILLIAM H ; HAJDU RICHARD (US);
BERGSTROM JAMES (US); CARD DEB) 7 March 2002 (2002-03-07)
D3 : EP 1 050 301 A (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL) 8 November 2000 (2000-11-08)

2 INDEPENDENT CLAIM 1

- 2.1 The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claim 1 is not new in the sense of Article 33(2) PCT.
Document D1 discloses (the references in parenthesis applying to this document):
Solid compositions comprising a S1P receptor agonist. The compositions may comprise the sugar alcohols mannitol or maltitol. Routine additives such as magnesium stearate can also be added (page 19, lines 53-55, paragraph 184.
2-amino-2-(2-(4- (1-oxo-5- phenylpentyl) phenyl) ethyl) propane-1,3-diol is a preferred drug (paragraphs 241, 243, 258; claims 2). Tablets with the 1 mg of the compound, 90 mg lactose, 25 mg crystalline cellulose and 4 mg magnesium stearate are disclosed in paragraph 272.
- 2.2 The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claim 1 is not inventive in the sense of Article 33(3) PCT.
Document D2 discloses (the references in parenthesis applying to this document):
Tablets and capsules comprising a S1P receptor agonist and excipients including magnesium stearate (page 18, lines 1-16).

3 DEPENDENT CLAIMS 3-10

Dependent claims 3-10 do not contain any features which, in combination with the features of any claim to which they refer, meet the requirements of the PCT in respect of novelty and/or inventive step (Article 33(2) and (3) PCT).

4 DEPENDENT CLAIM 2

The combination of the features of dependent claim 2 is neither known from, nor rendered obvious by, the available prior art. The reasons are as follows:

Document D3 discloses liquid compositions for injection comprising 2-amino-2-[2-(4-octylphenyl)ethyl]propane-1,3-diol and mannitol.

Neither D3 nor D1 or D2 disclose or suggest a solid oral pharmaceutical composition comprising 2-amino-2-[2-(4-octylphenyl)ethyl]propane-1,3-diol or 2-amino-2-(2-(4-(1-oxo-5-phenylpentyl)phenyl)ethyl)propane-1,3-diol and a sugar alcohol.