



Organización CSA Ltda



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

08-12824

SOLICITUD DE PATENTE DE

INVENCIÓN

TÍTULO: FORMULACIONES LIQUIDAS (folio 75)



SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza

AG. K 9/08

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 8 de Febrero de 2008

P2008/000029

5.6

OLARTERAISBECK



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-012824- -00000-0000

Fecha: 2008-02-08 16:33:11

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONI

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 72

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2008/000029

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

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: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VIVIAN GEORGOUSIS, WEI-QIN TONG

Dirección: 27 Park Street, West Caldwell, NJ 07006, E.U.A.; y 1 Wellington Drive,
Basking Ridge, NJ 07920, E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidenses

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/030836

Fecha Agosto 8, 2006

Publicación Internacional No. WO 2007/021666

Fecha Febrero 22, 2007

6

Título (54) FORMULACIONES LIQUIDAS

Clasificación Internacional (51) A61K 9/08, A61K 31/00

Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Agosto 9, 2005

(31) Número de Solicitud

60/706,820

9

Comprobante de pago No. 08-10,530

Fecha

7 de Febrero de 2008

0

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. 06-076.505.

☒

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

☐

Declaraciones.

☒

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

☒

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

☐

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

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia 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.

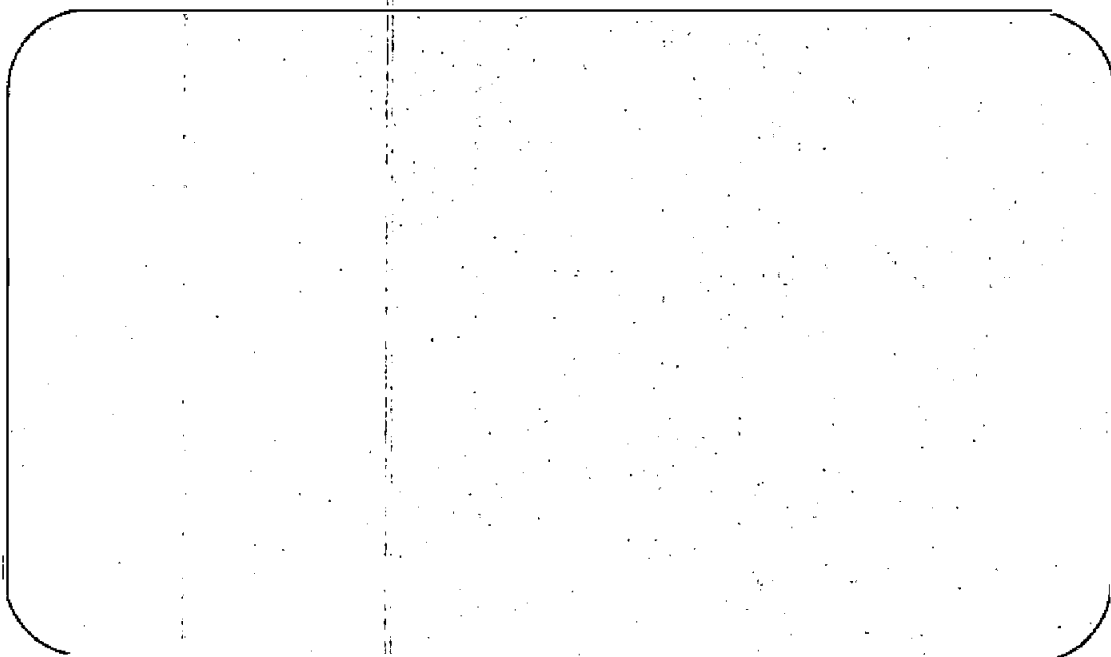
☐

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

☒

Otros. Búsqueda Internacional

1

FIGURA CARACTERÍSTICA:

2

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTEFIRMA: C.C. 74.782.747 Btá T.P. 74.295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-012824- -00000-0000

Fecha: 2008-02-08 16:33:11

Dep: 2020 NUECREACION

Tra: 11 PATENTE/II

Eve: 378 FASENACIONAL

Act: 411 PRESENTACION

Folios: 72

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 10,530

FECHA : FEBRERO 7 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

OSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ORTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2661942	07/02/2008	4,673,000.00

***** CONCEPTO *****

CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	501,000.00
1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
TOTAL :	\$ 501,000.00

QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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.

5
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 R.
Licencia 376 1993 10

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 Ofic
JORGE E. SIERRA
Licencia 376-1003

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

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

Zayde Chahí
Jacqueline Chaparrí
José Luis Londoño
Felipe Menéndez
Simón Salas

Of. Cuentas
Guillermo Chahí
Graciela Mel

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciled in

domiciliado en

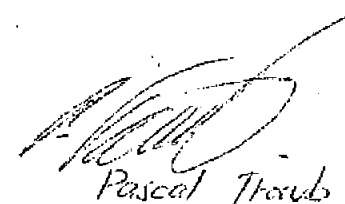
Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

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

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

Signature/Firma:


Arthur Canonica


Pascal Traub

Date/Fecha: June 27, 2006

City/Country/Ciudad, País: Basel, Switzerland

8

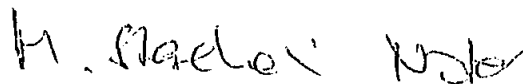
Attestation

- 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).

9

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by *Heidi Fischer*

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

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

Certified *10. Aug. 2006*

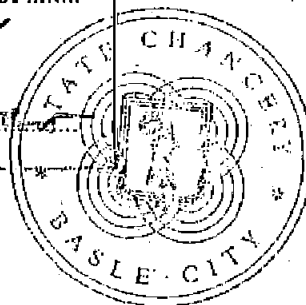
5. in Basel (Bâle) 6. on *10. Aug. 2006*

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

8. no. *1000/18584*

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

Heidi Fischer



CESIÓN

Por buena y generosa consideración pagada a favor nuestro,

Vivian Georgousis residente en: 27 Park Avenue
West Caldwell, New Jersey 07006

Wei-Qin Tong residente en: 1 Wellington Drive
Basking Ridge, New Jersey 07920

Por medio del presente vendemos y transferimos a **NOVARTIS AG**, una compañía constituida bajo las leyes de la Confederación Suiza, de Lichtstrasse 35, 4056 Basilea, Suiza y sus sucesores, cesionarios, y representantes legales todos nuestros derechos título e interés para todos los países del mundo, excepto Austria y **NOVARTIS PHARMA GmbH**, una compañía constituida bajo las Leyes de Austria, de Brunner Strasse 59, 1230 Vienna, Austria y sus sucesores, cesionarios y representantes legales todos nuestros derechos título e interés para Austria (Novartis AG y Novartis Pharma GMBH), llamados de ahora en adelante colectivamente los **CESIONARIOS** en y para (1) todos nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada:

“FORMULACION LIQUIDA”

Y presentada en la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos el 20 y de acuerdo con la solicitud número y/o *presentada en el RO / el US, agosto 8 de 2006 y de acuerdo con la Solicitud de Patente Internacional PCT/US 06/30836, (2) dicha solicitud de patente (3) todas las fases nacionales de dicha solicitud de patente internacional en (1), (4) todas las demás solicitudes de patentes en todas las regiones y países que reivindiquen prioridad de la solicitud de patentes provisional ó no provisional presentada en los Estados Unidos y marca el 13 de julio de 2005 y de Acuerdo con la solicitud Número 60/706,820, (5) por todas las solicitudes de Patentes, todos los derechos de prioridad basados en la solicitud de Patente en Los Estados Unidos en (4) en todos los países y regiones bajo la Convención de París para la Protección de la Propiedad Industrial, La Convención Inter-Americana relacionada a las invenciones, Patentes, Diseños, y Modelos Industriales, y todos los demás acuerdos internacionales a los cuales Los Estados Unidos ahora es o mas adelante se adhiera y, si la solicitud de Patente en los Estados Unidos identificada en(4) es una solicitud de Patente provisional, bajo 35 USC 119(e) (Incluyendo el derecho a presentar solicitud de Patente en dichos inventos y descubrimientos en nombre de los ASIGNADOS o sus designados o en nuestros nombres, a su elección y de acuerdo con las leyes aplicables en todos los países y regiones), (6) todas las continuaciones y divisiones de cualquier solicitud de Patente en

Los Estados Unidos o solicitud de Patente Internacional designada en Los Estados Unidos e identificada en (1) y cualquier solicitud de Patente dentro de la oportunidad de (4) (incluyendo como tal, sin límites de continuaciones de continuaciones de divisiones), ((2)-(4) y (6) llamados de ahora en adelante colectivamente "solicitudes de patentes"), (7) todas las patentes que sean concedidas de cualquiera de las solicitudes de patentes mencionadas, (8) todos los registros y confirmaciones y certificados de importación basados en una o mas de las patentes mencionadas y (9) todos los re-otorgamientos, renovaciones, y extensiones de dichas patentes, registros, confirmaciones y certificados de importación y certificados de re-reexaminación, expedidos para dichas patentes y certificados de protección basados en dichas patentes y solicitudes para tales re otorgamientos, renovaciones, extensiones, certificados de re-examinación y certificados de protección, así mismo para ser conservada y disfrutada por dichos CESIONARIOS y sus sucesores, asignados y representantes legales, en su totalidad por dichas patentes, registros, confirmaciones, certificados de importación, certificados de re-reexaminación, certificados suplementarios de protección, re otorgamientos, renovaciones y extensiones que puedan ser expedidas, proporcionar todos los términos para que todas las patentes puedan ser concedidas, para conservar y disfrutar plenamente y totalmente por nosotros, así mismo como lo haríamos si esta cesión no hubiera sido vendida y transferida.

*Nosotros por medio del presente autorizamos al CESIONARIO y sus representantes para incorporar en este instrumento el número de la solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud cuando esta sea notificada.

Y por medio de la presente nosotros convenimos y acordamos que en cualquier momento, (i) al requerirse y a expensas del CESIONARIO o sus sucesores asignados o representantes legales, ejecutaremos y entregaremos cualquier y todos los documentos necesarios y deseables para perfeccionar el título de los anteriores inventos y descubrimientos, solicitudes de patente, registros confirmaciones, certificados de importación, re-otorgamientos, renovaciones, extensiones, certificados de reexaminación, certificados de protección adicional dentro del alcance de (8) y (9) a nombre del CESIONARIO, sus cesionarios, sucesores, u otros representantes legales, incluyendo la ejecución y consecución de cualquier y todo documento adicional que evidencie esta cesión y venta según sea necesario o deseable en la Oficina de Patentes u otra Oficina o Agencia para la Propiedad Intelectual o similar de cualquier país o región, (ii) al requerirse, pero a expensas del CESIONARIO o de sus sucesores, asignados, o representantes legales ejecutaremos todas las solicitudes adicionales de Patente dentro del alcance de (3), (4) y (6) y todas las solicitudes dentro del alcance de (8) o (9) y (iii) y realizaremos las declaraciones necesarias juramentadas y realizaremos todos los actos jurídicos necesarios para ello, sin compensación adicional, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales

Ejecutado el día 11 de Julio de 2006

(Firma) Vivian Georgousis

RECONOCIMIENTO

ESTADO DE NUEVA JERSEY) SS:

CONDADO DE MORRYS)

En este día 11 de Julio de 2006, compareció ante mi personalmente Vivian Georgousis que me conoce y conocidos por mi para ser la misma persona descrita en el documento y que el instrumento anterior, y reconoció que el (ella) ejecutado el mismo, de su (su) propia voluntad con los propósitos previstos.

(firmado: LINDA K. ADAMS
Notario Público de New Jersey
Mi comisión expira el 28 de marzo de 2009

Ejecutado el día 11 de Julio de 2006

(Firma) Wei-Qin Tong

RECONOCIMIENTO

ESTADO DE NUEVA JERSEY) SS:

CONDADO DE MORRYS)

En este día 11 de Julio de 2006, compareció ante mi personalmente Wei-Qin Tong que me conoce y conocidos por mi para ser la misma persona descrita en el documento y que el instrumento anterior, y reconoció que el (ella) ejecutado el mismo, de su (su) propia voluntad con los propósitos previstos.

(firmado: LINDA K. ADAMS
Notario Público de New Jersey
Mi comisión expira el 28 de marzo de 2009

APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAÍS: SUIZA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR: ROLAND M. MULLER
3. EN CALIDAD DE: NOTARIO PÚBLICO OFICIAL
4. CERTIFICADO CON EL SELLO DE: NOTARIO PÚBLICO

CERTIFICÓ

5. EN BASILEA
6. EL 21 DE JUNIO DE 2008
7. POR: LA CANCELLERÍA DEL ESTADO DE CANTON DE BASILEA
8. No. 6701987
9. SELLO: DE LA CANCELLERÍA DE ESTADO CIUDAD DE BASILEA
10. FIRMA: ilegible
HAIDI FISCHER

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which are hereby acknowledged, we

Vivian Georgousis residing at 27 Park Avenue
West Caldwell, New Jersey 07006

Wei-Qin Tong residing at 1 Wellington Drive
Basking Ridge, New Jersey 07920,

do hereby sell, assign and transfer to **Novartis AG**, a company organized under the laws of the Swiss Confederation, of Lichtstrasse 35, Basel, Switzerland 4056, and its successors, assigns and legal representatives, all of our right, title and interest for all countries of the world except Austria and to Novartis Pharma GmbH, a company organized under the laws of Austria, of Brunner Strasse 59, 1230 Vienna, Austria, and its successors, assigns and legal representatives, all of our right, title and interest for Austria (Novartis AG and Novartis Pharma GmbH) hereinafter referred to collectively as the "**ASSIGNEES**" in and to (1) all of our inventions and discoveries described in the patent provisional or non-provisional patent application(s) titled

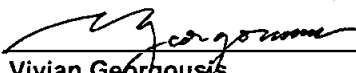
LIQUID FORMULATIONS

and filed in the United States Patent and Trademark Office on _____, 20____ and accorded Application Number _____* and/or filed in the RO/ US on August 8, 2006 and accorded International Patent Application Number PCT/US 06/30836*, (2) the patent application(s) identified in (1), (3) all national stages of any international patent application identified in (1), (4) all other patent applications in all countries and regions claiming the priority of the provisional or non-provisional patent application filed in the United States Patent and Trademark Office on August 9, 2005 and accorded Application Number 60/706,820, (5) for all patent applications, all rights of priority based upon the United States patent application identified in (4) in all countries and regions under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, the Inter-American Convention relating to Inventions, Patents, Designs, and Industrial Models and all other international agreements to which the United States now is or hereafter becomes a signatory and, if the United States patent application identified in (4) is a provisional patent application, under 35 USC 119(e) (including the right to file patent applications on said inventions and discoveries in the names of **ASSIGNEES** or their designees or in our names, at their election and in accordance with applicable law in all countries and regions), (6) all continuations and divisions of any United States patent application or international patent application designating the United States identified in (1), any national stages of any international application identified in (1) and any patent applications within the scope of (4) (including further continuations and divisions such as, but not limited to, continuations of continuations and continuations of divisions), ((2)-(4) and (6) hereinafter referred to collectively as "patent applications"), (7) all patents that are granted on any of said patent applications, (8) all registrations and confirmations of, and importation certificates based upon, one or more of said patents and applications for such registrations, confirmations and importation certificates and (9) all reissues, renewals and extensions of said patents, registrations, confirmations and importation certificates, reexamination certificates issued for said patents and supplementary protection certificates based upon said patents and applications for such reissues, renewals, extensions, reexamination certificates and supplementary protection certificates, the same to be held and enjoyed by said **ASSIGNEES** and their successors, assigns and legal representatives to the full ends of the terms for which said patents, registrations, confirmations, importation certificates, reexamination certificates, supplementary protection certificates, reissues, renewals and extensions may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made.

And we hereby covenant and agree that we will, at any time, (i) upon the request, but at the expense, of **ASSIGNEES** or their successors, assigns or legal representatives execute and deliver all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, patents, registrations, confirmations, importation certificates, reissues, renewals, extensions, reexamination certificates, supplementary protection certificates and applications within the scope of (8) and (9) in **ASSIGNEES** or their successors, assigns or legal representatives, including the execution and procurement of all further documents evidencing this sale, assignment and transfer as may be necessary or desirable for recording the same in the patent office or other intellectual property office, agency or the like of any country or region, (ii) upon the request, but at the expense, of **ASSIGNEES** or their successors, assigns or legal representatives execute all additional patent applications within the scope of (3), (4) and (6) and all applications within the scope of (8) or (9) and (iii) make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of **ASSIGNEES** or their successors, assigns or legal representatives.

*We hereby authorize **ASSIGNEES** and their representatives to insert in this Assignment the filing date(s) and Application Number(s) of said patent application(s) when notified thereof.

Executed this 11 day of July, 2006.

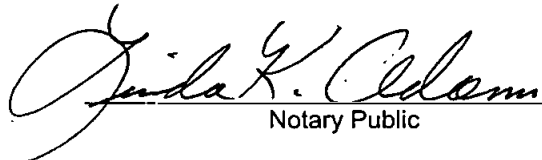

Vivian Georgousis L.S.

ACKNOWLEDGEMENT

State of NEW JERSEY)
) s.s.:
County of MORRIS)

On this 11th day of July, 2006, personally appeared before me Vivian Georgousis to me known and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that (s)he executed the same of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)


Notary Public

LINDA K. ADAMS
A Notary Public of New Jersey
My Commission Expires MARCH 28, 2009

Executed this 11th day of July, 2006.



Wei-Qin Tong L.S.

ACKNOWLEDGEMENT

State of NEW JERSEY)
) S.S.:
County of MORRIS)

On this 11th day of July, 2006, personally appeared before me **Wei-Qin Tong** to me known and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that (s)he executed the same of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)


Notary Public
LINDA K. ADAMS
A Notary Public of New Jersey
My Commission Expires MARCH 28, 2009

FOR TRUE COPY

BASEL, Switzerland, this 21st (twenty-first) day of January 2008 (twothousandandeight).

R. P. L.,
Notary

Dr. Roland M. Müller
Advokat und Notar

Leg. Prot. Nr. 160 /2008

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by

3. in his/her function as

4. and certified by the seal of the

Certified 21. Jan. 2008

5. in Basel (Bâle)

6. on

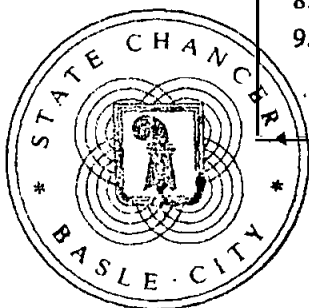
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no.

9. Seal /stamp:

10. Signature:

Heidi Fischer



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



PCT



(43) International Publication Date
22 February 2007 (22.02.2007)

(10) International Publication Number
WO 2007/021666 A3

(51) International Patent Classification:

A61K 9/08 (2006.01) A61K 31/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2006/030836

(22) International Filing Date: 8 August 2006 (08.08.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60706,820 9 August 2005 (09.08.2005) US

(71) Applicant (for AE, AG, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BE, BF, BG, BJ, BR, BW, BY, BZ, CA, CF, CG, CH, CI, CM, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR, GA, GB, GD, GE, GH, GM, GN, GQ, GR, GW, HN, HR, HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MC, MD, MG, MK, ML, MN, MR, MW, MX, MZ, NA, NE, NG, NI, NL, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS only): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): GEORGOUSIS, Vivian [US/US]; 27 Park Street, West Caldwell, NJ 07006 (US). TONG, Wei-Qin [US/US]; 1 Wellington Drive, Basking Ridge, NJ 07920 (US).

(74) Agent: SAVITSKY, Thomas R.; Novartis, Corporate Intellectual Property, One Health Plaza, Building 104, East Hanover, NJ 07936 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every

kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

- with international search report

(88) Date of publication of the international search report:

31 May 2007

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

(54) Title: LIQUID FORMULATIONS

(57) Abstract: Disclosed is a concentrate for dilution comprising a SIP receptor agonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof, propylene glycol and optionally glycerin. This formulation is adapted for patients in a difficult condition to swallow.

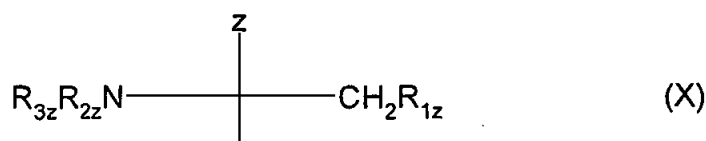


WO 2007/021666 A3

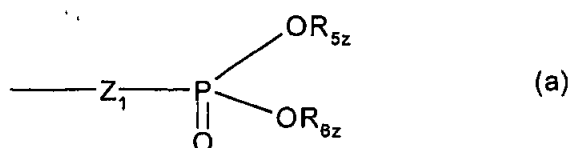
Liquid Formulations

The present invention relates to pharmaceutical compositions comprising a sphingosine-1 phosphate receptor modulator or agonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Sphingosine-1 phosphate (hereinafter "S1P") is a natural serum lipid. Presently there are eight known S1P receptors, namely S1P1 to S1P8. S1 P receptor modulators or agonists are typically sphingosine analogues, such as 2-substituted 2-amino- propane-1,3-diol or 2-amino-propanol derivatives, e. g. a compound comprising a group of formula X



wherein Z is H, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, phenyl, phenyl substituted by OH, C₁₋₆alkyl substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of halogen, C₃₋₆cycloalkyl, phenyl and phenyl substituted by OH, or CH₂-R_{4z} wherein R_{4z} is OH, acyloxy or a residue of formula (a)



wherein Z₁ is a direct bond or O, preferably O;

each of R_{5z} and R_{6z}, independently, is H, or C₁₋₄alkyl optionally substituted by 1, 2 or 3 halogen atoms;

R_{1z} is OH, acyloxy or a residue of formula (a); and each of R_{2z} and R_{3z} independently, is H, C₁₋₄alkyl or acyl.

Group of formula X is a functional group attached as a terminal group to a moiety which may be hydrophilic or lipophilic and comprise one or more aliphatic, alicyclic, aromatic and/or heterocyclic residues, to the extent that the resulting molecule wherein at least one of Z and R_{1z} is or comprises a residue of formula (a), signals as an agonist at one of more sphingosine-1-phosphate receptor.

S1P receptor modulators or agonists are compounds which signal as agonists at one or more sphingosine-1 phosphate receptors, e.g. S1P1 to S1P8. Agonist binding to a S1P

20

receptor may e.g. result in dissociation of intracellular heterotrimeric G-proteins into $G\alpha$ -GTP and $G\beta\gamma$ -GTP, and/or increased phosphorylation of the agonist-occupied receptor and activation of downstream signaling pathways/kinases.

The binding affinity of S1P receptor agonists or modulators to individual human S1P receptors may be determined in following assay:

S1P receptor agonist or modulator activities of compounds are tested on the human S1P receptors S1P₁, S1P₂, S1P₃, S1P₄ and S1P₅. Functional receptor activation is assessed by quantifying compound induced GTP [γ -³⁵S] binding to membrane protein prepared from transfected CHO or RH7777 cells stably expressing the appropriate human S1P receptor. The assay technology used is SPA (scintillation proximity based assay). Briefly, DMSO dissolved compounds are serially diluted and added to SPA- bead (Amersham-Pharmacia) immobilised S1P receptor expressing membrane protein (10-20 μ g/well) in the presence of 50 mM Hepes, 100 mM NaCl, 10 mM MgCl₂, 10 μ M GDP, 0.1% fat free BSA and 0.2 nM GTP [γ -³⁵S] (1200 Ci/mmol). After incubation in 96 well microtiterplates at RT for 120 min, unbound GTP [γ -³⁵S] is separated by a centrifugation step. Luminescence of SPA beads triggered by membrane bound GTP [γ -³⁵S] is quantified with a TOPcount plate reader (Packard). EC₅₀s are calculated using standard curve fitting software. In this assay, the S1P receptor modulators or agonists preferably have a binding affinity to S1P receptor <50 nM.

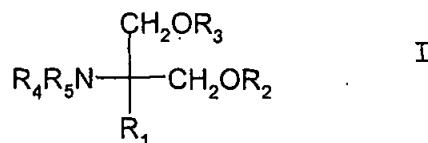
Preferred S1P receptor agonists or modulators are e.g. compounds which in addition to their S1P binding properties also have accelerating lymphocyte homing properties, e.g. compounds which elicit a lymphopenia resulting from a re-distribution, preferably reversible, of lymphocytes from circulation to secondary lymphatic tissue, without evoking a generalized immunosuppression. Naïve cells are sequestered; CD4 and CD8 T-cells and B-cells from the blood are stimulated to migrate into lymph nodes (LN) and Peyer's patches (PP).

The lymphocyte homing property may be measured in following Blood Lymphocyte Depletion assay:

A S1P receptor agonist or modulator or the vehicle is administered orally by gavage to rats. Tail blood for hematological monitoring is obtained on day -1 to give the baseline individual values, and at 2, 6, 24, 48 and 72 hours after application. In this assay, the S1P receptor agonist or modulator depletes peripheral blood lymphocytes, e.g. by 50%, when administered at a dose of e.g. < 20 mg/kg.

Examples of appropriate S1P receptor modulators or agonists are, for example:

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



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

- which may have in the chain a bond or a hetero atom selected from a double bond, a triple bond, O, S, NR₆, wherein R₆ is H, C₁₋₄alkyl, aryl-C₁₋₄alkyl, acyl or (C₁₋₄alkoxy)carbonyl, and carbonyl, and/or

- which may have as a substituent C₁₋₄alkoxy, C₂₋₄alkenyloxy, C₂₋₄alkynyloxy, arylC₁₋₄alkyl-oxy, acyl, C₁₋₄alkylamino, C₁₋₄alkylthio, acylamino, (C₁₋₄alkoxy)carbonyl, (C₁₋₄alkoxy)-carbonylamino, acyloxy, (C₁₋₄alkyl)carbamoyl, nitro, halogen, amino, hydroxyimino, hydroxy or carboxy; or

R₁ is

- a phenylalkyl wherein alkyl is a straight- or branched (C₆₋₂₀)carbon chain; or
- a phenylalkyl wherein alkyl is a straight- or branched (C₁₋₃₀)carbon chain wherein said phenylalkyl is substituted by
- a straight- or branched (C₆₋₂₀)carbon chain optionally substituted by halogen,
- a straight- or branched (C₆₋₂₀)alkoxy chain optionally substituted by halogen,
- a straight- or branched (C₆₋₂₀)alkenyloxy,
- phenyl-C₁₋₁₄alkoxy, halophenyl-C₁₋₄alkoxy, phenyl-C₁₋₁₄alkoxy-C₁₋₁₄alkyl, phenoxy-C₁₋₄alkoxy or phenoxy-C₁₋₄alkyl,
- cycloalkylalkyl substituted by C₆₋₂₀alkyl,
- heteroarylalkyl substituted by C₆₋₂₀alkyl,
- heterocyclic C₆₋₂₀alkyl or
- heterocyclic alkyl substituted by C₂₋₂₀alkyl,

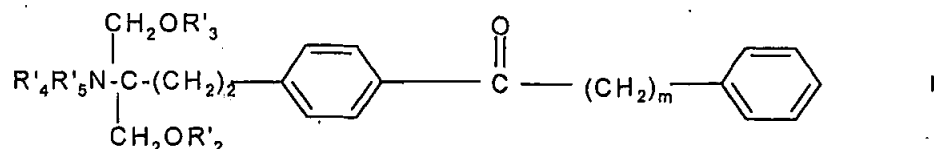
and wherein

the alkyl moiety may have

- in the carbon chain, a bond or a heteroatom selected from a double bond, a triple bond, O, S, sulfinyl, sulfonyl, or NR₆, wherein R₆ is as defined above, and
 - as a substituent C₁₋₄alkoxy, C₂₋₄alkenyloxy, C₂₋₄alkynyloxy, arylC₁₋₄alkyloxy, acyl, C₁₋₄alkyl-amino, C₁₋₄alkylthio, acylamino, (C₁₋₄alkoxy)carbonyl, (C₁₋₄alkoxy)carbonylamino, acyloxy, (C₁₋₄alkyl)carbamoyl, nitro, halogen, amino, hydroxy or carboxy, and
- each of R₂, R₃, R₄ and R₅, independently, is H, C₁₋₄ alkyl or acyl

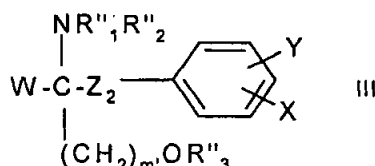
or a pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof;

- Compounds as disclosed in EP 1002792A1, e.g. a compound of formula II



wherein m is 1 to 9 and each of R'₂, R'₃, R'₄ and R'₅, independently, is H, C₁₋₆alkyl or acyl, or a pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof;

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



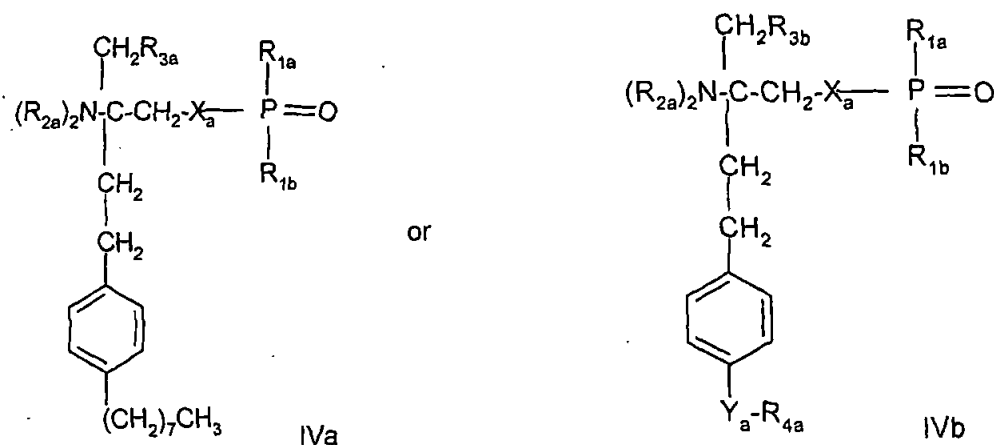
wherein W is H; C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl or C₂₋₆alkynyl; unsubstituted or by OH substituted phenyl; R''₄O(CH₂)_n; or C₁₋₆alkyl substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of halogen, C₃₋₈cycloalkyl, phenyl and phenyl substituted by OH;

X is H or unsubstituted or substituted straight chain alkyl having a number p of carbon atoms or unsubstituted or substituted straight chain alkoxy having a number (p-1) of carbon atoms, e.g. substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of C₁₋₆alkyl, OH, C₁₋₆alkoxy, acyloxy, amino, C₁₋₆alkylamino, acylamino, oxo, haloC₁₋₆alkyl, halogen, unsubstituted phenyl and phenyl substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of C₁₋₆alkyl, OH, C₁₋₆alkoxy, acyl, acyloxy, amino, C₁₋₆alkylamino, acylamino, haloC₁₋₆alkyl and halogen; Y is H, C₁₋₆alkyl, OH, C₁₋₆alkoxy, acyl, acyloxy, amino, C₁₋₆alkylamino, acylamino, haloC₁₋₆alkyl or halogen, Z₂ is a single bond or a straight chain alkylene having a number of carbon atoms of q,

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

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

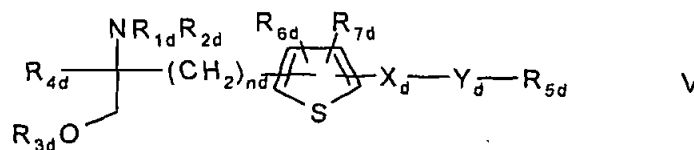
- Compounds as disclosed in WO02/18395, e.g. a compound of formula IVa or IVb



wherein X_a is O, S, NR_{1s} or a group $-(CH_2)_{n_a}-$, which group is unsubstituted or substituted by 1 to 4 halogen; n_a is 1 or 2, R_{1s} is H or (C_{1-4}) alkyl, which alkyl is unsubstituted or substituted by halogen; R_{1a} is H, OH, (C_{1-4}) alkyl or $O(C_{1-4})$ alkyl wherein alkyl is unsubstituted or substituted by 1 to 3 halogen; R_{1b} is H, OH or (C_{1-4}) alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or substituted by halogen; each R_{2a} is independently selected from H or (C_{1-4}) alkyl, which alkyl is unsubstituted or substituted by halogen; R_{3a} is H, OH, halogen or $O(C_{1-4})$ alkyl wherein alkyl is unsubstituted or substituted by halogen; and R_{3b} is H, OH, halogen, (C_{1-4}) alkyl wherein alkyl is unsubstituted or substituted by hydroxy, or $O(C_{1-4})$ alkyl wherein alkyl is unsubstituted or substituted by halogen; Y_a is $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-CH(OH)-$, $-C(=NOH)-$, O or S, and R_{4a} is (C_{4-14}) alkyl or (C_{4-14}) alkenyl;

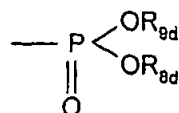
or a pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof;

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



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

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



R_{4d} is C_{1-4} alkyl;

n_d is an integer of 1 to 6;

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

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

R_{5d} is hydrogen, C_{3-6} cycloalkyl, aryl, heterocyclic group, C_{3-6} cycloalkyl substituted by up to three substituents selected from groups a and b, aryl substituted by up to three substituents selected from groups a and b, or heterocyclic group substituted by up to three substituents selected from groups a and b;

each of R_{6d} and R_{7d} , independently, is H or a substituent selected from group a;

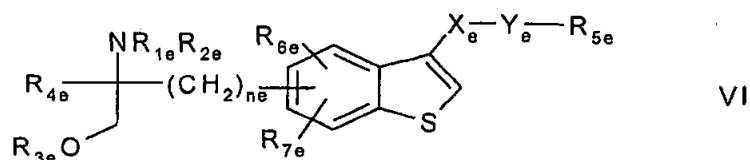
each of R_{8d} and R_{9d} , independently, is H or C_{1-4} alkyl optionally substituted by halogen;

<group a> is halogen, lower alkyl, halogeno lower alkyl, lower alkoxy, lower alkylthio, carboxyl, lower alkoxycarbonyl, hydroxy, lower aliphatic acyl, amino, mono-lower alkylamino, di- C_{1-4} alkylamino, acylamino, cyano or nitro; and

<group b> is C_{3-6} cycloalkyl, aryl or heterocyclic group, each being optionally substituted by up to three substituents selected from group a;

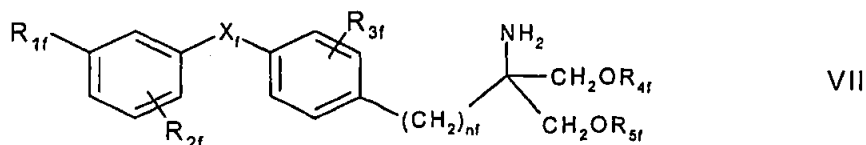
with the proviso that when R_{5d} is hydrogen, Y_d is either a single bond or linear C_{1-10} alkylene, or a pharmacologically acceptable salt, ester or hydrate thereof;

-Compounds as disclosed in JP-14316985 (JP2002316985), e.g. a compound of formula VI



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

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



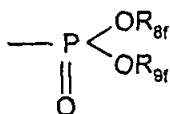
wherein X_f is O, S, SO or SO_2

R_{1f} is halogen, trihalomethyl, OH, C₁₋₇alkyl, C₁₋₄alkoxy, trifluoromethoxy, phenoxy, cyclohexylmethoxy, pyridylmethoxy, cinnamyloxy, naphthylmethoxy, phenoxymethyl, CH₂-OH, CH₂-CH₂-OH, C₁₋₄alkylthio, C₁₋₄alkylsulfinyl, C₁₋₄alkylsulfonyl, benzylthio, acetyl, nitro or cyano, or phenyl, phenylC₁₋₄alkyl or phenyl-C₁₋₄alkoxy each phenyl group thereof being optionally substituted by halogen, CF₃, C₁₋₄alkyl or C₁₋₄alkoxy;

R_{2f} is H, halogen, trihalomethyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₇alkyl, phenethyl or benzyloxy;

R_{3f} H, halogen, CF₃, OH, C₁₋₇alkyl, C₁₋₄alkoxy, benzyloxy or C₁₋₄alkoxymethyl;

each of R_{4f} and R_{5f}, independently is H or a residue of formula

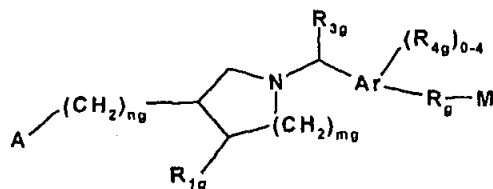


wherein each of R_{8f} and R_{9f}, independently, is H or C₁₋₄alkyl optionally substituted by halogen; and

n_f is an integer from 1 to 4;

or a pharmacological salt, solvate or hydrate thereof;

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



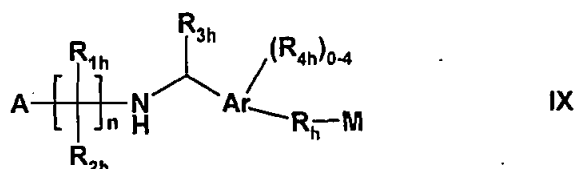
VIII

wherein

Ar is phenyl or naphthyl; each of m_g and n_g independently is 0 or 1; A is selected from COOH, PO₃H₂, PO₂H, SO₃H, PO(C₁₋₃alkyl)OH and 1H-tetrazol-5-yl; each of R_{1g} and R_{2g} independently is H, halogen, OH, COOH or C₁₋₄alkyl optionally substituted by halogen; R_{3g} is H or C₁₋₄alkyl optionally substituted by halogen or OH; each R_{4g} independently is halogen, or optionally halogen substituted C₁₋₄alkyl or C₁₋₃alkoxy; and each of R_g and M has one of the significances as indicated for B and C, respectively, in WO03/062252A1;

or a pharmacologically acceptable salt, solvate or hydrate thereof;

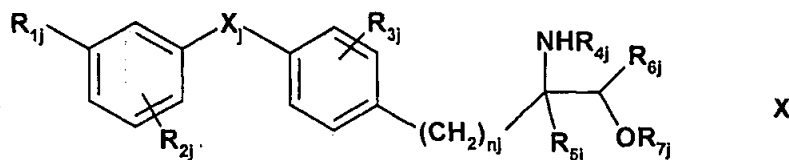
-Compounds as disclosed in WO 03/062248A2, e.g. a compound of formula IX



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

or a pharmacologically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.

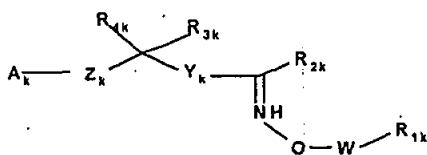
- Compounds as disclosed in WO 04/026817A, e.g. compounds of formula X



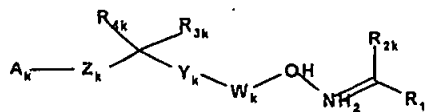
wherein

R_{1j} is halogen, trihalomethyl, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkylthio, C₁₋₄alkylsulfinyl, C₁₋₄alkylsulfonyl, aralkyl, optionally substituted phenoxy or aralkyloxy, R_{2j} is H, halogen, trihalomethyl, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy, aralkyl or aralkyloxy, R_{3j} is H, halogen, CF₃, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkylthio or benzyloxy, R_{4j} is H, C₁₋₄alkyl, phenyl, optionally substituted benzyl or benzoyl, or lower aliphatic C₁₋₅acyl, R_{5j} is H, monohalomethyl, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxymethyl, C₁₋₄alkylthiomethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl, phenyl, aralkyl, C₂₋₄alkenyl or -alkynyl, each of R_{6j} and R_{7j}, independently, is H or C₁₋₄alkyl, X_j is O, S, SO or SO₂ and n_j is an integer of 1 to 4, or a pharmacologically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.

- Compounds as disclosed in WO 04/103306A, WO 05/000833, WO 05/103309 or WO 05/113330, e.g. compounds of formula XIa or XIb



X Ia



X Ib

wherein

A_k is COOR_{5k} , $\text{OPO}(\text{OR}_{5k})_2$, $\text{PO}(\text{OR}_{5k})_2$, $\text{SO}_2\text{OR}_{5k}$, $\text{POR}_{5k}\text{OR}_{5k}$ or 1*H*-tetrazol-5-yl, R_{5k} being H or C_{1-6} alkyl;

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

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

Z_k is a heterocyclic group as indicated in WO 04/103306A, e.g. azetidine;

R_{1k} is C_{6-10} aryl or C_{3-9} heteroaryl, optionally substituted by C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, $\text{C}_{6-10}\text{arylC}_{1-4}$ alkyl, C_{3-9} heteroaryl, $\text{C}_{3-9}\text{heteroarylC}_{1-4}$ alkyl, C_{3-8} cycloalkyl, $\text{C}_{3-8}\text{cycloalkylC}_{1-4}$ alkyl, C_{3-8} heterocycloalkyl or $\text{C}_{3-8}\text{heterocycloalkylC}_{1-4}$ alkyl; wherein any aryl, heteroaryl, cycloalkyl or heterocycloalkyl of R_{1k} may be substituted by 1 to 5 groups selected from halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy and halo substituted- C_{1-6} alkyl or - C_{1-6} alkoxy;

R_{2k} is H, C_{1-6} alkyl, halo substituted C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl or C_{2-6} alkynyl; and

each of R_{3k} or R_{4k} , independently, is H, halogen, OH, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy or halo substituted C_{1-6} alkyl or C_{1-6} alkoxy;

and the N-oxide derivatives thereof or prodrugs thereof,

or a pharmacologically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.

The compounds of formulae I to XIb may exist in free or salt form. Examples of pharmaceutically acceptable salts of the compounds of the formulae I to VI include salts with inorganic acids, such as hydrochloride, hydrobromide and sulfate, salts with organic acids, such as acetate, fumarate, maleate, benzoate, citrate, malate, methanesulfonate and benzenesulfonate salts, or, when appropriate, salts with metals such as sodium, potassium, calcium and aluminium, salts with amines, such as triethylamine and salts with dibasic amino acids, such as lysine. Examples of pharmaceutically acceptable salts of the compounds of the formulae VII and X include salts with inorganic acids, such as hydrochloride and hydrobromide, salts with organic acids, such as acetate, trifluoroacetate, citrate, tartrate, methanesulfonate and benzenesulfonate salts. The compounds and salts of the combination of the present invention encompass hydrate and solvate forms.

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

Aryl may be phenyl or naphthyl, preferably phenyl.

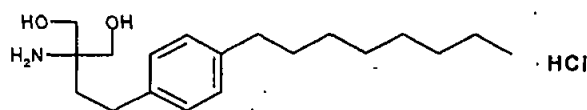
When in the compounds of formula I the carbon chain as R_1 is substituted, it is preferably substituted by halogen, nitro, amino, hydroxy or carboxy. When the carbon chain is interrupted by an optionally substituted phenylene, the carbon chain is preferably unsubstituted. When the phenylene moiety is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

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

Preferably each of R_2 to R_5 is H.

In the above formula of V "heterocyclic group" represents a 5- to 7 membered heterocyclic group having 1 to 3 heteroatoms selected from S, O and N. Examples of such heterocyclic groups include the heteroaryl groups indicated above, and heterocyclic compounds corresponding to partially or completely hydrogenated heteroaryl groups, e.g. furyl, thienyl, pyrrolyl, azepinyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thiadiazolyl, pyranyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, tetrahydropyranyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, pyrrolidinyl, pyrrolyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, oxazolidinyl, isoxazolidinyl, thiazolidinyl or pyrazolidinyl. Preferred heterocyclic groups are 5- or 6-membered heteroaryl groups and the most preferred heterocyclic group is a morpholinyl, thiomorpholinyl or piperidinyl group.

A preferred compound of formula I is 2-amino-2-tetradecyl-1,3-propanediol. A particularly preferred S1P receptor agonist of formula I is FTY720, i.e. 2-amino-2-[2-(4-octylphenyl)ethyl]propane-1,3-diol in free form or in a pharmaceutically acceptable salt form (referred to hereinafter as Compound A), e.g. the hydrochloride, as shown:



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

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

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

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

A preferred compound of formula VII is e.g. 2-amino-2-[4-(3-benzyloxyphenoxy)-2-chlorophenyl]ethyl-1,3-propane-diol, 2-amino-2-[4-(benzyloxyphenylthio)-2-chlorophenyl]ethyl-1,3-propane-diol, 2-amino-2-[4-(3-benzyloxyphenoxy)-2-chlorophenyl]propyl-1,3-propane-diol or 2-amino-2-[4-(benzyloxyphenylthio)-2-chlorophenyl]propyl-1,3-propane-diol.

A preferred compound of formula X is e.g. 2-amino-4-[4-(3-benzyloxyphenylthio)-2-chlorophenyl]-2-methylbutane-1-ol or 2-amino-4-[4-(3-benzyloxyphenylthio)-2-chlorophenyl]-2-ethylbutane-1-ol.

A preferred compound of formula XIa is e.g. 1-{4-[1-(4-cyclohexyl-3-trifluoromethyl-benzyloxyimino)-ethyl]-2-ethyl-benzyl}-azetidine-3-carboxylic acid, or a prodrug thereof.

The various known S1P receptor agonists show structural similarities, which result in related problems in providing a suitable formulation for oral administration.

30

There is a need for a S1P receptor modulator or agonist containing oral formulation which can easily be swallowed, e.g. by children, patients in a difficult condition to swallow due to their diseases or older patients. A liquid dosage is especially preferred for such patients because of the ease with which it may be swallowed and thus patients may be more inclined to comply with their medication instruction. Additionally, a liquid formulation provides flexibility in mg/kg dosing.

However, compositions in form of aqueous solutions comprising a S1P receptor modulator or agonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof have been observed to lead to crystalline deposits of the drug either shortly after preparation or upon storage.

Furthermore, when formulating a drug for oral administration to pediatric patients, one is limited to a smaller number of suitable excipients, e.g. such a composition should preferably be ethanol-free.

It has now been found that compositions in form of a concentrate for dilution comprising propylene glycol and optionally glycerin are physically stable for extended periods of time, e.g. more than six months at ambient temperature.

Accordingly, the present application provides a concentrate for dilution comprising a S1P receptor modulator or agonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof, propylene glycol and optionally glycerin.

The concentrate for dilution of the invention preferably contains about 5 to 20% by weight of S1P receptor agonists, more preferably about 7 to 15%, e.g. about 10% by weight, based on the total weight of the composition.

The amount of glycerin in the concentrate for dilution of the invention typically ranges from 0 to 35%, e.g. 1 to 35%, e.g. about 5 to 25% by weight, based on the total weight of the composition.

The amount of propylene glycol in the concentrate for dilution of the invention typically ranges from about 65 to 100%, e.g. about 65 to 99%, e.g. 75 to 95% by weight, based on the total weight of the composition.

The ratio of glycerin (when present) to propylene glycol in the concentrate for dilution of the invention typically is between about 5:95 to about 25:75, e.g. about 5:95, 10:90, 15:85, 20:80, 25:75, preferably about 25:75.

Preferably, the concentrate for dilution of the invention shows a flow behavior to allow dosing with a syringe.

The concentrate for dilution of the invention may comprise one or more further excipients e.g. yet another solvent, a flavor and/or a preservative.

Preferably, the concentrates of the present invention are ethanol-free.

Suitable flavor include citrus flavors including cherry, strawberry, grape, punch, tutti-frutti, e.g. as available from Firmenich Inc.. The amount of flavor in the concentrate for dilution of the invention ranges from 0 to 0.5% by weight, based on the total weight of the composition.

Suitable preservative include a hydroxybenzoic acid derivative, e.g. methyl-, propyl- or butyl-paraben. The amount of preservative in the concentrate for dilution of the invention ranges from 0.05 to 0.13% by weight, based on the total weight of the composition.

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

In one aspect, the present invention relates to a process for producing a concentrate of the invention comprising dissolution of a S1P receptor modulator or agonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof and, optionally, another solvent, a flavor and/or a preservative, in a propylene glycol and addition of glycerin.

Prior to administration, the required amount of concentrate of the invention is dosed e.g. with a syringe, and diluted with a vehicle.

Suitable dilution vehicles include water, sparkling water, fruit juices e.g. orange or apple juice, soda such as colas, limeade, and lemonade.

The ratio of concentrate to dilution vehicle may be from 1:1 to more than 1:10; preferably it is more than 1:10.

In another aspect, the present invention also provides a pharmaceutical kit comprising the concentrate and the dilution vehicle.

The pharmaceutical solution so formed may be preferably used immediately or within a short time of being formed, e.g. within four hours.

The concentrates of the present invention or the pharmaceutical solutions resulting from the dilution are useful, either alone or in combination with other active agents, for the treatment and prevention of conditions e.g. as disclosed in US 5,604,229, WO 97/24112, WO 01/01978, US 6,004,565, US 6,274,629 and JP-14316985 for the compounds of formula I, e.g. in WO 03/29184 and WO 03/29205 for the compounds of formula VII, in WO 04/026817A for the compounds of formula X, or in WO 04/103306A, WO 05/000833, WO 05/103309 or WO 05/113330 for the compounds of formulae XIa and XIb, the contents of which are incorporated herein by reference.

In particular, a concentrate of the invention or the pharmaceutical solution resulting from the dilution is useful for:

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

The concentrate for dilution or the pharmaceutical solution made therefrom, may be administered to a patient in need of immunosuppression, in an amount which is therapeutically effective, e.g. against a disease or condition which can be treated by administration of the S1P receptor modulator or agonist. The exact amount of S1P receptor modulator or agonist or pharmaceutically acceptable salt thereof to administer can vary widely. The dose may depend on the particular compound, the rate of administration, the strength of the particular concentrate or pharmaceutical solution employed, the nature of the disease or condition being treated, and the sex, age and body weight of the patient. The dose may also depend on the existence, nature and extent of any adverse side-effects that may accompany the administration of the concentrate or pharmaceutical formulation. Typically, a dose of 0.5 to 5 mg of S1P receptor modulator or agonist, e.g. Compound A, may be administered to a child or an adult patient having difficulties to swallow.

The concentrate for dilution or the respective pharmaceutical solution may be used in combination with other immunosuppressant(s), steroid(s) such as prednisolone, methylprednisolone, dexamethasone, hydrocortisone and the like, or nonsteroidal anti-inflammatory agent. The administration of a combination of active agents may be simultaneous or consecutive, with either one of the active agents being administered first. The dosage of the active agents of a combination treatment may depend on effectiveness and site of action of each active agent, as well as synergistic effects between the agents used for combination therapy.

A preferred concentrate or pharmaceutical solution for oral administration, is the one comprising Compound A hydrochloride, as S1P receptor modulator, e.g. for use in the treatment of multiple sclerosis.

The invention will now be described with reference to the following specific embodiments, without any limitation.

Examples 1 to 3

	Ex. 1	Ex. 2	Ex. 3
Compound A hydrochloride	11.12 mg	11.12 mg	5.56 mg
Glycerin	250 mg	10 mg	350 mg
Methyl paraben	-----	0.5 mg	-----
Tutti Frutti Flavor	2.5 mg	5 mg	2.5 mg
Propylene glycol	qsad 1 ml	qsad 1 ml	qsad 1 ml

Compound A, the flavor and the preservative, if present, are dissolved in propylene glycol in amounts given in the table. Then glycerin (in an amount as given in the table) is added to said solution.

The composition is stable for at least six months at ambient temperature.

Prior to administration, about 0.05 ml to 1 ml of the concentrate are diluted with about 10 ml or more of water, fruit juice or soda.

By following the procedure as described above, the following compositions may be prepared:

Examples 4 to 6

	Ex. 4	Ex. 5	Ex. 6
--	-------	-------	-------

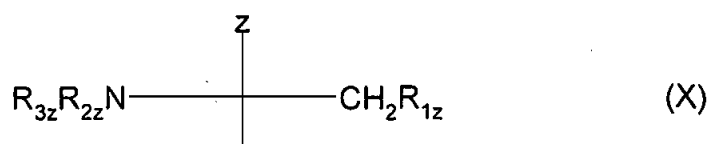
Compound A hydrochloride	2.78 mg	2.78 mg	1.39 mg
Glycerin	250 mg	10 mg	350 mg
Methyl paraben	-----	0.5 mg	-----
Tutti Frutti Flavor	2.5 mg	5 mg	2.5 mg
Propylene glycol	qsad 1 ml	qsad 1 ml	qsad 1 ml

The same formulations as disclosed above may be prepared without flavor or with another flavor.

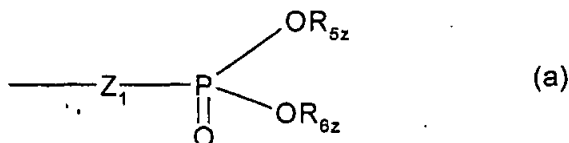
The same formulations as disclosed above may be prepared without glycerin.

Claims

1. A concentrate for dilution comprising a S1P receptor modulator or agonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and propylene glycol.
2. A concentrate according to claim 1, comprising in addition glycerin.
3. A concentrate according to claim 1 or 2, wherein the S1P receptor modulator or agonist is a compound comprising a group of formula X



wherein Z is H, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, phenyl, phenyl substituted by OH, C₁₋₆alkyl substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of halogen, C₃₋₆cycloalkyl, phenyl and phenyl substituted by OH, or CH₂-R_{4z} wherein R_{4z} is OH, acyloxy or a residue of formula (a)



wherein Z₁ is a direct bond or O, preferably O;

each of R_{5z} and R_{6z}, independently, is H, or C₁₋₄alkyl optionally substituted by 1, 2 or 3 halogen atoms;

R_{1z} is OH, acyloxy or a residue of formula (a); and each of R_{2z} and R_{3z} independently, is H, C₁₋₄alkyl or acyl.

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

4. A concentrate according to claim 1 or 2 comprising a S1P receptor modulator or agonist selected from 2-amino-2-[2-(4-octylphenylethyl)]propane-1,3-diol, 2-amino-2-[4-(benzyloxyphenylthio)-2-chlorophenyl]ethyl-1,3-propane-diol, or a corresponding phosphate thereof, and 1-[4-[1-(4-cyclohexyl-3-trifluoromethyl-benzyloxyimino)-ethyl]-2-ethyl-benzyl]-azetidine-3-carboxylic acid, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
5. A concentrate according to claim 2 comprising glycerin and propylene glycol in a ratio of about 5:95 to about 25:75.

6. A concentrate according to claim 1 or 2 which is diluted with a vehicle in a ratio of from 1:1 to more than 1:10 prior to administration.
7. A pharmaceutical solution comprising a concentrate according to any one of claims 1 or 2 diluted with a vehicle in a ratio of from 1:1 to more than 1:10.
8. A pharmaceutical solution according to claim 7 for oral administration.
9. Use of a concentrate according to claim 1 or 2 for the preparation of a medicament for the treatment of a subject in need of immunosuppression.
10. A method of treating a subject in need of immunosuppression, comprising administering to the subject a concentrate according to claim 1 or 2 which is diluted with a vehicle in a ratio of from 1:1 to more than 1:10 prior to administration.

TCP**OMPI****ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL****Oficina Internacional****SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA DE ACUERDO CON EL TRATADO
DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES
(TCP)**

(43) Fecha de Publicación Internacional
22 de febrero de 2007 (22.02.2007)

(10) Número de Publicación Internacional:
WO 2007/021666 A3

(51) Clasificación de Patentes Internacional⁷:
A61K 9/08 (2006.01) A61K 31/00 (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional:
PCT/US2006/030836

(22) Fecha de Presentación Internacional:
8 de agosto de 2006 (08.08.2006)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
60/706,820 9 de agosto de 2005 (09.08.2005) US

(71) Solicitante (para AE, AG, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BE, BF, BG, BJ, BR, BW, BY, BZ, CA, CF, CG, CH, CI, CM, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR, GA, GB, GD, GE, GH, GM, GN, GQ, GR, GW, HN, HR, HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MC, MD, MG, MK, ML, MN, MR, MW, MX, MZ, NA, NE, NG, NI, NL, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, SM, SN, SY, SZ, TD, TG, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW solamente):
NOVARTIS AG [CH/CH]: Lichstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(71) Solicitante (para AT solamente): NOVARTIS PHARMA GmbH [AT/AT]: Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventores: y

(75) Inventores/Solicitantes (sólo para US): GEORGOUSIS, Vivian [US/US]: 27 Park Street, West Caldwell, NJ 07005 (US).
TONG, Wei-Qin [US/US]: 1 Wellington Drive, Basking Ridge, NJ 07920 (US).

(74) Agente: SAVITSKY, Thomas R.; Novartis, Corporate Intellectual Property, One Health Plaza, Building 104, East Hanover, NJ 07936 (US).

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

(82) Estados designados (a menos que se indique de otra manera, para cada clase de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaraciones bajo la Regla 4.17:

- en cuanto al derecho del solicitante para solicitar y ser otorgado una patente (Regla 4.17(ii))
- en cuanto al derecho del solicitante para reclamar la prioridad de la solicitud anterior (Regla 4.17(iii))

Publicada:

Con reporte de búsqueda internacional.

(88) Fecha de publicación del reporte de búsqueda internacional:
31 de mayo de 2007

Para códigos de dos letras u otras abreviaturas, favor de consultar "Las Observaciones de Guías de Códigos y Abreviaturas" que aparecen al principio de cada edición regular de la Gaceta PCT.

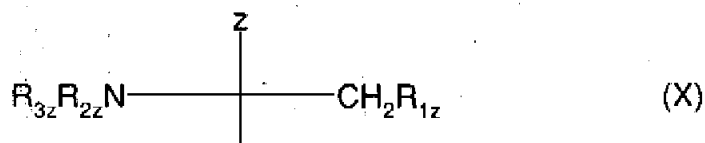
(54) Título: FORMULACIONES LIQUIDAS

(57) Resumen: Se describe un concentrado para dilución, que comprende un agonista del receptor S1P o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, propilenglicol y opcionalmente glicerina. Esta formulación está adaptada para pacientes que tienen una condición de dificultad para tragar.

FORMULACIONES LIQUIDAS

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un modulador o agonista del receptor de fosfato de esfingosina-1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

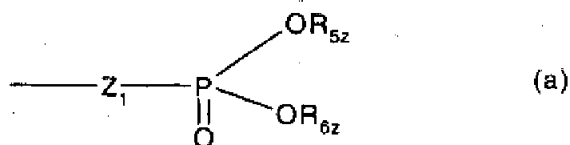
El fosfato de esfingosina-1 (de aquí en adelante "S1P") es un lípido de suero natural. En la actualidad, existen ocho receptores de S1P conocidos, particularmente S1P1 a S1P8. Los moduladores o agonistas del receptor S1P típicamente son análogos de esfingosina, tales como 2-amino-propano-1,3-diol 2-sustituido o derivados de 2-amino-propanol, por ejemplo, un compuesto que comprende un grupo de la fórmula X



15

en donde Z es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido por OH, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, fenilo y fenilo sustituido por OH, o $\text{CH}_2\text{-R}_{4z}$, en donde R_{4z} es OH, aciloxi o un residuo de la fórmula (a)

20



25 en donde Z_1 es un enlace directo u O, de preferencia O;

cada uno de R_{5z} y R_{6z} , independientemente, es H, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 átomos de halógeno;

R_{1z} es OH, aciloxi o un residuo de la fórmula (a); y cada uno de R_{2z} y
5 R_{3z} independientemente, es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o acilo.

El grupo de la fórmula X es un grupo funcional unido como un grupo terminal a una porción que puede ser hidrofílica o lipofílica y comprende uno o más residuos alifáticos, alicíclicos, aromáticos y/o heterocíclicos, al grado que la molécula resultante, en donde por lo menos uno de Z y R_{1z} es
10 o comprende un residuo de la fórmula (a), señales como un agonista en uno de más del receptor fosfato de esfingosina-1.

Los moduladores o agonistas del receptor S1P son compuestos que dan señalización como agonistas en uno o más receptores de fosfato de esfingosina-1, por ejemplo, S1P1 a S1P8. La unión agonista a un receptor
15 S1P puede por ejemplo, da como resultado la disociación de proteínas G heterotriméricas intracelulares a $G\alpha$ -GTP y $G\beta\gamma$ -GTP, y/o fosforilación incrementada del receptor ocupado por el agonista y activación de trayectorias/cinasas de señalización corriente abajo.

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

Se probaron las actividades de agonista o modulador del receptor S1P de compuestos en los receptores S1P humanos S1P₁, S1P₂, S1P₃, S1P₄ y S1P₅. Se analizó la activación del receptor funcional cuantificando
25 la unión de GTP [γ -³⁵S] inducida por el compuesto a proteína de membrana

preparada a partir de células CHO o RH7777 transfectadas, establemente expresando el receptor S1P humano apropiado. La tecnología de ensayo utilizada es SPA (ensayo a base de proximidad de cintilación). En resumen, los compuestos disueltos en DMSO se diluyeron en serie y se

5 agregaron a una proteína de membrana de expresión del receptor S1P inmovilizada de SPA-perla (Amersham-Pharmacia) (10-20µg/cavidad) en presencia de 50 mM Hepes, 100 mM NaCl, 10 mM MgCl₂, 10 µM GDP, BSA libre de grasa al 0.1% y 0.2 nM GTP [γ -³⁵S] (1200 Ci/mmol). Después de una incubación en microplacas de titulación de 96 cavidades a temperatura

10 ambiente durante 120 min, se separó el GTP [γ -³⁵S] no unido a través de un paso de centrifugación. Se cuantificó la luminiscencia de perlas SPA activadas por GTP [γ -³⁵S] unido a la membrana, con un lector de placa TOPcount (Packard). Se calcularon las EC₅₀s utilizando un software de ajuste de curva estándar. En este ensayo, los moduladores o agonistas del

15 receptor S1P preferiblemente presentaron una afinidad de unión al receptor S1P de <50 nM.

Los agonistas o moduladores del receptor S1P preferidos son, por ejemplo, compuestos que además de sus propiedades de unión de S1P, también tienen propiedades de alojamiento de linfocito en aceleración, por

20 ejemplo, compuestos que producen una linfopenia que resulta de una redistribución, preferiblemente reversible, de linfocitos de la circulación hacia el tejido linfático secundario, sin evocar una inmunosupresión generalizada. Se secuestraron las células naturales; células CD4 y CD8 T y células B de la sangre y se estimularon para emigrar hacia nodos

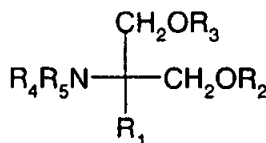
25 linfáticos (LN) y parches de Peyer (PP).

La propiedad de alojamiento de linfocito puede ser medida en el siguiente ensayo de Carencia de Linfocito en Sangre:

Se administró oralmente, a través de cebadura a ratas, un agonista o modulador del receptor S1P o el vehículo. Se obtuvo sangre de la cola para verificación hematológica en el día 1 para dar los valores individuales de línea de base, y a las 2, 6, 24, 48 y 72 horas después de la aplicación. En este ensayo, el agonista o modulador del receptor S1P carece de linfocitos en sangre periférica, por ejemplo, en un 50%, cuando se administró a una dosis de, por ejemplo, < 20 mg/kg.

Ejemplos de moduladores o agonistas del receptor S1P son, por ejemplo:

- Compuestos como los descritos en EP627406A1, por ejemplo, un compuesto de la fórmula I:



en donde R₁ es una cadena recta o ramificada (C₁₂₋₂₂), el cual puede tener en la cadena un enlace o un átomo heterogéneo seleccionado de un doble enlace, un triple enlace, O, S, NR₆, en donde R₆ es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, aril-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, acilo o (alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono)carbonilo, y carbonilo, y/o

- el cual puede tener como un sustituyente alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alqueniloxi de 2 a 4 átomos de carbono, alquiniloxi de 2 a 4 átomos de carbono, arilalquiloxi de 1 a 4 átomos de carbono, acilo, alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono, acilamino,

(alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono)carbonilo, (alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono)-carbonilamino, aciloxi, (alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)carbamoilo, nitro, halógeno, amino, hidroxiimino, hidroxi o carboxi; o

5 R_1 es

- un fenilalquilo, en donde el alquilo es una cadena de carbono recta o ramificada (C_{6-20}); o

- un fenilalquilo, en donde alquilo es una cadena de carbono recta- o ramificada (C_{1-30}) en donde dicho fenilalquilo está sustituido por

10 - una cadena de carbono recta o ramificada (C_{6-20}) opcionalmente sustituida por halógeno,

- una cadena alcoxi recta o ramificada (C_{6-20}) opcionalmente sustituida por halógeno,

- un alquéniloxi recto o ramificado (C_{6-20}),

15 - fenil-alcoxi de 1 a 14 átomos de carbono, halofenil-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, fenil-alcoxi de 1 a 14 átomos de carbono-alquilo de 1 a 14 átomos de carbono, fenoxi-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o fenoxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

- cicloalquilalquilo sustituido por alquilo de 6 a 20 átomos de
20 carbono,

- heteroarilalquilo sustituido por alquilo de 6 a 20 átomos de carbono,

- alquilo de 6 a 20 átomos de carbono heterocíclico, o

- alquilo heterocíclico sustituido por alquilo de 2 a 20 átomos de
25 carbono,

y en donde

la porción de alquilo puede tener

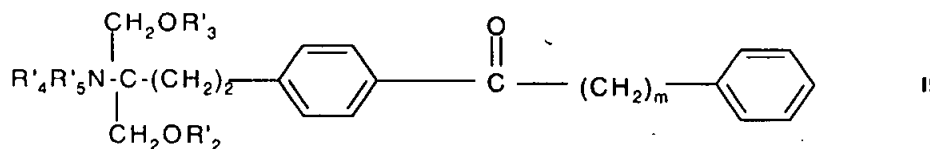
- en la cadena de carbono, un enlace o un átomo heterogéneo
seleccionado de un doble enlace, un triple enlace, O, S, sulfinilo, sulfonilo,
5 o NR_6 , en donde R_6 es como se define anteriormente, y

- como un sustituyente, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,
alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono, alquiniilo de 2 a 4 átomos de
carbono, arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, acilo, alquilamino de 1 a
4 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono, acilamino,
10 (alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono)carbonilo, (alcoxi de 1 a 4 átomos de
carbono)carbonilamino, aciloxi, (alquilo de 1 a 4 átomos de
carbono)carbamoilo, nitro, halógeno, amino, hidroxilo o carboxi, y

cada uno de R_2 , R_3 , R_4 y R_5 , independientemente, es H, alquilo de 1
a 4 átomos de carbono o acilo

15 o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos;

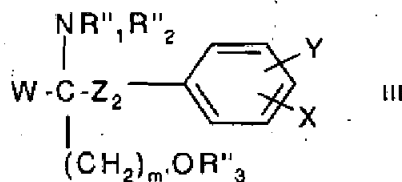
- Compuestos como los descritos en EP 1002792A1, por ejemplo, un
compuesto de la fórmula II



20

en donde m es 1 a 9 y cada uno de R'_2 , R'_3 , R'_4 y R'_5 , independientemente,
es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o acilo, o una sal o hidrato
farmacéuticamente aceptable de los mismos;

- Compuestos como los descritos en EP0778263 A1, por ejemplo, un
25 compuesto de la fórmula III



5 en donde W es H; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono o alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono; fenilo no sustituido o sustituido por OH; $\text{R}''_4\text{O}(\text{CH}_2)_n$; o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, fenilo y
 10 fenilo sustituido por OH;

X es H o alquilo de recta cadena no sustituido o sustituido, teniendo un número p de átomos de carbono o alcoxi de recta cadena no sustituido o sustituido teniendo un número (p-1) de átomos de carbono, por ejemplo, sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de
 15 alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, OH, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, aciloxi, amino, alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, acilamino, oxo, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, fenilo no sustituido y fenilo sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, OH, alcoxi de 1
 20 a 6 átomos de carbono, acilo, aciloxi, amino, alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, acilamino, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono y halógeno; Y es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, OH, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, acilo, aciloxi, amino, alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, acilamino, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono o halógeno, Z_2 es un
 25 enlace individual o un alquileno de recta cadena teniendo un número o

átomos de carbono de q,

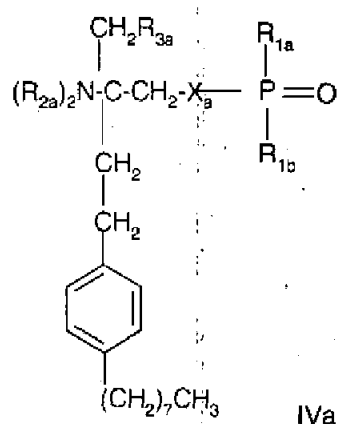
cada uno de p y q, independientemente, es un entero de 1 a 20, siempre que $6 \leq p+q \leq 23$, m' es 1, 2 ó 3, n es 2 ó 3,

cada uno de R["]₁, R["]₂, R["]₃ y R["]₄, independientemente, es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o acilo,

o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos,

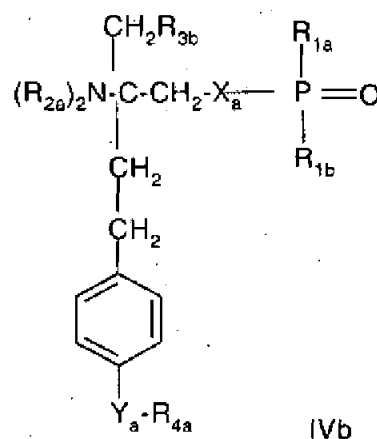
- Compuestos como los descritos en WO02/18395, por ejemplo, un compuesto de la fórmula IVa o IVb

10



o

15

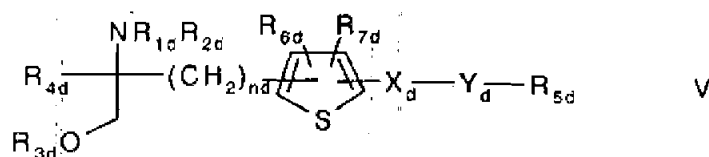


en donde X_a es O, S, NR_{1s} o un grupo -(CH₂)_{na}-, dicho grupo está no sustituido o sustituido por 1 a 4 halógenos; n_a es 1 ó 2, R_{1s} es H o (C₁₋₄)alquilo, dicho alquilo está no sustituido o sustituido por halógeno; R_{1a} es H, OH, (C₁₋₄)alquilo u O(C₁₋₄)alquilo en donde el alquilo está no sustituido o sustituido por 1 a 3 halógenos; R_{1b} es H, OH o (C₁₋₄)alquilo, en donde el alquilo está no sustituido o sustituido por halógeno; cada uno de R_{2a} independientemente se selecciona de H o (C₁₋₄)alquilo, dicho alquilo está no sustituido o sustituido por halógeno; R_{3a} es H, OH, halógeno u O(C₁₋₄)alquilo, en donde el alquilo está no sustituido o sustituido por halógeno;

y R_{3b} es H, OH, halógeno, (C_{1-4}) alquilo en donde el alquilo está no sustituido o sustituido por hidroxilo, u $O(C_{1-4})$ alquilo, en donde alquilo está no sustituido o sustituido por halógeno; Y_a es $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-CH(OH)-$, $-C(=NOH)-$, O u S, y R_{4a} es (C_{4-14}) alquilo o (C_{4-14}) alqueno;

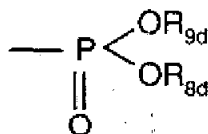
5 o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos;

- Compuestos como los descritos en WOO2/06268A1, por ejemplo, un compuesto de la fórmula V



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

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



R_{4d} es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

20 n_d es un entero de 1 a 6;

X_d es etileno, vinileno, etinileno, un grupo que tiene una fórmula $-D-CH_2-$ (en donde D es carbonilo, $-CH(OH)-$, O, S o N), arilo o arilo sustituido por hasta tres sustituyentes seleccionados del grupo a como se define a continuación;

25 Y_d es un enlace individual, alquileno de 1 a 10 átomos de carbono,

alquileo de 1 a 10 átomos de carbono que está sustituido por hasta tres
sustituyentes seleccionados de los grupos a y b, alquileo de 1 a 10
átomos de carbono teniendo O o S en la mitad o en el extremo de la
cadena de carbono, o alquileo de 1 a 10 átomos de carbono teniendo O, o
5 S en la mitad o al final de la cadena de carbono, que está sustituido por
hasta tres sustituyentes seleccionados de los grupos a y b;

R_{5d} es hidrógeno, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, arilo,
grupo heterocíclico, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono sustituido por
hasta tres sustituyentes seleccionados de los grupos a y b, arilo sustituido
10 por hasta tres sustituyentes seleccionados de los grupos a y b, o un grupo
heterocíclico sustituido por hasta tres sustituyentes seleccionados de los
grupos a y b;

cada uno de R_{6d} y R_{7d} , independientemente, es H o un sustituyente
seleccionado del grupo a;

15 cada uno de R_{8d} y R_{9d} , independientemente, es H o alquilo de 1 a 4
átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno;

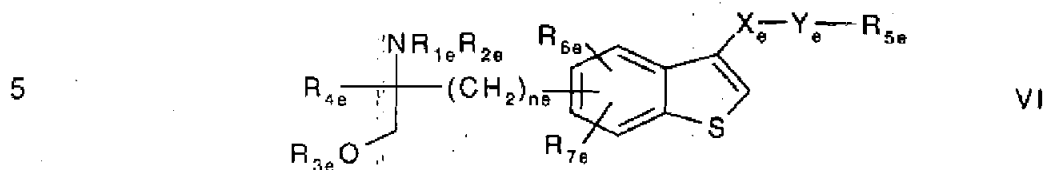
<grupo a> es halógeno, alquilo inferior, halógeno-alquilo inferior,
alcoxi inferior, alquiltio inferior, carboxilo, alcóxicarbonilo inferior, hidroxí,
acilo alifático inferior, amino, mono-alquilamino inferior, di-alquilamino de
20 1 a 4 átomos de carbono, acilamino, ciano o nitro; y

<grupo b> es cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, arilo o un
grupo heterocíclico, cada uno estando opcionalmente sustituido por hasta
tres sustituyentes seleccionados del grupo a;

siempre que cuando R_{5d} sea hidrógeno, Y_d es ya sea un enlace
25 individual o alquileo de 1 a 10 átomos de carbono lineal, o una sal, éster

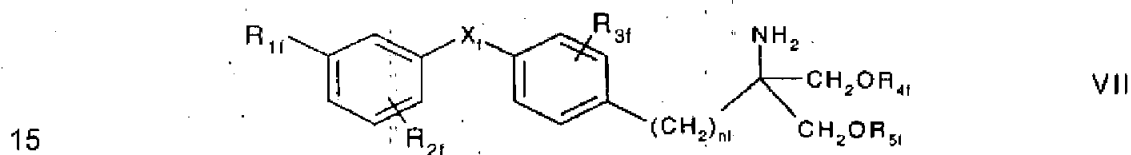
o hidrato farmacológicamente aceptable de los mismos;

- Compuestos como los descritos en JP-14316985 (JP2002316985), por ejemplo, un compuesto de la fórmula VI



10 en donde R_{1e} , R_{2e} , R_{3e} , R_{4e} , R_{5e} , R_{6e} , R_{7e} , n_e , X_e y Y_e son como se describen en JP-14316985; o una sal, éster o hidrato farmacológicamente aceptable de los mismos;

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



en donde X_f es O, S, SO o SO_2

R_{1f} es halógeno, trihalometilo, OH, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, trifluorometoxi, fenoxi, ciclohexilmetiloxi, piridilmetoxi, cinamiloxi, naftilmetoxi, fenoximetilo, CH_2-OH , $CH_2-CH-OH$, alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono, alquilsulfinilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono, benciltio, acetilo, nitro o ciano, o fenilo, fenilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono o fenil-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono cada grupo fenilo del mismo estando opcionalmente sustituido por halógeno, CF_3 , alquilo de 1 a

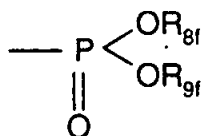
20

25

4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono;

R_{2f} es H, halógeno, trihalometilo, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, fenetilo o benciloxi;

R_{3f} es H, halógeno, CF_3 , OH, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, benciloxi o alcoximetilo de 1 a 4 átomos de carbono; cada uno de R_{4f} y R_{5f} , independientemente es H o un residuo de la fórmula



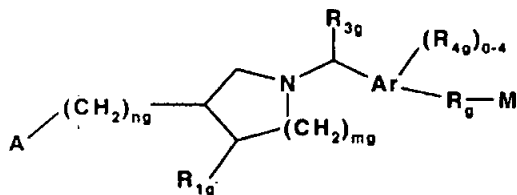
10

en donde cada uno de R_{8f} y R_{9f} , independientemente, es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno; y

n_f es un entero de 1 a 4;

o una sal, solvato o hidrato farmacológico de los mismos;

- Compuestos como los descritos en WO03/062252A1, por ejemplo, un compuesto de la fórmula VIII



VIII

20

en donde

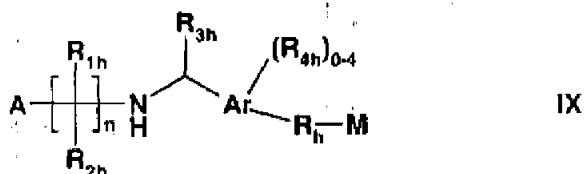
Ar es fenilo o naftilo; cada uno de m_g y n_g independientemente es 0 ó 1; A se selecciona de $COOH$, PO_3H_2 , PO_2H , SO_3H , PO (alquilo de 1 a 3 átomos de carbono)OH y 1H-tetrazol-5-ilo; cada uno de R_{1g} y R_{2g} independientemente es H, halógeno, OH, $COOH$ o alquilo de 1 a 4 átomos

25

de carbono opcionalmente sustituido por halógeno; R_{3h} es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno u OH; cada uno de R_{4h} independientemente es halógeno, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno; y cada uno de R_g y M tiene uno de los significados como se indica para B y C, respectivamente, en WO03/062252A1;

o una sal, solvato o hidrato farmacológicamente aceptable de los mismos;

- Compuestos como los descritos en WO 03/062248A2, por ejemplo, un compuesto de la fórmula IX

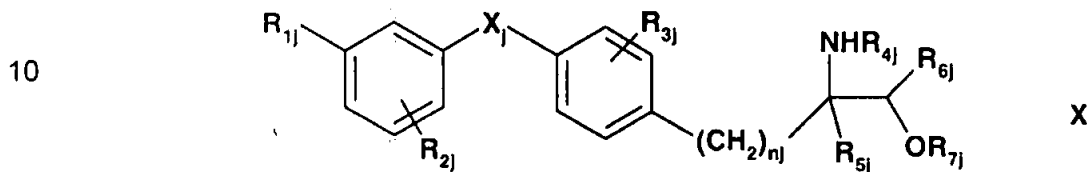


en donde Ar es fenilo o naftilo; n es 2, 3 ó 4; A es COOH, 1H-tetrazol-5-ilo, PO_3H_2 , PO_2H_2 , $-SO_3H$ o $PO(R_{5h})OH$ en donde R_{5h} se selecciona de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo, -CO-alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono y -CH(OH)-fenilo en donde dicho fenilo o porción fenilo está opcionalmente sustituido; cada uno de R_{1h} y R_{2h} independientemente es H, halógeno, OH, COOH, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o fenilo opcionalmente sustituido por halógeno; R_{3h} es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por halógeno y/o OH; cada uno de R_{4h} independientemente es halógeno, OH, COOH, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $S(O)_{0,1}$ o $_2$ -alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3 a 6

átomos de carbono, arilo o aralcoxi, en donde las porciones alquilo opcionalmente pueden estar sustituidas por 1-3 halógenos; y cada uno de R_h y M tiene uno de los significados como se indica para B y C, respectivamente, en WO03/062248A2

5 o una sal, solvato o hidrato farmacológicamente aceptable de los mismos .

- Compuestos como los descritos en WO 04/026817A, por ejemplo, compuestos de la fórmula X



en donde

R_{1j} es halógeno, trihalometilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono, alquilsulfinilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono, aralquilo, fenoxi o aralquilo opcionalmente sustituido, R_{2j} es H, halógeno, trihalometilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, aralquilo o aralquilo, R_{3j} es H, halógeno, CF_3 , alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono o benciloxi, R_{4j} es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo, bencilo o benzoilo opcionalmente sustituido, o acilo de 1 a 5 átomos de carbono alifático inferior, R_{5j} es H, monohalometilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoximetilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquiltiometilo de 1 a 4 átomos de carbono,

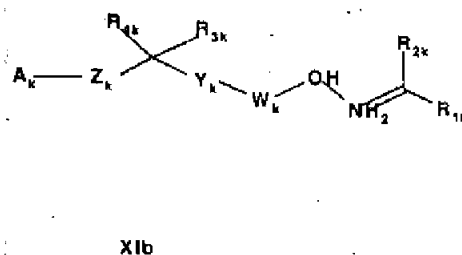
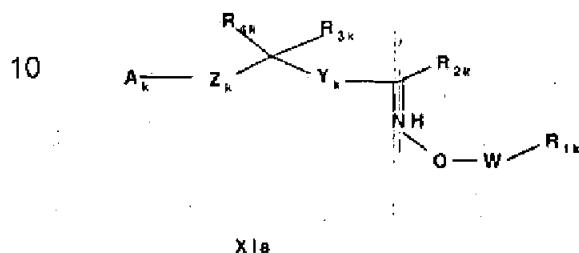
15

20

25

hidroxietilo, hidroxipropilo, fenilo, aralquilo, alqueno de 2 a 4 átomos de carbono o alquino, cada uno de R_{6j} y R_{7j} , independientemente, es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, X_j es O, S, SO o SO_2 y n_j es un entero de 1 a 4, o una sal, solvato o hidrato farmacológicamente aceptable de los mismos.

- Compuestos como los descritos en WO 04/103306A, WO 05/000833, WO 05/103309 o WO 05/113330, por ejemplo, compuestos de la fórmula Xla o Xlb



en donde

15 A_k es $COOR_{5k}$, $OPO(OR_{5k})_2$, $PO(OR_{5k})_2$, SO_2OR_{5k} , $POR_{5k}OR_{5k}$ o 1H-tetrazol-5-ilo, R_{5k} siendo H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

W_k es un enlace, alqueno de 1 a 3 átomos de carbono o alqueno de 2 a 3 átomos de carbono;

20 Y_k 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 de halógeno, OH, NO_2 , alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono halógeno-sustituido y alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono halógeno-sustituido;

25 Z_k es un grupo heterocíclico como se indica en WO 04/103306A, por

ejemplo, azetidina;

R_{1k} 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, heterocicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono o heterocicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; en donde cualquiera de arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R_{1k} puede estar sustituido por 1 a 5 grupos seleccionados de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono -o -alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno;

R_{2k} 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_{3k} de R_{4k} , independientemente, es H, halógeno, OH, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno;

y los derivados N-óxido de los mismos o profármacos de los mismos, o una sal, solvato o hidrato farmacológicamente aceptable de los mismos.

Los compuestos de las fórmulas I a XIb pueden existir en forma libre

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

Acilo como se indicó anteriormente, puede ser un residuo $R_y\text{-CO-}$ en donde R_y es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, fenilo o fenilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono. A menos que se indique otra cosa, alquilo, alcoxi, alquenilo o alquinilo puede ser recto o ramificado.

Arilo puede ser fenilo o naftilo, de preferencia fenilo.

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

hidroxi o carboxi.

Los compuestos preferidos de la fórmula I son aquellos en donde R₁ es alquilo de 13 a 20 átomos de carbono, opcionalmente sustituido por nitro, halógeno, amino, hidroxi o carboxi, y, muy preferiblemente aquellos en donde R₁ es fenilalquilo sustituido por una cadena alquilo de 6 a 14 átomos de carbono opcionalmente sustituida por halógeno y la porción alquilo es un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por hidroxi. Muy preferiblemente, R₁ es fenilalquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido en el fenilo por una cadena alquilo de 6 a 14 átomos de carbono recta o ramificada, de preferencia recta. La cadena alquilo de 6 a 14 átomos de carbono puede estar en la posición orto, meta o para, preferiblemente en para.

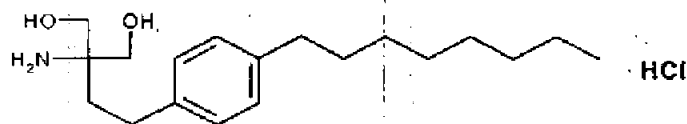
De preferencia cada uno de R₂ a R₅ es H.

En la fórmula anterior de V "grupo heterocíclico" representa un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros teniendo de 1 a 3 átomos heterogéneos seleccionados de S, O y N. Ejemplos de tales grupos heterocíclicos incluyen los grupos heteroarilo indicados anteriormente, y los compuestos heterocíclicos que corresponden a grupos heteroarilo parcial o completamente hidrogenados, por ejemplo, furilo, tienilo, pirrolilo, azepinilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piranilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, pirrolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo o pirazolidinilo. Los grupos heterocíclicos preferidos son grupos heteroarilo

de 5 o 6 miembros y el grupo heterocíclico muy preferido es un grupo morfolinilo, tiomorfolinilo o piperidinilo.

Un compuesto preferido de la fórmula I es 2-amino-2-tetradecil-1,3-propanodiol. Un agonista de receptor S1P particularmente preferido de la
5 fórmula I es FTY720, es decir, 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable (denominado de aquí en adelante como el Compuesto A), por ejemplo, el clorhidrato, como se muestra:

10



15

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

20

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

25

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

R_{1b} son OH, Y_a es O y R_{4a} es heptilo). Un compuesto preferido de la fórmula V es el Compuesto B-fosfato.

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

5 Un compuesto preferido de la fórmula VII es por ejemplo, 2-amino-2-[4-(3-benciloxifenoxi)-2-clorofenil]etil-1,3-propano-diol, 2-amino-2-[4-(benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-1,3-propano-diol, 2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]propil-1,3-propano-diol, o 2-amino-2-[4-(benciloxifeniltio)-2-clorofenil]propil-1,3-propano-diol.

10 Un compuesto preferido de la fórmula X es por ejemplo, 2-amino-4-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-metilbutan-1-ol o 2-amino-4-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-etilbutan-1-ol.

Un compuesto preferido de la fórmula XIa es por ejemplo, ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiamino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidín-3-carboxílico, o un profármaco del mismo.

15

Los diversos agonistas del receptor S1P conocidos muestran similitudes estructurales, las cuales dan como resultado problemas relacionados para proporcionar una formulación adecuada para administración oral.

20 Existe la necesidad de un modulador o agonista del receptor S1P que contenga una formulación oral la cual pueda ser fácilmente tragada, por ejemplo, por niños, pacientes con una condición de dificultad para tragar debido a sus enfermedades o pacientes de edad avanzada. Especialmente se prefiere una dosis líquida para tales pacientes, debido a

25 la facilidad con la cual puede ser tragada y de esta manera los pacientes

pueden verse más inclinados para estar de acuerdo con su instrucción de medicación. Además, una formulación líquida proporciona flexibilidad en dosificación en mg/kg.

Sin embargo, las composiciones en forma de soluciones acuosas que
5 comprenden un modulador o agonista del receptor S1P o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se ha observado que conducen a depósitos cristalinos del fármaco ya sea muy poco después de su preparación o durante almacenamiento.

Además, cuando se formula un fármaco para administración oral a
10 pacientes pediátricos, se limita a un número más pequeño de de excipientes adecuados, por ejemplo, dicha composición preferiblemente de estar libre de etanol.

Ahora se ha encontrado que las composiciones en forma de un concentrado para dilución que comprenden glicerina y propilenglicol son
15 físicamente estables durante períodos extendidos, por ejemplo, durante más de seis meses a temperatura ambiente.

Por consiguiente, la presente solicitud proporciona un concentrado para dilución, que comprende un modulador o agonista del receptor S1P o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, glicerina y propilenglicol.

20 El concentrado para dilución de la invención preferiblemente contiene alrededor de 5 a 20% en peso de agonistas del receptor S1P, muy preferiblemente alrededor de 7 a 15%, por ejemplo aproximadamente 10% en peso, basándose en el peso total de la composición.

La cantidad de glicerina en el concentrado para dilución de la
25 invención típicamente varía de 0 a 35%, por ejemplo de 1 a 35%, por

ejemplo, alrededor de 5 a 25% en peso, basándose en el peso total de la composición.

La cantidad de propilenglicol en el concentrado para dilución de la invención típicamente varía de aproximadamente 65 a 100%, por ejemplo, de aproximadamente 65 a 99%, por ejemplo de 75 a 95% en peso, basándose en el peso total de la composición.

La relación de glicerina (cuando está presente) a propilenglicol en el concentrado para dilución de la invención típicamente es de entre aproximadamente 5:95 a aproximadamente 25:75, por ejemplo, alrededor de 5:95, 10:90, 15:85, 20:80, 25:75, preferiblemente alrededor de 25:75.

De preferencia, el concentrado para dilución de la invención muestra un comportamiento de flujo que permite la dosificación con una jeringa.

El concentrado para dilución de la invención puede comprender uno o más excipientes adicionales, por ejemplo, otro solvente más, un saborizante y/o un conservador.

Preferiblemente, los concentrados de la presente invención están libres de etanol.

Los saborizantes adecuados incluyen sabores cítricos incluyendo cereza, fresa, uva, frutas, tutti-frutti, por ejemplo, como está disponible de Firmenich Inc.. La cantidad de saborizante en el concentrado para dilución de la invención varía de 0 a 0.5% en peso, basándose en el peso total de la composición.

Un conservador adecuado incluye un derivado de ácido hidroxibenzoico, por ejemplo, metil-, propil- o butil-parabeno. La cantidad de conservador en el concentrado para dilución de la invención varía de

0.05 a 0.13% en peso, basándose en el peso total de la composición.

El concentrado para dilución de la invención puede ser producido a través de procedimientos estándares, por ejemplo, a través de mezclado convencional. Los procedimientos que pueden ser utilizados son conocidos en la técnica, por ejemplo, aquellos descritos por L. Lachman et al. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3a Ed, 1986, H. Sucker et al, Pharmazeutische Technologie, Thieme, 1991, Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, 4a Ed. (Springer Verlag, 1971) y Remington's Pharmaceutical Sciences, 13a Ed., (Mack Publ., Co., 1970) o ediciones posteriores.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para producir un concentrado de la invención, que comprende la disolución de un modulador o agonista del receptor S1P o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y, opcionalmente, otro solvente, un saborizante y/o un conservador, en un propilenglicol y la adición de glicerina.

Antes de la administración, la cantidad requerida de concentrado de la invención se dosifica, por ejemplo, con una jeringa y se diluye con un vehículo.

Los vehículos de dilución adecuados incluyen agua, agua rociada, jugos de fruta, por ejemplo, jugo de naranja o de manzana, soda tales como colas, limonada y limonada de limoncillo.

La relación de concentrado a vehículo de dilución puede ser de 1:1 a más de 1:10; preferiblemente es más que 1:10.

En otro aspecto, la presente invención también proporciona un equipo farmacéutico que comprende el concentrado y el vehículo de

dilución.

La solución farmacéutica así formada de preferencia puede ser utilizada inmediatamente o dentro de un corto periodo de tiempo después de haber sido formada, por ejemplo, en cuatro horas.

5 Los concentrados de la presente invención o las soluciones farmacéuticas que resultan de la dilución son útiles, ya sea solos o en combinación con otros agentes activos, para el tratamiento y prevención, de condiciones, por ejemplo, como se describe en US 5,604,229, WO 97/24112, WO 01/01978, US 6,004,565, US 6,274,629 y JP-14316985 para
10 los compuestos de la fórmula I, por ejemplo, en WO 03/29184 y WO 03/29205 para los compuestos de fórmula VII, en WO 04/026817A para los compuestos de fórmula X o en WO 04/103306A, WO 05/000833, WO 05/103309 o WO 05/113330 para los compuestos de las fórmulas XIa y XIb, los contenidos de las cuales se incorporan aquí por referencia.

15 En particular, un concentrado de la invención o la solución farmacéutica que resulta de la dilución es útil para:

20 a) el tratamiento y prevención de rechazo de trasplante de órgano o tejido, por ejemplo, para el tratamiento de los receptores de corazón, pulmón, corazón-pulmón combinado, hígado, riñón, trasplantes pancreáticos, de piel o de córnea, y la prevención de enfermedad de injerto contra huésped, tal como a veces ocurre después de trasplante de médula ósea; particularmente en el tratamiento de rechazo de alo- y xenoinjerto agudo o crónico o en el trasplante de células de producción de insulina,
25 por ejemplo, células de isletas pancreáticas;

- b) el tratamiento y prevención de enfermedades autoinmunes o de condiciones inflamatorias, por ejemplo, esclerosis múltiple, artritis (por ejemplo, artritis reumatoide), enfermedades inflamatorias del intestino, hepatitis, etc.;
- 5 c) el tratamiento y prevención de miocarditis viral y enfermedades virales causadas por miocarditis viral, incluyendo hepatitis y SIDA.

El concentrado para dilución o la solución farmacéutica hecha a partir del mismo, se puede administrar a un paciente con la necesidad de
10 inmunosupresión, en una cantidad que sea terapéuticamente efectiva, por ejemplo, contra una enfermedad o condición que pueda ser tratada a través de la administración del modulador o agonista del receptor S1P. La cantidad exacta del modulador o agonista del receptor S1P o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para administrarse puede variar
15 ampliamente. La dosis puede depender del compuesto particular, el régimen de administración, la resistencia del concentrado particular o solución farmacéutica empleada, la naturaleza de la enfermedad o condición que va a ser tratada, y el sexo, edad y peso del cuerpo del paciente. La dosis también puede depender de la existencia, naturaleza y
20 grado de cualquiera de los efectos laterales adversos que puedan acompañar a la administración del concentrado o formulación farmacéutica. Típicamente, una dosis de 0.5 a 5 mg del modulador o agonista del receptor S1P, por ejemplo, Compuesto A, se puede administrar a un niño o a un paciente adulto que tenga dificultades para
25 tragar.

El concentrado para dilución o la solución farmacéutica respectiva se puede utilizar en combinación con otros inmunosupresores, esteroides tales como prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, hidrocortisona, y similares, o un agente anti-inflamatorio no esteroide. La administración de una combinación de agentes activos puede ser simultánea o consecutiva, con cualquiera de los agentes activos siendo administrado primero. La dosificación de los agentes activos de un tratamiento de combinación puede depender de la efectividad y el sitio de acción de cada agente activo, así como de los efectos sinérgicos entre los agentes utilizados para la terapia de combinación.

Un concentrado preferido o solución farmacéutica para administración oral, es aquella que comprende clorhidrato del Compuesto A, como modulador del receptor S1P, por ejemplo, para utilizarse en el tratamiento de esclerosis múltiple.

La invención ahora será descrita con referencia a las siguientes modalidades específicas, sin ninguna limitación.

EJEMPLOS

Ejemplos 1 a 3

	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3
Clorhidrato del Compuesto A	11.12 mg	11.12 mg	5.56 mg
Glicerina	250 mg	10 mg	350 mg
Metil parabeno	----	0.5 mg	----
Sabor Tutti Frutti	2.5 mg	5 mg	2.5 mg
Propilenglicol	c.s 1 ml	c.s. 1 ml	c.s 1 ml

El Compuesto A, el sabor y el conservador, si están presentes, se disuelven en propilenglicol en las cantidades dadas en el cuadro. Después se agregó a dicha solución la glicerina (en una cantidad como la dada en el cuadro).

- 5 La composición es estable durante al menos seis meses a temperatura ambiente.

Antes de la administración, se diluyeron aproximadamente 0.05 ml a 1 ml del concentrado con aproximadamente 10 ml o más de agua, jugo de fruta o soda.

- 10 A través del siguiente procedimiento como se describe antes, se prepararon las siguientes composiciones.

Ejemplos 4 a 6

	Ej. 4	Ej. 5	Ej. 6
15 Clorhidrato del Compuesto A	2.78 mg	2.78 mg	1.39 mg
Glicerina	250 mg	10 mg	350 mg
Metil paraben	----	0.5 mg	----
Sabor Tutti Frutti	2.5 mg	5 mg	2.5 mg
20 Propilenglicol	c.s 1 ml	c.s 1 ml	c.s 1 ml

Las mismas formulaciones como las descritas anteriormente pueden ser preparadas sin sabor o con otro sabor.

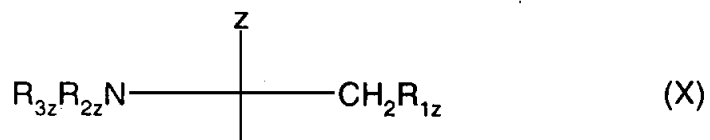
Las mismas formulaciones como las descritas anteriormente pueden ser preparadas sin glicerina.

REIVINDICACIONES

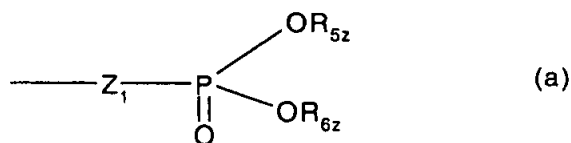
1. Un concentrado para dilución que comprende un modulador o agonista del receptor S1P o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y propilenglicol.

2. Un concentrado de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además glicerina.

3. Un concentrado de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde el modulador o agonista del receptor S1P es un compuesto que comprende un grupo de la fórmula X



en donde Z es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido por OH, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, fenilo y fenilo sustituido por OH, o $\text{CH}_2\text{-R}_{4z}$ en donde R_{4z} es OH, aciloxi o un residuo de la fórmula (a)



en donde Z_1 es un enlace directo u O, preferiblemente O;

cada uno de R_{5z} y R_{6z} , independientemente, es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 átomos de

halógeno;

R_{1z} es OH, aciloxi o un residuo de la fórmula (a); y cada uno de R_{2z} y R_{3z} independientemente, es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o acilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un concentrado de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, que comprende un modulador o agonista del receptor S1P seleccionado de 2-amino-2-[2-(4-octilfeniletil)]propano-1,3-diol, 2-amino-2-[4-(benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-1,3-propano-diol o un fosfato correspondiente del mismo, y ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexil-3-trifluorometil-benciloxiimino)-etil]-2-etil-bencil}-azetidín-3-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un concentrado de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende glicerina y propilenglicol en una relación de aproximadamente 5:95 a aproximadamente 25:75.

15 6. Un concentrado de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, el cual se diluye con un vehículo en una relación de 1:1 a más de 1:10 antes de administración.

7. Una solución farmacéutica que comprende un concentrado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, diluido con un vehículo en una relación de más de 1:10.

8. Una solución farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, para administración oral.

9. El uso de un concentrado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un sujeto con la necesidad de inmunosupresión.

RESUMEN

Se describe un concentrado para dilución, que comprende un agonista del receptor S1P o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, propilenglicol y opcionalmente glicerina. Esta formulación está adaptada para pacientes que tienen una condición de dificultad para tragar.

10

15

20

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2006/030836

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. A61K9/08 A61K31/00

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, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2004/058894 A1 (DOHERTY GEORGE A [US] ET AL) 25 March 2004 (2004-03-25) page 26, paragraphs 95,100; claim 14	1,3,6-10
X	WO 2005/032465 A2 (MERCK & CO INC [US]; DOHERTY GEORGE A [US]; HALE JEFFREY J [US]; LEGIE) 14 April 2005 (2005-04-14) page 19, lines 8-11; claims 16-22	1,3,6-10
A	EP 1 424 078 A (ONO PHARMACEUTICAL CO [JP]) 2 June 2004 (2004-06-02) the whole document	1-10
A	WO 03/097028 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; BAUMRUKER THOMAS [AT]; BR) 27 November 2003 (2003-11-27) the whole document	1-10



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

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 February 2007

Date of mailing of the international search report

14/03/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5516 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

TOULACIS, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/030836

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 10 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/030836

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2004058894	A1	25-03-2004	NONE	
WO 2005032465	A2	14-04-2005	AU 2004277947 A1	14-04-2005
			CA 2539438 A1	14-04-2005
			CN 1859908 A	08-11-2006
			EP 1670463 A2	21-06-2006
EP 1424078	A	02-06-2004	WO 03020313 A1	13-03-2003
			US 2004235794 A1	25-11-2004
WO 03097028	A	27-11-2003	AU 2003240655 A1	02-12-2003
			BR 0311173 A	15-03-2005
			CA 2483594 A1	27-11-2003
			CN 1652757 A	10-08-2005
			EP 1505959 A1	16-02-2005
			JP 2005529921 T	06-10-2005
			MX PA04011384 A	14-02-2005

22

73
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-012824-00000-0000

Fecha: 2008-02-08 16:33:11

Tra: 11 PATENTE IYII

Act: 411 PRESENTACION

Dep: 2020 NUECREACION

Eve: 378 FASE NACIONAL I

Folios: 72



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de 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. ☒

COMPLETA ☒

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial. []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño. []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas. []

COMPLETA []

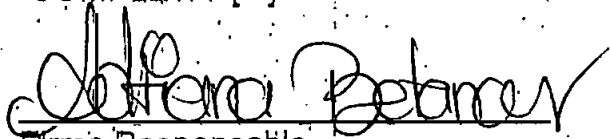
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado. []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado. []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas. []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha

Febrero 08-2008

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10

Conmutador: 3 82 08 40

Fax: 350 52 20

E-mail: info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
NOVARTIS AG

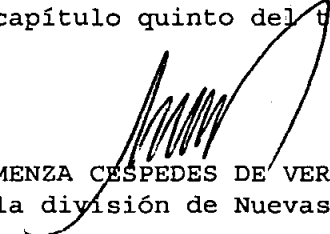
REFERENCIA	Radicación No.	8 12824
	Solicitud internacional	PCT/US2006/030836
	Fecha inicio fase nacional	09/03/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	3949

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

1. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

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

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


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 14 MAR. 2008
adpall