

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-168667- -00000-0000

Fecha: 2013-07-16 16:36:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: FORMULACIONES INMUNOSUPRESORAS

SOLICITANTE: Novartis AG.

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 16 de Julio de 2013

P2013/000116

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASC

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-168667- -00000-0000

Fecha: 2013-07-16 16:36:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2013/000116

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: Novartis AG

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Suiza

Nacionalidad o Domicilio: Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Carrera 5 No 34-03 Bogotá D.C.

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: (1) Philippe BOUILLOT; (2) Emeric REYNAUD.

Dirección: (1) y (2) Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel, Suiza

Nacionalidad o Domicilio: (1) y (2) Francesa

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2012/050151

Fecha Enero 5, 2012

Publicación Internacional No. WO 2012/093161 A1

Fecha Julio 12, 2012

6

Título (54) FORMULACIONES INMUNOSUPRESORAS.

Clasificación Internacional (51) A61K 9/20; A61K 31/397.

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

Enero 7, 2011

(31) Número de
Solicitud

11150431.2

9

Comprobante de pago No. 13-

Fecha _____



ANEXOS



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



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



Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 08-102.832



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.



Declaraciones. Declaración bajo la regla 4.17 (ii) del PCT.



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



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



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



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



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



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



Arte final 12 x 12.



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



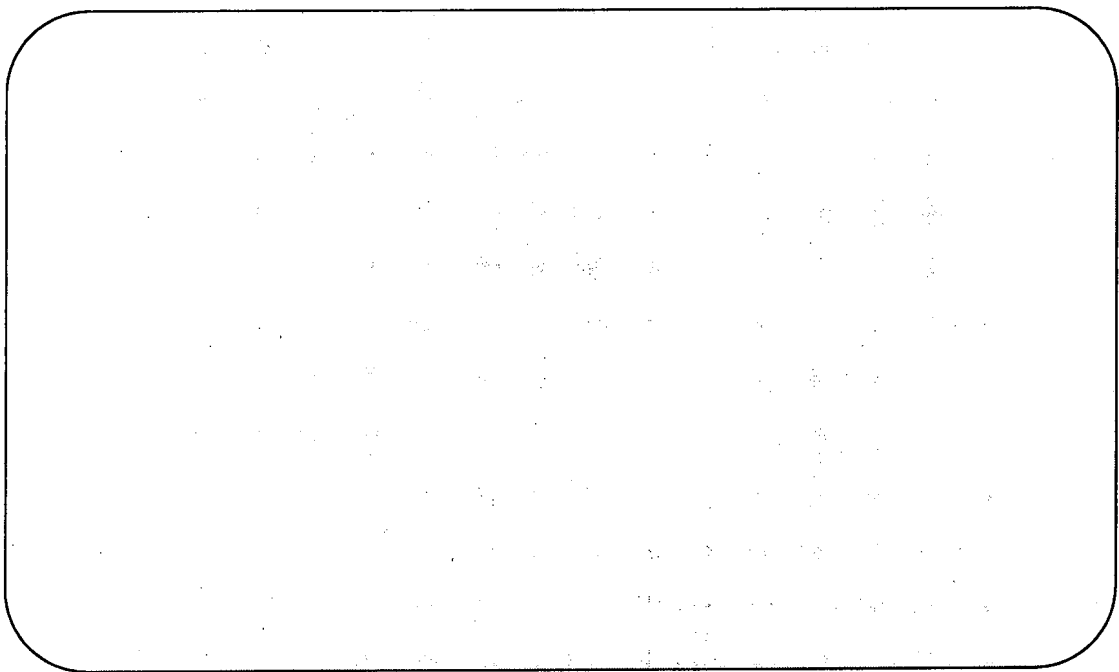
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional



FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: [Signature]
C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

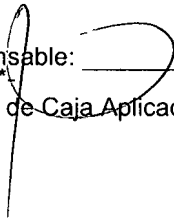
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0066510
		Bogotá D.C., Julio 05 de 2013 - 10:04:18

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS					NI 830.122.870	
*** Soporte del Pago ***						
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO	
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	462578852	04/07/2013	10.882.000.00	

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00
=====				

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-168667- -00000-0000
Fecha: 2013-07-16 16:36:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA <i>RELACIÓN DE ANEXOS</i>	
Dependencia: 202		Fecha: 13/07/18/ AAAA MM DD	Recorrido: 3
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:			Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	13-168667-	0	7
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:
Folio 4 CD

ce

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-168667- -00000-0000

Fecha: 2013-07-16 16:36:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

PI02-F08 (2009-11-18)

Nota del traductor:

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

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

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



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

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

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

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

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

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

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



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

Certificación:

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

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

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

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

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

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



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

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

NOVARTIS AG

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

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

Poder

El suscrito,

domiciliado en

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

Signature/Firma:

Date/Fecha: June 27, 2006

City/Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland


Arthur Canonica


Pascal Traub

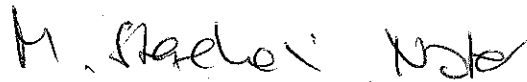
Attestation

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

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

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

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



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

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

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by *P. in*

3. in his/her function as *St. Stettelin*

4. and certified by the seal of the *St. Stettelin*

Certified 20. Aug. 2006

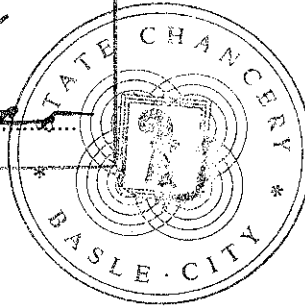
5. in Basel (Bâle) 6. on

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

8. no. *2009/18584*

9. Seal / stamp: 10. Signature: *Fischer*

Heidi Fischer





- (51) **International Patent Classification:**
A61K 9/20 (2006.01) *A61K 31/397* (2006.01)
- (21) **International Application Number:**
PCT/EP2012/050151
- (22) **International Filing Date:**
5 January 2012 (05.01.2012)
- (25) **Filing Language:** English
- (26) **Publication Language:** English
- (30) **Priority Data:**
11150431.2 7 January 2011 (07.01.2011) EP
- (71) **Applicant** (for all designated States except US): **NO-VARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).
- (72) **Inventors; and**
- (75) **Inventors/Applicants** (for US only): **BOUILLOT, Philippe** [FR/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **REYNAUD, Emeric** [FR/CH]; Novartis Pharma AG, CH-4002 Basel (CH).
- (74) **Agent:** **JEFFRIES, Charles**; Novartis Pharma AG, Patent Department, CH-4002 Basel (CH).
- (81) **Designated States** (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) **Designated States** (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:**
— with international search report (Art. 21(3))

(54) **Title:** IMMUNOSUPPRESSANT FORMULATIONS

(57) **Abstract:** The present invention relates to a solid phase pharmaceutical composition comprising one or more pharmaceutically acceptable excipients and an active pharmaceutical ingredient ("API") which is a compound of formula A1 or A2 or a pharmacologically acceptable salt, solvate or hydrate thereof, wherein the API is not exposed to a basic compound.



WO 2012/093161 A1

IMMUNOSUPPRESSANT FORMULATIONS

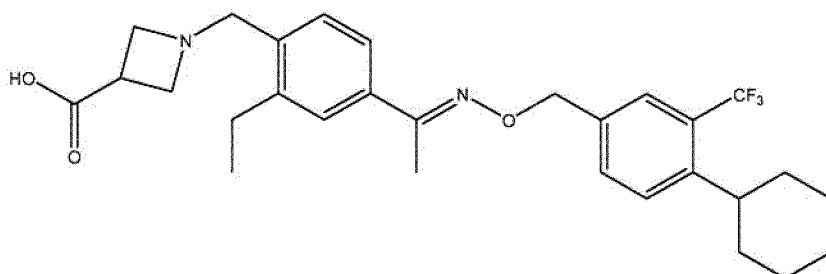
Field of the Invention

The present invention relates to formulations of immunosuppressant compounds, and particularly to formulations of S1P receptor modulators. More particularly the invention relates to formulations of 1-{4-[1-(4-cyclohexyl-3-trifluoromethyl-benzyloxyimino)-ethyl]-2-ethyl-benzyl}-azetidine-3-carboxylic acid, pharmaceutically acceptable salts, and related compounds.

Background to the Invention

S1P receptors belong to a family of closely related, lipid activated G- protein coupled receptors. S1P₁, S1P₃, S1P₂, S1P₄, and S1P₅ (also respectively termed EDG-1, EDG-3, EDG-5, EDG-6, and EDG-8) are identified as receptors specific for sphingosine-1-phosphate (S1P). Certain S1P receptors are associated with diseases mediated by lymphocyte interactions, for example, in transplantation rejection, autoimmune disease, inflammatory diseases, infectious diseases and cancer.

WO2004/103306 discloses immunosuppressant compounds that are useful in the treatment of diseases associated with S1P receptor mediated signal transduction. The immunosuppressant compounds disclosed in WO2004/103306 affect the pathology and/or symptomology of these diseases by altering the activity of S1P receptors. In particular, WO2004/103306 and US 2009/0036423 disclose 1-{4-[1-(4-cyclohexyl-3-trifluoromethyl-benzyloxyimino)-ethyl]-2-ethyl-benzyl}-azetidine-3-carboxylic acid:



and methods for making this compound. The compounds are disclosed as useful in the treatment and/or prevention of diseases and disorders mediated by lymphocyte interactions, for example autoimmune diseases, e.g. rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus,

Hashimoto's thyroiditis and multiple sclerosis, amongst many others. WO2004/103306 and US 2009/0036423 are incorporated herein by reference for all purposes, including by way of non-limiting example paragraphs [0041]-[0054], inclusive, of US 2009/0036423 and each example thereof.

WO2010/020610 discloses use of S1P receptor agonists, for example 1-{4-[1-(4-cyclohexyl-3-trifluoromethyl-benzyloxyimino)-ethyl]-2-ethyl-benzyl}-azetidine-3-carboxylic acid, in the treatment of peripheral neuropathies, such as Guillain-Barre syndrome (GBS), chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP), multifocal motor neuropathy with conduction block (MMN), and paraproteinaemic demyelinating peripheral neuropathy (PDN).

WO2007/021666 discloses a concentrate for dilution comprising a S1P receptor agonist, propylene glycol and optionally glycerin, which concentrate is described as being stable for extended periods of time. One compound mentioned as an S1P receptor agonist is 1-{4-[1-(4-cyclohexyl-3-trifluoromethyl-benzyloxyimino)-ethyl]-2-ethyl-benzyl}-azetidine-3-carboxylic acid. The dilution disclosed in WO2007/021666 is provided in a liquid form and is therefore particularly suitable for patients who struggle to swallow solid medications.

WO2009/048993 discloses compositions comprising S1P receptor modulators, such as 2-substituted 2-amino-propane-1,3-diol or 2-amino-propanol derivatives, which are suitable for use as an oral dosage form. The composition is disclosed to comprise the active ingredient and one or more of various specified excipients. Example 10 mentions glyceryl behenate as a non-feasible excipient, seemingly because of degradation of the active (FTY720). One S1P modulator mentioned is 1-{4-[1-(4-cyclohexyl-3-trifluoromethyl-benzyloxyimino)-ethyl]-2-ethyl-benzyl}-azetidine-3-carboxylic acid.

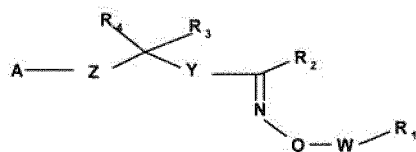
WO2010/072703 discloses a dosage regimen of an S1P receptor modulator for the treatment of patients suffering from an autoimmune disease, for example multiple sclerosis. The dosage regimen comprises administering a lower dosage of an S1P receptor modulator during the initial days of treatment compared to the standard daily dosage. The dosage is then increased stepwise up to the standard daily dosage of the S1P receptor modulator. One S1P modulator mentioned is 1-{4-[1-(4-cyclohexyl-3-trifluoromethyl-benzyloxyimino)-ethyl]-2-ethyl-benzyl}-azetidine-3-carboxylic acid.

Summary of the Invention

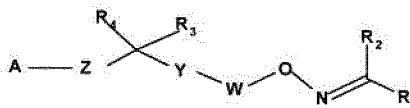
The present invention is predicated at least in part on a finding that, in relation to active pharmaceutical ingredients described later in this specification, pharmaceutical compositions having particular excipients are associated with reduced degradation of the active pharmaceutical ingredient as compared to alternative compositions of the same active pharmaceutical ingredient.

The invention is also predicated at least in part by a finding that provision of the active pharmaceutical ingredient as particles of relatively large size can improve stability whilst maintaining an adequately homogeneous content uniformity.

The compounds to which the application relates are compounds as disclosed in WO 04/103306 and US 2009/0036423, in particular compounds of formula A1 or A2:



A1



A2

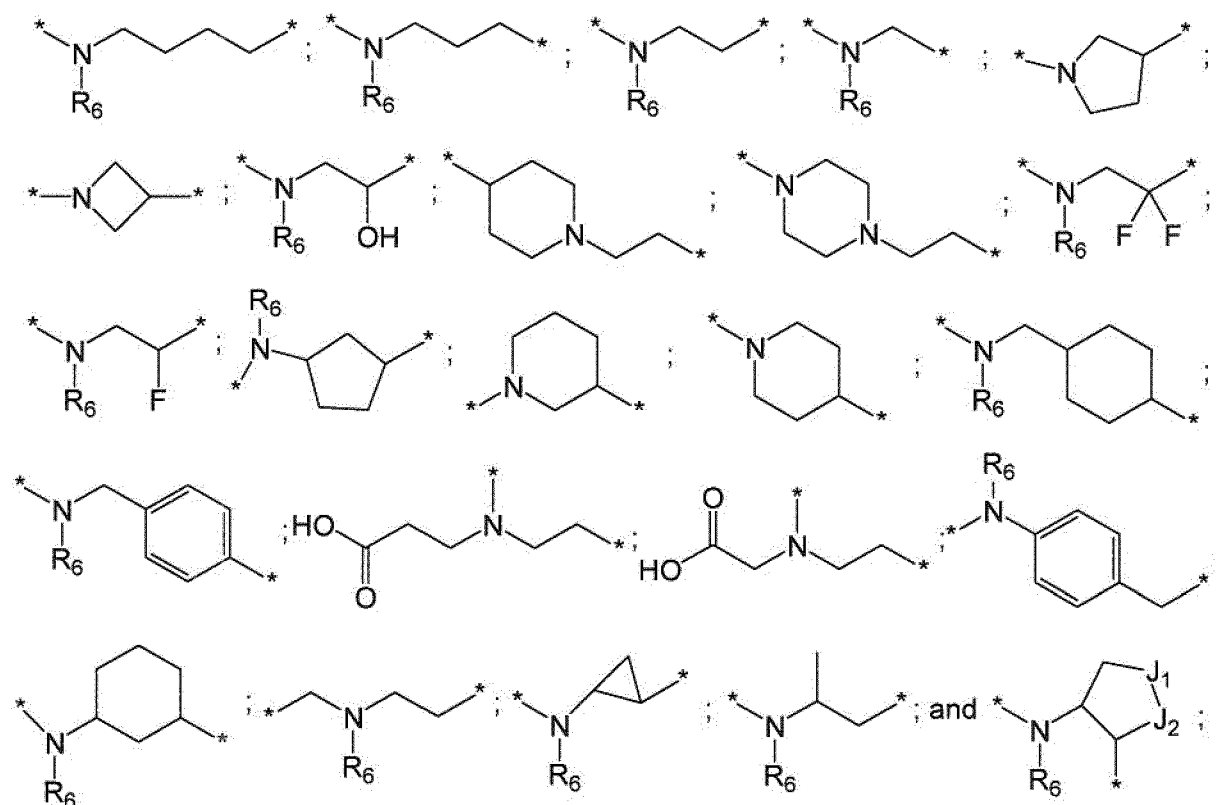
wherein

A is COOR₅, OPO(OR₅)₂, PO(OR₅)₂, SO₂OR₅, POR₅OR₅ or 1*H*-tetrazol-5-yl, R₅ being H or an ester-forming group, e.g. C₁₋₆alkyl, and in one implementation of the invention being H;

W is a bond, C₁₋₃alkylene or C₂₋₃alkenylene;

Y is C₆₋₁₀aryl or C₃₋₉heteroaryl, optionally substituted by 1 to 3 radicals selected from halogen, NO₂, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy; halo-substituted C₁₋₆alkyl and halo-substituted C₁₋₆alkoxy;

Z is chosen from:



wherein the asterisks of Z indicate the point of attachment between -C(R₃)(R₄)- and A of Formula Ia or Ib, respectively; R₆ is chosen from hydrogen and C₁₋₆alkyl; and J₁ and J₂ are independently methylene or a heteroatom chosen from S, O and NR₅; wherein R₅ is chosen from hydrogen and C₁₋₆alkyl; and any alkylene of Z can be further substituted by one to three radicals chosen from halo, hydroxy, C₁₋₆alkyl; or R₆ can be attached to a carbon atom of Y to form a 5-7 member ring;

R₁ is C₆₋₁₀aryl or C₃₋₉heteroaryl, optionally substituted by C₁₋₆alkyl, C₆₋₁₀aryl, C₆₋₁₀arylC₁₋₄alkyl, C₃₋₉heteroaryl, C₃₋₉heteroarylC₁₋₄alkyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₃₋₈cycloalkylC₁₋₄alkyl, C₃₋₈heterocycloalkyl or C₃₋₈heterocycloalkylC₁₋₄alkyl; wherein any aryl, heteroaryl, cycloalkyl or heterocycloalkyl of R₁ may be substituted by 1 to 5 groups selected from halogen, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy and halo substituted-C₁₋₆alkyl or -C₁₋₆alkoxy;

R₂ is H, C₁₋₆alkyl, halo substituted C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl or C₂₋₆alkynyl; and

each of R₃ or R₄, independently, is H, halogen, OH, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy or halo substituted C₁₋₆alkyl or C₁₋₆alkoxy;

or a pharmacologically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.

In the above formula, the designation "C₁₋₆" means "having 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms" and the designation "C₃₋₈" means "having 3, 4, 5, 6, 7 or 8 carbon atoms". The designation "C₁₋₄" means "having 1, 2, 3 or 4 carbon atoms". The designation "C₃₋₉" means "having 3, 4, 5, 6, 7, 8 or 9 carbon atoms".

The invention particularly, but not exclusively, involves compounds of formula A1 or A2 in which R₅ is H, e.g. moiety A is -COOH, in its acid form (not therefore as a salt thereof).

An exemplary compound of formula A1 or A2 is 1-{4-[1-(4-cyclohexyl-3-trifluoromethyl-benzyloxyimino)-ethyl]-2-ethyl-benzyl}-azetidine-3-carboxylic acid and its pharmaceutically acceptable salts, e.g. its hemifumarate salt.

In one aspect, the invention provides a pharmaceutical composition comprising an active pharmaceutical ingredient ("API") selected from the compounds of Formulae A1 and A2, and one or more pharmaceutically acceptable excipients, wherein the API is not exposed to a basic compound.

In another aspect, the invention provides a pharmaceutical composition comprising an active pharmaceutical ingredient ("API") selected from the compounds of Formulae A1 and A2, wherein the API is in the form of particles having an X90 diameter of at least 8µm and optionally of at least 10µm.

The invention also provides a pharmaceutical composition comprising an active pharmaceutical ingredient ("API") selected from the compounds of Formulae A1 and A2, wherein the API is in the form of particles having a crystallinity of 80% or more.

Further included in the invention are pharmaceutical compositions comprising an active pharmaceutical ingredient ("API") selected from the compounds of Formulae A1 and A2, wherein the API is in the form of particles having an X90 diameter of at least 8µm and optionally of at least 10µm and a crystallinity of 80% or more.

The invention includes a pharmaceutical composition comprising an active pharmaceutical ingredient ("API") selected from the compounds of Formulae A1 and A2, and one or more pharmaceutically acceptable excipients, wherein the API is in the form of particles which have an X90 diameter of at least 8µm and optionally of at least 10µm and which are not exposed to a basic compound. In an embodiment, the composition is free of basic compounds.

The invention includes pharmaceutical compositions comprising an active pharmaceutical ingredient ("API") selected from the compounds of Formulae A1 and A2, and one or more pharmaceutically acceptable excipients, wherein the API is in the form of particles which have a crystallinity of 80% or more and which are not exposed to a basic compound.

Additionally to be mentioned as provided by the invention are pharmaceutical compositions comprising an active pharmaceutical ingredient ("API") selected from the compounds of Formulae A1 and A2, and one or more pharmaceutically acceptable excipients, wherein the API is in the form of particles which have an X90 diameter of at least 8µm and optionally of at least 10µm and a crystallinity of 80% or more and which are not exposed to a basic compound.

The composition is in particular a solid phase composition, for example a tablet or capsule, particularly a tablet. The composition may be coated with a moisture barrier and an exemplary composition is a tablet coated with a moisture barrier.

The pharmaceutical composition may therefore comprise, or consist of, at least one API and one or more non-basic excipients. The one or more non-basic excipients may be selected from binders, disintegrants, glidants, lubricants, fillers, diluents, and/or sorbents. The tablets may comprise one or more tablet lubricants wherein the lubricants in the tablets are selected exclusively from stearic acid, hydrogenated vegetable oil, mineral oil, polyethylene glycol 4000-6000, glyceryl palmitostearate and glyceryl behenate.

In one embodiment, the pharmaceutical composition comprises a non-basic sustained release agent, for example a non-basic hydrogel former, e.g. a hypromellose (hydroxypropylmethyl cellulose).

A particular embodiment resides in a tablet comprising a compressed mixture which consists of 1-{4-[1-(4-cyclohexyl-3-trifluoromethyl-benzyloxyimino)-ethyl]-2-ethyl-benzyl}-azetidine-3-carboxylic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof e.g. a hemifumarate salt and one or more non-basic excipients. The 1-{4-[1-(4-cyclohexyl-3-trifluoromethyl-benzyloxyimino)-ethyl]-2-ethyl-benzyl}-azetidine-3-carboxylic acid or salt in a particular implementation is in the form of particles which have an X90 diameter of from 10 µm to 200 µm and/or which are at least 80% crystalline. The compressed mixture may include a desiccant and/or be coated with a moisture barrier (e.g. both includes a desiccant and have a moisture barrier coating).

The pharmaceutical compositions of the present invention may be used to treat autoimmune diseases, e.g. rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, Hashimoto's thyroiditis and multiple sclerosis, amongst many others, e.g. as disclosed in WO2004/103306 and US 2009/0036423 for example in paragraphs [0041]-[0042] of US 2009/0036423. The pharmaceutical compositions of the present invention may be used to treat peripheral neuropathies, for example motor neuron disease, Guillain-Barre syndrome (GBS), chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP), multifocal motor neuropathy with conduction block (MMN), or paraproteinaemic demyelinating peripheral neuropathy (PDN). In particular embodiments, the compositions of the invention are used to treat multiple sclerosis. The invention therefore includes a method for treating a subject in need thereof, e.g. having or suspected of having one of the aforesaid diseases, e.g. multiple sclerosis, comprising administering to the patient a composition of the invention. The composition is desirably administered in an effective amount. Also disclosed are compositions of the invention for use in treating at least one of the aforesaid diseases, e.g. multiple sclerosis.

Brief description of the Figures

Figure 1 is a box plot which demonstrates the effect of drug particle size on the content uniformity of a tablet comprising 5 mg (equivalent base weight) of the hemifumarate salt of 1-{4-[1-(4-cyclohexyl-3-trifluoromethyl- benzyloxyimino)-ethyl]-2-ethyl-benzyl}-azetidine-3-carboxylic acid.

Figure 2 is a box plot which demonstrates the effect of drug particle size on the content uniformity of a tablet comprising 0.25 mg (equivalent base weight) of the hemifumarate salt

of 1-{4-[1-(4-cyclohexyl-3-trifluoromethyl- benzyloxyimino)-ethyl]-2-ethyl-benzyl}-azetidine-3-carboxylic acid.

Figure 3 is a line graph which compares the sum of degradation products of four different compositions, each comprising 0.25 mg (equivalent base weight) of the hemifumarate salt of 1-{4-[1-(4-cyclohexyl-3-trifluoromethyl- benzyloxyimino)-ethyl]-2-ethyl-benzyl}-azetidine-3-carboxylic acid mixed with a lubricant.

Detailed description of the invention

For the avoidance of doubt, it is hereby stated that the information disclosed earlier in this specification under the heading "Background to the Invention" is relevant to the invention and is to be read as part of the disclosure of the invention.

Throughout the description and claims of this specification, the words "comprise" and "contain" and variations of them mean "including but not limited to", and they are not intended to (and do not) exclude other moieties, additives, components, integers or steps.

Throughout the description and claims of this specification, the singular encompasses the plural unless the context otherwise requires. In particular, where the indefinite article is used, the specification (which term encompasses both the description and the claims) is to be understood as contemplating plurality as well as singularity, unless the context requires otherwise.

Features, integers, characteristics, compounds, chemical moieties or groups described in conjunction with a particular aspect, embodiment or example of the invention are to be understood to be applicable to any other aspect, embodiment or example described herein unless incompatible therewith. All of the features disclosed in this specification (including any accompanying claims, abstract and drawings), and/or all of the steps of any method or process so disclosed, may be combined in any combination, except combinations where at least some of such features and/or steps are mutually exclusive. The invention is not restricted to the details of any foregoing embodiments. The invention extends to any novel one, or any novel combination, of the features disclosed in this specification (including any accompanying claims, abstract and drawings), or to any novel one, or any novel

combination, of the steps of any method or process so disclosed.

The term "treat" includes: (1) preventing or delaying the appearance of clinical symptoms of the state, disorder or condition developing in an animal, particularly a mammal and especially a human, that may be afflicted with or predisposed to the state, disorder or condition but does not yet experience or display clinical or subclinical symptoms of the state, disorder or condition; (2) inhibiting the state, disorder or condition (*e.g.*, arresting, reducing or delaying the development of the disease, or a relapse thereof in case of maintenance treatment, of at least one clinical or subclinical symptom thereof); and/or (3) relieving the condition (*i.e.*, causing regression of the state, disorder or condition or at least one of its clinical or subclinical symptoms). The benefit to a patient to be treated is either statistically significant or at least perceptible to the patient or to the physician. However, it will be appreciated that when a medicament is administered to a patient to treat a disease, the outcome may not always be effective treatment.

"Effective amount" means an amount of an API or pharmaceutical composition sufficient to result in the desired therapeutic response. The therapeutic response can be any response that a user (*e.g.*, a clinician or patient) will recognize as an effective response to the therapy.

The invention relates to oral pharmaceutical compositions comprising as an API an S1P receptor modulator or agonist, *e.g.* a compound of formula A1 or A2 as defined above. The disclosure describes solid phase dosage units, which may be a tablet or capsule, particularly a tablet. Exemplary compositions, *e.g.* tablets, contain 10mg or less of the API (equivalent base weight), *e.g.* 7.5mg or less of the API, for example 5mg or less of the API. Some solid phase dosage units, *e.g.* tablets, contain 0.1mg or more API (equivalent base weight), *e.g.* 0.2mg or more of the API, for example 0.25mg or more API. There are therefore included in the invention dosage units, *e.g.* tablets, which contain from 0.1mg to 10mg of the API (equivalent base weight), *e.g.* 0.2mg to 7.5mg of the API; particular dosage units, *e.g.* tablets, contain from 0.25mg to 5mg of the API (equivalent base weight), for example 2.5mg to 5mg of the API.

In one implementation of the invention, the dosage units (*e.g.* tablets) contain no more than 4mg of the API (equivalent base weight), *e.g.* from 0.2mg or 0.25mg to 4mg of the API. Some dosage units contain from 2mg or 2.5mg to 4mg of the API (equivalent base weight).

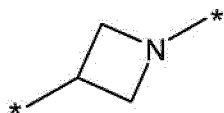
In one embodiment, the dosage units (e.g. tablets) contain 4mg of the API. In one embodiment, the dosage units (e.g. tablets) mentioned in this paragraph comprise, or consist of, a solid phase mixture consisting of API and non-basic excipients which comprise a cellulosic excipient, e.g. selected from microcrystalline cellulose, hypromellose, ethylcellulose and combinations thereof. In another embodiment, the dosage units (e.g. tablets) mentioned in this paragraph comprise, or consist of, a solid phase mixture consisting of API and non-basic excipients which comprise a controlled release material, e.g. a non-basic hydrogel-former such as, for example, hypromellose. The solid phase mixture may have at least one coating.

In one embodiment, the compound is of formula A1. It will be understood that this embodiment, like all embodiments mentioned herein, is applicable across the entire scope of the disclosure, including to all other embodiments disclosed herein, including those disclosed in the following paragraphs.

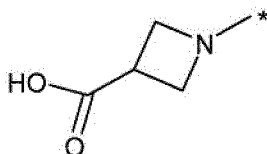
In one embodiment, R_5 is H.

In one embodiment, A is COOR_5 , and in particular is COOH .

In one embodiment, Z is

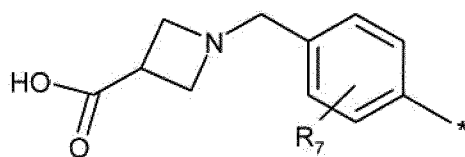


In one embodiment, A-Z is



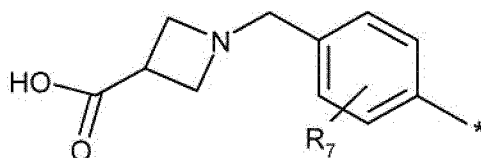
In one embodiment, Y is phenyl optionally substituted by 1, 2 or 3 radicals selected from halogen, NO_2 , C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, halo-substituted C_{1-6} alkyl and halo-substituted C_{1-6} alkoxy, and in particular Y is phenyl substituted by a single said radical, e.g. by a single C_{1-6} alkyl radical. The designation " C_{1-6} " means "having 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbon atoms" and an exemplary C_{1-6} alkyl radical is ethyl.

In one embodiment, A-Z-C(R₄)(R₃)-Y- is



where R₇ is H, halogen, NO₂, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, halo-substituted C₁₋₆alkyl and halo-substituted C₁₋₆alkoxy, and in particular is C₁₋₆alkyl e.g. ethyl.

In one embodiment, W is C₁, C₂ or C₃ alkylene, particularly methylene. Since every embodiment disclosed herein is applicable to the entire disclosure of the invention, it will be understood that in this case (where W is C₁, C₂ or C₃ alkylene, particularly methylene), the compound may be of the formula A1 and/or Y may be an optionally substituted phenyl group as previously described herein and in particular where A-Z-C(R₄)(R₃)-Y- may be



In one embodiment (for example applicable to the embodiments mentioned in the immediately preceding paragraph), R₁ is phenyl substituted by phenyl or by C₃-C₈ cycloalkyl, e.g. by cyclohexyl, wherein each phenyl and cyclohexyl are each independently optionally substituted by 1 or 2 substituents selected from halogen, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy and halo substituted-C₁₋₆alkyl or -C₁₋₆alkoxy. R₁ may therefore be phenyl substituted by C₃-C₈ cycloalkyl, each optionally substituted as just mentioned; in one sub-embodiment, phenyl of R₁ is substituted by a single substituent, e.g. fluoro or in particular trifluoromethyl, and cycloalkyl of R₁ is unsubstituted cyclohexyl. In an embodiment where the compound is of formula A1, phenyl is 1,4-substituted by W and cycloalkyl (e.g. unsubstituted cyclohexyl). The designation "C₃-C₈" means having 3, 4, 5, 6, 7 or 8 carbon atoms, e.g. 5 or 6 carbon atoms.

In one embodiment, the compound is of formula A1; W is C₁, C₂ or C₃ alkylene; Y is a phenyl group optionally substituted by 1, 2 or 3 radicals selected from halogen, NO₂, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, halo-substituted C₁₋₆alkyl and halo-substituted C₁₋₆alkoxy; and R₁ is phenyl substituted by C₃-C₈ cycloalkyl, wherein phenyl and cyclohexyl are each independently

optionally substituted by 1 or 2 substituents selected from halogen, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy and halo substituted-C₁₋₆alkyl or -C₁₋₆alkoxy.

Pharmaceutical compositions

The invention in its various aspects is in part predicated on a finding that an active compound as disclosed above, namely the hemifumarate salt of 1-{4-[1-(4-cyclohexyl-3-trifluoromethyl-benzyloxyimino)-ethyl]-2-ethyl-benzyl}-azetidine-3-carboxylic acid, has poor stability in certain settings and that stability of the compound in a pharmaceutical composition may be improved by adopting one, two or three of the following measures:

- not exposing the active compound to a basic compound, e.g. excluding basic compounds from the composition (other than the active compound itself when in basic form)
- having the active compound in the form of particles having a crystallinity of 80% or more
- having the active compound in the form of particles having an X90 diameter of at least 8µm, e.g. at least 10µm.

It will be appreciated that the hemifumarate salt of 1-{4-[1-(4-cyclohexyl-3-trifluoromethyl-benzyloxyimino)-ethyl]-2-ethyl-benzyl}-azetidine-3-carboxylic acid is a representative of the compounds of formula A1 or A2 as described above and that the just-mentioned measures may therefore be beneficially applied to any such compound as an active pharmaceutical ingredient (API) of a composition.

Advantageously, the composition is substantially dry, e.g. is made of substantially moisture-free constituents, and is provided with a moisture-protective layer as a barrier to ingress of water and/or includes a desiccant.

In one implementation of the invention, the composition, for example in the form of a tablet, comprises a desiccant. In another implementation of the invention, the composition, for example in the form of a tablet, is provided with a moisture-protective layer. In a particular implementation, the composition, for example in the form of a tablet, comprises a desiccant and is provided with a moisture-protective layer.

It is advantageous to combine two or more of the above measures. For example embodiments of the invention lie in solid phase compositions, for examples capsules or tablets, particularly tablets, having one the following characteristics (1) to (6):

- (1) the API is not exposed to basic compounds, e.g. basic compounds are excluded from the composition, and the API is in the form of particles having a crystallinity of 80% or more;
- (2) the API is not exposed to basic compounds, e.g. basic compounds are excluded from the composition, and the API is in the form of particles having an X90 diameter of at least 8µm e.g. at least 10µm;
- (3) the API is in the form of particles having an X90 diameter of at least 8µm e.g. at least 10µm and a crystallinity of 80% or more;
- (4) the API is not exposed to basic compounds, e.g. basic compounds are excluded from the composition, and the API is in the form of particles having an X90 diameter of at least 8µm e.g. at least 10µm and a crystallinity of 80% or more;
- (5) any of (1), (2), (3) and (4) in combination with inclusion of a desiccant in the composition;
- (6) any of (1), (2), (3), (4) and (5) in combination with provision of a moisture-protective layer or coating.

In particular, the above-mentioned APIs have poor stability in admixture with one or more of the following compounds; sodium starch glycolate (sold under the trade mark Primojel®), sodium lauryl sulfate, magnesium stearate, calcium stearate, calcium carbonate, calcium sulfate, sodium stearyl fumarate and sodium bicarbonate. The above-mentioned APIs also have poor stability in admixture with gelatin.

Not exposing the active compound to a basic compound may be achieved by not having the active compound in admixture with a basic compound. In an embodiment, therefore, the API is in a mixture of materials which is free of basic compounds. Conveniently, therefore, the composition is free of basic compounds. However, the invention includes, for example, the

provision of two- or multi-part compositions of which one part incorporates a compound of formula A1 or A2 but is free of any basic compound and a second part does not incorporate a compound of formula A1 or A2 but does incorporate a basic compound. It will be understood that the expression "free of any basic compound" and similar expressions do not mean that no base may be present in the composition but does allow very low amounts of base to be present, such an amount therefore being at a concentration which does not for practical purposes promote degradation of the API. For example, a basic compound may be an impurity which it is not possible or practicable to remove entirely or to an undetectable level.

In embodiments, moiety A is not in the form of a salt but R_5 is present as H or an ester-forming group. R_5 particularly is present as H (i.e. moiety A is in its acid form and not as a salt).

In one embodiment the pharmaceutical composition comprises a solid phase mixture, which may be in the form of a tablet, and which consists of a compound of formula A1 or A2 in admixture with one or more non-basic compounds. The one or more non-basic compounds may comprise or consist of non-basic excipients, e.g. selected from: binders, disintegrants, glidants, lubricants, fillers, diluents, controlled release agents and sorbents. The composition, e.g. tablet, may have one or more coating layers and/or may have a basic component separated from said solid phase mixture by a barrier. Said solid phase mixture may comprise one or more non-basic APIs in addition to one or more APIs of formula A1 or A2. The composition, e.g. tablet, may have a coating layer which is a moisture barrier, for example as sold under the trade mark Opadry® amb. A moisture barrier film composition is described in WO1996/001874, included herein by reference for all purposes, and comprises polyvinyl alcohol, soya lecithin, and optionally a flow aid, a colorant, and/or a suspending agent. Conveniently, the composition includes a desiccant, e.g. colloidal silica.

In one embodiment the pharmaceutical composition comprises a solid phase mixture, which may be in the form of a tablet, and which consists of a compound of formula A1 or A2 in admixture with excipients selected from lactose (e.g. as lactose monohydrate); microcrystalline cellulose; non-basic polymers e.g. homopolymers of cross-linked N-vinyl-2-pyrrolidone (crospovidone), hypromellose (hydroxypropylmethyl cellulose), and ethyl cellulose; waxes; colloidal silicon dioxide; stearic acid; hydrogenated vegetable oil; mineral

oil; polyethylene glycol (e.g. polyethylene glycol 4000-6000); glyceryl palmitostearate; and glyceryl behenate. In such a formulation, lactose is considered to act as a filler, microcrystalline cellulose as a binder, crospovidone as a disintegrant, hypromellose and ethyl cellulose as a controlled release agent, colloidal silicon dioxide as a glidant and the remaining materials as lubricants; in embodiments, only a single such lubricant is included in the composition, e.g. glyceryl behenate. Colloidal silicon dioxide acts also as a desiccant. Hydrogenated vegetable oils may act as controlled release agents.

In one embodiment, the pharmaceutical composition comprises, or consists of, a solid phase mixture consisting of API and non-basic excipients which comprise a cellulosic excipient, e.g. selected from microcrystalline cellulose, hypromellose, ethylcellulose and combinations thereof. In another embodiment, the pharmaceutical composition comprises, or consists of, a solid phase mixture consisting of API and non-basic excipients which comprise a controlled release material, e.g. a non-basic hydrogel-former such as, for example, hypromellose. The solid phase mixture may have at least one coating.

An embodiment of the invention therefore comprises a solid phase mixture, which may be in the form of a tablet, and which consists of a compound of formula A1 or A2 in admixture with: lactose (e.g. as lactose monohydrate); microcrystalline cellulose; a polymer selected from homopolymers of cross-linked N-vinyl-2-pyrrolidone (crospovidone), hypromelloses, and ethyl cellulose; waxes, colloidal silicon dioxide; and a lubricant selected from stearic acid, hydrogenated vegetable oil, mineral oil, polyethylene glycol (e.g. polyethylene glycol 4000-6000), glyceryl palmitostearate and glyceryl behenate, and combinations of the aforesaid lubricant compounds. For example, such an embodiment may comprise a solid phase mixture, which may be in the form of a tablet, and which consists of a compound of formula A1 or A2 in admixture with: lactose (e.g. as lactose monohydrate); microcrystalline cellulose; a polymer selected from homopolymers of cross-linked N-vinyl-2-pyrrolidone (crospovidone) and hypromelloses; colloidal silicon dioxide; and a lubricant selected from hydrogenated vegetable oil, mineral oil, polyethylene glycol (e.g. polyethylene glycol 4000-6000), glyceryl palmitostearate and glyceryl behenate, and combinations of the aforesaid lubricant compounds. In embodiments, a single lubricant is present in the solid phase mixture, particularly glyceryl behenate.

Particle Size

It will be recalled that an aspect of the invention is in part predicated on a finding that the stability in a solid phase composition, particularly a tablet, of an active compound as disclosed above, namely the hemifumarate salt of 1-{4-[1-(4-cyclohexyl-3-trifluoromethyl-benzyloxyimino)-ethyl]-2-ethyl-benzyl}-azetidine-3-carboxylic acid, may be improved by the active compound being in a relatively large particle size but, in most instances, a particle size not so large that the composition fails to comply with the the USP, EP and JP harmonised content uniformity requirement, e.g. as in force on 1 January 2011.

It will be appreciated that the hemifumarate salt of 1-{4-[1-(4-cyclohexyl-3-trifluoromethyl-benzyloxyimino)-ethyl]-2-ethyl-benzyl}-azetidine-3-carboxylic acid is a representative of the compounds of formula A1 or A2 as described above and that the just-mentioned measures relating to particle size may therefore be beneficially applied to any such compound as an active pharmaceutical ingredient (API) of a composition. The invention therefore provides a solid phase formulation, particularly a tablet, comprising a compound of formula A1 or A2 in a relatively large particle size, e.g. an X90 diameter of at least 8µm and often of 10µm or more, for example 20µm or 25µm or more, optionally of 100µm or more and further optionally of 150µm or more. The particle size (X90 diameter) may be up to 300µm, e.g. up to 250µm, and optionally up to 200µm (e.g. up to 195µm). In some embodiments, the X90 diameter is of from 10µm to 300µm, e.g. 10µm to 250µm or 10µm to 200µm. Also included are embodiments in which the particle size (X90 diameter) is from 25µm to 300µm, e.g. 25µm to 250µm or 25µm to 200µm. Further included are embodiments in which the X90 diameter is from 100µm to 300µm, e.g. 100µm to 250µm or 100µm to 200µm. In a particular embodiment, the X90 particle diameter is at least 10 µm and is less than 191µm, e.g. less than 180µm, less than 170 µm, less than 160 µm, less than 150 µm, less than 140 µm or less than 130 µm, e.g. no more than 125 µm, such as no more than 121 µm; in a sub-embodiment, the X90 particle diameter is at least 25 µm and is less than 191µm, e.g. less than 180µm, less than 170 µm, less than 160 µm, less than 150 µm, less than 140 µm or less than 130 µm, e.g. no more than 125 µm, such as no more than 121 µm. In some instances the X90 particle diameter is at least 10 µm or 25 µm but no more than 100µm, e.g. is no more than 90µm, no more than 80µm, no more than 70µm, no more than 60µm, no more than 50µm or no more than 40µm, for example is no more than 30µm. In other

embodiments, the X90 particle diameter is from 121 μ m to 191 μ m. In another embodiment, the X90 particle diameter is from 11 μ m to 29 μ m.

An aspect of the invention is in part predicated on a finding that, in the case of an API of formula A1 or A2, API particles of the sizes mentioned herein of at least 8 μ m may be formulated into tablets which have a tablet content uniformity which fulfills the requirement of the USP, EP and JP harmonised content uniformity requirement, in particular as in force on 1 January 2011. The pharmaceutical compositions of the present invention may fulfil, and desirably do fulfill, the USP, EP and JP harmonised content uniformity requirement (refer to chapter 2.9.40. Uniformity of dosage unit in the EP). A maximum particle size which enables the requirement to be met cannot be stipulated because the maximum possible particles size varies with the drug content of the dosage unit. For example, in the case of a tablet containing 0.25mg of an API (equivalent base weight), API particles having an X90 diameter of 121 μ m complied with the harmonised content uniformity requirement whereas API particles having an X90 diameter of 191 μ m failed to comply. In contrast, in the case of a tablet containing 5mg (equivalent base weight), of an API, API particles having an X90 diameter of up to 191 μ m complied with the harmonised content uniformity requirement. A maximum particle size which enables any particular tablet composition to meet the harmonised content uniformity requirement may be determined empirically.

The particle size distribution (by volume) may be measured using a laser diffraction sizing instrument, for example the Sympatec Helos device (available from Sympactec GmbH, Germany) using the Cuvette dispersion device. The X₉₀ diameter is the spherical diameter corresponding to the X₉₀ volume.

To make the measurement, a stock dispersion may be prepared by mixing the drug substance with a dispersing aid (e.g Octastat 5000 (Octel corp)) using a vortex until a smooth and homogeneous paste is formed. The paste may then be diluted and mixed to a final volume of 3 to 6 ml using white spirit. The optical concentration of the final solution should remain below 5%. The percent values are calculated from the mean cumulative volume size curve by the software of the Sympatec instrument. X90 mean 90% of the particle size population is below the specified value in volume.

Additional confirmatory information on particle size may be obtained using SEM (scanning electron microscopy).

Content uniformity testing is used to test the active content within individual units post-manufacturing (such as the content of active agents within individual tablets after compression) .

Content uniformity is influenced by the particle size of the drug substances. Median particle size is denoted by X_m , where m is a percentage of the particle size distribution.

The invention includes the following embodiments (optionally in combination with the features of other embodiments disclosed herein):

- 1) a solid phase pharmaceutical composition in unit dosage form which comprises one or more pharmaceutically acceptable excipients, in particular non-basic excipients, and an API as described herein and which complies with the US Pharmacopeia, European Pharmacopeia and Japanese Pharmacopeia harmonised content uniformity requirements as in force on 1 January 2011;
- 2) a tablet which comprises one or more pharmaceutically acceptable excipients, in particular non-basic excipients, and an API as described herein in an amount of from 4 mg to 6mg API (equivalent base weight), the API being as particles have an X_{90} diameter of at least 100 μ m but no more than 300 μ m, e.g. from 100 μ m to 250 μ m, from 100 μ m to 200 μ m, from 100 μ m to 190 μ m, from 100 μ m to 180 μ m, from 100 μ m to 170 μ m, from 100 μ m to 160 μ m or from 100 μ m to 150 μ m;
- 3) a tablet which comprises one or more pharmaceutically acceptable excipients, in particular non-basic excipients, and an API as described herein in an amount of from 0.2 mg to 1 mg API (equivalent base weight), the API being as particles have an X_{90} diameter of at least 10 μ m but no more than 100 μ m, e.g. 10 μ m to 90 μ m, 10 μ m to 80 μ m, 10 μ m to 70 μ m, 10 μ m to 60 μ m, 10 μ m to 50 μ m, 10 μ m to 40 μ m or 10 μ m to 30 μ m.

An aspect of the invention resides in compounds of formula A1 or A2 when in particulate form having an X90 diameter as disclosed herein, as well as products or compositions of matter comprising such particulate compounds.

Crystallinity

The invention is in part also predicated on a finding that the stability in a solid phase formulation, particularly a tablet, of an active compound as disclosed above, namely the hemifumarate salt of 1-{4-[1-(4-cyclohexyl-3-trifluoromethyl-benzyloxyimino)-ethyl]-2-ethyl-benzyl}-azetidine-3-carboxylic acid, may be enhanced by the active compound being in particles of relatively high crystallinity, e.g. a crystallinity of 80% or more, for example 85% or more and optionally of 90% or more.

It will be appreciated that the above salt of 1-{4-[1-(4-cyclohexyl-3-trifluoromethyl-benzyloxyimino)-ethyl]-2-ethyl-benzyl}-azetidine-3-carboxylic acid is a representative of the compounds of formula A1 or A2 as described above and that the just-mentioned measures may therefore be beneficially applied to any such compound as an active pharmaceutical ingredient (API) of a composition. The invention therefore provides a solid phase formulation, particularly a tablet, comprising a compound of formula A1 or A2 in a crystallinity of 80% or more, for example 85% or more and optionally of 90% or more.

An aspect of the invention resides in compounds of formula A1 or A2 when having a crystallinity of 80% or more, for example 85% or more and optionally of 90% or more, as well as products or compositions of matter comprising compounds having such crystallinity.

Conveniently, a crystallinity of 80% or more may be attained by a compound of formula A1 or A2 being as particles having an X90 diameter of 10µm or more and particularly 11µm or more, for example 20µm or 25µm or more, optionally of 100µm or more and further optionally of 150µm or more. The X90 diameter may be as previously described herein under the heading "Particle Size".

Crystallinity may be measured using any suitable means, for example using X-ray powder diffraction (XRPD), for example using a Bruker D8 device.

It will be appreciated that solid phase compositions, e.g. tablets, may advantageously combine the features of particle size and/or crystallinity disclosed herein with the feature of not exposing the API to a basic compound.

Methods for making the pharmaceutical compositions

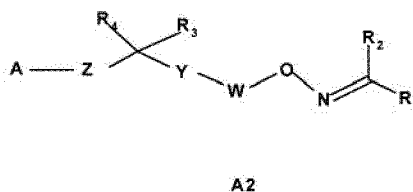
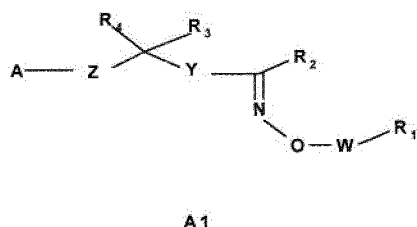
Compositions of the invention may suitably be made by combining the components as dry powders, for example tablets may be made by dry granulating the components of the tablet mix and optionally applying a film coating, for example a moisture barrier film, to the compressed tablet.

API particles can be prepared by suitable milling techniques, e.g. those well known in the art such as, for example, wet-jet milling, pin-milling, and wet-ball milling

Where the API particles are derived from coarse API particle crystals, the coarse crystals may be obtained using any suitable methodology. For example any of the methodologies set out in WO2010/071794, WO2010/080455 or WO2010/080409.

Of interest in the invention are the following numbered paragraphs.

1. A solid phase pharmaceutical composition comprising one or more pharmaceutically acceptable excipients and an active pharmaceutical ingredient ("API") which is a compound of formula A1 or A2 or a pharmacologically acceptable salt, solvate or hydrate thereof, wherein the API is not exposed to a basic compound:



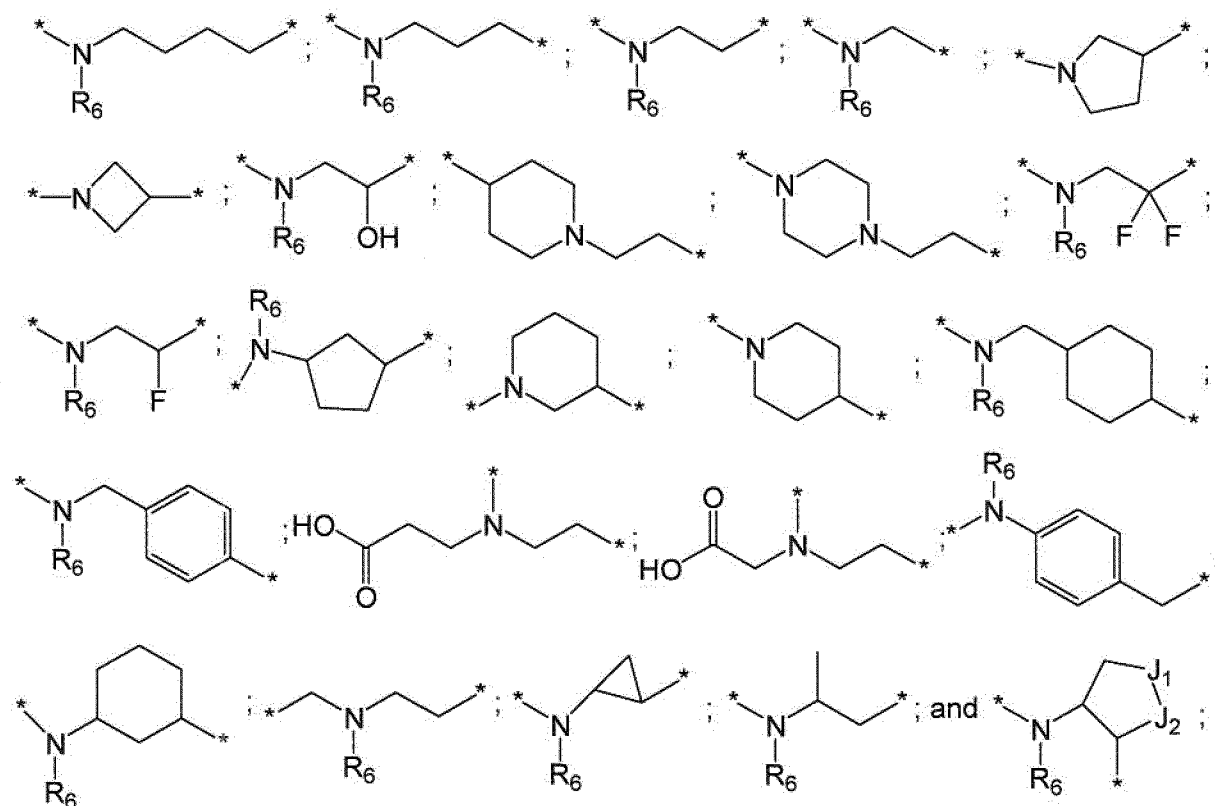
wherein

A is COOR₅, OPO(OR₅)₂, PO(OR₅)₂, SO₂OR₅, POR₅OR₅ or 1H-tetrazol-5-yl, R₅ being H or an ester-forming group;

W is a bond, C₁₋₃alkylene or C₂₋₃alkenylene;

Y is C₆₋₁₀aryl or C₃₋₉heteroaryl, optionally substituted by 1 to 3 radicals selected from halogen, NO₂, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy; halo-substituted C₁₋₆alkyl and halo-substituted C₁₋₆alkoxy;

Z is chosen from:



wherein the asterisks of Z indicate the point of attachment between -C(R₃)(R₄)- and A of Formula Ia or Ib, respectively; R₆ is chosen from hydrogen and C₁₋₆alkyl; and J₁ and J₂ are independently methylene or a heteroatom chosen from S, O and NR₅; wherein R₅ is chosen from hydrogen and C₁₋₆alkyl; and any alkylene of Z can be further substituted by one to three radicals chosen from halo, hydroxy, C₁₋₆alkyl; or R₆ can be attached to a carbon atom of Y to form a 5-7 member ring;

R₁ is C₆₋₁₀aryl or C₃₋₉heteroaryl, optionally substituted by C₁₋₆alkyl, C₆₋₁₀aryl, C₆₋₁₀arylC₁₋₄alkyl, C₃₋₉heteroaryl, C₃₋₉heteroarylC₁₋₄alkyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₃₋₈cycloalkylC₁₋₄alkyl,

C₃₋₈heterocycloalkyl or C₃₋₈heterocycloalkylC₁₋₄alkyl; wherein any aryl, heteroaryl, cycloalkyl or heterocycloalkyl of R₁ may be substituted by 1 to 5 groups selected from halogen, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy and halo substituted-C₁₋₆alkyl or -C₁₋₆alkoxy;

R₂ is H, C₁₋₆alkyl, halo substituted C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl or C₂₋₆alkynyl; and

each of R₃ or R₄, independently, is H, halogen, OH, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy or halo substituted C₁₋₆alkyl or C₁₋₆alkoxy.

2. A composition of numbered paragraph 1 wherein A is COOH.
3. A composition of numbered paragraph 1 or 2 wherein the compound is of formula A1.
4. A composition of numbered paragraph 3 wherein:
W is C₁, C₂ or C₃ alkylene;
Y is a phenyl group optionally substituted by 1, 2 or 3 radicals selected from halogen, NO₂, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy; halo-substituted C₁₋₆alkyl and halo-substituted C₁₋₆alkoxy; and
R₁ is phenyl substituted by C₃₋₈ cycloalkyl, wherein phenyl and cyclohexyl are each independently optionally substituted by 1 or 2 substituents selected from halogen, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy and halo substituted-C₁₋₆alkyl or -C₁₋₆alkoxy.
5. A composition of numbered paragraph 1 wherein the API is 1-{4-[1-(4-cyclohexyl-3-trifluoromethyl-benzyloxyimino)-ethyl]-2-ethyl-benzyl}-azetidine-3-carboxylic acid or a pharmaceutically acceptable salt.
6. A composition of numbered paragraph 1 wherein the API is 1-{4-[1-(4-cyclohexyl-3-trifluoromethyl-benzyloxyimino)-ethyl]-2-ethyl-benzyl}-azetidine-3-carboxylic acid or a hemifumarate salt thereof.
7. A composition of any preceding numbered paragraph wherein the API is in a mixture of materials which is free of basic compounds.
8. A composition of any preceding numbered paragraph which is a tablet.

8. A composition of numbered paragraph 8 wherein the tablet is coated with a moisture barrier.
10. A composition of numbered paragraph 8 or 9 wherein the tablet comprises a solid phase mixture which consists of the API in admixture with: lactose; microcrystalline cellulose; a polymer selected from homopolymers of cross-linked N-vinyl-2-pyrrolidone (crospovidone) and hypromelloses; colloidal silicon dioxide; and a lubricant selected from hydrogenated vegetable oil, mineral oil, polyethylene glycol, glyceryl palmitostearate and glyceryl behenate.
11. A solid phase pharmaceutical composition comprising one or more pharmaceutically acceptable excipients and an active pharmaceutical ingredient ("API") selected from the compounds as defined in any of numbered paragraphs 1 to 6, wherein the API is in the form of particles having an X90 diameter of at least 8µm.
12. A composition of numbered paragraph 11 wherein the particles have an X90 diameter of from 10µm to 300µm.
13. A composition of numbered paragraph 12 wherein the particles have an X90 diameter of at least 10µm but no more than 100µm.
14. A composition of numbered paragraph 12 wherein the particles have an X90 diameter of at least 100µm but no more than 250µm.
15. A composition of any of numbered paragraphs 11 to 14 which is in unit dosage form and complies with the US Pharmacopeia, European Pharmacopeia and Japanese Pharmacopeia harmonised content uniformity requirements as in force on 1 January 2011.
16. A composition of numbered paragraph 15 which is in the form of a tablet containing from 4 mg to 6mg API (equivalent base weight) and particles have an X90 diameter of at least 100µm but no more than 200µm.
17. A composition of numbered paragraph 15 which is in the form of a tablet containing from 0.2 mg to 1 mg API (equivalent base weight) and particles have an X90 diameter of at least 10µm but no more than 50µm.

18. A composition of any of numbered paragraphs 11 to 17 which further includes the features of any one of, or any combination permitted by dependency of, of numbered paragraphs 1 to 10.
19. A solid phase pharmaceutical composition comprising one or more pharmaceutically acceptable excipients and an active pharmaceutical ingredient ("API") selected from the compounds as defined in any of numbered paragraphs 1 to 6, wherein the API has a crystallinity of 80% or more.
20. A composition of numbered paragraph 19 wherein the API has a crystallinity of 85% or more.
21. A composition of numbered paragraph 19 or 20 which is a tablet.
22. A composition of any of numbered paragraphs 18 to 21 which further includes the features of any one of, or any combination permitted by dependency of, of numbered paragraphs 1 to 10 and 11 to 17.
23. A tablet comprising a compressed mixture consisting of 1-{4-[1-(4-cyclohexyl-3-trifluoromethyl-benzyloxyimino)-ethyl]-2-ethyl-benzyl}-azetidine-3-carboxylic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof and one or more non-basic excipients, the 1-{4-[1-(4-cyclohexyl-3-trifluoromethyl-benzyloxyimino)-ethyl]-2-ethyl-benzyl}-azetidine-3-carboxylic acid or pharmaceutically acceptable salt being in the form of particles having an X90 diameter of from 10 μm to 200 μm .
24. A tablet of numbered paragraph 23, wherein the pharmaceutically acceptable salt is a hemifumarate salt.
25. A tablet of numbered paragraph 23 or 24 wherein said particles are at least 80% crystalline.
26. A tablet of numbered paragraph 23, 24 or 25 wherein the compressed mixture includes a desiccant and is coated with a moisture barrier.

Examples**Example 1**

The following Example illustrates the stability of the hemifumarate salt of 1-{4-[1-(4-cyclohexyl-3-trifluoromethyl-benzyloxyimino)-ethyl]-2-ethyl-benzyl}-azetidine-3-carboxylic acid in the presence of various compounds. Mixtures of this API with various compounds were exposed in a sealed vial to conditions of 50°C temperature and 75% relative humidity for 4 weeks. After 4 weeks, the API degradation and sum of degradation products were assayed. The results are displayed in Table 1.

Assay method: HPLC using agilent 11000 and a Phenomenex Gemini C18 column. UV detection at 260 nm was used. The mobile phase used was a gradient water- acetonitrile containing 0.2% (v/v) formic acid and 10% (v/v) Triethylamine.

The hemifumarate salt of 1-{4-[1-(4-cyclohexyl-3-trifluoromethyl-benzyloxyimino)-ethyl]-2-ethyl-benzyl}-azetidine-3-carboxylic acid is described as "NVS-A" in Table 1.

Table 1

Mixture	Sum of unknown peaks (%)*	Assay (%)*
NVS-A alone	1.86	100.2
NVS-A + Lactose (1:1)	1.74	96.5
NVS-A + Maize Starch (1:1)	1.82	99.4
NVS-A + Microcrystalline Cellulose (1:1)	1.80	99.0
NVS-A + Mannitol (1:1)	1.80	99.2
NVS-A + HPMC (1:1)	2.45	97.7
NVS-A + PVP K30 (1:1)	2.07	99.6
NVS-A + Ac-Di-Sol (1:1)	1.89	99.7
NVS-A + Primojel (1:1)	4.08	100.9
NVS-A + Crospovidone (1:1)	1.89	99.7
NVS-A + Mgstearate (1:0.85)	0.31	98.2
NVS-A + Mg Stearate (1:0.85)*	3.68	90.0
NVS-A + Sodium LaurylSulfate (SLS) + Microcrystalline Cellulose (2:1:1)	8.54	88.3

Mixture	Sum of unknown peaks (%)*	Assay (%)*
NVS-A + Gelatin (1:1)	3.86	96.1
NVS-A + Aerosil + Microcrystalline Cellulose (2:1:1)	1.89	99.9
NVS-A + Magnesium Stearate (Mg St) + Microcrystalline Cellulose (2:1:1)	6.13	89.2
NVS-A + Magnesium stearate + Microcrystalline Cellulose (2:1:1)	10.53	80.7
NVS-A + Magnesium stearate + lactose (2:1:1)	9.31	82.2
NVS-A + Calcium stearate + Microcrystalline Cellulose (2:1:1)	4.55	89.8
NVS-A + sodium stearyl fumarate + Microcrystalline Cellulose (2:1:1)	7.52	83.1
NVS-A + Sodium bicarbonate + Microcrystalline Cellulose (2 :1 :1)	8.48	61.8
NVS-A + Tween 80 + Microcrystalline Cellulose (2:1:1)	2.07	100.1
* at 50°C/75%RH opened vial/ 4 weeks		

Example 2

The following Example demonstrates the detrimental effect of magnesium stearate on the hemifumarate salt of 1-{4-[1-(4-cyclohexyl-3-trifluoromethyl-benzyloxyimino)-ethyl]-2-ethyl-benzyl}-azetidine-3-carboxylic acid (NVS-A).

A film coated tablet containing NVS-A was developed comprising micronised drug substance, lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, crospovidone, colloidal silicon dioxide, and magnesium stearate. A moisture protective Opadry® AMB film coating was applied. Tablet strengths from 0.25 mg to 5 mg (equivalent free base weight) were produced as shown in Table 2 below.

Table 2 Composition of the immediate release 0.25 and 5 mg tablet containing magnesium stearate as lubricant.

Ingredient	Amount (mg) per 0.25 mg tablet	Amount (mg) per 5 mg tablet	Function	Reference to standards
Tablet core				
NVS-A	0.278 ¹	5.560 ²	Drug substance	Novartis monograph
Lactose monohydrate	63.897	58.615	Diluent	Ph. Eur. /NF
Microcrystalline cellulose/ Cellulose microcrystalline	17.000	17.000	Diluent	Ph. Eur. /NF
Crospovidone	2.550	2.550	Disintegrant	Ph. Eur. /NF
Silica, colloidal anhydrous / Colloidal silicon dioxide	0.425	0.425	Gliding agent	Ph. Eur. /NF
Magnesium stearate	0.850	0.850	Lubricant	Ph. Eur. /NF
Core tablet weight	85.000	85.000		
Coating				
Coating premix Opadry AMB white**	3.400	3.400	Coating agent	
Water, purified*	13.600	13.600	Solvent	Ph.Eur. /USP
Total film-coated tablet weight	88.400	88.400		
¹ Corresponds to 0.25 mg (e.g. 0.294% w/w) NVS-A base respectively				
² Corresponds to 5 mg (e.g. 5.88% w/w) NVS-A base respectively				
* Removed during processing				
** The qualitative composition of the coating premix is as follows:				
Coating premix ingredient		Reference to standards		
Polyvinyl alcohol - part hydrolised		Ph.Eur. / USP		
Titanium dioxide		Ph.Eur. / USP		
Talc		Ph.Eur. / USP		
Lecithin (soya)		NF		
Xanthan gum		Ph.Eur. / NF		

The tablets were only stable for prolonged periods at 2-8°C. At 25°C, the 0.25 mg strength tablet was stable for only 6 months and the 5 mg tablet was stable for only 12 months. Beyond 6 months and 12 months at 25°C respectively for the 0.25 and 5 mg tablet, the stability data did not fulfill the stability guidance from the International Conference on

Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH).

Example 3

The effect of drug particle size on the content uniformity of a tablet comprising 5 mg (equivalent free base weight) of the hemifumarate salt of 1-{4-[1-(4-cyclohexyl-3-trifluoromethyl-benzyloxyimino)-ethyl]-2-ethyl-benzyl}-azetidine-3-carboxylic acid (NVS-A) was studied.

The X_{90} particle size distribution (by volume) was measured using a laser diffraction sizing instrument [the Sympatec Helos device (available from Sympatec GmbH, Germany) using the Cuvette dispersion device. To make the measurement, a stock dispersion was prepared by mixing the drug substance with a dispersing aid (Octastat 5000 (Octel corp)) using a vortex until a smooth and homogeneous paste was formed. The paste was then diluted and mixed to a final volume of 3 to 6 ml using white spirit. The optical concentration of the final solution were kept below 5%. The percentage values were calculated from the mean cumulative volume size curve by the software of the Sympatec instrument.

Additional confirmatory information on particle size was obtained using SEM (scanning electron microscopy).

The finer API material ($X_{90} < 10\mu\text{m}$ (4 and 7 μm) was obtained by micronisation using a jet mill [Hosokawa Alpine AFG100] using a pressure in the range from 2 to 5 bars. The material with X_{90} at 11, 29 μm and 121 μm was obtained by milling in this case with a pin mill with the relative tin speed being adjusted from 115, to 75 to 40 m/sec respectively. Finally, the coarser material with X_{90} μm of 191 μm was obtained by sieving on a 457 μm sieve.

The results are presented in Figure 1.

The drug substance particle sizes considered showed reduced impact on the mean content uniformity value and its variability for the 5 mg tablet:

- where $X_{90} = 191\ \mu\text{m}$, the content uniformity ranged from about 97.3% to about 104.0%
- where $X_{90} = 121\ \mu\text{m}$, the content uniformity ranged from about 92.8% to about 99.7%
- where $X_{90} = 29\ \mu\text{m}$, the content uniformity ranged from about 97.2% to about 102.9%
- where $X_{90} = 11\ \mu\text{m}$, the content uniformity ranged from about 97.3% to 100.1%

- where $X_{90} = 7 \mu\text{m}$, the content uniformity ranged from about 94.1% to 98.9%
- where $X_{90} = 4 \mu\text{m}$, the content uniformity ranged from about 93.3% to 99.1%.

This study demonstrated that despite the low tablet strength, micronised drug substance (where $X_{90} = 4 \mu\text{m}$ to $7 \mu\text{m}$) was not essential to fulfil the USP, EP and JP harmonised content uniformity requirement. This requirement could be achieved when using milled drug substance (where $X_{90} = 11 \mu\text{m}$ to $29 \mu\text{m}$) and also unexpectedly using the coarse drug substance (where $X_{90} = 121 \mu\text{m}$ to $191 \mu\text{m}$).

Example 4

The effect of drug particle size on the content uniformity of a tablet comprising 0.25 mg (equivalent free base weight) of the hemifumarate salt of 1-{4-[1-(4-cyclohexyl-3-trifluoromethylbenzyloxyimino)-ethyl]-2-ethyl-benzyl}-azetidine-3-carboxylic acid (NVS-A) was studied. API drug particles were obtained and measured as in Example 3.

The results are presented in Figure 2.

Coarse drug substance with an X_{90} diameter of $121 \mu\text{m}$ and $191 \mu\text{m}$ led to a significant increase in content uniformity variability:

- where $X_{90} = 191 \mu\text{m}$, the content uniformity ranged from about 81.2% to about 113.9%
- where $X_{90} = 121 \mu\text{m}$, the content uniformity ranged from about 87.6% to about 106.5%.

Milled drug substance with an X_{90} of $11 \mu\text{m}$ or $29 \mu\text{m}$ led to a better centered mean content uniformity and a slightly lower content variability than the one observed with the micronised drug substance ($X_{90} = 4$ and $7 \mu\text{m}$):

- where $X_{90} = 29 \mu\text{m}$, the content uniformity ranged from about 98.5% to about 101.6%
- where $X_{90} = 11 \mu\text{m}$, the content uniformity ranged from about 98.9% to about 101.8%
- where $X_{90} = 7 \mu\text{m}$, the content uniformity ranged from about 95.9% to about 102.2%
- where $X_{90} = 4 \mu\text{m}$, the content uniformity ranged from about 94.0% to about 101.3%.

This example demonstrates that despite the low tablet strength, micronised drug substance (where X90 = 4 µm to 7 µm) is not essential to fulfil the USP, EP and JP harmonised content uniformity requirement. This requirement can unexpectedly be achieved when using milled drug substance (where X90 = 11 µm to 29 µm). The upper limit that achieved the USP, EP and JP harmonised content uniformity requirement was a 0.25 mg tablet with a particle size characterised by a X90 = 121 µm.

Example 5

The following example compares the sum of degradation products of four different compositions, each comprising 0.25 mg (equivalent free base weight) of the hemifumarate salt of 1-{4-[1-(4-cyclohexyl-3-trifluoromethyl-benzyloxyimino)-ethyl]-2-ethyl-benzyl}-azetidine-3-carboxylic acid (NVS-A) mixed with a lubricant. API drug particles were obtained and measured as in Example 3. The lubricants and the particle sizes of each composition are as follows. The table below summarises the difference in composition between the tablets made with magnesium stearate and glyceryl behenate as lubricant. It should be noted that the tablet made with glyceryl behenate and with the different drug substance particle size were not coated with the moisture protective film coated opadry AMB in order to better demonstrate the stability benefit. API drug particles were obtained and measured as in

Table 3: Composition of the immediate release 0.25 mg tablet (equivalent free base weight) containing magnesium stearate and glyceryl behenate as lubricant.

Ingredient	Amount (mg) per 0.25 mg tablet with magnesium stearate as lubricant	Amount (mg) per 0.25 mg tablet with glyceryl behenate as lubricant	Function	Reference to standards
Tablet core				
NVS-A	0.278 ¹	0.278 ¹	Drug substance	Novartis monograph
Lactose monohydrate	63.897	58.797	Diluent	Ph. Eur. /NF
Microcrystalline cellulose/ Cellulose microcrystalline	17.000	17.000	Diluent	Ph. Eur. /NF
Crospovidone	2.550	2.550	Disintegrant	Ph. Eur. /NF

Ingredient	Amount (mg) per 0.25 mg tablet with magnesium stearate as lubricant	Amount (mg) per 0.25 mg tablet with glyceryl behenate as lubricant	Function	Reference to standards
Tablet core				
Silica, colloidal anhydrous / Colloidal silicon dioxide	0.425	0.425	Gliding agent	Ph. Eur. /NF
Magnesium stearate	0.850	0	Lubricant	Ph. Eur. /NF
Glyceryl behenate	0	5.950	Lubricant	
Core tablet weight	85.000	85.000		
Coating				
Coating premix Opadry AMB white**	3.400	0	Coating agent	
Water, purified*	13.600	0	Solvent	Ph.Eur. /USP
Total film-coated tablet weight	88.400	Not applicable		
¹ Corresponds to 0.25 mg (e.g. 0.294% w/w) NVS-A base respectively				
* Removed during processing				
** The qualitative composition of the coating premix is as follows:				
Coating premix ingredient		Reference to standards		
Polyvinyl alcohol - part hydrolised		Ph.Eur. / USP		
Titanium dioxide		Ph.Eur. / USP		
Talc		Ph.Eur. / USP		
Lecithin (soya)		NF		
Xanthan gum		Ph.Eur. / NF		

1. Magnesium stearate, micronised drug substance X90 < 8 µm.
2. Glyceryl behenate, micronised drug substance X90 < 8 µm.
3. Glyceryl behenate, milled drug substance X90 = 11 µm.
4. Glyceryl behenate, milled drug substance X90 = 29 µm.

Each of the 4 compositions were stored at 40°C in 75% relative humidity. The evolution of degradation product for each composition was followed over a period of six months. The results are shown in Figure 3.

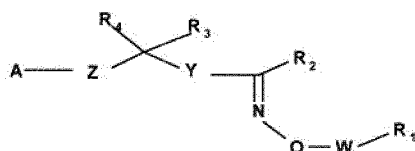
- 32 -

- Composition 1 exhibited around 16% degradation product after 3 months of storage.
- Composition 2 exhibited around 4% degradation product after 3 months of storage.
- Composition 3 exhibited around 2% degradation product after 3 months of storage.
- Composition 4 exhibited around 1% degradation product after 3 months of storage.

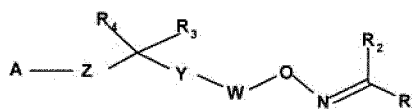
These results demonstrate that replacing magnesium stearate with glyceryl behenate reduces the sum of degradation product. Furthermore, changing the drug substance quality from micronized (less than 80% crystallinity) to milled (greater than 80% crystallinity) also reduces the sum of degradation product.

Claims

1. A solid phase pharmaceutical composition comprising one or more pharmaceutically acceptable excipients and an active pharmaceutical ingredient ("API") which is a compound of formula A1 or A2 or a pharmacologically acceptable salt, solvate or hydrate thereof, wherein the API is not exposed to a basic compound:



A1



A2

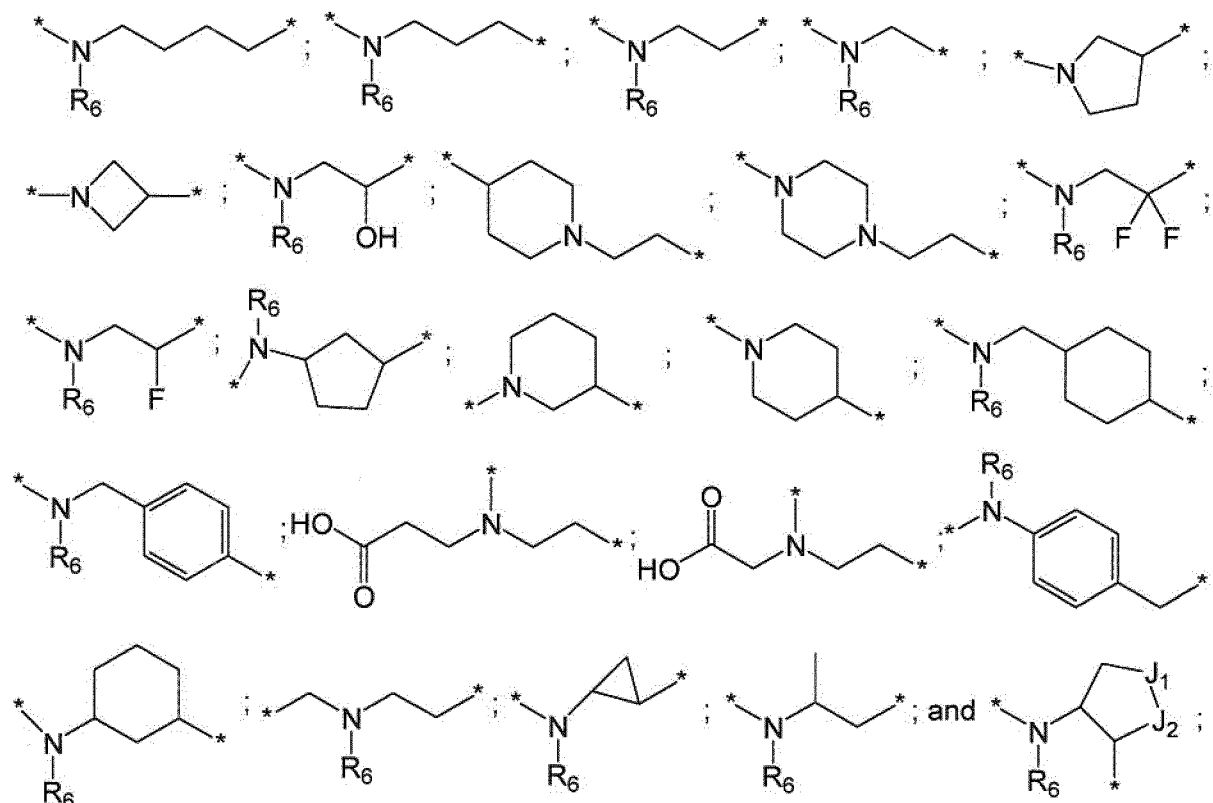
wherein

A is COOR_5 , $\text{OPO}(\text{OR}_5)_2$, $\text{PO}(\text{OR}_5)_2$, SO_2OR_5 , POR_5OR_5 or 1*H*-tetrazol-5-yl, R_5 being H or an ester-forming group;

W is a bond, C_{1-3} alkylene or C_{2-3} alkenylene;

Y is C_{6-10} aryl or C_{3-9} heteroaryl, optionally substituted by 1 to 3 radicals selected from halogen, NO_2 , C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy; halo-substituted C_{1-6} alkyl and halo-substituted C_{1-6} alkoxy;

Z is chosen from:



wherein the asterisks of Z indicate the point of attachment between -C(R₃)(R₄)- and A of Formula Ia or Ib, respectively; R₆ is chosen from hydrogen and C₁₋₆alkyl; and J₁ and J₂ are independently methylene or a heteroatom chosen from S, O and NR₅; wherein R₅ is chosen from hydrogen and C₁₋₆alkyl; and any alkylene of Z can be further substituted by one to three radicals chosen from halo, hydroxy, C₁₋₆alkyl; or R₆ can be attached to a carbon atom of Y to form a 5-7 member ring;

R₁ is C₆₋₁₀aryl or C₃₋₉heteroaryl, optionally substituted by C₁₋₆alkyl, C₆₋₁₀aryl, C₆₋₁₀arylC₁₋₄alkyl, C₃₋₉heteroaryl, C₃₋₉heteroarylC₁₋₄alkyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₃₋₈cycloalkylC₁₋₄alkyl, C₃₋₈heterocycloalkyl or C₃₋₈heterocycloalkylC₁₋₄alkyl; wherein any aryl, heteroaryl, cycloalkyl or heterocycloalkyl of R₁ may be substituted by 1 to 5 groups selected from halogen, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy and halo substituted-C₁₋₆alkyl or -C₁₋₆alkoxy;

R₂ is H, C₁₋₆alkyl, halo substituted C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl or C₂₋₆alkynyl; and

each of R₃ or R₄, independently, is H, halogen, OH, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy or halo substituted C₁₋₆alkyl or C₁₋₆alkoxy.

2. A composition of claim 1 wherein A is COOH.
3. A composition of claim 1 wherein the API is 1-{4-[1-(4-cyclohexyl-3-trifluoromethyl-benzyloxyimino)-ethyl]-2-ethyl-benzyl}-azetidine-3-carboxylic acid or a pharmaceutically acceptable salt.
4. A composition of claim 1 wherein the API is 1-{4-[1-(4-cyclohexyl-3-trifluoromethyl-benzyloxyimino)-ethyl]-2-ethyl-benzyl}-azetidine-3-carboxylic acid or a hemifumarate salt thereof.
5. A composition of any preceding claim wherein the API is in a mixture of materials which is free of basic compounds.
6. A solid phase pharmaceutical composition comprising one or more pharmaceutically acceptable excipients and an active pharmaceutical ingredient ("API") selected from the compounds as defined in any of claims 1 to 4, wherein the API is in the form of particles having an X90 diameter of at least 8µm.
7. A composition of claim 6 wherein the particles have an X90 diameter of from 10µm to 300µm.
8. A composition of any of claims 6 or 7 which is in unit dosage form and complies with the US Pharmacopeia, European Pharmacopeia and Japanese Pharmacopeia harmonised content uniformity requirements as in force on 1 January 2011.
9. A solid phase pharmaceutical composition comprising one or more pharmaceutically acceptable excipients and an active pharmaceutical ingredient ("API") selected from the compounds as defined in any of claims 1 to 4, wherein the API has a crystallinity of 80% or more.
10. A tablet comprising a compressed mixture consisting of 1-{4-[1-(4-cyclohexyl-3-trifluoromethyl-benzyloxyimino)-ethyl]-2-ethyl-benzyl}-azetidine-3-carboxylic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof and one or more non-basic excipients, the 1-{4-[1-

(4-cyclohexyl-3-trifluoromethyl-benzyloxyimino)-ethyl]-2-ethyl-benzyl}-azetidine-3-carboxylic acid or pharmaceutically acceptable salt being in the form of particles having an X90 diameter of from 10 μm to 200 μm .

11. A tablet of claim 10, wherein the pharmaceutically acceptable salt is a hemifumarate salt.
12. A tablet of claim 10 or 11 wherein said particles are at least 80% crystalline.
13. A tablet of claim 10, 11 or claim 12 wherein the compressed mixture includes a desiccant and is coated with a moisture barrier.

Figure 1

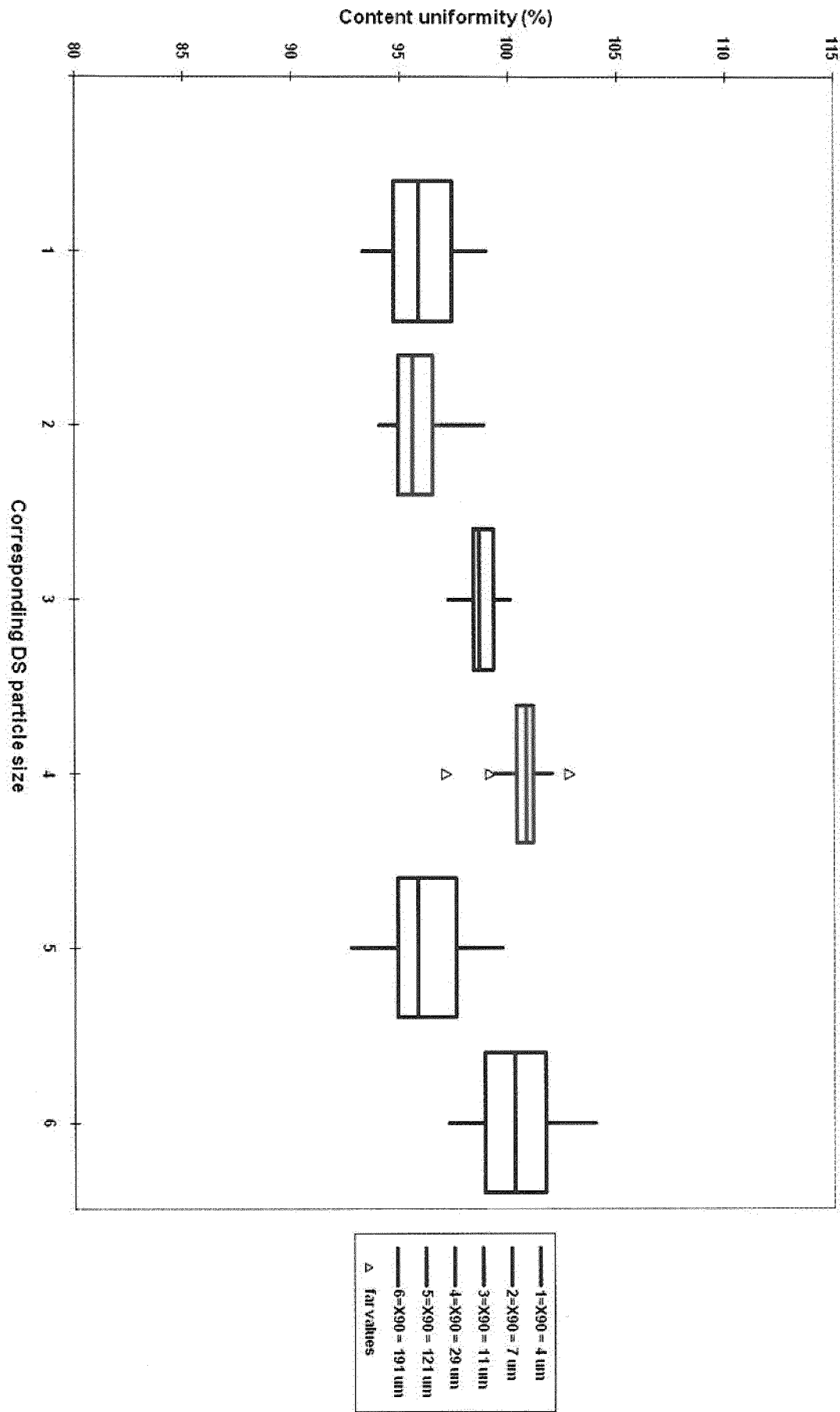


Figure 2

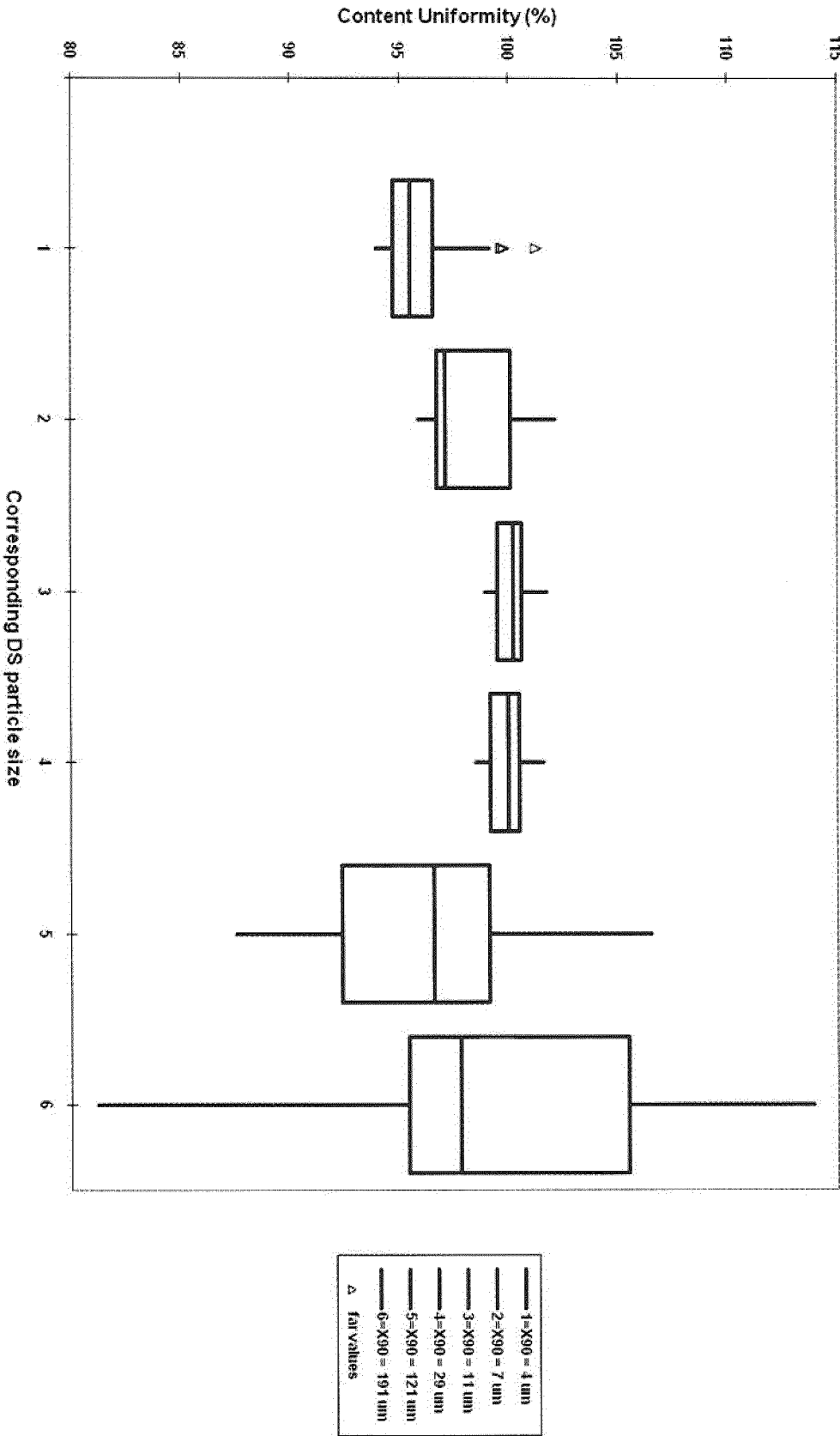
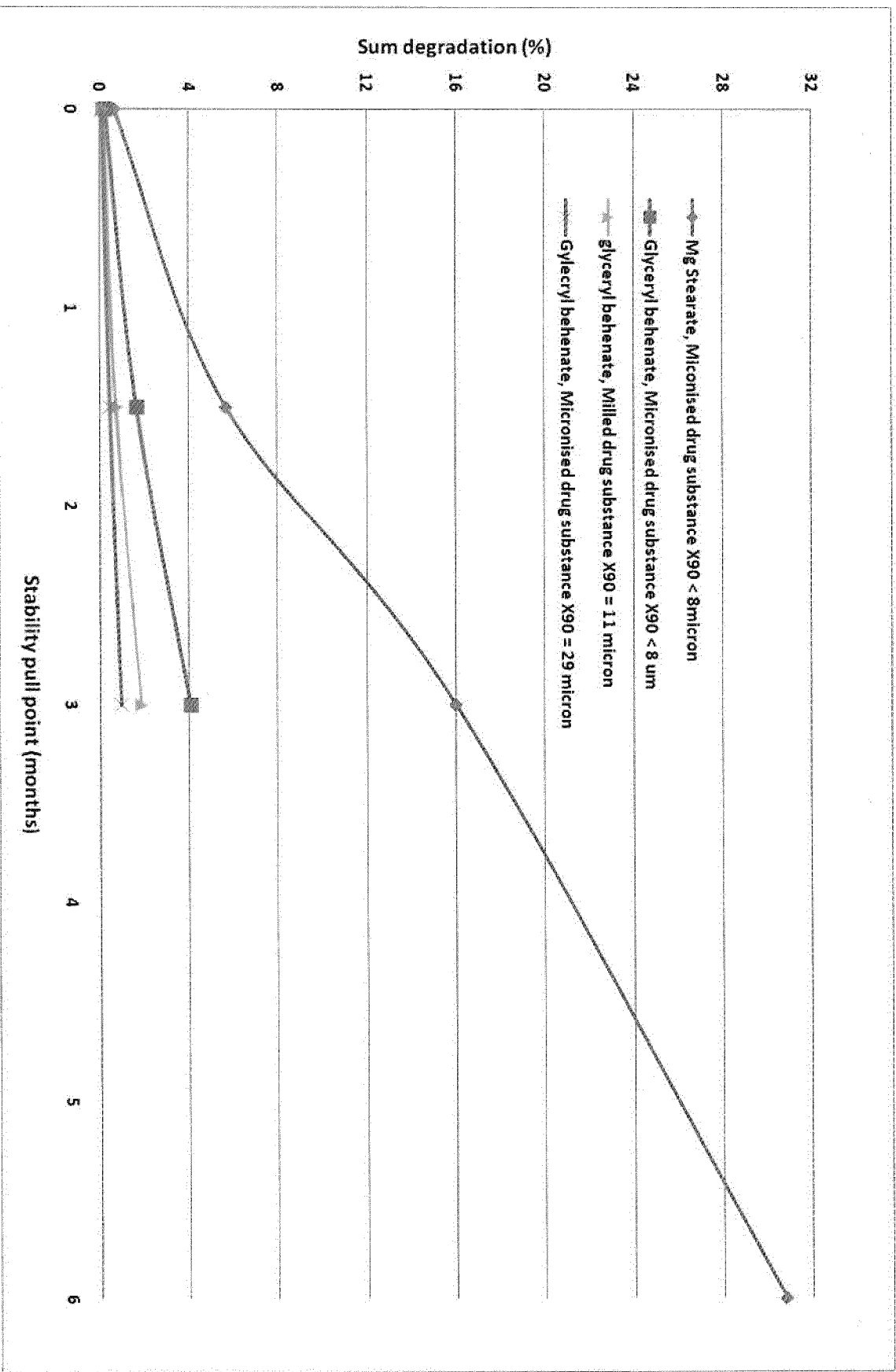


Figure 3



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/050151

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/20 A61K31/397
ADD.

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)
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, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009/048993 A2 (NOVARTIS AG [CH]; RUEGGER COLLEEN [US]; AMBUEHL MICHAEL [CH]) 16 April 2009 (2009-04-16) cited in the application page 1, line 4 - line 10 page 9, line 1 - page 12, line 7 page 21, line 11 - line 30 examples 1-10 claims 1-4 ----- -/--	1-5



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family 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.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 February 2012

Date of mailing of the international search report

20/02/2012

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

González Ferreiro, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/050151

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2010/020610 A1 (NOVARTIS AG [CH]; LEPPERT DAVID [CH]; WALLSTROEM ERIK [CH]; NUESSLEIN-) 25 February 2010 (2010-02-25) cited in the application page 1, paragraph 1 page 2, paragraph 4 - page 4, paragraph 6 page 8, paragraph 4 - page 13 page 20, paragraph 2 - page 21, paragraph 4 page 24, paragraph 3 - page 25, paragraph 2; examples 1, 2 page 29; tables 1, 2 claims 1, 7, 21 -----	1-5
X	WO 2010/071794 A1 (NOVARTIS AG [CH]; LIU YUGANG [US]; PAPOUTSAKIS DIMITRIS [US]; RODDY EL) 24 June 2010 (2010-06-24) page 1, line 3 - page 8, line 30; example 1 claims 1, 6; example 1 -----	1-13
X	WO 2010/080409 A1 (NOVARTIS AG [CH]; CISZEWSKI LECH [US]; DE LA CRUZ MARILYN [US]; KARPIN) 15 July 2010 (2010-07-15) page 1 - page 4 page 20 - page 21 page 23, paragraph 1 - page 24, paragraph 2 claims 2, 3, 7, 9, 11, 13, 14 -----	1-13
X	WO 2010/080455 A1 (NOVARTIS AG [CH]; DE LA CRUZ MARILYN [US]; KARPINSKI PIOTR H [US]; LIU) 15 July 2010 (2010-07-15) page 1, line 3 - page 2, line 22 page 12, line 1 - page 15, line 9 claims 2, 3, 6, 7, 9, 10, 12, 13, 15; table 5 -----	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/050151

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009048993 A2	16-04-2009	AU 2008310846 A1 CA 2699788 A1 CN 101820916 A CO 6270342 A2 EC SP10010169 A EP 2209493 A2 JP 2011500583 A KR 20100091179 A MA 31799 B1 PE 07992009 A1 RU 2010118457 A TW 200927142 A US 2010267675 A1 WO 2009048993 A2	16-04-2009 16-04-2009 01-09-2010 20-04-2011 29-06-2010 28-07-2010 06-01-2011 18-08-2010 01-10-2010 20-07-2009 20-11-2011 01-07-2009 21-10-2010 16-04-2009
WO 2010020610 A1	25-02-2010	AU 2009284128 A1 CA 2733508 A1 CN 102186473 A EP 2326325 A1 JP 2012500247 A KR 20110043774 A MA 32616 B1 US 2011144082 A1 WO 2010020610 A1	25-02-2010 25-02-2010 14-09-2011 01-06-2011 05-01-2012 27-04-2011 01-09-2011 16-06-2011 25-02-2010
WO 2010071794 A1	24-06-2010	AU 2009327405 A1 CA 2746764 A1 CN 102256942 A EP 2379498 A1 KR 20110112352 A US 2011251170 A1 WO 2010071794 A1	30-06-2011 24-06-2010 23-11-2011 26-10-2011 12-10-2011 13-10-2011 24-06-2010
WO 2010080409 A1	15-07-2010	AR 074694 A1 AU 2009335924 A1 CA 2747437 A1 CN 102256943 A EP 2379497 A1 KR 20110096584 A SG 171785 A1 TW 201035048 A UY 32330 A WO 2010080409 A1	02-02-2011 30-06-2011 15-07-2010 23-11-2011 26-10-2011 30-08-2011 28-07-2011 01-10-2010 30-07-2010 15-07-2010
WO 2010080455 A1	15-07-2010	AU 2009335887 A1 CA 2747558 A1 CN 102256941 A EP 2379499 A1 KR 20110101159 A US 2011257150 A1 WO 2010080455 A1	30-06-2011 15-07-2010 23-11-2011 26-10-2011 15-09-2011 20-10-2011 15-07-2010

FORMULACIONES INMUNOSUPRESORAS

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a formulaciones de
5 compuestos inmunosupresores, y en particular a formulaciones de
moduladores del receptor S1P. Más particularmente, la invención se
refiere a formulaciones de ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-
benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico, a las sales
farmacéuticamente aceptables, y a los compuestos relacionados.

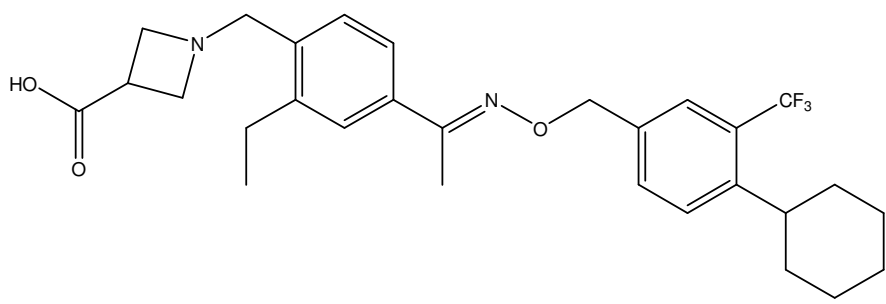
Antecedentes de la Invención

Los receptores S1P pertenecen a una familia de receptores
acoplados con proteína-G activados por lípido estrechamente
relacionados. S1P1, S1P3, S1P2, S1P4, y S1P5 (también
denominados respectivamente como EDG-1, EDG-3, EDG-5, EDG-6,
15 Y EDG-8) se identifican como receptores específicos para
esfingosina-1-fosfato (S1P). Ciertos receptores S1P están asociados
con las enfermedades mediadas por las interacciones de los
linfocitos, por ejemplo, en rechazo de trasplante, enfermedades
autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades infecciosas
20 y cáncer.

La Publicación Internacional Número WO2004/103306 da a
conocer compuestos inmunosupresores que son útiles en el
tratamiento de las enfermedades asociadas con la transducción de
señales mediada por el receptor S1P. Los compuestos
25 inmunosupresores que se dan a conocer en la Publicación

Internacional Número WO2004/103306 afectan la patología y/o
 sintomatología de estas enfermedades mediante la alteración de la
 actividad de los receptores S1P. En particular, la Publicación
 Internacional Número WO2004/103306 y la Patente de los Estados
 Unidos de Norteamérica Número US 2009/0036423 dan a conocer el
 5 ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-
 etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico:

10



y los métodos para la elaboración de este compuesto. Los
 compuestos se dan a conocer como útiles en el tratamiento y/o la
 15 prevención de las enfermedades y los trastornos mediados por las
 interacciones de los linfocitos, por ejemplo, las enfermedades
 autoinmunes, por ejemplo, artritis reumatoide, lupus eritematoso
 sistémico, tiroiditis de Hashimoto y esclerosis múltiple, entre muchas
 otras. La Publicación Internacional Número WO2004/103306 y la
 20 Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US
 2009/0036423 se incorporan a la presente como referencia para
 todos los propósitos, incluyendo, a manera de ejemplo no limitante,
 los párrafos [0041]-[0054], inclusive, de la Patente de los Estados
 Unidos de Norteamérica Número US 2009/0036423, y cada ejemplo
 25 de la misma.

La Publicación Internacional Número WO2010/020610 da a conocer el uso de los agonistas del receptor S1P, por ejemplo, ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico, en el tratamiento de las neuropatías periféricas, tales como síndrome de Guillain-Barre (GBS), poli-
5 radiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), neuropatía motora multifocal con bloqueo de conducción (MMN), y neuropatía periférica desmielinizante paraproteinémica (PDN).

La Publicación Internacional Número WO2007/021666 da a
10 conocer un concentrado para dilución, el cual comprende un agonista del receptor S1P, propilenglicol, y opcionalmente glicerina, cuyo concentrado se describe como estable durante períodos de tiempo prolongados. Un compuesto mencionado como un agonista del receptor S1P es el ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-
15 benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico. La dilución que se da a conocer en la Publicación Internacional Número WO2007/021666 se proporciona en una forma líquida y, por consiguiente, es particularmente adecuada para los pacientes que tengan dificultades para tragar medicamentos sólidos.

20 La Publicación Internacional Número WO2009/048993 da a conocer composiciones que comprenden moduladores del receptor S1P, tales como 2-amino-propano-1,3-diol 2-sustituido o derivados de 2-amino-propanol, que son adecuados para utilizarse como una forma de dosificación oral. Se da a conocer que la composición
25 comprende al ingrediente activo y uno o más de diferentes

excipientes especificados. El Ejemplo 10 menciona el behenato de glicerilo como un excipiente no factible, aparentemente debido a la degradación de la sustancia activa (FTY720). Un modulador de S1P mencionado es el ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico.

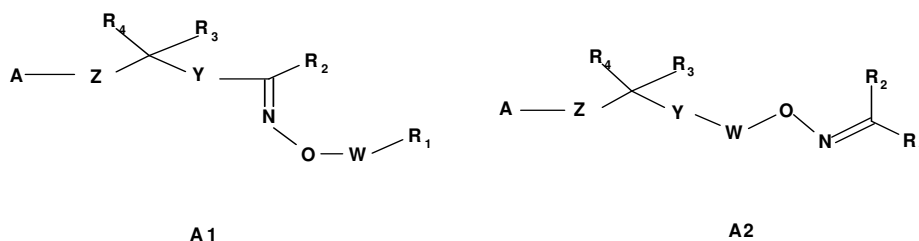
La Publicación Internacional Número WO2010/072703 da a conocer un régimen de dosificación de un modulador del receptor S1P para el tratamiento de los pacientes que padezcan de una enfermedad autoinmune, por ejemplo, esclerosis múltiple. El régimen de dosificación comprende administrar una dosificación más baja de un modulador del receptor S1P durante los días iniciales del tratamiento, comparándose con la dosificación diaria convencional. La dosificación se aumenta entonces por pasos hasta la dosificación diaria convencional del modulador del receptor S1P. Un modulador de S1P mencionado es el ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico.

Breve Descripción de la Invención

La presente invención se predica, cuando menos en parte, sobre el descubrimiento de que, en relación con los ingredientes farmacéuticos activos descritos posteriormente en esta memoria descriptiva, las composiciones farmacéuticas que tienen excipientes particulares están asociadas con una degradación reducida del ingrediente farmacéutico activo, comparándose con las composiciones alternativas del mismo ingrediente farmacéutico activo.

La invención también se predica, cuando menos en parte, por el descubrimiento de que la provisión del ingrediente farmacéutico activo como partículas de un tamaño relativamente grande puede mejorar la estabilidad mientras que se mantiene una uniformidad del contenido adecuadamente homogéneo.

Los compuestos a los que se refiere la solicitud son los compuestos como se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO 04/103306 y en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 2009/0036423, en particular los compuestos de la fórmula A1 o A2:



en donde:

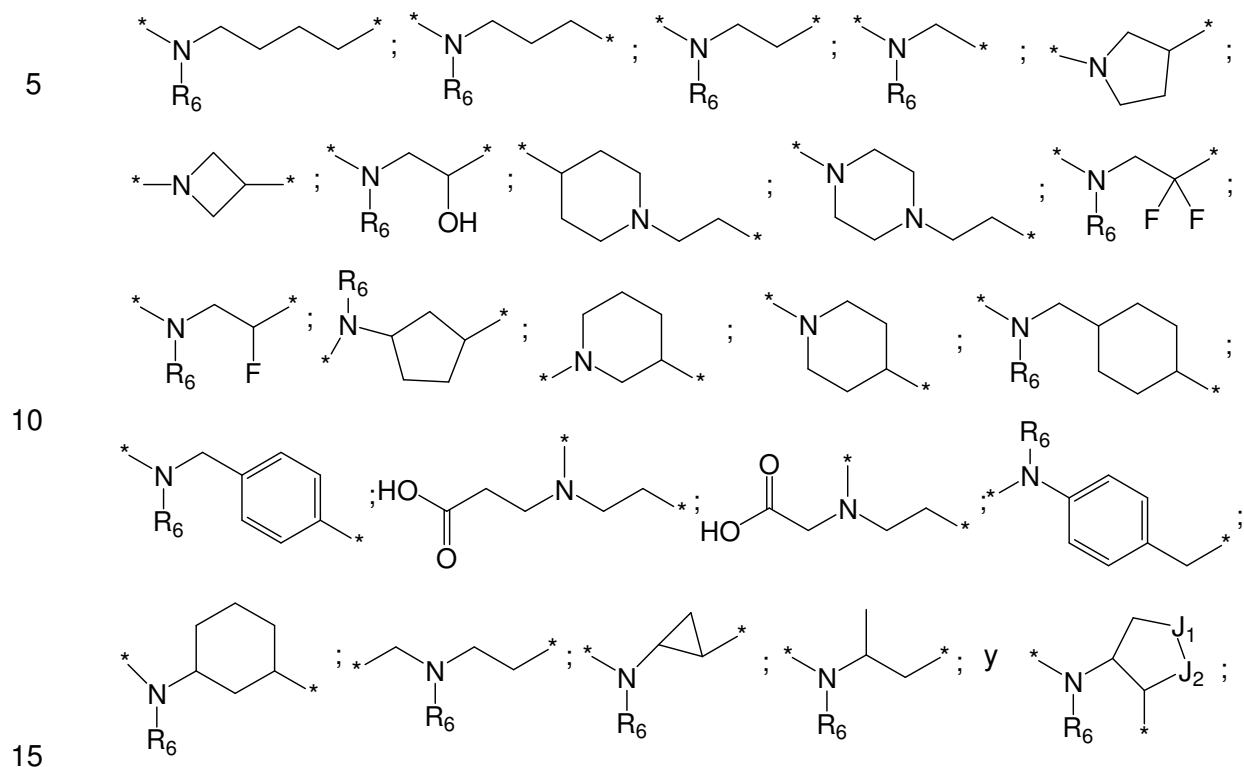
A es COOR_5 , $\text{OPO}(\text{OR}_5)_2$, $\text{PO}(\text{OR}_5)_2$, SO_2OR_5 , POR_5OR_5 ó 1H-tetrazol-5-ilo, en donde R_5 es H o un grupo formador de éster, por ejemplo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y en una implementación de la invención es H;

W es un enlace, alquileo de 1 a 3 átomos de carbono, o alquenileno de 2 a 3 átomos de carbono;

Y es arilo de 6 a 10 átomos de carbono, o heteroarilo de 3 a 9 átomos de carbono opcionalmente sustituido por 1 a 3 radicales seleccionados a partir de halógeno, NO_2 , alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcóxilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquilo de 1 a 6

átomos de carbono sustituido por halógeno, y alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno;

Z se selecciona a partir de:



en donde los asteriscos de Z indican el punto de unión entre -C(R₃)-(R₄)- y A de la fórmula Ia o Ib, respectivamente; R₆ se selecciona a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; y J₁ y J₂ son independientemente metileno o un heteroátomo seleccionado a partir de S, O y NR₅; en donde R₅ se selecciona a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; y cualquier alquileno de Z puede estar adicionalmente sustituido por uno a tres radicales seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; o R₆ se puede unir a un átomo de carbono de Y para formar un anillo de 5 a

7 miembros;

R_1 es arilo de 6 a 10 átomos de carbono, o heteroarilo de 3 a 9 átomos de carbono opcionalmente sustituido por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 3 a 9 átomos de carbono, heteroarilo de 3 a 9 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

hetero-cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono o hetero-cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; en donde cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo o hetero-cicloalquilo de R_1 puede estar sustituido por 1 a 5 grupos seleccionados a partir de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno;

R_2 es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono o alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono; y

cada uno de R_3 o R_4 es independientemente H, halógeno, OH, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno;

o una sal, solvato o hidrato farmacológicamente aceptable de

los mismos.

En la fórmula anterior, la designación "C₁₋₆" significa "que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono" y la designación "C₃₋₈" significa "que tiene 3, 4, 5, 6, 7 o 8 átomos de carbono". La designación "C₁₋₄"
5 significa "que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono". La designación "C₃₋₉" significa "que tiene 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 átomos de carbono".

La invención en particular, pero no exclusivamente, involucra los compuestos de la fórmula A1 o A2, en donde R₅ es H, por ejemplo, la fracción A es -COOH, en su forma de ácido (y por
10 consiguiente, no como una sal del mismo).

Un compuesto de ejemplo de la fórmula A1 o A2 es el ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico y sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, su sal de hemi-fumarato.

15 En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un ingrediente farmacéutico activo ("API") seleccionado a partir de los compuestos de las fórmulas A1 y A2, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde el ingrediente farmacéutico activo (API) no se expone a un
20 compuesto básico.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un ingrediente farmacéutico activo ("API") seleccionado a partir de los compuestos de las fórmulas A1 y A2, en donde el ingrediente farmacéutico activo (API) está en la
25 forma de partículas que tienen un diámetro X90 de cuando menos 8

micras, y opcionalmente de cuando menos 10 micras.

La invención también proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un ingrediente farmacéutico activo (“API”) seleccionado a partir de los compuestos de las fórmulas A1 y A2, en donde el ingrediente farmacéutico activo (API) está en la forma de partículas que tienen una cristalinidad del 80 por ciento o más.

Además, en la invención se incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden un ingrediente farmacéutico activo (“API”) seleccionado a partir de los compuestos de las fórmulas A1 y A2, en donde el ingrediente farmacéutico activo (API) está en la forma de partículas que tienen un diámetro X90 de cuando menos 8 micras, y opcionalmente de cuando menos 10 micras, y una cristalinidad del 80 por ciento o más.

La invención incluye una composición farmacéutica, la cual comprende un ingrediente farmacéutico activo (“API”) seleccionado a partir de los compuestos de las fórmulas A1 y A2, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde el ingrediente farmacéutico activo (API) está en la forma de partículas que tienen un diámetro X90 de cuando menos 8 micras, y opcionalmente de cuando menos 10 micras, y que no se exponen a un compuesto básico. En una modalidad, la composición está exenta de compuestos básicos.

La invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un ingrediente farmacéutico activo (“API”) seleccionado

a partir de los compuestos de las fórmulas A1 y A2, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde el ingrediente farmacéutico activo (API) está en la forma de partículas que tienen una cristalinidad del 80 por ciento o más, y que no se exponen a un compuesto básico.

Adicionalmente se deben mencionar como proporcionadas por la invención, las composiciones farmacéuticas que comprenden un ingrediente farmacéutico activo ("API") seleccionado a partir de los compuestos de las fórmulas A1 y A2, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde el ingrediente farmacéutico activo (API) está en la forma de partículas que tienen un diámetro X90 de cuando menos 8 micras, y opcionalmente de cuando menos 10 micras, y una cristalinidad del 80 por ciento o más, y que no se exponen a un compuesto básico.

La composición es en particular una composición en fase sólida, por ejemplo, una tableta o cápsula, en particular una tableta. La composición se puede recubrir con una barrera a la humedad, y una composición de ejemplo es una tableta recubierta con una barrera a la humedad.

La composición farmacéutica, por consiguiente, puede comprender, o puede consistir en, cuando menos un ingrediente farmacéutico activo (API) y uno o más excipientes no básicos. El uno o más excipientes no básicos se pueden seleccionar a partir de aglutinantes, desintegrantes, derrapantes, lubricantes, rellenos, diluyentes, y/o sorbentes. Las tabletas pueden comprender uno o

más lubricantes de tabletas, en donde los lubricantes de las tabletas se seleccionan exclusivamente a partir de ácido esteárico, aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral, polietilenglicol 4000-6000, palmito-estearato de glicerilo, y behenato de glicerilo.

5 En una modalidad, la composición farmacéutica comprende un agente de liberación sostenida no básico, por ejemplo, un formador de hidrogel no básico, por ejemplo, una hipromelosa (hidroxi-propil-metil-celulosa).

Una modalidad particular reside en una tableta, la cual
10 comprende una mezcla comprimida que consiste en ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, una sal de hemi-fumarato, y uno o más excipientes no básicos. El ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-
15 imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico o la sal, en una implementación particular, está en la forma de partículas que tienen un diámetro X90 de 10 micras a 200 micras, y/o que son cuando menos el 80 por ciento cristalinas. La mezcla comprimida puede incluir un desecante y/o se puede recubrir con una barrera a la
20 humedad (por ejemplo, tanto incluye un desecante como tiene un recubrimiento de barrera a la humedad).

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden utilizar para tratar enfermedades autoinmunes, por ejemplo, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de
25 Hashimoto y esclerosis múltiple, entre muchas otras, por ejemplo,

como se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO2004/103306 y en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 2009/0036423 por ejemplo, en los párrafos [0041]-[0042] de la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 2009/0036423. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden utilizar para tratar las neuropatías periféricas, por ejemplo, enfermedad de neuronas motoras, síndrome de Guillain-Barre (GBS), poli-radiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), neuropatía motora multifocal con bloqueo de conducción (MMN), o neuropatía periférica desmielinizante paraproteinémica (PDN). En las modalidades particulares, las composiciones de la invención se utilizan para tratar esclerosis múltiple. La invención, por consiguiente, incluye un método para el tratamiento de un sujeto que lo necesite, por ejemplo, que tiene o que se sospecha que tiene una de las enfermedades anteriormente mencionadas, por ejemplo, esclerosis múltiple, el cual comprende administrar al paciente, una composición de la invención. La composición se administra deseablemente en una cantidad efectiva. También se dan a conocer composiciones de la invención para utilizarse en el tratamiento de cuando menos una de las enfermedades anteriormente mencionadas, por ejemplo, esclerosis múltiple.

Breve Descripción de las Figuras

La Figura 1 es una gráfica de recuadros que demuestra el efecto del tamaño de la partícula de fármaco sobre la uniformidad del

contenido de una tableta que comprende 5 miligramos (peso base equivalente) de la sal de hemi-fumarato del ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico.

5 La Figura 2 es una gráfica de recuadros que demuestra el efecto del tamaño de la partícula de fármaco sobre la uniformidad del contenido de una tableta que comprende 0.25 miligramos (peso base equivalente) de la sal de hemi-fumarato del ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-
10 3-carboxílico.

 La Figura 3 es una gráfica de líneas que compara la suma de los productos de degradación de cuatro diferentes composiciones, en donde cada una comprende 0.25 miligramos (peso base equivalente) de la sal de hemi-fumarato del ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-
15 metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico mezclado con un lubricante.

Descripción Detallada de la Invención

 Para evitar dudas, mediante la presente se estipula que la información que se da a conocer anteriormente en esta memoria
20 descriptiva bajo el encabezado de "Antecedentes a la Invención" es relevante para la invención, y se debe leer como parte de la divulgación de la invención.

 A través de toda la descripción y de las reivindicaciones de esta memoria descriptiva, las palabras "comprenden" y "contienen" y
25 las variaciones de ellas, significan "incluyendo, pero no limitándose

a”, y no se pretende que excluyan (y no excluyen) otras fracciones, aditivos, componentes, enteros o pasos.

A través de toda la descripción y de las reivindicaciones de esta memoria descriptiva, el singular abarca el plural a menos que el
5 contexto lo requiera de otra manera. En particular, cuando se utiliza el artículo indefinido, se debe entender que la memoria descriptiva (cuyo término abarca tanto la descripción como las reivindicaciones) contempla la pluralidad así como la singularidad, a menos que el contexto lo requiera de otra manera.

10 Se debe entender que los rasgos, enteros, características, compuestos, fracciones químicas, o grupos descritos en conjunto con un aspecto, modalidad, o ejemplo particular de la invención, son aplicables a cualquier otro aspecto, modalidad, o ejemplo descrito en la presente, a menos que sean incompatibles con los mismos. Todas
15 las características que se dan a conocer en esta memoria descriptiva (incluyendo cualesquiera reivindicaciones, resumen y dibujos acompañantes), y/o todos los pasos de cualquier método o proceso así dado a conocer, se pueden combinar en cualquier combinación, excepto en las combinaciones en donde cuando menos algunas de
20 estas características y/o pasos sean mutuamente exclusivos. La invención no se restringe a los detalles de cualquiera de las modalidades anteriores. La invención se extiende hasta cualquier característica novedosa o hasta cualquier combinación novedosa de las características que se dan a conocer en esta memoria descriptiva
25 (incluyendo cualesquiera reivindicaciones, resumen y dibujos

acompañantes), o a cualquier paso novedoso o hasta cualquier combinación novedosa de los pasos de cualquier método o proceso dado a conocer de esta manera.

El término “tratar” incluye: (1) prevenir o retardar la aparición
5 de los síntomas clínicos del estado, trastorno o condición que se desarrolle en un animal, en particular en un mamífero, y en especial en un ser humano, que pueda ser afligido con, o que esté predispuesto a, el estado, trastorno o condición, pero que todavía no experimente o exhiba los síntomas clínicos o subclínicos del estado,
10 trastorno o condición; (2) inhibir el estado, trastorno o condición (por ejemplo, detener, reducir o retardar el desarrollo de la enfermedad, o una recurrencia de la misma en el caso del tratamiento de mantenimiento, de cuando menos un síntoma clínico o subclínico de la misma; y/o (3) aliviar la condición (es decir, provocar la regresión
15 del estado, trastorno o condición, o cuando menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos). El beneficio para un paciente que se vaya a tratar es ya sea estadísticamente significativo, o cuando menos perceptible para el paciente o para el médico. Sin embargo, se apreciará que cuando se administra un medicamento a un
20 paciente para tratar una enfermedad, el resultado puede no ser siempre un tratamiento efectivo.

“Cantidad efectiva” significa una cantidad de un ingrediente farmacéutico activo (API) o de una composición farmacéutica suficiente para dar como resultado la respuesta terapéutica deseada.
25 La respuesta terapéutica puede ser cualquier respuesta que un

usuario (por ejemplo, un clínico o un paciente) reconozca como una respuesta efectiva a la terapia.

La invención se refiere a composiciones farmacéuticas orales que comprenden, como un ingrediente farmacéutico activo (API), un
5 modulador o agonista de los receptores de S1P, por ejemplo, un compuesto de la fórmula A1 o A2, como se define anteriormente. La divulgación describe unidades de dosificación en fase sólida, las cuales pueden ser una tableta o cápsula, en particular una tableta. Las composiciones de ejemplo, es decir, las tabletas, contienen 10
10 miligramos o menos del ingrediente farmacéutico activo (API) (peso base equivalente), por ejemplo, 7.5 miligramos o menos del ingrediente farmacéutico activo (API), por ejemplo, 5 miligramos o menos del ingrediente farmacéutico activo (API). Algunas unidades de dosificación en fase sólida, por ejemplo, tabletas, contienen 0.1
15 miligramos o más del ingrediente farmacéutico activo (API) (peso base equivalente), por ejemplo, 0.2 miligramos o más del ingrediente farmacéutico activo (API), por ejemplo, 0.25 miligramos o más del ingrediente farmacéutico activo (API). Por consiguiente, en la invención se incluyen unidades de dosificación, por ejemplo,
20 tabletas, que contienen de 0.1 miligramos a 10 miligramos del ingrediente farmacéutico activo (API) (peso base equivalente), por ejemplo, de 0.2 miligramos a 7.5 miligramos del ingrediente farmacéutico activo (API); las unidades de dosificación particulares, por ejemplo, las tabletas, contienen de 0.25 miligramos a 5
25 miligramos del ingrediente farmacéutico activo (API) (peso base

equivalente), por ejemplo, de 2.5 miligramos a 5 miligramos del ingrediente farmacéutico activo (API).

En una implementación de la invención, las unidades de dosificación (por ejemplo, las tabletas) contienen no más de 4 miligramos del ingrediente farmacéutico activo (API) (peso base equivalente), por ejemplo, de 0.2 miligramos ó 0.25 miligramos a 4 miligramos del ingrediente farmacéutico activo (API). Algunas unidades de dosificación contienen de 2 miligramos ó 2.5 miligramos a 4 miligramos del ingrediente farmacéutico activo (API) (peso base equivalente). En una modalidad, las unidades de dosificación (por ejemplo, las tabletas) contienen 4 miligramos del ingrediente farmacéutico activo (API). En una modalidad, las unidades de dosificación (por ejemplo, las tabletas) mencionadas en este párrafo comprenden, o consisten en, una mezcla en fase sólida que consiste en el ingrediente farmacéutico activo (API), y excipientes no básicos que comprenden un excipiente celulósico, por ejemplo, seleccionado a partir de celulosa microcristalina, hipromelosa, etil-celulosa, y combinaciones de las mismas. En otra modalidad, las unidades de dosificación (por ejemplo, las tabletas) mencionadas en este párrafo comprenden, o consisten en, una mezcla en fase sólida que consiste en el ingrediente farmacéutico activo (API), y excipientes no básicos que comprenden un material de liberación controlada, por ejemplo, un formador de hidrogel no básico, tal como, por ejemplo, hipromelosa. La mezcla en fase sólida puede tener cuando menos un recubrimiento.

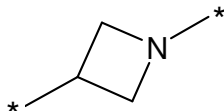
En una modalidad, el compuesto es de la fórmula A1. Se entenderá que esta modalidad, como todas las modalidades mencionadas en la presente, es aplicable a través de todo el alcance de la divulgación, incluyendo a todas las otras modalidades que se dan a conocer en la presente, incluyendo aquéllas que se dan a conocer en los siguientes párrafos.

En una modalidad, R_5 es H.

En una modalidad, A es COOR_5 , y en particular es COOH .

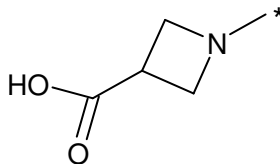
En una modalidad, Z es:

10



En una modalidad, A-Z es:

15

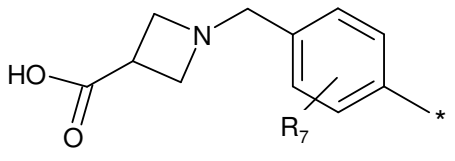


En una modalidad, Y es fenilo opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 radicales seleccionados a partir de halógeno, NO_2 , alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 6 átomos de carbono; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, y alcóxido de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, y en particular Y es fenilo sustituido por uno solo de dichos radicales, por ejemplo, por un solo radical de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. La designación " C_{1-6} " significa "que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono", y un radical de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono de

ejemplo es etilo.

En una modalidad, A-Z-C(R₄)-(R₃)-Y- es:

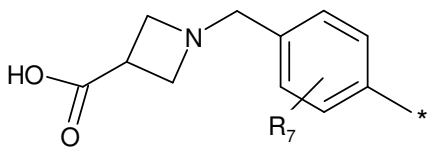
5



en donde R₇ es H, halógeno, NO₂, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, y alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, y en particular es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, etilo.

En una modalidad, W es alquileno de 1, 2, ó 3 átomos de carbono, en particular metileno. Debido a que cada modalidad que se da a conocer en la presente es aplicable a toda la divulgación de la invención, se entenderá que, en este caso (en donde W es alquileno de 1, 2, ó 3 átomos de carbono, en particular metileno), el compuesto puede ser de la fórmula A1 y/o Y puede ser un grupo fenilo opcionalmente sustituido como se describe anteriormente en la presente, y en particular en donde A-Z-C(R₄)-(R₃)-Y- puede ser:

20



En una modalidad (por ejemplo, aplicable a las modalidades mencionadas en el párrafo inmediatamente precedente), R₁ es fenilo sustituido por fenilo o por cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, por ejemplo, por ciclohexilo, en donde cada fenilo y ciclohexilo está

25

cada uno independientemente sustituido opcionalmente por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 6 átomos de carbono, y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcóxido de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno. R_1 , por consiguiente, puede ser fenilo sustituido por cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, cada uno opcionalmente sustituido como justamente se mencionó; en una sub-modalidad, fenilo de R_1 está sustituido por un solo sustituyente, por ejemplo, flúor, o en particular trifluoro-metilo, y cicloalquilo de R_1 es ciclohexilo insustituido. En una modalidad, en donde el compuesto es de la fórmula A1, fenilo está 1,4-sustituido por W y cicloalquilo (por ejemplo, ciclohexilo insustituido). La designación " C_3-C_8 " significa que tiene 3, 4, 5, 6, 7 o 8 átomos de carbono, por ejemplo, 5 ó 6 átomos de carbono.

En una modalidad, el compuesto es de la fórmula A1; W es alquilenos de 1, 2, ó 3 átomos de carbono; Y es un grupo fenilo opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 radicales seleccionados a partir de halógeno, NO_2 , alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 6 átomos de carbono; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, y alcóxido de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno; y R_1 es fenilo sustituido por cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, en donde fenilo y ciclohexilo están cada uno opcionalmente sustituidos independientemente por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 6 átomos de carbono, y alquilo de

1 a 6 átomos de carbono o alcóxido de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno.

Composiciones farmacéuticas

La invención, en sus diferentes aspectos, se predica en parte
5 sobre el hallazgo de que un compuesto activo, como se da a conocer anteriormente, es decir, la sal de hemi-fumarato del ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidín-3-carboxílico, tiene una pobre estabilidad en ciertos establecimientos, y que se puede mejorar la estabilidad del
10 compuesto en una composición farmacéutica mediante la adopción de una, dos o tres de las siguientes medidas:

- no exponer al compuesto activo a un compuesto básico, por ejemplo, excluir los compuestos básicos de la composición (diferentes del compuesto activo mismo cuando está en la forma
15 básica);
- tener el compuesto activo en la forma de partículas que tengan una cristalinidad del 80 por ciento o más;
- tener el compuesto activo en la forma de partículas que tengan un diámetro X90 de cuando menos 8 micras, por ejemplo, de
20 cuando menos 10 micras.

Se apreciará que la sal de hemi-fumarato del ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidín-3-carboxílico es representante de los compuestos de la fórmula A1 o A2, como se describen anteriormente, y que las medidas justamente
25 mencionadas, por consiguiente, se pueden aplicar benéficamente a

cualquiera de estos compuestos como un ingrediente farmacéutico activo (API) de una composición.

De una manera conveniente, la composición está sustancialmente seca, por ejemplo, se hace de constituyentes sustancialmente libres de humedad, y está provista con una capa protectora de humedad como una barrera al ingreso de agua y/o incluye un desecante.

En una implementación de la invención, la composición, por ejemplo, en la forma de una tableta, comprende un desecante. En otra implementación de la invención, la composición, por ejemplo, en la forma de una tableta, está provista con una capa protectora de humedad. En una implementación particular, la composición, por ejemplo, en la forma de una tableta, comprende un desecante y está provista con una capa protectora de humedad.

Es conveniente combinar dos o más de las medidas anteriores. Por ejemplo, las modalidades de la invención se basan en composiciones en fase sólida, por ejemplo, cápsulas o tabletas, en particular tabletas, que tienen una de las siguientes características (1) a (6):

(1) el ingrediente farmacéutico activo (API) no se expone a compuestos básicos, por ejemplo, se excluyen los compuestos básicos de la composición, y el ingrediente farmacéutico activo (API) está en la forma de partículas que tienen una cristalinidad del 80 por ciento o más;

(2) el ingrediente farmacéutico activo (API) no se expone a

compuestos básicos, por ejemplo, se excluyen los compuestos básicos de la composición, y el ingrediente farmacéutico activo (API) está en la forma de partículas que tienen un diámetro X90 de cuando menos 8 micras, por ejemplo, de cuando menos 10 micras;

5 (3) el ingrediente farmacéutico activo (API) está en la forma de partículas que tienen un diámetro X90 de cuando menos 8 micras, por ejemplo, de cuando menos 10 micras, y una cristalinidad del 80 por ciento o más;

 (4) el ingrediente farmacéutico activo (API) no se expone a
10 compuestos básicos, por ejemplo, se excluyen los compuestos básicos de la composición, y el ingrediente farmacéutico activo (API) está en la forma de partículas que tienen un diámetro X90 de cuando menos 8 micras, por ejemplo, de cuando menos 10 micras, y una cristalinidad del 80 por ciento o más;

15 (5) cualquiera de (1), (2), (3), y (4) en combinación con la inclusión de un desecante en la composición;

 (6) cualquiera de (1), (2), (3), (4), y (5) en combinación con la provisión de una capa protectora de humedad o recubrimiento.

En particular, los ingredientes farmacéuticos activos (APIs)
20 anteriormente mencionados tienen una pobre estabilidad en mezcla con uno o más de los siguientes compuestos; glicolato de almidón de sodio (vendido bajo la marca comercial registrada Primojel®), lauril-sulfato de sodio, estearato de magnesio, estearato de calcio, carbonato de calcio, sulfato de calcio, estearil-fumarato de sodio, y
25 bicarbonato de sodio. Los ingredientes farmacéuticos activos (APIs)

anteriormente mencionados también tienen una pobre estabilidad en mezcla con gelatina.

El no exponer al compuesto activo a un compuesto básico se puede lograr no teniendo el compuesto activo en mezcla con un compuesto básico. En una modalidad, por consiguiente, el
5 ingrediente farmacéutico activo (API) está en una mezcla de materiales que está libre de compuestos básicos. De una manera conveniente, por consiguiente, la composición está exenta de compuestos básicos. Sin embargo, la invención incluye, por ejemplo,
10 la provisión de composiciones de dos o de múltiples partes, de las cuales, una parte incorpora un compuesto de la fórmula A1 o A2 pero está libre de cualquier compuesto básico, y una segunda parte no incorpora un compuesto de la fórmula A1 o A2, pero sí incorpora un compuesto básico. Se entenderá que la expresión “libre de cualquier
15 compuesto básico”, y la expresiones similares, no significan que no pueda haber una base presente en la composición, sino que permite tener presentes muy bajas cantidades de base, estando esta cantidad, por consiguiente, en una concentración que, para propósitos prácticos, no promueva la degradación del ingrediente
20 farmacéutico activo (API). Por ejemplo, un compuesto básico puede ser una impureza que no sea posible o practicable remover enteramente o hasta un nivel indetectable.

En algunas modalidades, la fracción A no está en la forma de una sal, pero R_5 está presente como H o como un grupo formador de
25 éster. R_5 en particular está presente como H (es decir, la fracción A

está en su forma de ácido y no como una sal).

En una modalidad, la composición farmacéutica comprende una mezcla en fase sólida, la cual puede estar en la forma de una tableta, y que consiste en un compuesto de la fórmula A1 o A2 en
5 mezcla con uno o más compuestos no básicos. El uno o más compuestos no básicos pueden comprender o consistir en excipientes no básicos, por ejemplo, seleccionados a partir de: aglutinantes, desintegrantes, derrapantes, lubricantes, rellenos, diluyentes, agentes de liberación controlada, y sorbentes. La
10 composición, por ejemplo, la tableta, puede tener una o más capas de recubrimiento y/o puede tener un componente básico separado de la mezcla en fase sólida mediante una barrera. La mezcla en fase sólida puede comprender uno o más ingredientes farmacéuticos activos (APIs) no básicos en adición a uno o más ingredientes
15 farmacéuticos activos (APIs) de la fórmula A1 o A2. La composición, por ejemplo, la tableta, puede tener una capa de recubrimiento que sea una barrera a la humedad, por ejemplo, como se vende bajo la marca comercial registrada Opadry® amb. Una composición de película de barrera a la humedad se describe en la Publicación
20 Internacional Número WO1996/001874, incluida en la presente como referencia para todos los propósitos, y comprende poli-alcohol vinílico, lecitina de soya, y opcionalmente un auxiliar de flujo, un colorante, y/o un agente de suspensión. De una manera conveniente, la composición incluye un desecante, por ejemplo, sílice coloidal.

25 En una modalidad, la composición farmacéutica comprende una

mezcla en fase sólida, la cual puede estar en la forma de una tableta, y que consiste en un compuesto de la fórmula A1 o A2 en mezcla con excipientes seleccionados a partir de lactosa (por ejemplo, como monohidrato de lactosa); celulosa microcristalina; 5 polímeros no básicos, por ejemplo, homopolímeros de N-vinil-2-pirrolidona reticulada (crospovidona), hipromelosa (hidroxi-propil-metil-celulosa), y etil-celulosa; ceras; dióxido de silicio coloidal; ácido esteárico; aceite vegetal hidrogenado; aceite mineral; polietilenglicol (por ejemplo, polietilenglicol 4000-6000); palmito- 10 estearato de glicerilo; y behenato de glicerilo. En esta formulación, se considera que la lactosa actúa como un relleno, la celulosa microcristalina como un aglutinante, la crospovidona como un desintegrante, la hipromelosa y la etil-celulosa como un agente de liberación controlada, el dióxido de silicio coloidal como un 15 derrapante, y los materiales restantes como lubricantes; en las modalidades, solamente se incluye uno de estos lubricantes en la composición, por ejemplo, behenato de glicerilo. El dióxido de silicio coloidal actúa también como un desecante. Los aceites vegetales hidrogenados pueden actuar como agentes de liberación controlada.

20 En una modalidad, la composición farmacéutica comprende, o consiste en, una mezcla en fase sólida que consiste en el ingrediente farmacéutico activo (API), y excipientes no básicos que comprenden un excipiente celulósico, por ejemplo, seleccionado a partir de celulosa microcristalina, hipromelosa, etil-celulosa, y combinaciones 25 de las mismas. En otra modalidad, la composición farmacéutica

comprende, o consiste en, una mezcla en fase sólida que consiste en el ingrediente farmacéutico activo (API), y excipientes no básicos que comprenden un material de liberación controlada, por ejemplo, un formador de hidrogel no básico, tal como, por ejemplo, hipromelosa. La mezcla en fase sólida puede tener cuando menos un recubrimiento.

Una modalidad de la invención, por consiguiente, comprende una mezcla en fase sólida, la cual puede estar en la forma de una tableta, y que consiste en un compuesto de la fórmula A1 o A2 en mezcla con: lactosa (por ejemplo, como monohidrato de lactosa); celulosa microcristalina; un polímero seleccionado a partir de homopolímeros de N-vinil-2-pirrolidona reticulada (crospovidona), hipromelosas, y etil-celulosa; ceras, dióxido de silicio coloidal; y un lubricante seleccionado a partir de ácido esteárico, aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral, polietilenglicol (por ejemplo, polietilenglicol 4000-6000), palmito-estearato de glicerilo, y behenato de glicerilo, y combinaciones de los compuestos lubricantes anteriormente mencionados. Por ejemplo, esta modalidad puede comprender una mezcla en fase sólida, la cual puede estar en la forma de una tableta, y que consiste en un compuesto de la fórmula A1 o A2 en mezcla con: lactosa (por ejemplo, como monohidrato de lactosa); celulosa microcristalina; un polímero seleccionado a partir de homopolímeros de N-vinil-2-pirrolidona reticulada (crospovidona), e hipromelosas; dióxido de silicio coloidal; y un lubricante seleccionado a partir de aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral,

polietilenglicol (por ejemplo, polietilenglicol 4000-6000), palmito-
estearato de glicerilo, y behenato de glicerilo, y combinaciones de
los compuestos lubricantes anteriormente mencionados. En las
modalidades, está presente un solo lubricante en la mezcla en fase
5 sólida, en particular, behenato de glicerilo.

Tamaño de partículas

Se recordará que un aspecto de la invención se predica en
parte sobre el hallazgo de que la estabilidad en una composición en
fase sólida, en particular en una tableta, de un compuesto activo
10 como se da a conocer anteriormente, es decir, la sal de hemi-
fumarato del ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-
imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico, se puede mejorar
haciendo que el compuesto activo esté en un tamaño de partículas
relativamente grande, pero, en la mayoría de las instancias, en un
15 tamaño de partículas no tan grande como para que la composición
fracase para cumplir con el requisito de uniformidad de contenido
armonizado de USP, EP y JP, por ejemplo, como entró en vigor el 1
de enero de 2011.

Se apreciará que la sal de hemi-fumarato del ácido 1-{4-[1-(4-
20 ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-
3-carboxílico es representante de los compuestos de la fórmula A1 o
A2 como se describen anteriormente, y que las medidas justamente
mencionadas en relación con el tamaño de partículas, por
consiguiente, se pueden aplicar benéficamente a cualquiera de estos
25 compuestos como un ingrediente farmacéutico activo (API) de una

composición. La invención, por consiguiente, proporciona una formulación en fase sólida, en particular una tableta que comprende un compuesto de la fórmula A1 o A2 en un tamaño de partículas relativamente grande, por ejemplo, un diámetro X90 de cuando
5 menos 8 micras, y con frecuencia de 10 micras o más, por ejemplo, de 20 micras, o de 25 micras o más, opcionalmente de 100 micras o más, y además opcionalmente de 150 micras o más. El tamaño de partículas (diámetro X90) puede ser de hasta 300 micras, por ejemplo, de hasta 250 micras, y opcionalmente de hasta 200 micras
10 (por ejemplo, de hasta 195 micras). En algunas modalidades, el diámetro X90 es de 10 micras a 300 micras, por ejemplo, de 10 micras a 250 micras, o de 10 micras a 200 micras. También se incluyen las modalidades en donde el tamaño de partículas (diámetro X90) es de 25 micras a 300 micras, por ejemplo, de 25 micras a 250
15 micras, o de 25 micras a 200 micras. Además se incluyen las modalidades en donde el diámetro X90 es de 100 micras a 300 micras, por ejemplo, de 100 micras a 250 micras, o de 100 micras a 200 micras. En una modalidad particular, el diámetro de partículas X90 es de cuando menos 10 micras y es menor de 191 micras, por
20 ejemplo, menor de 180 micras, menor de 170 micras, menor de 160 micras, menor de 150 micras, menor de 140 micras, o menor de 130 micras, por ejemplo, no más de 125 micras, tal como no más de 121 micras; en una sub-modalidad, el diámetro de partículas X90 es de cuando menos 25 micras y es menor de 191 micras, por ejemplo,
25 menor de 180 micras, menor de 170 micras, menor de 160 micras,

menor de 150 micras, menor de 140 micras, o menor de 130 micras, por ejemplo, no más de 125 micras, tal como no más de 121 micras. En algunas instancias, el diámetro de partículas X90 es de cuando menos 10 micras o 25 micras, pero no más de 100 micras, por ejemplo, es de no más de 90 micras, no más de 80 micras, no más de 70 micras, no más de 60 micras, no más de 50 micras o no más de 40 micras, por ejemplo, es de no más de 30 micras. En otras modalidades, el diámetro de partículas X90 es de 121 micras a 191 micras. En otra modalidad, el diámetro de partículas X90 es de 11 micras a 29 micras.

Un aspecto de la invención se predica en parte sobre el hallazgo de que, en el caso de un ingrediente farmacéutico activo (API) de la fórmula A1 o A2, las partículas del ingrediente farmacéutico activo (API) de los tamaños mencionados en la presente de cuando menos 8 micras, se pueden formular en tabletas, las cuales tienen una uniformidad del contenido de la tableta que satisface el requerimiento del requisito de uniformidad de contenido armonizado de USP, EP y JP, en particular como entró en vigor el 1 de enero de 2011. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden satisfacer, y deseablemente satisfacen, el requerimiento de uniformidad de contenido armonizado de USP, EP y JP (haga referencia al capítulo 2.9.40. Uniformity of dosage unit in the EP (Uniformidad de unidad de dosificación en la EP)). No se puede estipular un tamaño máximo de partículas que haga posible que se satisfaga el requerimiento, debido a que el máximo tamaño

posible de partículas varía con el contenido de fármaco de la unidad de dosificación. Por ejemplo, en el caso de una tableta que contenga 0.25 miligramos de un ingrediente farmacéutico activo (API) (peso base equivalente), las partículas del ingrediente farmacéutico activo (API) que tenían un diámetro X90 de 121 micras cumplieron con el requisito de uniformidad de contenido armonizado, mientras que las partículas del ingrediente farmacéutico activo (API) que tenían un diámetro X90 de 191 micras no cumplieron. En contraste, en el caso de una tableta que contenía 5 miligramos (peso base equivalente), de un ingrediente farmacéutico activo (API), las partículas del ingrediente farmacéutico activo (API) que tenían un diámetro X90 de hasta 191 micras cumplieron con el requisito de uniformidad de contenido armonizado. Un máximo tamaño de partículas que haga posible que cualquier composición de tableta particular satisfaga el requisito de uniformidad de contenido armonizado se puede determinar empíricamente.

La distribución de tamaños de partículas (por volumen) se puede medir utilizando un instrumento dimensionador de difracción de láser, por ejemplo, el dispositivo Sympatec Helos (disponible en Sympatec GmbH, Alemania) utilizando el dispositivo de dispersión Cuvette. El diámetro X90 es el diámetro esférico correspondiente al volumen X_{90} .

Para hacer la medición, se puede preparar una dispersión de suministro mediante la mezcla de la sustancia de fármaco con un auxiliar de dispersión (por ejemplo, Octastat 5000 (Octel Corp))

utilizando un vórtex hasta que se forme una pasta suave y homogénea. La pasta se puede diluir entonces, y se mezcla con un volumen final de 3 a 6 mililitros utilizando bencina mineral. La concentración óptica de la solución final debe permanecer por debajo
5 del 5 por ciento. Los valores de porcentaje se calculan a partir de la curva de tamaño de volumen acumulativo promedio mediante el software del instrumento Sympatec. X90 significa que el 90 por ciento de la población de tamaños de partículas está por debajo del valor especificado en volumen.

10 Se puede obtener información de confirmación adicional sobre el tamaño de partículas utilizando el SEM (microscopio de electrones de exploración).

La prueba de uniformidad del contenido se utiliza para probar el contenido activo dentro de las unidades individuales después de
15 su elaboración (tal como el contenido de los agentes activos dentro de las tabletas individuales después de su compresión) .

La uniformidad del contenido es influenciada por el tamaño de partículas de las sustancias de fármaco. El tamaño de partícula promedio es denotado por X_m , en donde m es un porcentaje de la
20 distribución de tamaños de partículas.

La invención incluye las siguientes modalidades (opcionalmente en combinación con las características de otras modalidades que se dan a conocer en la presente):

1) una composición farmacéutica en fase sólida en una
25 forma de dosificación unitaria que comprende uno o más excipientes

farmacéuticamente aceptables, en particular excipientes no básicos, y un ingrediente farmacéutico activo (API) como se describe en la presente, y que cumple con los requisitos de uniformidad de contenido armonizados de la Farmacopea de los Estados Unidos, la Farmacopea Europea, y la Farmacopea Japonesa como entraron en
5 vigor el 1 de enero de 2011;

2) una tableta que comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en particular excipientes no básicos, y un ingrediente farmacéutico activo (API) como se describe en la presente, en una cantidad de 4 miligramos a 6 miligramos del
10 ingrediente farmacéutico activo (API) (peso base equivalente), estando el ingrediente farmacéutico activo (API) como partículas que tienen un diámetro X90 de cuando menos 100 micras, pero no más de 300 micras, por ejemplo, de 100 micras a 250 micras, de 100
15 micras a 200 micras, de 100 micras a 190 micras, de 100 micras a 180 micras, de 100 micras a 170 micras, de 100 micras a 160 micras, o de 100 micras a 150 micras;

3) una tableta que comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en particular excipientes no básicos, y un ingrediente farmacéutico activo (API) como se describe en la presente, en una cantidad de 0.2 miligramos a 1 miligramo del
20 ingrediente farmacéutico activo (API) (peso base equivalente), estando el ingrediente farmacéutico activo (API) como partículas que tienen un diámetro X90 de cuando menos 10 micras, pero no más de
25 100 micras, por ejemplo, de 10 micras a 90 micras, de 10 micras a

80 micras, de 10 micras a 70 micras, de 10 micras a 60 micras, de 10 micras a 50 micras, de 10 micras a 40 micras, o de 10 micras a 30 micras.

Un aspecto de la invención reside en los compuestos de la fórmula A1 o A2 cuando están en una forma de partículas que tienen un diámetro X90 como se da a conocer en la presente, así como los productos o composiciones de materia que comprenden estos compuestos en partículas.

Cristalinidad

La invención también se predica en parte sobre el hallazgo de que la estabilidad en una formulación en fase sólida, en particular en una tableta, de un compuesto activo como se da a conocer anteriormente, es decir, la sal de hemi-fumarato del ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico, se puede mejorar haciendo el compuesto activo en partículas de una cristalinidad relativamente alta, por ejemplo, una cristalinidad del 80 por ciento o más, por ejemplo, del 85 por ciento o más, y opcionalmente del 90 por ciento o más.

Se apreciará que la sal del ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico anterior es representante de los compuestos de la fórmula A1 o A2 como se describen anteriormente, y que las medidas justamente mencionadas, por consiguiente, se pueden aplicar benéficamente a cualquiera de estos compuestos como un ingrediente farmacéutico activo (API) de una composición. La

invención, por consiguiente, proporciona una formulación en fase sólida, en particular una tableta, que comprende un compuesto de la fórmula A1 o A2 en una cristalinidad del 80 por ciento o más, por ejemplo, del 85 por ciento o más, y opcionalmente del 90 por ciento o más.

Un aspecto de la invención reside en los compuestos de la fórmula A1 o A2 cuando tienen una cristalinidad del 80 por ciento o más, por ejemplo, del 85 por ciento o más, y opcionalmente del 90 por ciento o más, así como en los productos o composiciones de materia que comprenden los compuestos que tienen esta cristalinidad.

De una manera conveniente, se puede obtener una cristalinidad del 80 por ciento o más mediante un compuesto de la fórmula A1 o A2 que esté como partículas que tengan un diámetro X90 de 10 micras o más, y en particular de 11 micras o más, por ejemplo, de 20 micras o de 25 micras o más, opcionalmente de 100 micras o más, y además opcionalmente de 150 micras o más. El diámetro X90 puede ser como se describe anteriormente en la presente bajo el encabezado de "Tamaño de partículas".

La cristalinidad se puede medir utilizando cualquier medio adecuado, por ejemplo, utilizando difracción en polvo de rayos-X (XRPD), por ejemplo, utilizando un dispositivo Bruker D8.

Se apreciará que las composiciones en fase sólida, por ejemplo, las tabletas, pueden combinar convenientemente las características de tamaños de partículas y/o cristalinidad que se dan

a conocer en la presente, con la característica de no exponer al ingrediente farmacéutico activo (API) a un compuesto básico.

Métodos para la elaboración de las composiciones farmacéuticas

Las composiciones de la invención se pueden hacer
5 adecuadamente mediante la combinación de los componentes como
polvos secos, por ejemplo, las tabletas se puede hacer mediante la
granulación en seco de los componentes de la mezcla de tabletas, y
opcionalmente se aplica un recubrimiento de película, por ejemplo,
una película de barrera a la humedad, a la tableta comprimida.

10 Las partículas del ingrediente farmacéutico activo (API) se
pueden preparar mediante técnicas de molienda adecuadas, por
ejemplo, aquéllas bien conocidas en la materia, tales como, por
ejemplo, molienda con chorro húmedo, molienda de picos, y molienda
con bolas húmedas

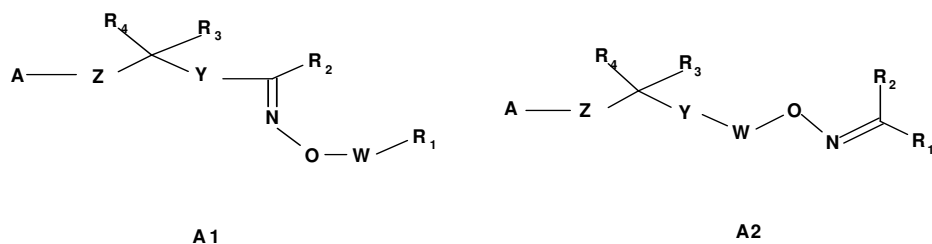
15 Cuando las partículas del ingrediente farmacéutico activo (API)
se derivan a partir de cristales gruesos de partículas del ingrediente
farmacéutico activo (API), los cristales gruesos se pueden obtener
utilizando cualquier metodología adecuada. Por ejemplo, cualquiera
de las metodologías estipuladas en las Publicaciones Internacionales
20 Números WO2010/071794, WO2010/080455 ó WO2010/080409.

Son de interés en la invención los siguientes párrafos
numerados.

1. Una composición farmacéutica en fase sólida, la cual
comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y
25 un ingrediente farmacéutico activo ("API"), el cual es un compuesto

de la fórmula A1 o A2 o una sal, solvato o hidrato farmacológicamente aceptable del mismo, en donde el ingrediente farmacéutico activo (API) no se expone a un compuesto básico:

5



en donde:

10

A es COOR_5 , $\text{OPO}(\text{OR}_5)_2$, $\text{PO}(\text{OR}_5)_2$, SO_2OR_5 , POR_5OR_5 ó 1*H*-tetrazol-5-ilo, en donde R_5 es H o un grupo formador de éster;

W es un enlace, alquileo de 1 a 3 átomos de carbono, o alquenileno de 2 a 3 átomos de carbono;

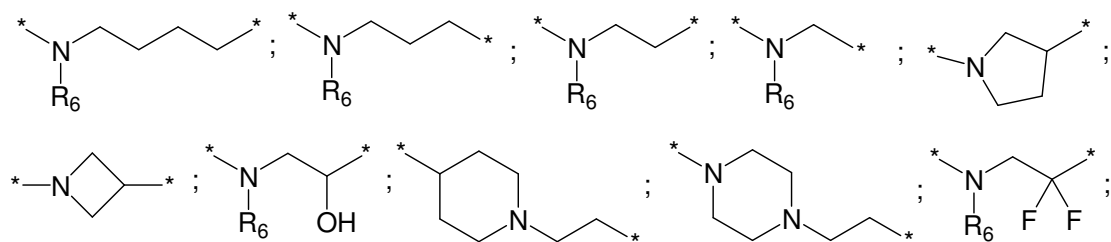
15

Y es arilo de 6 a 10 átomos de carbono, o heteroarilo de 3 a 9 átomos de carbono opcionalmente sustituido por 1 a 3 radicales seleccionados a partir de halógeno, NO_2 , alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, y alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno;

20

Z se selecciona a partir de:

25



heteroarilo de 3 a 9 átomos de carbono, heteroarilo de 3 a 9 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hetero-cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o hetero-cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; en donde cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo o hetero-cicloalquilo de R_1 puede estar sustituido por 1 a 5 grupos seleccionados a partir de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno;

R_2 es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, o alquino de 2 a 6 átomos de carbono; y

cada uno de R_3 o R_4 es independientemente H, halógeno, OH, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno.

2. Una composición del párrafo numerado 1, en donde A es COOH.

3. Una composición del párrafo numerado 1 ó 2, en donde el compuesto es de la fórmula A1.

4. Una composición del párrafo numerado 3, en donde:

W es alquilenos de 1, 2, ó 3 átomos de carbono;

Y es un grupo fenilo opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3

radicales seleccionados a partir de halógeno, NO₂, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, y alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno; y

5 R₁ es fenilo sustituido por cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, en donde fenilo y ciclohexilo están cada uno opcionalmente sustituidos independientemente por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y alquilo de 1 a 6
10 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno.

5. Una composición del párrafo numerado 1, en donde el ingrediente farmacéutico activo (API) es el ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-
15 3-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable.

6. Una composición del párrafo numerado 1, en donde el ingrediente farmacéutico activo (API) es el ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico, o una sal de hemi-fumarato del mismo.

20 7. Una composición de cualquiera de los párrafos numerados anteriores, en donde el ingrediente farmacéutico activo (API) está en una mezcla de materiales que está libre de compuestos básicos.

8. Una composición de cualquiera de los párrafos
25 numerados anteriores, la cual es una tableta.

9. Una composición del párrafo numerado 8, en donde la tableta se recubre con una barrera a la humedad.

10. Una composición del párrafo numerado 8 ó 9, en donde la
5 tableta comprende una mezcla en fase sólida que consiste en el ingrediente farmacéutico activo (API) en mezcla con: lactosa; celulosa microcristalina; un polímero seleccionado a partir de homopolímeros de N-vinil-2-pirrolidona reticulada (crospovidona), e hipromelosas; dióxido de silicio coloidal; y un lubricante
10 seleccionado a partir de aceite vegetal hidrogenado, aceite mineral, polietilenglicol, palmito-estearato de glicerilo, y behenato de glicerilo.

11. Una composición farmacéutica en fase sólida, la cual comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y
15 un ingrediente farmacéutico activo ("API") seleccionado a partir de los compuestos como se definen en cualquiera de los párrafos numerados 1 a 6, en donde el ingrediente farmacéutico activo (API) está en la forma de partículas que tienen un diámetro X90 de cuando menos 8 micras.

20 12. Una composición del párrafo numerado 11, en donde las partículas tienen un diámetro X90 de 10 micras a 300 micras.

13. Una composición del párrafo numerado 12, en donde las partículas tienen un diámetro X90 de cuando menos 10 micras, pero de no más de 100 micras.

25 14. Una composición del párrafo numerado 12, en donde las

partículas tienen un diámetro X90 de cuando menos 100 micras, pero de no más de 250 micras.

15. Una composición de cualquiera de los párrafos numerados 11 a 14, la cual está en una forma de dosificación unitaria y cumple con los requisitos de uniformidad de contenido armonizados de la Farmacopea de los Estados Unidos, la Farmacopea Europea, y la Farmacopea Japonesa como entraron en vigor el 1 de enero de 2011.

16. Una composición del párrafo numerado 15, la cual está en la forma de una tableta que contiene de 4 miligramos a 6 miligramos del ingrediente farmacéutico activo (API) (peso base equivalente), y las partículas tienen un diámetro X90 de cuando menos 100 micras, pero de no más de 200 micras.

17. Una composición del párrafo numerado 15, la cual está en la forma de una tableta que contiene a partir de 0.2 miligramos a 1 miligramo del ingrediente farmacéutico activo (API) (peso base equivalente), y las partículas tienen un diámetro X90 de cuando menos 10 micras, pero de no más de 50 micras.

18. Una composición de cualquiera de los párrafos numerados 11 a 17, la cual incluye además las características de cualquiera de, o cualquier combinación permitida por la dependencia de, los párrafos numerados 1 a 10.

19. Una composición farmacéutica en fase sólida, la cual comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y un ingrediente farmacéutico activo ("API") seleccionado a partir de

los compuestos como se definen en cualquiera de los párrafos numerados 1 a 6, en donde el ingrediente farmacéutico activo (API) tiene una cristalinidad del 80 por ciento o más.

20. Una composición del párrafo numerado 19, en donde el
5 ingrediente farmacéutico activo (API) tiene una cristalinidad del 85 por ciento o más.

21. Una composición del párrafo numerado 19 ó 20, la cual es una tableta.

22. Una composición de cualquiera de los párrafos
10 numerados 18 a 21, la cual incluye además las características de cualquiera de, o cualquier combinación permitida por la dependencia de, los párrafos numerados 1 a 10 y 11 a 17.

23. Una tableta que comprende una mezcla comprimida que consiste en el ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-
15 imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico, o en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes no básicos, estando el ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable, en la forma de partículas que tienen
20 un diámetro X90 de 10 micras a 200 micras.

24. Una tableta del párrafo numerado 23, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de hemi-fumarato.

25. Una tableta del párrafo numerado 23 ó 24, en donde las partículas mencionadas son cuando menos el 80 por ciento
25 cristalinas.

26. Una tableta del párrafo numerado 23, 24 ó 25, en donde la mezcla comprimida incluye un desecante, y se recubre con una barrera a la humedad.

5

EJEMPLOS

Ejemplo 1

El siguiente Ejemplo ilustra la estabilidad de la sal de hemi-fumarato del ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico en la presencia de
10 diferentes compuestos. Las mezclas de este ingrediente farmacéutico activo (API) con diferentes compuestos se expusieron en un frasco sellado a condiciones de temperatura de 50°C y humedad relativa del 75 por ciento durante 4 semanas. Después de 4 semanas, se ensayó la degradación del ingrediente farmacéutico
15 activo (API) y la suma de los productos de degradación. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Método de ensayo: HPLC utilizando Agilent 11000 y una columna Phenomenex Gemini C18. Se utilizó detección UV a 260 nanómetros. La fase móvil utilizada fue un gradiente de agua-acetonitrilo que contenía ácido fórmico al 0.2 por ciento
20 (volumen/volumen) y trietil-amina al 10 por ciento (volumen/volumen).

La sal de hemi-fumarato del ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-
25 carboxílico se describe como “NVS-A” en la Tabla 1.

Tabla 1

	Mezcla	Suma de picos desconocidos (%)*	Ensayo (%)*
5	NVS-A solo	1.86	100.2
	NVS-A + Lactosa (1:1)	1.74	96.5
10	NVS-A + Almidón de maíz (1:1)	1.82	99.4
	NVS-A + Celulosa microcristalina (1:1)	1.80	99.0
	NVS-A + Manitol (1:1)	1.80	99.2
15	NVS-A + HPMC (1:1)	2.45	97.7
	NVS-A + PVP K30 (1:1)	2.07	99.6
	NVS-A + Ac-di-Sol (1:1)	1.89	99.7
20	NVS-A + Primojel (1:1)	4.08	100.9
	NVS-A + Crospovidona (1:1)	1.89	99.7
	NVS-A + Estearato de Mg (1:0.85)	0.31	98.2
25	NVS-A + Estearato de Mg (1:0.85)*	3.68	90.0

	Mezcla	Suma de picos desconocidos (%)*	Ensayo (%)*
5	NVS-A + Lauril-sulfato de Sodio (SLS) + Celulosa microcristalina (2:1:1)	8.54	88.3
	NVS-A + Gelatina (1:1)	3.86	96.1
10	NVS-A + Aerosil + Celulosa microcristalina (2:1:1)	1.89	99.9
	NVS-A + Estearato de magnesio (Mg St) + Celulosa microcristalina (2:1:1)	6.13	89.2
15	NVS-A + Estearato de magnesio + Celulosa microcristalina (2:1:1)	10.53	80.7
	NVS-A + Estearato de magnesio + lactosa (2:1:1)	9.31	82.2
20	NVS-A + Estearato de calcio + Celulosa microcristalina (2:1:1)	4.55	89.8
25			

	Mezcla	Suma de picos desconocidos (%)*	Ensayo (%)*
5	NVS-A + Estearil-fumarato de sodio + Celulosa microcristalina (2:1:1)	7.52	83.1
10	NVS-A + Bicarbonato de sodio + Celulosa microcristalina (2 :1 :1)	8.48	61.8
	NVS-A + Tween 80 + Celulosa microcristalina (2:1:1)	2.07	100.1
15	* a 50°C/75%RH frasco abierto/4 semanas		

Ejemplo 2

El siguiente Ejemplo demuestra el efecto perjudicial del
 20 estearato de magnesio sobre la sal de hemi-fumarato del ácido 1-{4-
 [1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-
 azetidin-3-carboxílico (NVS-A).

Se desarrolló una tableta recubierta de película conteniendo
 NVS-A, la cual comprendía la sustancia de fármaco micronizada,
 25 monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, crospovidona,

dióxido de silicio coloidal, y estearato de magnesio. Se aplicó un recubrimiento de película protectora de la humedad Opadry® AMB. Se produjeron tabletas en concentraciones de 0.25 miligramos a 5 miligramos (peso equivalente de base libre), como se muestra en la siguiente Tabla 2.

Tabla 2

Composición de la tableta de liberación inmediata de 0.25 y 5 miligramos que contenía estearato de magnesio como lubricante.

10	Ingrediente	Cantidad (mg) por tableta de 0.25 mg	Cantidad (mg) por tableta de 5 mg	Función	Referencia a Estándares
	Núcleo de Tableta				
15	NVS-A	0.278 ¹	5.560 ²	Sustancia de fármaco	Monografía Novartis
20	Monohidrato de lactosa	63.897	58.615	Diluyente	Ph. Eur. /NF
25	Celulosa microcristalina/ Celulosa microcristalina	17.000	17.000	Diluyente	Ph. Eur. /NF

	Ingrediente	Cantidad (mg) por tableta de 0.25 mg	Cantidad (mg) por tableta de 5 mg	Función	Referencia a Estándares
5	Crospovidona	2.550	2.550	Desinte- grante	Ph. Eur. /NF
10	Sílice, coloidal anhidro / Dióxido de silicio coloidal	0.425	0.425	Agente derra- pante	Ph. Eur. /NF
	Estearato de magnesio	0.850	0.850	Lubricante	Ph. Eur. /NF
15	Peso del Núcleo de la Tableta	85.000	85.000		
	Recubrimiento				
20	Premezcla de Recubrimiento Opadry AMB blanca**	3.400	3.400	Agente de recubri- miento	
25	Agua,	13.600	13.600	Solvente	Ph.Eur.

Ingrediente	Cantidad (mg) por tableta de 0.25 mg	Cantidad (mg) por tableta de 5 mg	Función	Referencia a Estándares
purificada*				/USP
Peso Total de la tableta recubierta de película	88.400	88.400		

¹Corresponde a 0.25 miligramos (por ejemplo, 0.294 por ciento en peso/peso) NVS-A base respectivamente.

²Corresponde a 5 miligramos (por ejemplo, 5.88 por ciento en peso/peso) NVS-A base respectivamente.

* Se remueve durante el procesamiento.

** La composición cualitativa de la premezcla de recubrimiento es como sigue:

Ingrediente de premezcla de recubrimiento	Referencia a Estándares
Poli-alcohol vinílico - parte hidrolizada	Ph.Eur. / USP

Ingrediente de premezcla de recubrimiento	Referencia a Estándares
Dióxido de titanio	Ph.Eur. / USP
Talco	Ph.Eur. / USP
Lecitina (soya)	NF
Goma de xantano	Ph.Eur. / NF

5

10

Las tabletas fueron estables solamente durante períodos prolongados a 2-8°C. A 25°C, la tableta en la concentración de 0.25 miligramos fue estable durante solamente 6 meses, y la tableta de 5 miligramos fue estable solamente durante 12 meses. Más allá de 6 meses y de 12 meses a 25°C, respectivamente, para la tableta de 0.25 y de 5 miligramos, los datos de estabilidad no cumplieron con la guía de estabilidad de la International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) (Conferencia Internacional sobre la Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano).

15

20

Ejemplo 3

Se estudió el efecto del tamaño de la partícula de fármaco sobre la uniformidad del contenido de una tableta que comprende 5

25

miligramos (peso equivalente de base libre) de la sal de hemi-fumarato del ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico (NVS-A).

La distribución de tamaños de partículas X_{90} (por volumen) se
5 midió utilizando un instrumento dimensionador de difracción de láser [el dispositivo Sympatec Helos (disponible en Sympatec GmbH, Alemania) utilizando el dispositivo de dispersión Cuvette. Para hacer la medición, se preparó una dispersión de suministro mediante la mezcla de la sustancia de fármaco con un auxiliar de dispersión
10 (Octastat 5000 (Octel Corp)) utilizando un vórtex hasta que se formó una pasta suave y homogénea. La pasta entonces se diluyó y se mezcló con un volumen final de 3 a 6 mililitros utilizando bencina mineral. La concentración óptica de la solución final se mantuvo por debajo del 5 por ciento. Los valores de porcentaje se calcularon a
15 partir de la curva de tamaño de volumen acumulativo promedio mediante el software del instrumento Sympatec.

Se obtuvo información de confirmación adicional sobre el tamaño de partículas utilizando el SEM (microscopio de electrones de exploración).

20 El material de ingrediente farmacéutico activo (API) más fino ($X_{90} < 10$ micras (4 y 7 micras) se obtuvo mediante micronización utilizando un molino de chorro [Hosokawa Alpine AFG100] utilizando una presión en el intervalo de 2 a 5 bars. El material con X_{90} en 11, 29 micras y 121 micras, se obtuvo mediante molienda en este caso
25 con un molino de picos, ajustándose la velocidad relativa de la lata

desde 115 hasta 75 a 40 m/segundo, respectivamente. Finalmente, El material más grueso con $X_{90\mu m}$ de 191 micras se obtuvo tamizando sobre un tamiz de 457 micras.

Los resultados se presentan en la Figura 1.

5 Los tamaños de partículas de la sustancia de fármaco considerados mostraron un impacto reducido sobre la uniformidad promedio del valor de contenido y su variabilidad para la tableta de 5 miligramos:

- en donde $X_{90} = 191$ micras, la uniformidad del contenido
10 estuvo en el intervalo de aproximadamente el 97.3 por ciento a aproximadamente el 104.0 por ciento,

- en donde $X_{90} = 121$ micras, la uniformidad del contenido estuvo en el intervalo de aproximadamente el 92.8 por ciento a aproximadamente el 99.7 por ciento,

- 15 • en donde $X_{90} = 29$ micras, la uniformidad del contenido estuvo en el intervalo de aproximadamente el 97.2 por ciento a aproximadamente el 102.9 por ciento,

- en donde $X_{90} = 11$ micras, la uniformidad del contenido estuvo en el intervalo de aproximadamente el 97.3 por ciento al
20 100.1 por ciento,

- en donde $X_{90} = 7$ micras, la uniformidad del contenido estuvo en el intervalo de aproximadamente el 94.1 por ciento al 98.9 por ciento,

- 25 • en donde $X_{90} = 4$ micras, la uniformidad del contenido estuvo en el intervalo de aproximadamente el 93.3 por ciento al 99.1

por ciento.

Este estudio demostró que a pesar de la baja concentración de la tableta, la sustancia de fármaco micronizada (en donde X90 = 4 micras a 7 micras) no fue esencial para cumplir con el requisito de uniformidad del contenido armonizado de USP, EP y JP. Este requisito se pudo lograr cuando se utilizó la sustancia de fármaco molida (en donde X90 = 11 micras a 29 micras), y también inesperadamente utilizando la sustancia de fármaco gruesa (en donde X90 = 121 micras a 191 micras).

10

Ejemplo 4

Se estudió el efecto del tamaño de la partícula de fármaco sobre la uniformidad del contenido de una tableta que comprendía 0.25 miligramos (peso equivalente de base libre) de la sal de hemi-fumarato del ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico (NVS-A). Se obtuvieron partículas de fármaco del ingrediente farmacéutico activo (API), y se midieron como en el Ejemplo 3.

Los resultados se presentan en la Figura 2.

La sustancia de fármaco gruesa con un diámetro X90 de 121 micras y 191 micras condujo a un aumento significativo en la uniformidad de la variabilidad del contenido:

- en donde X90 = 191 micras, la uniformidad del contenido estuvo en el intervalo de aproximadamente el 81.2 por ciento a aproximadamente el 113.9 por ciento.

25

- en donde $X_{90} = 121$ micras, la uniformidad del contenido estuvo en el intervalo de aproximadamente el 87.6 por ciento a aproximadamente el 106.5 por ciento.

5 La sustancia de fármaco molida con una X_{90} de 11 micras o de 29 micras condujo a una mejor uniformidad promedio centrada del contenido y a una variabilidad de contenido ligeramente más baja que la observada con la sustancia de fármaco micronizada ($X_{90} = 4$ y 7 micras):

10 • en donde $X_{90} = 29$ micras, la uniformidad del contenido estuvo en el intervalo de aproximadamente el 98.5 por ciento a aproximadamente el 101.6 por ciento,

15 • en donde $X_{90} = 11$ micras, la uniformidad del contenido estuvo en el intervalo de aproximadamente el 98.9 por ciento a aproximadamente el 101.8 por ciento,

15 • en donde $X_{90} = 7$ micras, la uniformidad del contenido estuvo en el intervalo de aproximadamente el 95.9 por ciento a aproximadamente el 102.2 por ciento,

20 • en donde $X_{90} = 4$ micras, la uniformidad del contenido estuvo en el intervalo de aproximadamente el 94.0 por ciento a aproximadamente el 101.3 por ciento.

25 Este ejemplo demuestra que, a pesar de la baja concentración de la tableta, la sustancia de fármaco micronizada (en donde $X_{90} = 4$ micras a 7 micras) no es esencial para satisfacer el requisito de uniformidad del contenido armonizado de USP, EP y JP. Este

requisito se puede lograr inesperadamente cuando se utiliza la sustancia de fármaco molida (en donde $X_{90} = 11$ micras a 29 micras). El límite superior que logró el requisito de uniformidad del contenido armonizado de USP, EP y JP fue una tableta de 0.25 miligramos con un tamaño de partículas caracterizado por una $X_{90} = 121$ micras.

Ejemplo 5

El siguiente Ejemplo compara la suma de los productos de degradación de cuatro diferentes composiciones, en donde cada una comprende 0.25 miligramos (peso equivalente de base libre) de la sal de hemi-fumarato del ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico (NVS-A) mezclada con un lubricante. Se obtuvieron partículas de fármaco del ingrediente farmacéutico activo (API), y se midieron como en el Ejemplo 3. Los lubricantes y los tamaños de partículas de cada composición son como sigue. La siguiente tabla resume la diferencia en la composición entre las tabletas hechas con estearato de magnesio y behenato de glicerilo como lubricantes. Se debe observar que la tableta hecha con behenato de glicerilo y con diferentes tamaños de partículas de la sustancia de fármaco, no se recubrieron con el recubrimiento de película protectora de humedad Opadry AMB con el objeto de demostrar mejor el beneficio de la estabilidad. Las partículas de fármaco del ingrediente farmacéutico activo (API) se obtuvieron y se midieron como en el Ejemplo 3.

Tabla 3

Composición de la tableta de 0.25 miligramos de liberación inmediata (peso equivalente de base libre) que contenía estearato de magnesio y behenato de glicerilo como lubricantes.

5					
	Ingrediente	Cantidad (mg) por tableta de 0.25 mg con estearato de magnesio como lubricante	Cantidad (mg) por tableta de 0.25 mg con behenato de glicerilo como lubricante	Función	Referencia a estándares
10	Núcleo de la Tableta				
15	NVS-A	0.278 ¹	0.278 ¹	Sustancia de fármaco	Monografía Novartis
20	Monohidrato de lactosa	63.897	58.797	Diluyente	Ph. Eur. /NF
25	Celulosa microcristalina/ Celulosa microcristalina	17.000	17.000	Diluyente	Ph. Eur. /NF

5	Ingrediente	Cantidad (mg) por tableta de 0.25 mg con estearato de magnesio como lubricante	Cantidad (mg) por tableta de 0.25 mg con behenato de glicerilo como lubricante	Función	Referencia a estándares
10	Crospovidona	2.550	2.550	Desinte- grante	Ph. Eur. /NF
15	Sílice, coloidal anhidro / Dióxido de silicio coloidal	0.425	0.425	Agente derra- pante	Ph. Eur. /NF
20	Estearato de magnesio	0.850	0	Lubri- cante	Ph. Eur. /NF
25	Behenato de glicerilo	0	5.950	Lubri- cante	
	Peso de la Tableta del Núcleo	85.000	85.000		

5	Ingrediente	Cantidad (mg) por tableta de 0.25 mg con estearato de magnesio como lubricante	Cantidad (mg) por tableta de 0.25 mg con behenato de glicerilo como lubricante	Función	Referencia a estándares
	Recubrimiento				
10	Premezcla de recubrimiento Opadry AMB blanca**	3.400	0	Agente de recubri- miento	
15	Agua, purificada*	13.600	0	Solvente	Ph.Eur. /USP
20	Peso Total de la tableta recubierta de película	88.400	No aplicable		

¹Corresponde a 0.25 miligramos (por ejemplo, 0.294 por ciento en peso/peso) NVS-A base respectivamente

* Se remueve durante el procesamiento.

** La composición cualitativa de la premezcla de recubrimiento es como sigue:

5

Ingrediente de Premezcla de Recubrimiento	Referencia a estándares
Poli-alcohol vinílico - parte hidrolizada	Ph.Eur. / USP
Dióxido de titanio	Ph.Eur. / USP
Talco	Ph.Eur. / USP
Lecitina (soya)	NF
Goma de xantano	Ph.Eur. / NF

10

15

1. Estearato de magnesio, sustancia de fármaco micronizada X90 < 8 micras.

2. Behenato de glicerilo, sustancia de fármaco micronizada X90 < 8 micras.

20

3. Behenato de glicerilo, sustancia de fármaco molida X90 = 11 micras.

4. Behenato de glicerilo, sustancia de fármaco molida X90 = 29 micras.

25

Cada una de las 4 composiciones se almacenó a 40°C en una humedad relativa del 75 por ciento. La evolución del producto de

degradación para cada composición fue seguida durante un período de seis meses. Los resultados se muestran en la Figura 3.

- La Composición 1 exhibió alrededor del 16 por ciento del producto de degradación después de 3 meses de almacenamiento.
- 5 • La Composición 2 exhibió alrededor del 4 por ciento del producto de degradación después de 3 meses de almacenamiento.
- La Composición 3 exhibió alrededor del 2 por ciento del producto de degradación después de 3 meses de almacenamiento.
- La Composición 4 exhibió alrededor del 1 por ciento del
10 producto de degradación después de 3 meses de almacenamiento.

Estos resultados demuestran que el reemplazo del estearato de magnesio con el behenato de glicerilo reduce la suma del producto de degradación. Adicionalmente, el cambio de la calidad de la sustancia de fármaco desde micronizada (cristalinidad de menos del
15 80 por ciento) hasta molida (cristalinidad de más del 80 por ciento) también reduce la suma del producto de degradación.

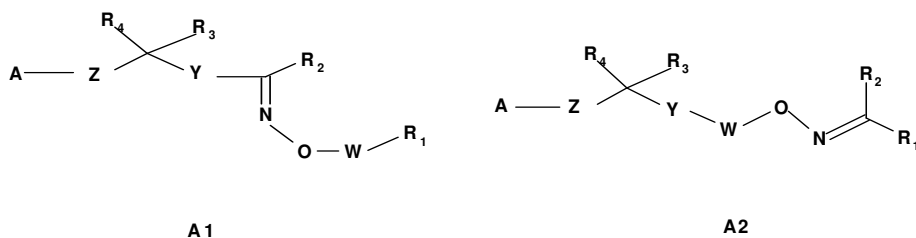
20

25

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica en fase sólida, la cual comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y un ingrediente farmacéutico activo (“API”), el cual es un compuesto de la fórmula A1 o A2, o una sal, solvato o hidrato farmacológicamente aceptable del mismo, en donde el ingrediente farmacéutico activo (API) no se expone a un compuesto básico:

10



15

en donde:

A es COOR_5 , $\text{OPO}(\text{OR}_5)_2$, $\text{PO}(\text{OR}_5)_2$, SO_2OR_5 , POR_5OR_5 ó 1H-tetrazol-5-ilo, en donde R_5 es H o un grupo formador de éster;

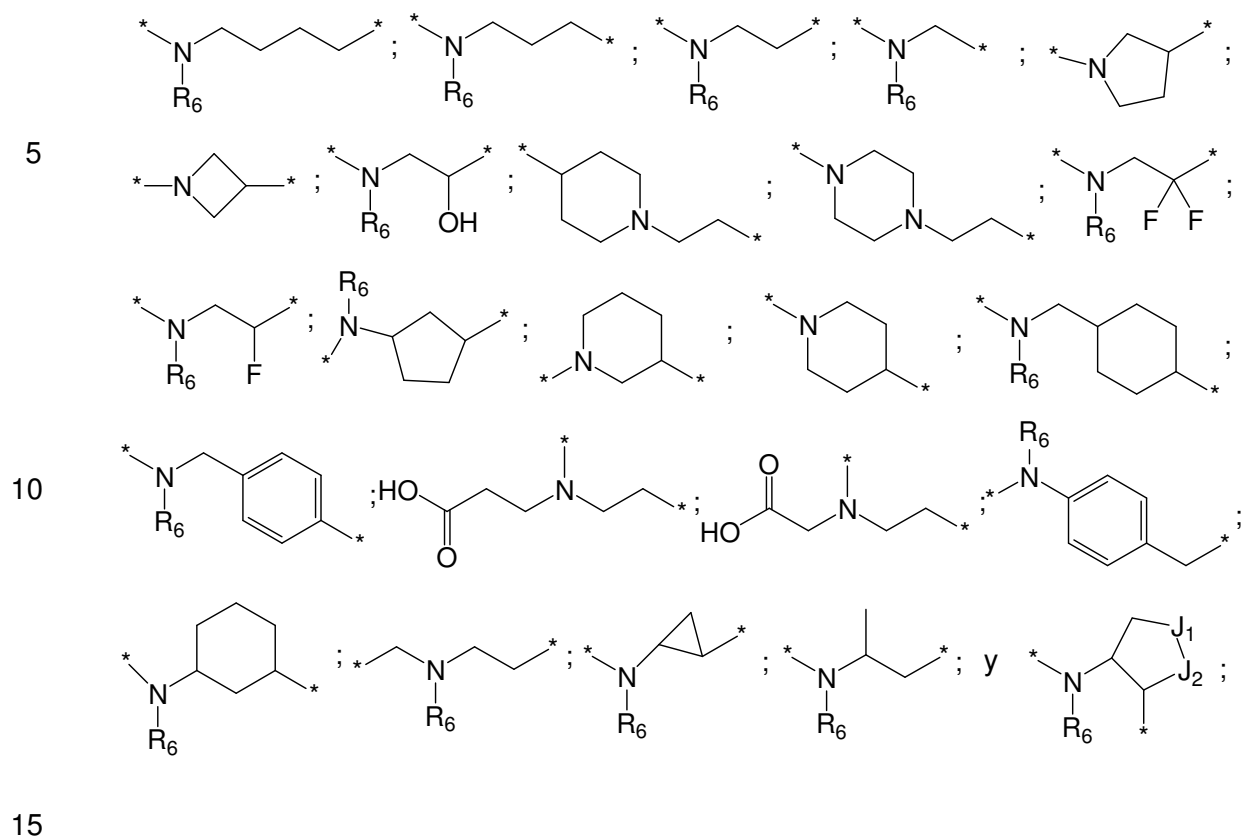
W es un enlace, alquileo de 1 a 3 átomos de carbono, o alquenileno de 2 a 3 átomos de carbono;

20

Y es arilo de 6 a 10 átomos de carbono, o heteroarilo de 3 a 9 átomos de carbono opcionalmente sustituido por 1 a 3 radicales seleccionados a partir de halógeno, NO_2 , alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcóxilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, y alcóxilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno;

25

Z se selecciona a partir de:



en donde los asteriscos de Z indican el punto de unión entre -C(R₃)-(R₄)- y A de la fórmula Ia o Ib, respectivamente; R₆ se selecciona a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; y J₁ y J₂ son independientemente metileno o un heteroátomo seleccionado a partir de S, O y NR₅; en donde R₅ se selecciona a partir de hidrógeno y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; y cualquier alquileno de Z puede estar adicionalmente sustituido por uno a tres radicales seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; o R₆ se puede unir a un átomo de carbono de Y para formar un anillo de 5 a

7 miembros;

R_1 es arilo de 6 a 10 átomos de carbono, o heteroarilo de 3 a 9 átomos de carbono opcionalmente sustituido por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, arilo de 6 a 10 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heteroarilo de 3 a 9 átomos de carbono, heteroarilo de 3 a 9 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

hetero-cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o hetero-cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; en donde cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo o hetero-cicloalquilo de R_1 puede estar sustituido por 1 a 5 grupos seleccionados a partir de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno;

R_2 es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, o alquino de 2 a 6 átomos de carbono; y

cada uno de R_3 ó R_4 es independientemente H, halógeno, OH, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno.

2. Una composición de la reivindicación 1, en donde A es

COOH.

3. Una composición de la reivindicación 1, en donde el ingrediente farmacéutico activo (API) es el ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable.

4. Una composición de la reivindicación 1, en donde el ingrediente farmacéutico activo (API) es el ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico, o una sal de hemi-fumarato del mismo.

5. Una composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el ingrediente farmacéutico activo (API) está en una mezcla de materiales que está libre de compuestos básicos.

6. Una composición farmacéutica en fase sólida, la cual comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y un ingrediente farmacéutico activo ("API") seleccionado a partir de los compuestos como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el ingrediente farmacéutico activo (API) está en la forma de partículas que tienen un diámetro X90 de cuando menos 8 micras.

7. Una composición de la reivindicación 6, en donde las partículas tienen un diámetro X90 de 10 micras a 300 micras.

8. Una composición de cualquiera de las reivindicaciones 6 ó 7, la cual está en una forma de dosificación unitaria, y cumple con los requisitos de uniformidad de contenido armonizados de la Farmacopea de los Estados Unidos, la Farmacopea Europea, y la

Farmacopea Japonesa como entraron en vigor el 1 de enero de 2011.

9. Una composición farmacéutica en fase sólida, la cual comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y un ingrediente farmacéutico activo ("API") seleccionado a partir de los compuestos como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el ingrediente farmacéutico activo (API) tiene una cristalinidad del 80 por ciento o más.

10. Una tableta que comprende una mezcla comprimida que consiste en ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes no básicos, estando el ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluoro-metil-benciloxi-imino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidin-3-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable, en la forma de partículas que tienen un diámetro X90 de 10 micras a 200 micras.

11. Una tableta de la reivindicación 10, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de hemi-fumarato.

12. Una tableta de la reivindicación 10 u 11, en donde las partículas mencionadas son cuando menos el 80 por ciento cristalinas.

13. Una tableta de la reivindicación 10, 11 o de la reivindicación 12, en donde la mezcla comprimida incluye un desecante, y se recubre con una barrera a la humedad.

RESUMEN

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica en fase sólida, la cual comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y un ingrediente farmacéutico activo (“API”), el cual es un compuesto de la fórmula A1 o A2, o una sal, solvato o hidrato farmacológicamente aceptable del mismo, en donde el ingrediente farmacéutico activo (API) no se expone a un compuesto básico.

* * * * *

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA DE ACUERDO CON EL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (TCP)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
12 de julio de 2012 (12.07.2012)

(10) Número de Publicación Internacional
PCT **WO 2012/093161 A1**

(51) Clasificación Internacional de Patente:
A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/397 (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional:
PCT/EP2012/050151

(22) Fecha de Presentación Internacional:
5 de enero de 2012 (05.01.2012)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
11150431.2 7-enero-2011 (07.01.2011) EP

(71) Solicitante (para todos los Estados (Países) designados excepto US): **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea (CH).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): **BOUILLOT, Philippe** [FR/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basilea (CH). **REYNAUD, Emeric** [FR/CH]; Novartis Pharma AG, CH-4002 Basilea (CH).

(74) Agente: **JEFFRIES, Charles**; Novartis Pharma AG, Departamento de Patentes, CH-4002 Basilea (CH).

(81) Estados (Países) Designados (a menos que se indique de otra manera, para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados (Países) Designados (a menos que se indique de otra manera, para cada tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiáticos (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europeos (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

-- con reporte de búsqueda internacional (Art. 21(3))

(54) Título : FORMULACIONES INMUNOSUPRESORAS

(57) Resumen: La presente invención se refiere a una composición farmacéutica en fase sólida, la cual comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y un ingrediente farmacéutico activo ("API"), el cual es un compuesto de la fórmula A1 o A2, o una sal, solvato o hidrato farmacológicamente aceptable del mismo, en donde el ingrediente farmacéutico activo (API) no se expone a un compuesto básico.

WO 2012/093161 A1

Figure 1

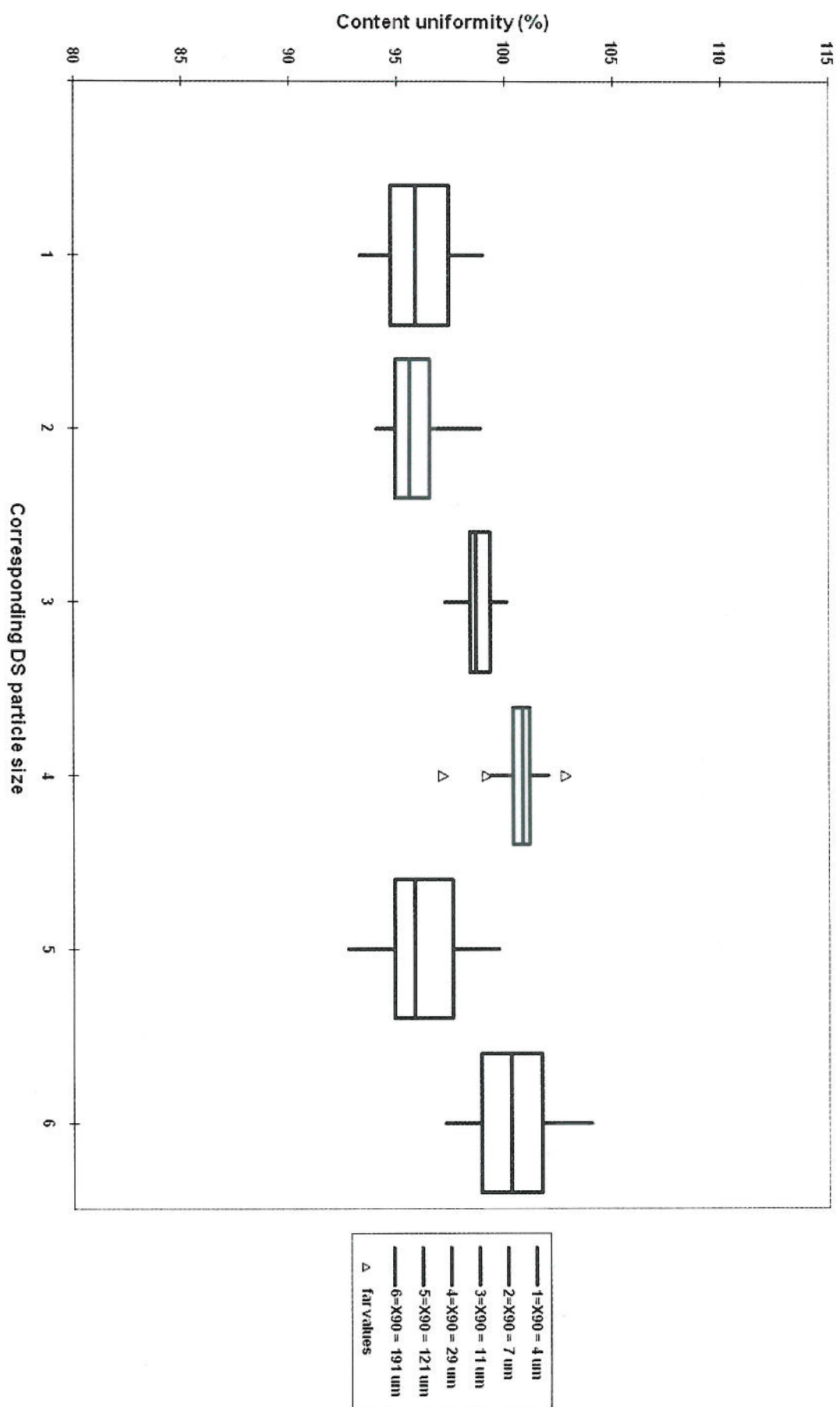


Figure 2

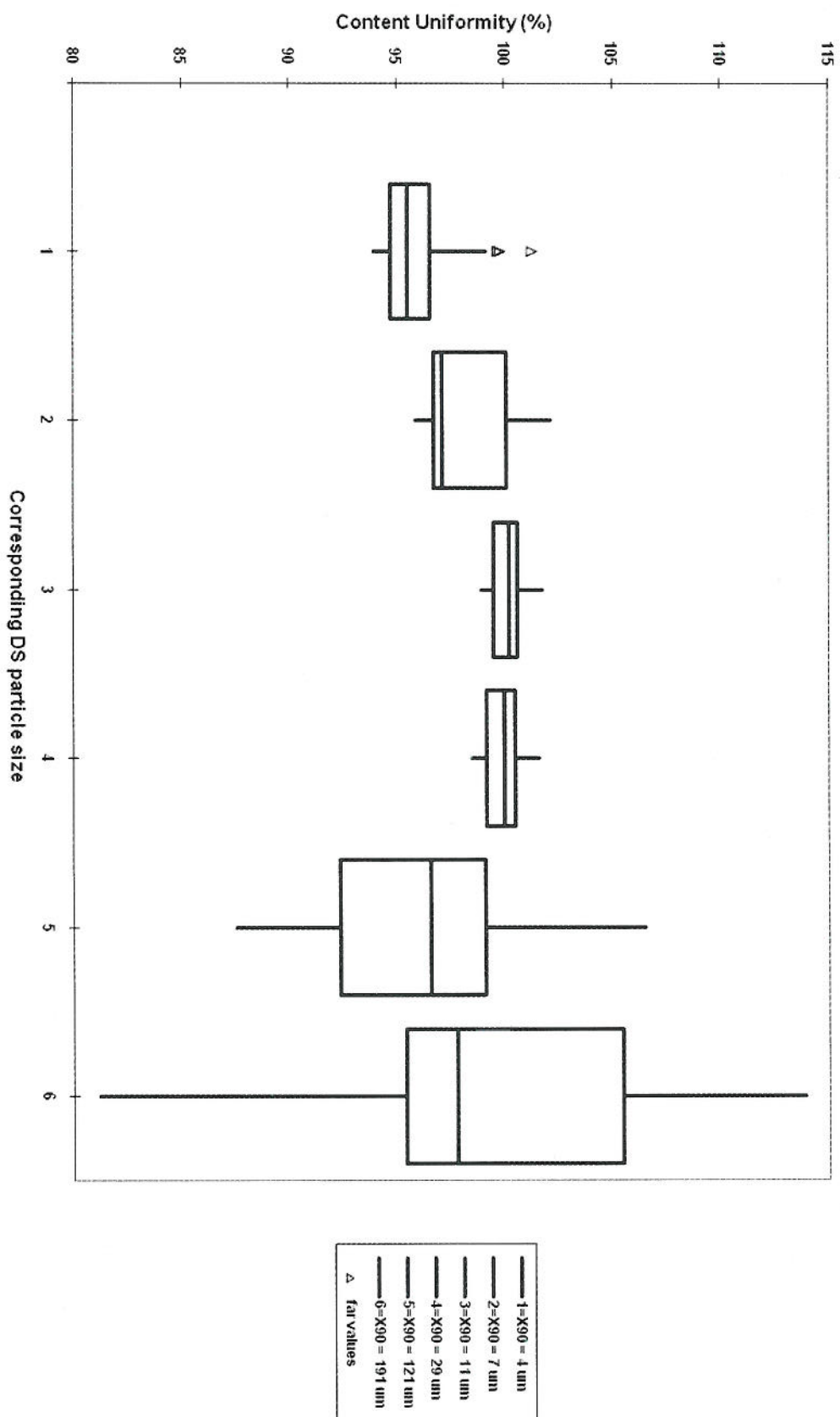
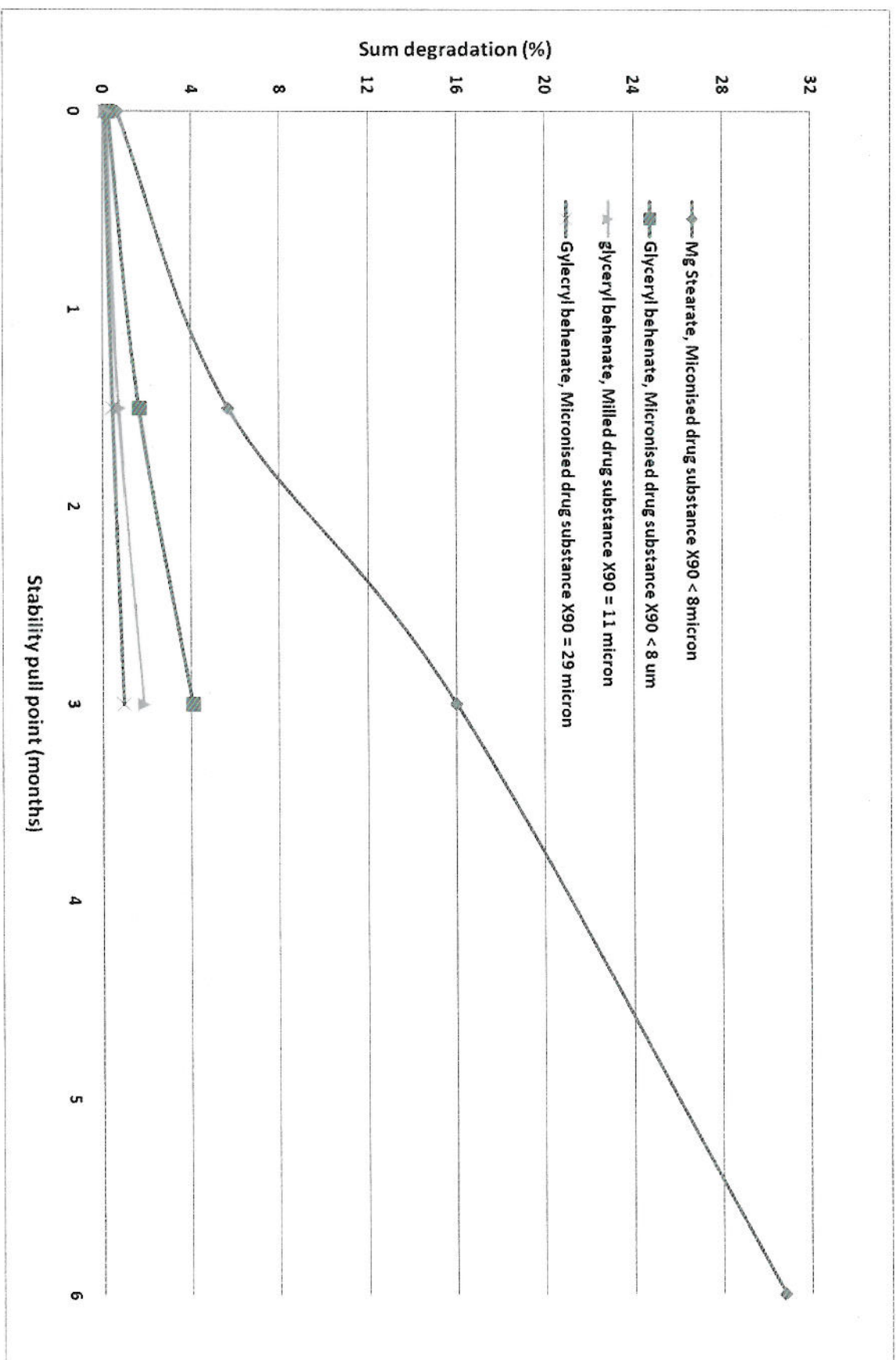


Figure 3



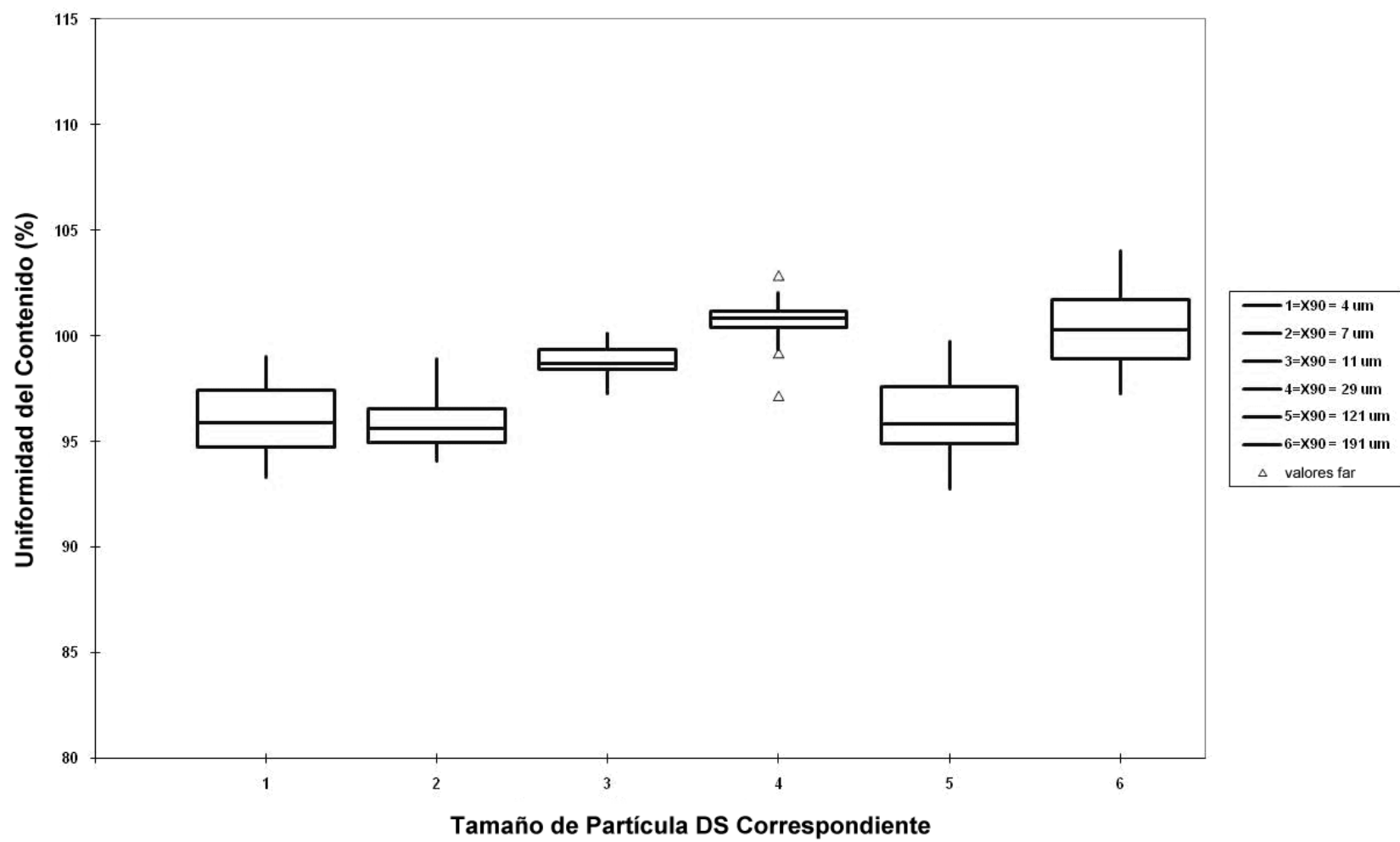


FIG. 1

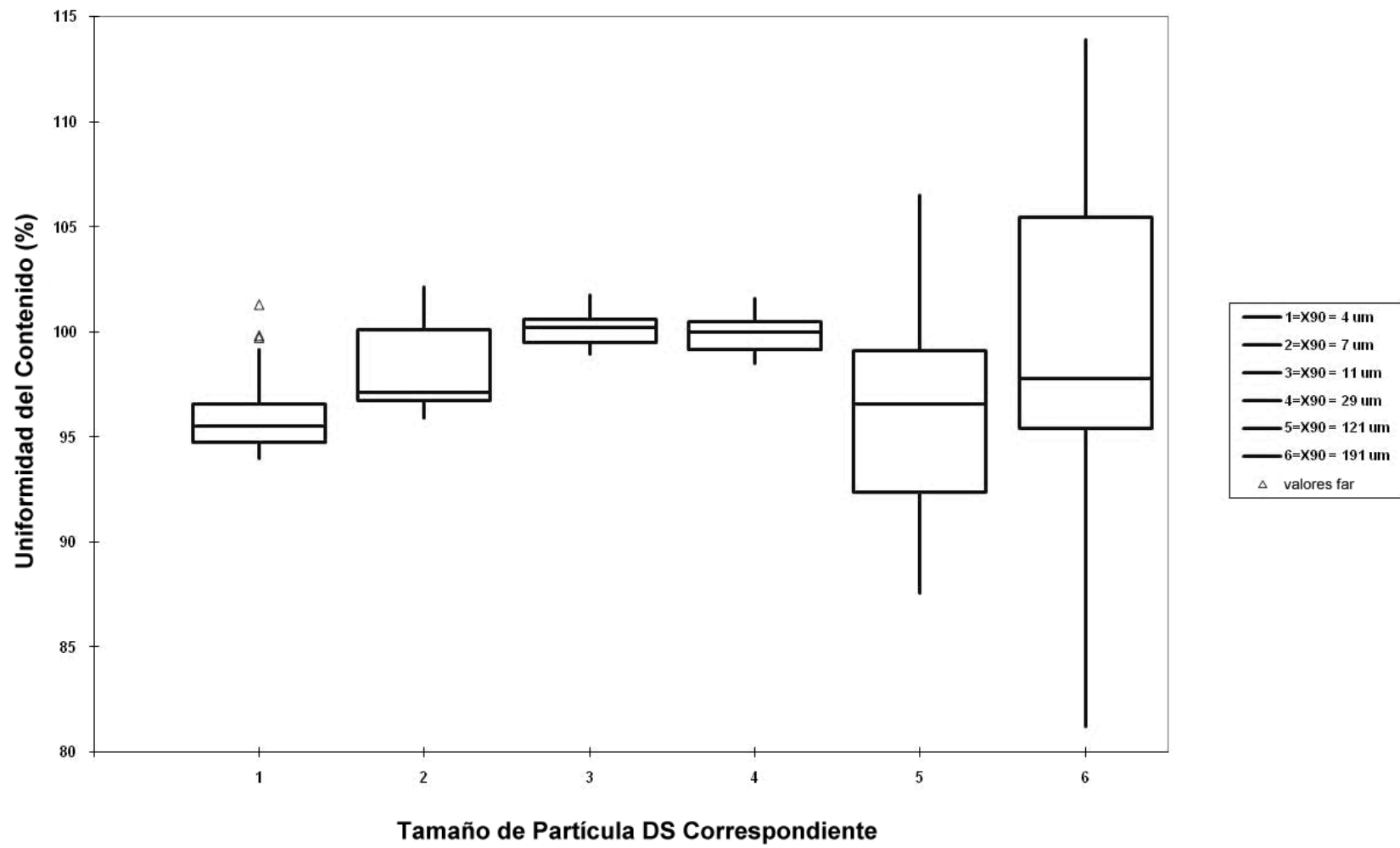


FIG. 2

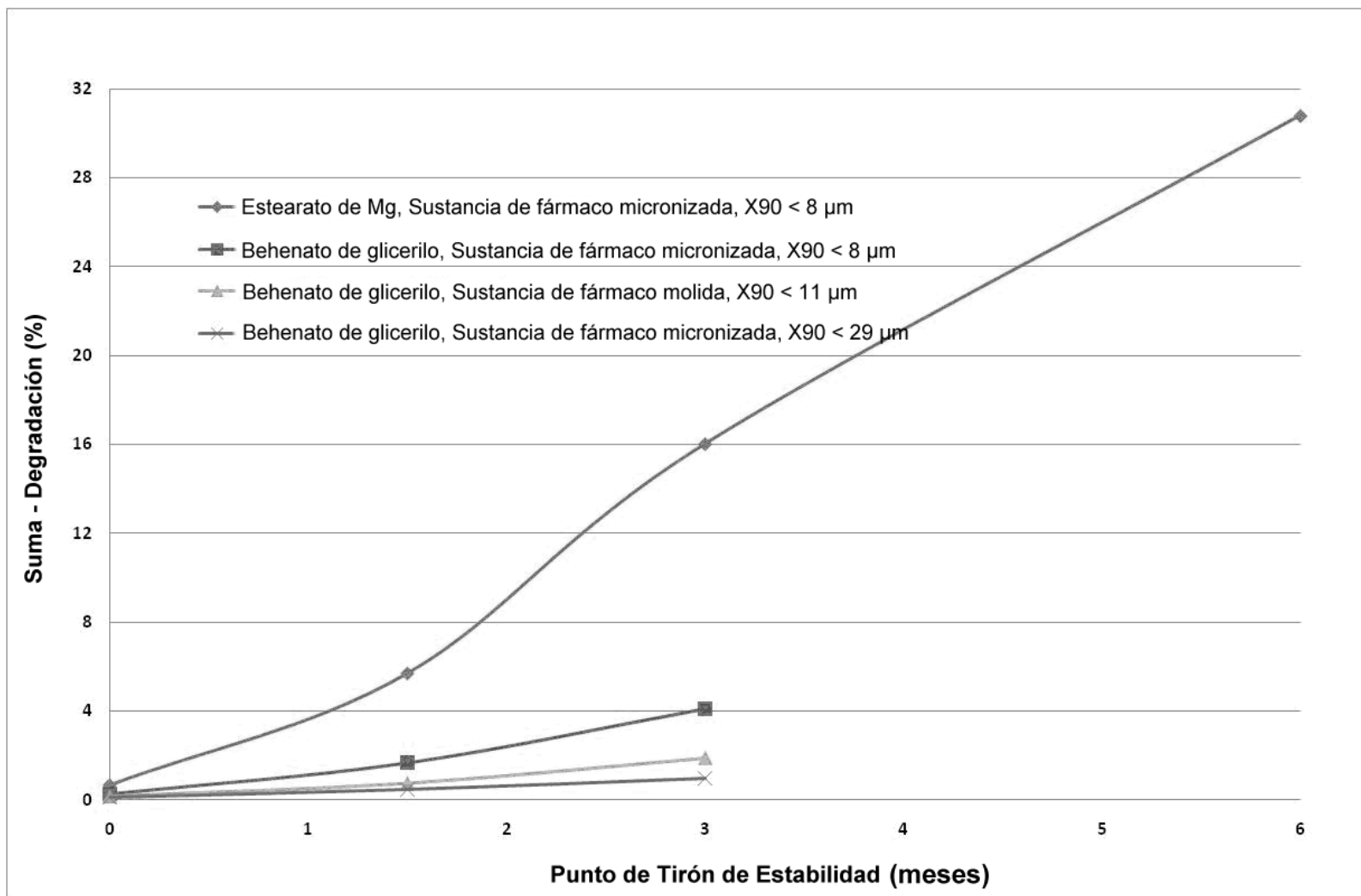


FIG. 3

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44bis)

Applicant's or agent's file reference 54499-WO-PCT	FOR FURTHER ACTION See item 4 below	
International application No. PCT/EP2012/050151	International filing date (<i>day/month/year</i>) 05 January 2012 (05.01.2012)	Priority date (<i>day/month/year</i>) 07 January 2011 (07.01.2011)
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/237		
Applicant NOVARTIS AG		

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

2. This REPORT consists of a total of 9 sheets, including this cover sheet.

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

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

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

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

	Date of issuance of this report 10 July 2013 (10.07.2013)
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Authorized officer Agnès Wittmann-Regis e-mail: pt06.pct@wipo.int

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

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/EP2012/050151

International filing date (day/month/year)
05.01.2012

Priority date (day/month/year)
07.01.2011

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K9/20 A61K31/397

Applicant
NOVARTIS AG

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

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and 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") except that 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 66.1b(s)(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 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

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

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

Name and mailing address of the ISA:



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

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

González Ferreiro, M

Telephone No. +31 70 340-8028



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2012/050151

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
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing 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.
5. Additional comments:

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	<u>7, 8, 10-13</u>
	No: Claims	<u>1-6, 9</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-13</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-13</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Cited documents

Reference is made to the following documents; the numbering will be adhered to in the rest of the procedure.

- D1 WO 2009/048993 A2 (NOVARTIS AG) 16 April 2009
- D2 WO 2010/020610 A1 (NOVARTIS AG) 25 February 2010
- D3 WO 2010/071794 A1 (NOVARTIS AG) 24 June 2010
- D4 WO 2010/080409 A1 (NOVARTIS AG) 15 July 2010
- D5 WO 2010/080455 A1 (NOVARTIS AG) 15 July 2010

2. Novelty

2.1. Document D1 relates to stable compositions comprising a sphingosine 1 phosphate (S1P) receptor modulator suitable for use as a dosage form (cf. p. 1 lines 6-7). Active compounds of D1 include the compounds of formula Xa or Xb, such as 1-{4-(1-(4-cyclohexyl-3-trifluoremethyl-benzyloxyimino)-ethyl)-2-ethyl-benzyl)-azetidine-3-carboxylic acid (cf. p. 9 lines 1-30, p. 11 lines 22-23). Lyophilised tablets containing the active ingredient of D1 can be manufactured from a suspension of the active substance into a gelatin/mannitol solution (cf. p. 21 lines 22-30). The active ingredients of D1 can be blended with one excipient such as sorbitol, xylitol, lactose, microcrystalline cellulose, HPMC, HPC, crospovidone, croscarmellose sodium or starch, among others (cf. claims 2-4). The subject-matter of claims 1-5 of the present application is not new over D1.

2.2. Document D2 discloses compounds of formula A1 or A2, including 1-{4-(1-(4-cyclohexyl-3-trifluoremethyl-benzyloxyimino)-ethyl)-2-ethyl-benzyl)-azetidine-3-carboxylic acid (p. 8 paragraph 4 - p. 11 last paragraph). The compounds of D2 can be formulated into solid compositions as fillers in soft and hard-filled gelatin capsules using such excipients as lactose and high molecular weight polyethylene glycol (cf. p. 20 paragraph 2). The subject-matter of claims 1-5 of the present application is not new over D2.

2.3. Document D3 relates to pharmaceutical compositions comprising a crystalline form A of 1-{4-(1-(4-cyclohexyl-3-trifluoremethyl-benzyloxyimino)-ethyl)-2-ethyl-benzyl)-azetidine-3-carboxylic acid (p. 1 lines 4-7, p. 2 lines 23-24). The crystalline form A of the active compound of D3 may be further processed before formulation, for example it may be ground into smaller particles (cf. p. 6 lines 8-10), the presence of particles having an X90 diameter of at least 8 µm is implicit to the previous statement. The crystalline form A of the active compound of D3 is substantially crystalline, meaning with a degree of crystallinity preferably greater than about 90% (cf. p. 5 lines 9-13). The crystalline form A of 1-{4-(1-(4-cyclohexyl-3-trifluoremethyl-benzyloxyimino)-ethyl)-2-ethyl-benzyl)-azetidine-3-carboxylic acid can be filled in soft and hard-filled gelatin capsules using such excipients as lactose and high molecular weight polyethylene glycol (cf. p. 8 lines 1-3). The subject-matter of claims 1-6, 9 of the present application is not new over D3.

2.4. Document D4 relates to pharmaceutical compositions comprising a substantially crystalline form of hemifumarate salt of 1-{4-(1-(4-cyclohexyl-3-trifluoremethyl-benzyloxyimino)-ethyl)-2-ethyl-benzyl)-azetidine-3-carboxylic acid (p. 4 last paragraph). The hemifumarate salt of the active compound of D4 may be further processed before formulation, for example it may be ground into smaller particles (cf. p. 21 paragraph 3), the presence of particles having an X90 diameter of at least 8 µm is implicit to the previous statement. The hemifumarate salt of 1-{4-(1-(4-cyclohexyl-3-trifluoremethyl-benzyloxyimino)-ethyl)-2-ethyl-benzyl)-azetidine-3-carboxylic acid, including any one of its crystalline forms A to E, can be filled in soft and hard-filled gelatin capsules using such excipients as lactose and high molecular weight polyethylene glycol (cf. p. 23 first paragraph). The subject-matter of claims 1-6, 9 of the present application is not new over D4.

2.5. Document D5 discloses pharmaceutical compositions comprising crystalline salt forms of 1-{4-(1-(4-cyclohexyl-3-trifluoremethyl-benzyloxyimino)-ethyl)-2-ethyl-benzyl)-azetidine-3-carboxylic acid milled or ground into particles (p. 2 lines 10-22, p. 12 lines 19-21). The crystalline form of a salt of the active compound of D5 may be further processed before formulation, for example it may be ground into smaller particles (cf. p. 12 lines 19-21), the presence of particles having an X90 diameter of at least 8 µm is implicit to the previous statement. Solid compositions of D5 can be filled in soft and hard-filled gelatin capsules using excipients such as lactose and high molecular weight polyethylene glycol (cf. p. 14 lines 11-13). The subject-matter of claims 1-6, 9 of the present application is not new over D5.

2.6. The present application does not meet the criteria of Article 33(2) PCT, because the subject-matter of claims 1-6, 9 is not new.

3. Inventive step

3.1. The subject-matter of **claims 1-6, 9** is not novel, then it is also not inventive (Article 33(3) PCT).

3.2. Document D3, which represents the closest prior art for the present application, deals with crystalline form A of 1-{4-(1-(4-cyclohexyl-3-trifluoremethyl-benzyloxyimino)-ethyl)-2-ethyl-benzyl)-azetidine-3-carboxylic acid which possesses advantageous pharmaceutical properties that make it a potential candidate for pharmaceutical development (cf. p. 2 lines 20-24).

3.3. Additionally to the objection of novelty raised for independent claims 1 and 6 above, the examiner is of the preliminary opinion that the subject-matter of claims 1 and 6 is not inventive over D3. Article 33(3) PCT requires that it is credible that all claimed alternatives of a claim, namely all compounds represented by formula A1 or A2 in claim 1 in the absence of any basic compound, should solve the technical problem underlying the claimed invention. In the present case, the number of alternatives falling within the scope of the present claims 1 and 6 is such that it is unlikely that all of them possess the type and level of activity required to achieve the technical effect essential for the resolution of the problem. Comparative experiments showed the detrimental effect of magnesium stearate, sodium bicarbonate and sodium stearyl fumarate on the stability of hemifumarate salt of 1-{4-(1-(4-cyclohexyl-3-trifluoremethyl-benzyloxyimino)-ethyl)-2-ethyl-benzyl)-azetidine-3-carboxylic acid in blends of unspecified particle size (see example 1). Since the subject-matter of claims 1 and 6 also includes further alternatives such as any active pharmaceutical ingredients of formula A1 or A2 in the absence of any kind of basic compound (for claim 1) or with a particle diameter of at least 8 µm (for claim 6), such technical effect cannot be made extensive to the whole scope of claim 1 or claim 6.

3.4. The subject-matter of **dependent claims 7, 8, 10-13** of the present application differs from D3 in that the active pharmaceutical ingredient is in the form of particles having a defined diameter range.

3.5. In example 5, a negative effect on the stability of different tablet compositions has been shown only for magnesium stearate compared to glyceryl behenate in the case of micronised hemifumarate salt of 1-{4-(1-(4-cyclohexyl-3-trifluoremethyl-benzyloxyimino)-ethyl)-2-ethyl-benzyl)-azetidine-3-carboxylic acid of diameter below 8 µm. Besides and as argued above, since the subject-matter of claim 7-8 also includes further alternatives such as any active pharmaceutical ingredients of formula A1 or A2 such technical effect cannot be made extensive to the whole scope of those claims. Additionally, in the case of glyceryl behenate as an example of no basic compound,

the technical effect of the particle size of the micronised hemifumarate salt of 1-{4-(1-(4-cyclohexyl-3-trifluoremethyl-benzyloxyimino)-ethyl]-2-ethyl-benzyl)-azetidine-3-carboxylic acid it is not apparent from the present application.

3.6. Therefore, in view of D3, the objective technical problem underlying the present application can be considered as to provide an alternative pharmaceutical composition of 1-{4-(1-(4-cyclohexyl-3-trifluoremethyl-benzyloxyimino)-ethyl]-2-ethyl-benzyl)-azetidine-3-carboxylic acid.

3.7. It is known from D3 that crystalline form A of 1-{4-(1-(4-cyclohexyl-3-trifluoremethyl-benzyloxyimino)-ethyl]-2-ethyl-benzyl)-azetidine-3-carboxylic acid can be further processed before formulation into a suitable pharmaceutical form, for example by milling or grinding into particles (cf. p. 6 lines 8-10). Particles sizes between 10 µm and 300 µm are typical sizes resulting from common milling and grinding techniques. The crystalline form A of 1-{4-(1-(4-cyclohexyl-3-trifluoremethyl-benzyloxyimino)-ethyl]-2-ethyl-benzyl)-azetidine-3-carboxylic acid of D3 can be prepared into solid dosage forms of tablets, capsules, pills and granules (cf. p. 8 lines 21-23). It would have been obvious for the skilled person starting from D3 to process the crystalline form A of 1-{4-(1-(4-cyclohexyl-3-trifluoremethyl-benzyloxyimino)-ethyl]-2-ethyl-benzyl)-azetidine-3-carboxylic acid arriving to the subject-matter of claims 7-8, 10-13 of the present application. Consequently, the subject-matter of claims 7-8, 10-13 does not involve an inventive step and does not satisfy the criterion set forth in Article 33(3) PCT.

3.8. The same conclusion can be reached using D4 or D5 as the closest prior art.

4. Industrial Applicability

The subject-matter of claims 1-13 is considered to meet the requirements of industrial applicability, therefore the present application meets the criteria of Article 33(4) PCT.

Re Item VII

Certain defects in the international application

Documents D3-D5 have not been identified in the description and the relevant background art disclosed therein has not been briefly discussed according to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

1. The expression "an active pharmaceutical ingredient (API) which is a compound of formula A1 or A2 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof" in claim 1 encompasses a large number of chemical compounds falling under the multiple possibilities given by formula A1 or A2 and it is unclear which compounds are covered by such expression. Consequently, the subject-matter of claim 1 does not fulfil the requirements of Article 6 PCT. Support within the meaning of Article 6 PCT is to be found, however, only for the compound 1-{4-(1-(4-cyclohexyl-3-trifluoromethyl-benzyloxyimino)-ethyl)-2-ethyl-benzyl)-azetidine-3-carboxylic acid as stated on page 1 lines 4-5 of the description.
2. Claims 1, 6 and 9 have been drafted as separate independent claims although they appear to relate effectively to the same subject-matter and to differ from each other only with regard to the definition of the subject-matter for which protection is sought and/or in respect of the terminology used for the features of that subject-matter. The aforementioned claims therefore lack conciseness and as such do not meet the requirements of Article 6 PCT.
3. Claim 10 includes all the features of claim 1 and is therefore not appropriately formulated as a claim dependent on the latter (Rule 6.4 PCT).

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

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/EP2012/050151

International filing date (day/month/year)
05.01.2012

Priority date (day/month/year)
07.01.2011

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K9/20 A61K31/397

Applicant
NOVARTIS AG

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

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and 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") except that 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 66.1b(s)(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 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

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

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

Name and mailing address of the ISA:



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

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

González Ferreiro, M

Telephone No. +31 70 340-8028



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
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing 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.
5. Additional comments:

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	<u>7, 8, 10-13</u>
	No: Claims	<u>1-6, 9</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-13</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-13</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Cited documents

Reference is made to the following documents; the numbering will be adhered to in the rest of the procedure.

- D1 WO 2009/048993 A2 (NOVARTIS AG) 16 April 2009
- D2 WO 2010/020610 A1 (NOVARTIS AG) 25 February 2010
- D3 WO 2010/071794 A1 (NOVARTIS AG) 24 June 2010
- D4 WO 2010/080409 A1 (NOVARTIS AG) 15 July 2010
- D5 WO 2010/080455 A1 (NOVARTIS AG) 15 July 2010

2. Novelty

2.1. Document D1 relates to stable compositions comprising a sphingosine 1 phosphate (S1P) receptor modulator suitable for use as a dosage form (cf. p. 1 lines 6-7). Active compounds of D1 include the compounds of formula Xa or Xb, such as 1-{4-(1-(4-cyclohexyl-3-trifluoremethyl-benzyloxyimino)-ethyl]-2-ethyl-benzyl)-azetidine-3-carboxylic acid (cf. p. 9 lines 1-30, p. 11 lines 22-23). Lyophilised tablets containing the active ingredient of D1 can be manufactured from a suspension of the active substance into a gelatin/mannitol solution (cf. p. 21 lines 22-30). The active ingredients of D1 can be blended with one excipient such as sorbitol, xylitol, lactose, microcrystalline cellulose, HPMC, HPC, crospovidone, croscarmellose sodium or starch, among others (cf. claims 2-4). The subject-matter of claims 1-5 of the present application is not new over D1.

2.2. Document D2 discloses compounds of formula A1 or A2, including 1-{4-(1-(4-cyclohexyl-3-trifluoremethyl-benzyloxyimino)-ethyl]-2-ethyl-benzyl)-azetidine-3-carboxylic acid (p. 8 paragraph 4 - p. 11 last paragraph). The compounds of D2 can be formulated into solid compositions as fillers in soft and hard-filled gelatin capsules using such excipients as lactose and high molecular weight polyethylene glycol (cf. p. 20 paragraph 2). The subject-matter of claims 1-5 of the present application is not new over D2.

2.3. Document D3 relates to pharmaceutical compositions comprising a crystalline form A of 1-{4-(1-(4-cyclohexyl-3-trifluoremethyl-benzyloxyimino)-ethyl)-2-ethyl-benzyl)-azetidine-3-carboxylic acid (p. 1 lines 4-7, p. 2 lines 23-24). The crystalline form A of the active compound of D3 may be further processed before formulation, for example it may be ground into smaller particles (cf. p. 6 lines 8-10), the presence of particles having an X90 diameter of at least 8 µm is implicit to the previous statement. The crystalline form A of the active compound of D3 is substantially crystalline, meaning with a degree of crystallinity preferably greater than about 90% (cf. p. 5 lines 9-13). The crystalline form A of 1-{4-(1-(4-cyclohexyl-3-trifluoremethyl-benzyloxyimino)-ethyl)-2-ethyl-benzyl)-azetidine-3-carboxylic acid can be filled in soft and hard-filled gelatin capsules using such excipients as lactose and high molecular weight polyethylene glycol (cf. p. 8 lines 1-3). The subject-matter of claims 1-6, 9 of the present application is not new over D3.

2.4. Document D4 relates to pharmaceutical compositions comprising a substantially crystalline form of hemifumarate salt of 1-{4-(1-(4-cyclohexyl-3-trifluoremethyl-benzyloxyimino)-ethyl)-2-ethyl-benzyl)-azetidine-3-carboxylic acid (p. 4 last paragraph). The hemifumarate salt of the active compound of D4 may be further processed before formulation, for example it may be ground into smaller particles (cf. p. 21 paragraph 3), the presence of particles having an X90 diameter of at least 8 µm is implicit to the previous statement. The hemifumarate salt of 1-{4-(1-(4-cyclohexyl-3-trifluoremethyl-benzyloxyimino)-ethyl)-2-ethyl-benzyl)-azetidine-3-carboxylic acid, including any one of its crystalline forms A to E, can be filled in soft and hard-filled gelatin capsules using such excipients as lactose and high molecular weight polyethylene glycol (cf. p. 23 first paragraph). The subject-matter of claims 1-6, 9 of the present application is not new over D4.

2.5. Document D5 discloses pharmaceutical compositions comprising crystalline salt forms of 1-{4-(1-(4-cyclohexyl-3-trifluoremethyl-benzyloxyimino)-ethyl)-2-ethyl-benzyl)-azetidine-3-carboxylic acid milled or ground into particles (p. 2 lines 10-22, p. 12 lines 19-21). The crystalline form of a salt of the active compound of D5 may be further processed before formulation, for example it may be ground into smaller particles (cf. p. 12 lines 19-21), the presence of particles having an X90 diameter of at least 8 µm is implicit to the previous statement. Solid compositions of D5 can be filled in soft and hard-filled gelatin capsules using excipients such as lactose and high molecular weight polyethylene glycol (cf. p. 14 lines 11-13). The subject-matter of claims 1-6, 9 of the present application is not new over D5.

2.6. The present application does not meet the criteria of Article 33(2) PCT, because the subject-matter of claims 1-6, 9 is not new.

3. Inventive step

3.1. The subject-matter of **claims 1-6, 9** is not novel, then it is also not inventive (Article 33(3) PCT).

3.2. Document D3, which represents the closest prior art for the present application, deals with crystalline form A of 1-{4-(1-(4-cyclohexyl-3-trifluoremethyl-benzyloxyimino)-ethyl)-2-ethyl-benzyl)-azetidine-3-carboxylic acid which possesses advantageous pharmaceutical properties that make it a potential candidate for pharmaceutical development (cf. p. 2 lines 20-24).

3.3. Additionally to the objection of novelty raised for independent claims 1 and 6 above, the examiner is of the preliminary opinion that the subject-matter of claims 1 and 6 is not inventive over D3. Article 33(3) PCT requires that it is credible that all claimed alternatives of a claim, namely all compounds represented by formula A1 or A2 in claim 1 in the absence of any basic compound, should solve the technical problem underlying the claimed invention. In the present case, the number of alternatives falling within the scope of the present claims 1 and 6 is such that it is unlikely that all of them possess the type and level of activity required to achieve the technical effect essential for the resolution of the problem. Comparative experiments showed the detrimental effect of magnesium stearate, sodium bicarbonate and sodium stearyl fumarate on the stability of hemifumarate salt of 1-{4-(1-(4-cyclohexyl-3-trifluoremethyl-benzyloxyimino)-ethyl)-2-ethyl-benzyl)-azetidine-3-carboxylic acid in blends of unspecified particle size (see example 1). Since the subject-matter of claims 1 and 6 also includes further alternatives such as any active pharmaceutical ingredients of formula A1 or A2 in the absence of any kind of basic compound (for claim 1) or with a particle diameter of at least 8 µm (for claim 6), such technical effect cannot be made extensive to the whole scope of claim 1 or claim 6.

3.4. The subject-matter of **dependent claims 7, 8, 10-13** of the present application differs from D3 in that the active pharmaceutical ingredient is in the form of particles having a defined diameter range.

3.5. In example 5, a negative effect on the stability of different tablet compositions has been shown only for magnesium stearate compared to glyceryl behenate in the case of micronised hemifumarate salt of 1-{4-(1-(4-cyclohexyl-3-trifluoremethyl-benzyloxyimino)-ethyl)-2-ethyl-benzyl)-azetidine-3-carboxylic acid of diameter below 8 µm. Besides and as argued above, since the subject-matter of claim 7-8 also includes further alternatives such as any active pharmaceutical ingredients of formula A1 or A2 such technical effect cannot be made extensive to the whole scope of those claims. Additionally, in the case of glyceryl behenate as an example of no basic compound,

the technical effect of the particle size of the micronised hemifumarate salt of 1-{4-(1-(4-cyclohexyl-3-trifluoremethyl-benzyloxyimino)-ethyl]-2-ethyl-benzyl)-azetidine-3-carboxylic acid it is not apparent from the present application.

3.6. Therefore, in view of D3, the objective technical problem underlying the present application can be considered as to provide an alternative pharmaceutical composition of 1-{4-(1-(4-cyclohexyl-3-trifluoremethyl-benzyloxyimino)-ethyl]-2-ethyl-benzyl)-azetidine-3-carboxylic acid.

3.7. It is known from D3 that crystalline form A of 1-{4-(1-(4-cyclohexyl-3-trifluoremethyl-benzyloxyimino)-ethyl]-2-ethyl-benzyl)-azetidine-3-carboxylic acid can be further processed before formulation into a suitable pharmaceutical form, for example by milling or grinding into particles (cf. p. 6 lines 8-10). Particles sizes between 10 µm and 300 µm are typical sizes resulting from common milling and grinding techniques. The crystalline form A of 1-{4-(1-(4-cyclohexyl-3-trifluoremethyl-benzyloxyimino)-ethyl]-2-ethyl-benzyl)-azetidine-3-carboxylic acid of D3 can be prepared into solid dosage forms of tablets, capsules, pills and granules (cf. p. 8 lines 21-23). It would have been obvious for the skilled person starting from D3 to process the crystalline form A of 1-{4-(1-(4-cyclohexyl-3-trifluoremethyl-benzyloxyimino)-ethyl]-2-ethyl-benzyl)-azetidine-3-carboxylic acid arriving to the subject-matter of claims 7-8, 10-13 of the present application. Consequently, the subject-matter of claims 7-8, 10-13 does not involve an inventive step and does not satisfy the criterion set forth in Article 33(3) PCT.

3.8. The same conclusion can be reached using D4 or D5 as the closest prior art.

4. Industrial Applicability

The subject-matter of claims 1-13 is considered to meet the requirements of industrial applicability, therefore the present application meets the criteria of Article 33(4) PCT.

Re Item VII

Certain defects in the international application

Documents D3-D5 have not been identified in the description and the relevant background art disclosed therein has not been briefly discussed according to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

1. The expression "an active pharmaceutical ingredient (API) which is a compound of formula A1 or A2 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof" in claim 1 encompasses a large number of chemical compounds falling under the multiple possibilities given by formula A1 or A2 and it is unclear which compounds are covered by such expression. Consequently, the subject-matter of claim 1 does not fulfil the requirements of Article 6 PCT. Support within the meaning of Article 6 PCT is to be found, however, only for the compound 1-{4-(1-(4-cyclohexyl-3-trifluoromethyl-benzyloxyimino)-ethyl)-2-ethyl-benzyl)-azetidine-3-carboxylic acid as stated on page 1 lines 4-5 of the description.
2. Claims 1, 6 and 9 have been drafted as separate independent claims although they appear to relate effectively to the same subject-matter and to differ from each other only with regard to the definition of the subject-matter for which protection is sought and/or in respect of the terminology used for the features of that subject-matter. The aforementioned claims therefore lack conciseness and as such do not meet the requirements of Article 6 PCT.
3. Claim 10 includes all the features of claim 1 and is therefore not appropriately formulated as a claim dependent on the latter (Rule 6.4 PCT).

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 54499 - WO - PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2012/050151	International filing date (day/month/year) 05/01/2012	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 07/01/2011
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
- ☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

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

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

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:

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 regard 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

International application No

PCT/EP2012/050151

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/20 A61K31/397
ADD.

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)

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, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009/048993 A2 (NOVARTIS AG [CH]; RUEGGER COLLEEN [US]; AMBUEHL MICHAEL [CH]) 16 April 2009 (2009-04-16) cited in the application page 1, line 4 - line 10 page 9, line 1 - page 12, line 7 page 21, line 11 - line 30 examples 1-10 claims 1-4 ----- -/--	1-5



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family 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.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 February 2012

Date of mailing of the international search report

20/02/2012

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

González Ferreiro, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2012/050151

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2010/020610 A1 (NOVARTIS AG [CH]; LEPPERT DAVID [CH]; WALLSTROEM ERIK [CH]; NUESSLEIN-) 25 February 2010 (2010-02-25) cited in the application page 1, paragraph 1 page 2, paragraph 4 - page 4, paragraph 6 page 8, paragraph 4 - page 13 page 20, paragraph 2 - page 21, paragraph 4 page 24, paragraph 3 - page 25, paragraph 2; examples 1, 2 page 29; tables 1, 2 claims 1, 7, 21 -----	1-5
X	WO 2010/071794 A1 (NOVARTIS AG [CH]; LIU YUGANG [US]; PAPOUTSAKIS DIMITRIS [US]; RODDY EL) 24 June 2010 (2010-06-24) page 1, line 3 - page 8, line 30; example 1 claims 1, 6; example 1 -----	1-13
X	WO 2010/080409 A1 (NOVARTIS AG [CH]; CISZEWSKI LECH [US]; DE LA CRUZ MARILYN [US]; KARPIN) 15 July 2010 (2010-07-15) page 1 - page 4 page 20 - page 21 page 23, paragraph 1 - page 24, paragraph 2 claims 2, 3, 7, 9, 11, 13, 14 -----	1-13
X	WO 2010/080455 A1 (NOVARTIS AG [CH]; DE LA CRUZ MARILYN [US]; KARPINSKI PIOTR H [US]; LIU) 15 July 2010 (2010-07-15) page 1, line 3 - page 2, line 22 page 12, line 1 - page 15, line 9 claims 2, 3, 6, 7, 9, 10, 12, 13, 15; table 5 -----	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/050151

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009048993 A2	16-04-2009	AU 2008310846 A1	16-04-2009
		CA 2699788 A1	16-04-2009
		CN 101820916 A	01-09-2010
		CO 6270342 A2	20-04-2011
		EC SP10010169 A	29-06-2010
		EP 2209493 A2	28-07-2010
		JP 2011500583 A	06-01-2011
		KR 20100091179 A	18-08-2010
		MA 31799 B1	01-10-2010
		PE 07992009 A1	20-07-2009
		RU 2010118457 A	20-11-2011
		TW 200927142 A	01-07-2009
		US 2010267675 A1	21-10-2010
		WO 2009048993 A2	16-04-2009

WO 2010020610 A1	25-02-2010	AU 2009284128 A1	25-02-2010
		CA 2733508 A1	25-02-2010
		CN 102186473 A	14-09-2011
		EP 2326325 A1	01-06-2011
		JP 2012500247 A	05-01-2012
		KR 20110043774 A	27-04-2011
		MA 32616 B1	01-09-2011
		US 2011144082 A1	16-06-2011
		WO 2010020610 A1	25-02-2010

WO 2010071794 A1	24-06-2010	AU 2009327405 A1	30-06-2011
		CA 2746764 A1	24-06-2010
		CN 102256942 A	23-11-2011
		EP 2379498 A1	26-10-2011
		KR 20110112352 A	12-10-2011
		US 2011251170 A1	13-10-2011
		WO 2010071794 A1	24-06-2010

WO 2010080409 A1	15-07-2010	AR 074694 A1	02-02-2011
		AU 2009335924 A1	30-06-2011
		CA 2747437 A1	15-07-2010
		CN 102256943 A	23-11-2011
		EP 2379497 A1	26-10-2011
		KR 20110096584 A	30-08-2011
		SG 171785 A1	28-07-2011
		TW 201035048 A	01-10-2010
		UY 32330 A	30-07-2010
		WO 2010080409 A1	15-07-2010

WO 2010080455 A1	15-07-2010	AU 2009335887 A1	30-06-2011
		CA 2747558 A1	15-07-2010
		CN 102256941 A	23-11-2011
		EP 2379499 A1	26-10-2011
		KR 20110101159 A	15-09-2011
		US 2011257150 A1	20-10-2011
		WO 2010080455 A1	15-07-2010
