



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

05-102278

34. TÍTULO

COMPUESTOS ORGANICOS.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

**A61K 9/20 A61K31/015
A61K9/48**

71. SOLICITANTE

NOVARTIS AG Y MITSUBISHI PHARMA CORPORATION

DOMICILIO

BASILEA, SVIZA Y OSAKA, JAPON.

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTÁ, D. C.,

Octubre 7-2005



**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

SOLICITUD DE:



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 -4002 Basilea, Suiza y 6-9, Hiranomachi 2-Chome, Chuo-ku, Osaka, 541-0046 Japon.**
Nacionalidad o Domicilio: **Basilea, Suiza y Osaka, Japon**
Lugar de Constitución: **Suiza y Japon.**
Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3
**REPRESENTANTE
O APODERADO**
(74)

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**
Dirección: **Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)**
Teléfono: **6 162051/61** Fax: **6 161889**
E-mail: **tm-patent@escobarunibe.com**

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número **39.779.452T.P 68228**

4
INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **VER ANEXO**
Dirección:
Nacionalidad o domicilio:

5 **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. **PCT/EP2004/003658** Fecha **6 de abril de 2004**

Publicación Internacional No. **WO 2004/089341 A1** Fecha **21 de octubre de 2004**

6 **TÍTULO (54)**

COMPUESTOS ORGANICOS

(ver folio 65)

7 **Clasificación Internacional (51)**

A61K 9/20

A61K9/48

8 **Primer país**

SI



NO



(33) País de Origen
Estados Unidos de América

(32) Fecha
8 de abril de 2003

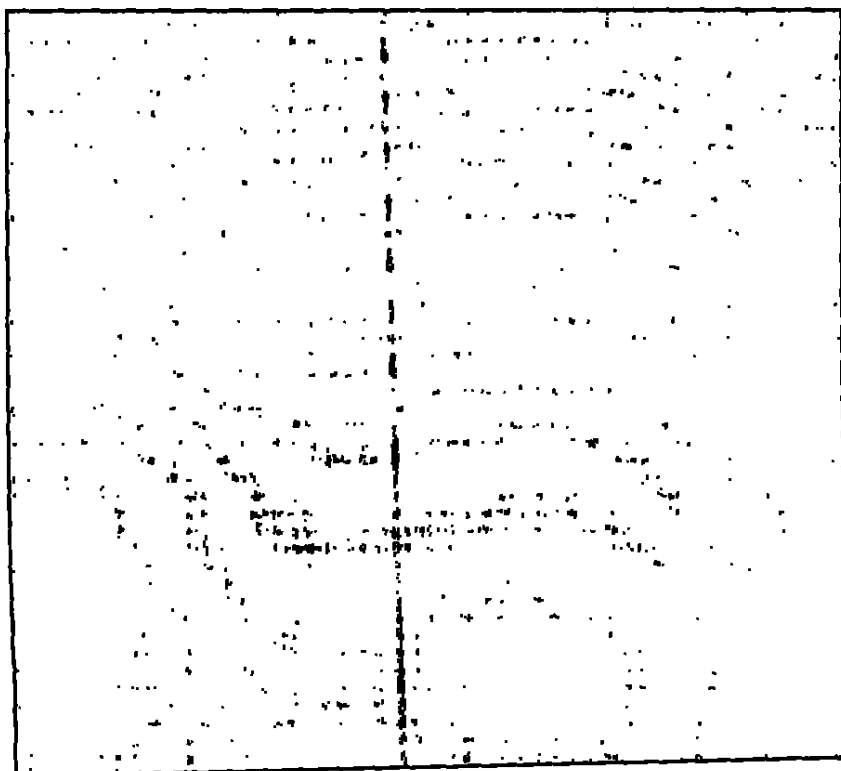
(31) Número de Solicitud
60/461.215

9 **Comprobante de pago No.** **05 - 70.828**

Fecha **14 de septiembre de 2005**

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona
- ☐ Poderes si fuere el caso **Novartis AG. Protocolo No. 17.398**
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ 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 de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 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 "Opinión escrita".

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: *Jimena Escobar Uribe*

C.C. 39.779.452 DE Usaquén T.P. 68.228

As. 2875/PCT

9 875

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicacion : 05102270 00000000 Folios 63
 Fecha (MM): 2005-10-07 14:00:46
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 70.828
 FECHA : SEPTIEMBRE 14 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGD	Vr. PAGO
ESCODAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	43456242	14/09/2005	3,455,000.

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
	TOTAL :	443,000.

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS**INVENTORES**

1.)

OOMURA, Tomoyuki

(11-9, Ushigami 1-chome, Nakatsu-shi, 871-0015 Oita, Japon);

2.)

PUDIPEDDI, Madhusudhan

(51 Calvert Avenue East, Edison, New Jersey 08826, Estados Unidos de América);

3.)

ROYCE, Alan, Edward

(RR 4Box 9LE, Saylorsburg, Pennsylvania 18353, Estados Unidos de América);

4.)

RUEGGER, Colleen

(89 Poplar Drive, Morris Plains, New Jersey 07950, Estados Unidos de América);

5.)

SASAKI, Masaki

(1852, Moro-machi, Nakatsu-shi, 871-0048 Oita, Japon);

6.)

TAMURA, Tokuhiro

(632-4, Oaza-kouji, Yoshitomi-cho, Chikujou-gun, 871-0821 Fukuoka, Japon).

Solicito expresamente a nombre de las sociedades
NOVARTIS AG., sociedad constituida de
conformidad con las leyes de suiza, domiciliada en
Lichtstrasse 35, CH-4002 Basilea, Suiza y
MITSUBISHI PHARMA CORPORATION,
sociedad constituida de conformidad con las leyes de
Japon, domiciliada en 6-9 Hiranomachi 2-Chome,
Chuo-ku, Osaka, 541-0046 Japon, el otorgamiento de
Patente para la invención titulada
"COMPUESTOS ORGANICOS".

Clase: A61K 9/20


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad Estadinense (31) No. Prioridad 80/481,215 32) Fecha 08/04/03 (33) País US		(51) Int Cl: A81K 9/20 (71) Solicitante(s) NOVARTIS AG y MITSUBISHI PHARMA CORPORATION (72) Inventor(es) OOMURA, Tomoyuki // PUDIPEDDI, Madhusudhan // ROYCE, Alan, Edward // RUEGGER, Colleen // SASAKI, Masaka // TAMURA, Tokuhiko. (74) Agente:	
(85) Fecha inicio fase nacional: (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: Fecha 08/04/04 No. de solicitud PCT/EP2004/003658		(87) Publicación Internacional Fecha: Fecha (dd/mm/aa) 21/10/04 N° publicación: WO 2004/089341 A1	
(54) Título: COMPUESTOS ORGANICOS.			

Reivindicación(es):

- 1.- Una composición farmacéutica sólida adecuada para administración oral, que comprende:
 - a) un agonista de receptor de S1P; y
 - b) un alcohol de azúcar.

- 6.- Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende de 0.5 a 5% en peso del agonista de receptor de S1P.

RESUMEN

Se describe una composición farmacéutica sólida adecuada para administración oral, que comprende: a) un agonista de receptor S1P; y b) un alcohol de azúcar.

10

15

20

25

COMPUESTOS ORGANICOS

DESCRIPCION DE LA INVENCION

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

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

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

tableta o cápsula.

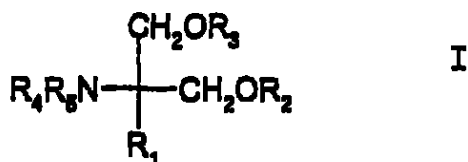
Por consiguiente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica sólida adecuada para administración oral, que comprende un agonista del receptor S1P y un alcohol de azúcar.

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

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

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

3



- 5 en donde R_1 es una cadena de carbono (C_{12-22}) recta o ramificada.
- la cual puede tener en la cadena un enlace o un átomo heterogéneo seleccionado de un doble enlace, triple enlace, O, S, NR_6 , en donde R_6 es H, alquilo, aralquilo, acilo o alcoxycarbonilo, y carbonilo, y/o
- 10 - la cual puede tener como un sustituyente un grupo alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, aralquiloxi, acilo, alquilamino, alquiltio, acilamino, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilamino, aciloxi, alquilcarbamollo, nitro, halógeno, amino, hidroxilimino, hidroxilo o carboxilo: o
- 15 R_1 es:
- un fenilalquilo, en donde el alquilo es una cadena de carbono (C_{8-20}) recta o ramificada; o
 - un fenilalquilo, en donde el alquilo es una cadena de carbono (C_{1-30}) recta o ramificada, en donde dicho fenilalquilo está sustituido
- 20 por:
- una cadena de carbono (C_{8-20}) recta o ramificada opcionalmente sustituida por halógeno,
 - una cadena alcoxi (C_{8-20}) recta o ramificada opcionalmente sustituida por halógeno,
- 25 - un alqueniloxi (C_{8-20}) recto o ramificado,

- fenilalcoxi, halofenilalcoxi, fenilalcoxialquilo, fenoxialcoxi o fenoxialquilo,
 - cicloalquillalquilo 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:

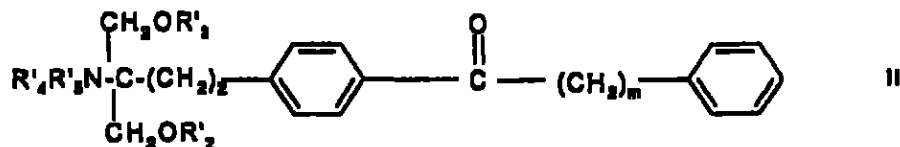
la porción alquilo puede tener:

- 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, aralquilo, acilo, alquilamino, alquiltio, acilamino, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilamino, aciloxi, alquilcarbamoilo, nitro, halógeno, amino, hidroxilo o carboxilo, y

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 un compuesto de la fórmula II:

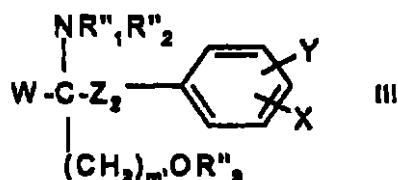


en donde m es 1 a 9, y cada uno de R'₂, R'₃, R'₄ y R'₅ es independientemente H, alquilo o acilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

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

5 un compuestos de la fórmula II:



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

6

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

cada uno de p y q , independientemente es un entero de 1 a 20,

5 siempre que $6 \leq p+q \leq 23$, m' es 1, 2 o 3, n es 2 o 3, cada uno de R''_1 ,

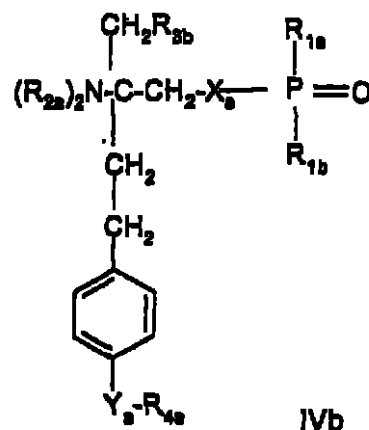
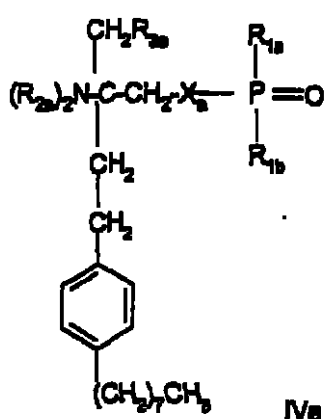
R''_2 , R''_3 y R''_4 , es independientemente H, alquilo de C_{1-4} o acilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

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

10

15



en donde X_a es O, S, NR_{1a} o un grupo $-(CH_2)_{m_a}-$, dicho grupo está no

sustituido o sustituido por 1 a 4 halógenos; n_a es 1 o 2, R_{1a} es H o

20 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,

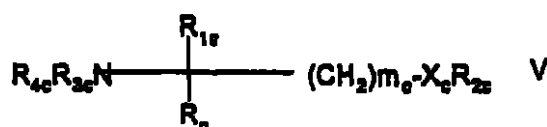
OH o alquilo (C_{1-4}), en donde el alquilo está no sustituido o

sustituido por halógeno; cada R_{2a} independientemente se selecciona

25 de H o alquilo (C_{1-4}), dicho alquilo está no sustituido o sustituido por

halógeno; R_{3a} es H, OH, halógeno o, O-alquilo (C_{1-4}), en donde el alquilo está no sustituido o sustituido por halógeno; R_{3b} es H, OH, halógeno, alquilo (C_{1-4}), en donde el alquilo está no sustituido o sustituido por hidroxilo, o, O-alquilo (C_{1-4}), en donde el alquilo está no sustituido o sustituido por halógeno; Y_a es $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-CH(OH)-$, $-C(=NOH)-$, 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:

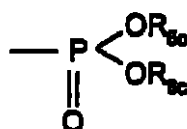
m_a es 1, 2, o 3;

15 X_a es o, o un enlace directo;

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

R_{2a} es:

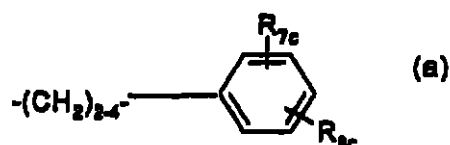
20



en donde R_{6a} es H o alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 átomos de halógeno, y R_{7a} es H o alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido por halógeno;

25

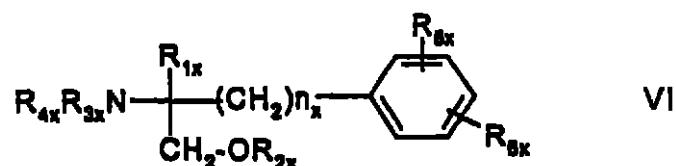
cada uno de R_{3c} y R_{4c} , es independientemente H, alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido por halógeno, o acilo, y R_c es alquilo de C_{13-20} , el cual opcionalmente puede tener en la cadena un átomo de oxígeno y el cual puede estar opcionalmente sustituido por nitro, halógeno, amino, hidroxilo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



10 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} , alquenilo de C_{2-8} o alquinilo de C_{2-8} ,

20 o un compuesto de la fórmula VI:



25 en donde:

n_x es 2, 3 o 4,

R_{1x} es H; alquilo de C_{1-8} opcionalmente sustituido por OH, acilo, halógeno, cicloalquilo, fenilo o hidroxifenileno; alquenilo de C_{2-8} ; alquinilo C_{2-8} ; 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,

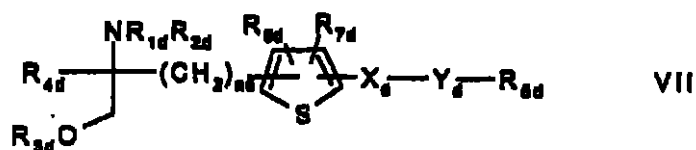
R_{5x} es H, alquilo de C_{1-4} o alcoxi de C_{1-4} , y

10 R_{6x} es alcanolio 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} ,

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

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

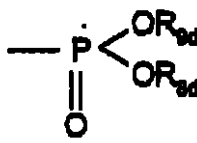
20 - Compuestos como se describe en WO 02/06268A1, por ejemplo un compuesto de la fórmula VII:



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

R_{3d} es hidrógeno, un grupo hidroxí-protector 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;

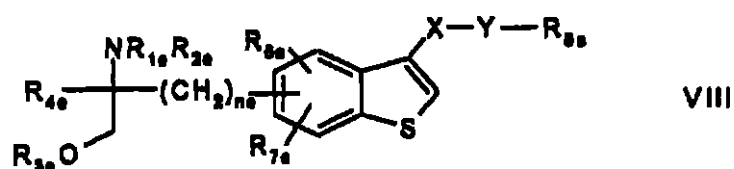
<grupo a> es halógeno, alquilo inferior, halógeno-alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio inferior, carboxilo, alcóxicarbonilo inferior, hidroxilo, acilo alifático inferior, amino, monoalquilamino inferior, dialquilamino inferior, acllamino alifático inferior, ciano o nitro; y

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

siempre que cuando R_{8d} sea hidrógeno, Y_d sea un grupo exclusivo de un enlace individual y alquileno de C_{1-10} lineal, o una sal o éster farmacológicamente aceptable del mismo;

- Compuestos como se describe en JP-14316985

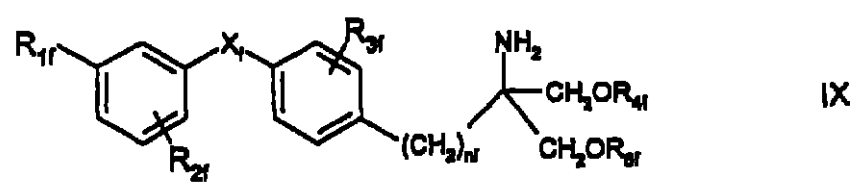
(JP2002316985), por ejemplo, un compuesto de la fórmula VIII:



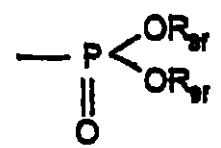
en donde R_{1d} , R_{2d} , R_{3d} , R_{4d} , R_{5d} , R_{6d} , R_{7d} , n , X e Y son como se describieron en JP-14316985;

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:



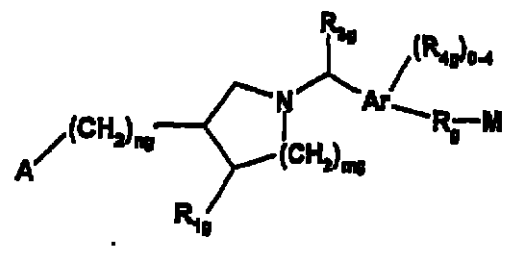
5 en donde X_f es O o S, y R_{1f} , R_{2f} , R_{3f} y n_f son como se describieron en WO 03/29184 y 03/29205, cada uno de R_{4f} y R_{5f} es independientemente H o un residuo de la fórmula:



10

en donde cada uno de R_{5f} y R_{6f} es independientemente H o alquilo de C_{1-4} opcionalmente sustituido por halógeno; por ejemplo, 2-amino-2-[4-(3-benciloxifenoxi)-2-clorofenil]propil-1,3-propano-diol o una sal farmacológica del mismo.

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



20

en donde:

Ar es fenilo o naftilo; cada uno de m_g y n_g independientemente es 0 o 1; A se selecciona de COOH, PO₃H₂, PO₂H, SO₃H, PO(C₁₋₃-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:

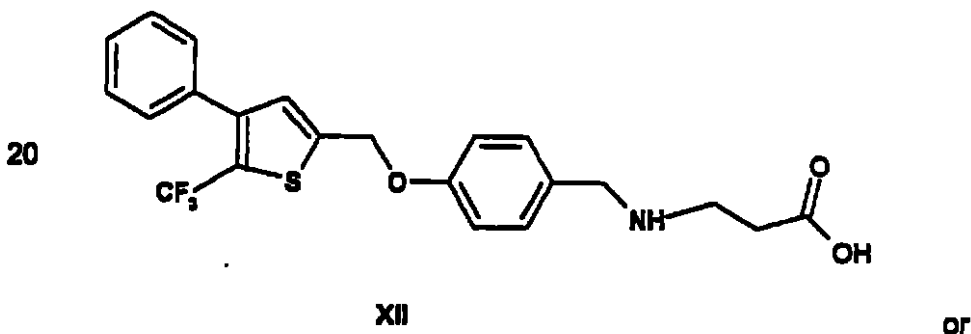
10



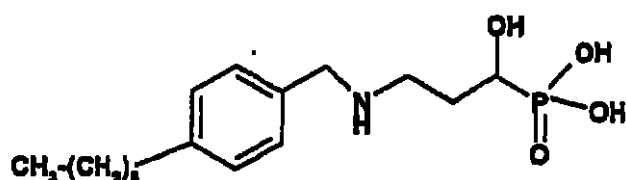
en donde Ar es fenilo o naftilo; n es 2, 3 o 4; A es COOH, 1H-
 15 tetrazol-5-ilo, PO3H2, PO2H2, -SO3H o PO(R5h)OH, en donde R5h
 se selecciona de alquilo de C1-4, hidroxialquilo de C1-4, fenilo, -CO-
 alcoxi de C1-3, y -CH(OH)-fenilo, en donde dicho fenilo con porción
 fenilo está opcionalmente sustituido;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



15



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.

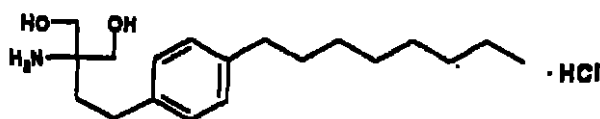
Cuando en los compuestos de la fórmula I la cadena de carbono como R_1 está sustituida, preferiblemente está sustituida por halógeno, nitro, amino, hidroxil o carboxil. Cuando la cadena de carbono es interrumpido por un fenileno opcionalmente sustituido, la cadena de carbono de preferencia no está sustituida.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

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, hidroxil o carboxil, 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 hidroxil. 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 I es FTY720, es decir, 2-amino-2-[2-(4-octilfenil-etil)]propano-1,3-diol, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable (denominado de aquí en adelante como
10 Compuesto A), por ejemplo, el clorhidrato, como se muestra:



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

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

Un compuesto preferido de la fórmula IVa es el FTY720-fosfato (R_{2a} es H, R_{3a} es OH, X_a es O, R_{1a} y R_{1b} son OH). Un compuesto preferido de la fórmula IVb es el Compuesto C-fosfato (R_{2b} es H, R_{3b} es OH, X_b 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 peya resultante se volvió a homogeneizar y se centrifugó una 25 segunda hora a 100,000 xg. Esta peña 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 GTPγS utilizando preparaciones del receptor S1P/membrana de HEK293

Se realizaron experimentos de unión GTPγS como se describe por DS. Im y otros, Mol. Pharmacol. 2000; 57:753. Se midió la unión de GTPγS 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 μg de una preparación de membrana a partir de células HEK293 pasajeramente transfectada. Se agregó el ligando a la membranas en presencia de 10 μM de GDP y 0.1 nM [35S]GTPγS (1200 Ci/mmol) y se incubó a 30°C durante 30 minutos. Se separó el GTPγS 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

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.

15 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 media de hasta 1, 2 o 3 años, y aún más. Las características de estabilidad pueden ser determinadas, por ejemplo, midiendo los productos de descomposición a través del análisis de HPLC después de almacenamiento durante tiempos particulares, a temperaturas particulares de, por ejemplo, 20°, 40° o 60°C.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

En particular, las composiciones farmacéuticas son útiles para:

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

- órgano o tejido, por ejemplo, para el tratamiento de los receptores de trasplantes de corazón, pulmón, corazón-pulmón combinado, hígado, riñón, páncreas, piel o córnea, y para la prevención de enfermedad de injerto contra huésped, tal como algunas veces ocurre después de
- 5 un trasplante de médula ósea; particularmente en el tratamiento de rechazo de alo- y xenoinjerto agudo o crónico, y en el trasplante de células que producen insulina, por ejemplo, células de isleta pancreáticas;
- b) para el tratamiento y prevención de enfermedad autoinmune o
- 10 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
- 15 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
- 20 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
- 25 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

29

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.

30

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 6

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

Ejemplo 8a

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 dispositivo de Frewitt MGI utilizando un tamiz de 400 µm mallas y la
15 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
25 Estearato de magnesio	2 4 mg	2 4 mg

33

Total 120 mg 120 mg

Ejemplo 9 a 11

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

Ejemplos 12 a 22

10

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

15

Ejemplos 23 y 24

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

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

34

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

Ejemplos 25 a 27

Se produjeron composiciones farmacéuticas conteniendo los
 10 siguientes ingredientes

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

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

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

Ejemplos 28 a 31

Se produjeron tabletas conteniendo los siguientes ingredientes (en mg)

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

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

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

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

El polvo resultante se comprimió a través de una máquina formadora de tabletas (Cleanpress correct 12 HUK Kikushui Selsakusho) con un punzón de 7 mm i d x 7 5 mm R a una fuerza de compresión de 9800 N

Condiciones de granulación	
15 <u>Artículo</u>	<u>Parámetros</u>
Carga en cantidad	1170 g
Volumen de aire de consumo	50 m³/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/cm²
Volumen de aire de aspersión	30 L/min
Volumen de la solución aglutinante	351 mL

Ejemplos 32 a 39

Se produjeron tabletas conteniendo los siguientes ingredientes
(en mg)

5

10

15

	Ej 32	Ej 33	Ej 34	Ej 35	Ej 36	Ej 37	Ej 38	Ej 39
FTY720	1	1	1	1	1	1	1	1
D-manitol	118.6	114.2	104.6	114.2	104.6	118.6	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 sílicón							3.6	
Aceite mineral								6
Total	120.0	120.0	120.0	120.0	120.0	120.0	120.0	120.0

20

25

REIVINDICACIONES

1 - Una composición farmacéutica sólida adecuada para administración oral que comprende

- 5 a) un agonista de receptor de S1P y
b) un alcohol de azúcar

2 Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el agonista de receptor de S1P comprende 2-amino 2 [2 (4 octilfenil)etil]propano 1 3-diol o 2 amino 2 {2 [4-(1 oxo-5 fenilpentil) fenil]etil}propano 1 3-diol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

3 Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 ó reivindicación 2 en donde el alcohol de azúcar comprende manitol

4 Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende además un lubricante

5 - Una composición de acuerdo con la reivindicación 4 en donde el lubricante comprende estearato de magnesio

6 Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende de 0.5 a 5% en peso del agonista de receptor de S1P

7 - Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende de 90 a 99.5% en peso del alcohol de azúcar

8 - Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7 que comprende de 1.5 a 2.5% en peso del

lubricante

9 Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en la forma de una tableta

10 Una composición de acuerdo con cualquiera de las
5 reivindicaciones 1 a 9 en la forma de una cápsula

10

15

20

25

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty

For receiving Office use only

PCT/EP2004 / 003656
International Application No.06 APR 2004 (06.04.04)
International Filing DateEUROPEAN PATENT OFFICE
PCT INTERNATIONAL APPLICATION
Name of receiving Office and "PCT International Application"Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum) 4-32997B/USN

Box No. I TITLE OF INVENTION ORGANIC COMPOUNDS	
Box No. II APPLICANT ☐ This person is also inventor	
Name and address (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH	
Telephone No +41 61 324 11 11	
Facsimile No. +41 61 322 75 32	
Teleprinter No	
Applicant's registration No with the Office	
State (that is, country) of nationality CH	State (that is, country) of residence CH
This person is applicant for the purposes of ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box	
Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
Name and address (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT	
This person is: ☒ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (if this check-box is marked, do not fill in below.)	
Applicant's registration No with the Office	
State (that is, country) of nationality AT	State (that is, country) of residence AT
This person is applicant for the purposes of ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box	
☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.	
Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE, OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE	
The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of this applicant(s) before the competent International Authorities as. ☒ agent ☐ common representative	
Name and address. (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) GRUBB Philip Novartis AG Corporate Intellectual Property 4002 Basel CH	
Telephone No +41 61 324 11 11	
Facsimile No +41 61 322 75 32	
Teleprinter No	
Agent's registration No with the Office	
☐ Address for correspondence Mark this check box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.	

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>	
Name and address <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)</i> Mitsubishi Pharma Corporation 6 9 Hiranomachi 2-Chome Chuo-ku Osaka 541-0046 Japan	This person is ☒ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality JP	State (that is, country) of residence JP
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☒ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)</i> OOMURA, Tomoyuki 11 9 Ushigami 1-chome Nakatsu-shi 871-0015 Oita JP	This person is ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality JP	State (that is, country) of residence JP
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)</i> PUDIPEDDI Madhusudhan 51 Calvert Avenue East Edison NJ 08826 US	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality IN	State (that is, country) of residence US
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)</i> ROYCE Alan Edward RR 4Box 9LE Saylorsburg PA 18353 US	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality US	State (that is, country) of residence US
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request</i>	
Name and address (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) RUEGGER Colleen 89 Poplar Drive Morris Plains NJ 07950 US	This person is ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (if this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality US	State (that is, country) of residence US
This person is applicant for the purposes of ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) SASAKI Masaki 1852, Moro-machi Nakatsu-shi 871-0048 Oita JP	This person is ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (if this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality JP	State (that is, country) of residence JP
This person is applicant for the purposes of ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) TAMURA Tokuhiko 632-4 Oaza-kouji Yoshitomi-cho Chikujou-gun 871-0821 Fukuoka JP	This person is ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (if this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality JP	State (that is, country) of residence JP
This person is applicant for the purposes of ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)	This person is ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (if this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality	State (that is, country) of residence
This person is applicant for the purposes of ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

Supplemental Box*If the Supplemental Box is not used, this sheet should not be included in the request*

- 1 *If in any of the Boxes, except Boxes Nos. VIII(i) to (v) for which a special continuation box is provided, the space is insufficient to furnish all the information, in such case, write "Continuation of Box No. " (indicate the number of the Box) and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:*
- (i) *If more than two persons are to be indicated as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available, in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below* Continuation of Box No. II
Novartis AG is applicant for all designated States with the exception of AT (Austria) and US (USA)
- (ii) *If in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked, in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant* Continuation of Box No. III
Novartis Pharma GmbH is applicant for AT (Austria) only
- (iii) *If in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America, in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor*
- (iv) *If in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV there are further agents, in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV*
- (v) *If in Box No. VI there are more than three earlier applications whose priority is claimed, in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI*
- 2 *If the applicant intends to make an indication of the wish that the international application be treated, in certain designated States, as an application for a patent of addition, certificate of addition, inventor's certificate of addition or utility certificate of addition, in such a case, write the name or two-letter code of each designated State concerned and the indication "patent of addition, certificate of addition, inventor's certificate of addition or utility certificate of addition" the number of the parent application or parent patent or other parent grant and the date of grant of the parent patent or other patent grant or the date of filing of the parent application (Rules 4.11(a)(iii) and 49bis 1(a) or (b)).*
- 3 *If the applicant intends to make an indication of the wish that the international application be treated, in the United States of America, as a continuation or continuation-in-part of an earlier application, in such a case, write "United States of America" or "US" and the indication "continuation or continuation-in-part" and the number and the filing date of the parent application (Rules 4.11(a)(iv) and 49bis 1(d)).*

Box No. V DESIGNATIONS				
The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents. However, ☐ DE Germany is not designated for any kind of national protection ☐ KR Republic of Korea is not designated for any kind of national protection ☐ RU Russian Federation is not designated for any kind of national protection <i>(The check-boxes above may be used to exclude (irrevocably) the designations concerned in order to avoid the ceasing of the effect, under the national law, of an earlier national application from which priority is claimed. See the Notes to Box No. V as to the consequences of such national law provisions in these and certain other States.)</i>				
Box No. VI PRIORITY CLAIM				
The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:				
Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application:* regional Office	international application: receiving Office
item (1) 08 April 2003 ✓ (08.04.03)	60/461215 ✓	US ✓		
item (2)				
item (3)				
☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.				
The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as: ☐ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ other, see Supplemental Box * Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organisation for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)):				
Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY				
Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used): ISA / Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority): Date (day/month/year) Number Country (or regional Office)				
Box No. VIII DECLARATIONS				
The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):				Number of declarations
☐ Box No. VIII (i)	Declaration as to the identity of the inventor			:
☐ Box No. VIII (ii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent			:
☐ Box No. VIII (iii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application			:
☐ Box No. VIII (iv)	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)			:
☐ Box No. VIII (v)	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty			:

Box No. IX CHECK LIST: LANGUAGE OF FILING		
This international application contains: (a) In paper form, the following number of sheets: request (including declaration sheets) : 6 description (excluding sequence listing and/or tables related thereto) : 22 claims : 1 abstract : 1 drawings : : Sub-total number of sheets : 30 sequence listing : : tables related thereto : : <i>(for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (c) below)</i> Total number of sheets : 30 (b) ☐ only in computer readable form (Section 801(a)(i)) (i) ☐ sequence listing (ii) ☐ tables related thereto (c) ☐ also in computer readable form (Section 801(a)(ii)) (i) ☐ sequence listing (ii) ☐ tables related thereto Type and number of carriers (discette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the ☐ sequence listing: ☐ tables related thereto: <i>(additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)</i>	This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item): 1. ☒ fee calculation sheet : 1 2. ☐ original separate power of attorney : : 3. ☐ original general power of attorney : : 4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV.36671 + 48171 : 2 5. ☐ statement explaining lack of signature : : 6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): (1) : 1 7. ☐ translation of international application into (language): : : 8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material : : 9. ☐ sequence listing in computer readable form (indicate type and number of carriers) (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application) : : (ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter : : (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing mentioned in left column : : 10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listing (indicate type and number of carriers) (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application) : : (ii) ☐ (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater) : : (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column : : 11. ☐ other (specify): : :	Number of items
Figure of the drawings which should accompany the abstract: _____ Language of filing of the international application: English		
Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE <i>Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).</i> In the name of the applicants, the representative  GRUBB, Phillip AV 36671 + 48171		

For receiving Office use only		
1. Date of actual receipt of the purported international application:	0 6. 04. 04 0 6 APR 2004	2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:		
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):		
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	
For International Bureau use only Date of receipt of the record copy by the International Bureau: _____		

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



INTERNATIONAL BUREAU OF PATENT COOPERATION
35, rue de la Harpe, CH-1015, Genève, Suisse
P.O. Box 6859, CH-1211, Genève, Suisse
P.O. Box 18, Armonk, NY 10504, USA
P.O. Box 17, 2218, Ginebra, España

(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/JP2004/003656 ✓

(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

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60461,215 ✓

8 April 2003 (08.04.2003) ✓ US ✓

(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, GR, 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, NL, 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.

(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).

(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).

(72) Inventors; and

(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 91E, Saylorsburg, PA 18353 (US). RUEGGER, Colleen [US/US]; 89 Poplar Drive, Morris Plains, NJ 07950 (US). SASAKI, Masaki [JP/JP]; 1852 Moro-muchi, Nakatsu-shi, Oita

Published:

- 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 I P receptor agonist; and (b) a sugar alcohol.

WO 2004/089341 A1

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 4 -32997B/USN	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/EP2004/003656	International filing date (day/month/year) 06/04/2004	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 08/04/2003
Applicant NOVARTIS AG		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the International search was carried out on the basis of the International application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequences disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box II).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

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

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regards to the drawings,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

54

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.
- *S* 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. 5618 Patentkan 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

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

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

PATENT COOPERATION TREATY

57

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

- 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.

- 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 EGELKRAUT, S

Telephone No. +31 70 340-4732



**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 43bis.1 and 66.7(a)).
 - ☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis.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 43bis.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 43bis.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-(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-(1-oxo-5-phenylpentyl)phenyl]ethylpropane-1,3-diol and a sugar alcohol.

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.

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 05 - 102278 .

Fecha: 07 de Octubre de 2005 .

Se certifica que:

Desde fecha 16 de Abril de 1997 ,
del folio 90.643 al folio 90.650 del
libro de Protocolo N1 311 , obra el
poder N1 17398 conferido por NOVARTIS AG
(NOVARTIS SA) (NOVARTIS INC)
domiciliado(a) en Basilea, Suiza al doctor
Jimena Escobar Uribe y/o Ignacio Escobar Uribe

Facultad para desistir y sustituir si .

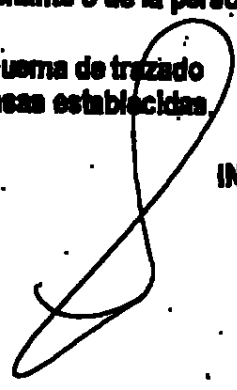
Revisado 202030 .

**REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE**

		USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION <i>PCT</i> MODELO DE UTILIDAD		()	()
Indicación de que se solicita la concesión de una patente.		()	(X)
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.		()	(X)
Descripción de la invención.		()	(X)
Dibujos de ser estos pertinentes.		()	(X)
Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		()	()
COMPLETA <i>(X)</i>	INCOMPLETA	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()			
Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial		()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.		()	()
Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.		()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas		()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA	()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()			
Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.		()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.		()	()
Representación gráfica del esquema de trazado		()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas		()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA	()	()

Firma Responsable:

Fecha:



64.

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
ESCOBAR URIBE JIMENA

REFERENCIA	Radicación No.	5 102278
	Solicitud internacional	EP2004/003656
	Fecha inicio fase nacional	08/11/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	13606

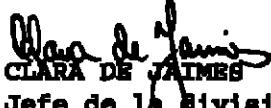
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

2. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


CLARA DE JAÍMES
Jefe de la División de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 23 DIC. 2005
adpa11