



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2004 016 947 A1** 2004.10.21

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2004 016 947.0**

(22) Anmeldetag: **06.04.2004**

(43) Offenlegungstag: **21.10.2004**

(51) Int Cl.⁷: **A61K 45/00**
A61P 37/02

(30) Unionspriorität:

60461215 08.04.2003 US

(71) Anmelder:

**Novartis AG, Basel, CH; Mitsubishi Pharma Corp.,
Osaka, JP**

(74) Vertreter:

Spott & Weinmiller, 80336 München

(72) Erfinder:

**Oomura, Tomoyuki, Nakatsu, Oita, JP; Pudipeddi,
Madhusudhan, Edision, N.J., US; Ruegger,
Colleen, Morris Plains, N.J., US; Royce, Alan
Edward, Saylorsburg, Pa., US; Sasaki, Masaki,
Nakatsu, Oita, JP; Tamura, Tokuhiro, Fukuoka, JP**

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Feste pharmazeutische Zusammensetzung**

(57) Zusammenfassung: Eine feste pharmazeutische Zusammensetzung, die zur oralen Verabreichung geeignet ist und umfasst:

(a) einen S1P Rezeptoragonisten und

(b) einen Zuckeralkohol.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen, die einen Sphingosin-1-phosphatrezeptoragonisten umfassen. Sphingosin-1-phosphat (hierin später "S1P" genannt) ist ein natürliches Serumlipid. Derzeit gibt es 8 bekannte S1P Rezeptoren, nämlich S1P1 bis S1P8. S1P Rezeptoragonisten haben beschleunigende Lymphozytenzielführungseigenschaften.

[0002] S1P Rezeptoragonisten sind immunmodulierende Verbindungen, die eine Lymphopenie hervorrufen, die aus einer vorzugsweise reversiblen Neuverteilung von Lymphozyten aus dem Kreislauf in sekundäres lymphatisches Gewebe resultiert, was zu einer generalisierten Immunsuppression führt. Native Zellen werden zurückgehalten, CD4 und CD8 T-Zellen und B-Zellen aus dem Blut werden zur Migration in die Lymphknoten (LN) und Peyerschen Plaques (PP) stimuliert und daher wird die Infiltration von Zellen in transplantierte Organe gehemmt.

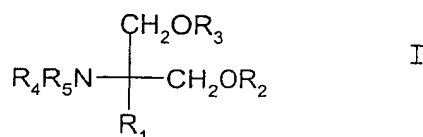
[0003] Die verschiedenen bekannten S1P Rezeptoragonisten zeigen Strukturähnlichkeiten, die zu verwandten Problemen bei der Bereitstellung einer geeigneten Formulierung führen. Insbesondere besteht ein Bedarf für eine einen S1P Rezeptoragonisten enthaltende Formulierung, die gut für eine orale Verabreichung in einer festen Form angepasst ist, beispielsweise als Tablette oder Kapsel.

[0004] Demnach liefert die vorliegende Erfindung eine feste pharmazeutische Zusammensetzung die zur oralen Verabreichung geeignet ist, die einen S1P Rezeptoragonisten und einen Zuckeralkohol umfasst.

[0005] Es wurde überraschenderweise festgestellt, dass feste Zusammensetzungen, die einen Zuckeralkohol umfassen, Formulierungen bereitstellen, die gut zur oralen Verabreichung von S1P Rezeptoragonisten geeignet sind. Diese Zusammensetzungen liefern ein bequemes Mittel für eine systemische Verabreichung von S1P Rezeptoragonisten, leiden nicht an den Nachteilen von flüssigen Formulierungen zur Injektion oder oralen Verwendung und haben gute physikochemische Eigenschaften und Lagereigenschaften. Insbesondere können die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung ein großes Maß an Gleichförmigkeit der Verteilung des S1P Rezeptoragonisten in der Zusammensetzung wie auch eine hohe Stabilität zeigen. Die Zusammensetzungen der Erfindung können auf automatisierten Hochgeschwindigkeitsgeräten hergestellt werden und erfordern so keine Verkapselung per Hand.

[0006] Die S1P Rezeptoragonisten sind typischerweise Sphingosinanaloga, wie 2-substituierte 2-Aminopropan-1,3-diol- oder 2-Aminopropanolderivate. Beispiele für geeignete S1P Rezeptoragonisten sind beispielsweise

– Verbindungen, wie sie in EP 0 627 406 A1 beschrieben sind, beispielsweise eine Verbindung der Formel 1



worin R_1 für eine gerade oder verzweigte $\text{C}_{12}\text{-C}_{22}$ Kohlenstoffkette steht

– die in der Kette eine Bindung oder ein Heteroatom aufweisen, ausgewählt aus einer Doppelbindung, einer Dreifachbindung, O, S, NR_6 , worin R_6 für H, Alkyl, Aralkyl, Acyl oder Alkoxy-carbonyl steht, und Carbonyl, und/oder

– die als Substituent Alkoxy, Alkenyloxy, Alkinyloxy, Aralkyloxy, Acyl, Alkylamino, Alkylthio, Acylamino, Alkoxy-carbonyl, Alkoxy-carbonylamino, Acyloxy, Alkylcarbamoyl, Nitro, Halogen, Amino, Hydroxyimino, Hydroxy oder Carboxy aufweisen, oder

R_1 steht für

– ein Phenylalkyl, worin Alkyl für eine gerade oder verzweigte $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ Kohlenstoffkette steht, oder

– ein Phenylalkyl, worin Alkyl für eine gerade oder verzweigte $\text{C}_1\text{-C}_{30}$ Kohlenstoffkette steht, worin das Phenylalkyl substituiert ist durch

– eine gerade oder verzweigte $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ Kohlenstoffkette, die wahlweise mit Halogen substituiert ist,

– eine gerade oder verzweigte $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ Alkoxykette, die wahlweise mit Halogen substituiert ist,

– ein gerades oder verzweigtes $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ Alkenyloxy,

– Phenylalkoxy, Halogenphenylalkoxy, Phenylalkoxyalkyl, Phenoxyalkoxy oder Phenoxyalkyl,

– Cycloalkylalkyl, das durch $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ Alkyl substituiert ist,

– Heteroarylalkyl, das durch $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ Alkyl substituiert ist,

– heterocyclisches $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ Alkyl oder

– heterocyclisches Alkyl, das mit $\text{C}_2\text{-C}_{20}$ Alkyl substituiert ist,

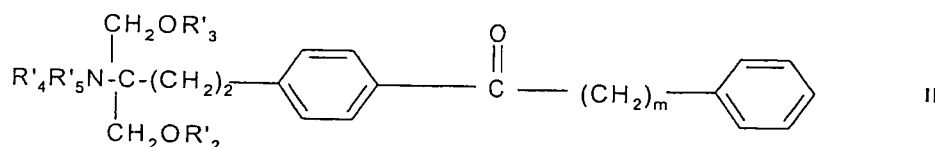
und worin der Alkylrest folgendes aufweist

- in der Kohlenstoffkette eine Bindung oder ein Heteroatom, ausgewählt aus einer Doppelbindung, einer Dreifachbindung, O, S, Sulfinyl, Sulfonyl oder NR_6 , worin R_6 wie oben definiert ist, und
- als Substituent Alkoxy, Alkenyloxy, Alkinyloxy, Aryloxy, Acyl, Alkylamino, Alkylthio, Acylamino, Alkoxy-carbonyl, Alkoxy-carbonylamino, Acyloxy, Alkylcarbonyl, Nitro, Halogen, Amino, Hydroxy oder Carboxy aufweist, und

jedes von R_2 , R_3 , R_4 und R_5 unabhängig für H, C_1 - C_4 Alkyl oder Acyl steht,

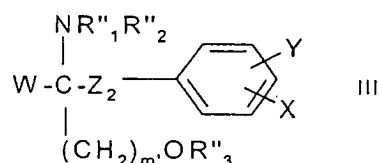
oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon,

- Verbindungen, wie sie in EP 1 002 792 A1 definiert sind, beispielsweise eine Verbindung der Formel II



worin m für 1 bis 9 steht und R'_2 , R'_3 , R'_4 und R'_5 jeweils unabhängig für H, Alkyl oder Acyl stehen oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon,

- Verbindungen, wie sie in EP 0 778 263 A1 beschrieben sind, beispielsweise eine Verbindung der Formel III

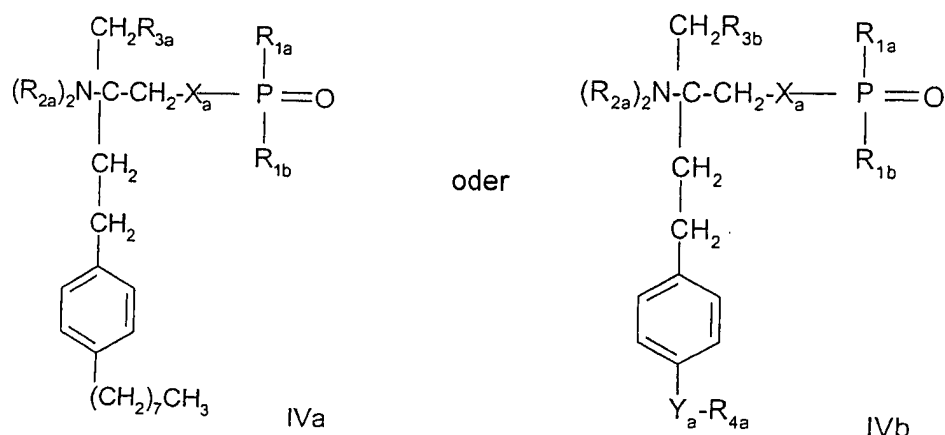


worin W steht für H, C_1 - C_6 Alkyl, C_2 - C_6 Alkenyl oder C_2 - C_6 Alkynyl, unsubstituiertes oder durch OH substituiertes Phenyl, $\text{R}''_4\text{O}(\text{CH}_2)_n$ oder C_1 - C_6 Alkyl, das mit 1 bis 3 Substituenten substituiert ist, ausgewählt aus der Gruppe, die besteht aus Halogen, C_3 - C_8 Cycloalkyl, Phenyl und Phenyl, das durch OH substituiert ist,

X steht für H oder unsubstituiertes oder substituiertes geradkettiges Alkyl mit einer Anzahl p an Kohlenstoffatomen oder unsubstituiertes oder substituiertes geradkettiges Alkoxy mit einer Anzahl (p-1) an Kohlenstoffatomen, beispielsweise substituiert mit 1 bis 3 Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus C_1 - C_6 Alkyl, OH, C_1 - C_6 Alkoxy, Acyloxy, Amino, C_1 - C_6 Alkylamino, Acylamino, Oxo, Halogen- C_1 - C_6 -alkyl, Halogen, unsubstituiertes Phenyl und Phenyl, das mit 1 bis 3 Substituenten substituiert ist, ausgewählt aus der Gruppe, die besteht aus C_1 - C_6 Alkyl, OH, C_1 - C_6 Alkoxy, Acyl, Acyloxy, Amino, C_1 - C_6 Alkylamino, Acylamino, Halogen- C_1 - C_6 -alkyl und Halogen, Y steht für H, C_1 - C_6 Alkyl, OH, C_1 - C_6 Alkoxy, Acyl, Acyloxy, Amino, C_1 - C_6 Alkylamino, Acylamino, Halogen- C_1 - C_6 -alkyl oder Halogen, Z_2 für eine Einfachbindung oder ein geradkettiges Alkyl mit einer Anzahl q an Kohlenstoffatomen steht, p und q jeweils unabhängig für eine ganze Zahl von 1 bis 20 stehen, mit der Maßgabe, dass $6 \leq p+q \leq 23$ gilt, m' für 1, 2 oder 3 steht, n für 2 oder 3 steht, R''_1 , R''_2 , R''_3 und R''_4 jeweils unabhängig für H, C_1 - C_4 Alkyl oder Acyl stehen,

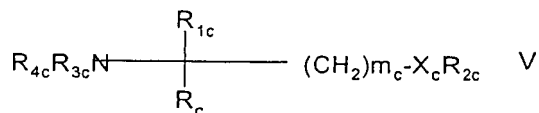
oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon,

- Verbindungen, die in WO 02/18395 A beschrieben sind, beispielsweise eine Verbindung der Formel IVa oder IVb



worin X_a für O, S, NR_{1s} oder eine Gruppe $-(\text{CH}_2)_{n_a}-$ steht, wobei die Gruppe unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 bis 4 Halogenen, n_a für 1 oder 2 steht, R_{1s} für H oder C_1 - C_4 Alkyl steht, wobei Alkyl unsubstituiert oder mit Halogen substituiert ist, R_{1a} für H, OH, C_1 - C_4 Alkyl oder $-\text{O}(\text{C}_1$ - C_4 Alkyl) steht, worin Alkyl unsubstituiert oder mit 1 bis 3 Halogenen substituiert ist, R_{1b} für H, OH oder C_1 - C_4 Alkyl steht, worin Alkyl unsubstituiert oder durch

Halogen substituiert ist, R_{2a} jeweils ausgewählt ist aus H oder C_1 - C_4 Alkyl, wobei Alkyl unsubstituiert oder durch Halogen substituiert ist, R_{3a} steht für H, OH, Halogen oder $-O(C_1-C_4 \text{ Alkyl})$, worin Alkyl unsubstituiert oder substituiert ist durch Halogen, R_{3b} steht für H, OH, Halogen, C_1 - C_4 Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder durch Hydroxy substituiert ist, oder für $O-C_1-C_4$ -Alkyl, worin Alkyl unsubstituiert oder durch Halogen substituiert ist, Y_a für $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-CH(OH)-$, $C(=NOH)$, O oder S steht und R_{4a} für C_4 - C_{14} Alkyl oder C_4 - C_{14} Alkenyl steht, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder Hydrat hiervon,
 – Verbindungen, wie sie in WO 02/076995 A beschrieben sind, beispielsweise eine Verbindung der Formel V



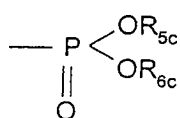
worin

m_c für 1, 2 oder 3 steht,

X_c für O oder eine direkte Bindung steht,

R_{1c} steht für H, C_1 - C_6 Alkyl, das wahlweise mit OH, Acyl, Halogen, C_3 - C_{10} Cycloalkyl, Phenyl oder Hydroxyphenylen substituiert ist, für C_2 - C_6 Alkenyl, C_2 - C_6 Alkinyl oder Phenyl, das wahlweise mit OH substituiert ist,

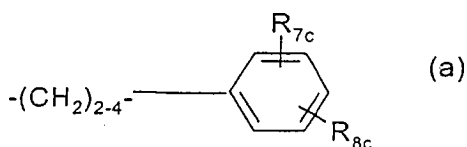
R_{2c} steht für



worin R_{5c} für H oder C_1 - C_4 Alkyl steht, das wahlweise mit 1, 2 oder 3 Halogenatomen substituiert ist und R_{6c} für H oder C_1 - C_4 Alkyl steht, das wahlweise mit Halogen substituiert ist,

R_{3c} und R_{4c} jeweils unabhängig für H, C_1 - C_4 Alkyl, das wahlweise mit Halogen substituiert ist, oder Acyl stehen und

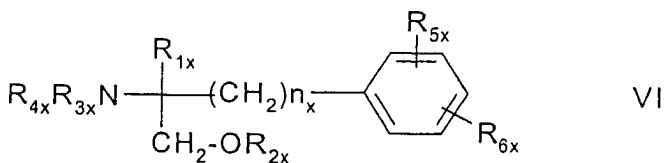
R_c für C_{13} - C_{20} Alkyl steht, das wahlweise in der Kette ein Sauerstoffatom aufweist und das wahlweise durch Nitro, Halogen, Amino, Hydroxy oder Carboxy substituiert ist, oder für einen Rest der Formel (a)



worin R_{7c} für H, C_1 - C_4 Alkyl oder C_1 - C_4 Alkoxy steht und R_{8c} steht für substituiertes C_1 - C_{20} Alkanoyl, Phenyl- C_1 - C_{14} -alkyl, worin das C_1 - C_{14} Alkyl wahlweise durch Halogen oder OH substituiert ist, für Cycloalkyl- C_1 - C_{14} -alkoxy oder Phenyl- C_1 - C_{14} -alkoxy, worin der Cycloalkyl- oder Phenylring wahlweise durch Halogen, C_1 - C_4 Alkyl und/oder C_1 - C_4 Alkoxy substituiert ist, für Phenyl- C_1 - C_{14} -alkoxy- C_1 - C_{14} -alkyl, Phenoxy- C_1 - C_{14} -alkoxy oder Phenoxy- C_1 - C_{14} -alkyl,

R_c für einen Rest der Formel (a) steht, worin R_{8c} für C_1 - C_{14} Alkoxy steht, wenn R_{1c} für C_1 - C_4 Alkyl, C_2 - C_6 Alkenyl oder C_2 - C_6 Alkinyl steht,

oder eine Verbindung der Formel VI



worin

n_x für 2, 3 oder 4 steht,

R_{1x} steht für H, C_1 - C_6 Alkyl, das wahlweise mit OH, Acyl, Halogen, Cycloalkyl, Phenyl oder Hydroxyphenylen substituiert ist, für C_2 - C_6 Alkenyl, C_2 - C_6 Alkinyl oder Phenyl das wahlweise mit OH substituiert ist,

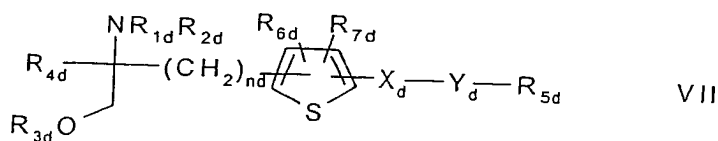
R_{2x} für H, C_1 - C_4 Alkyl oder Acyl steht,

wobei jedes von R_{3x} und R_{4x} unabhängig für H oder C_1 - C_4 Alkyl, das wahlweise mit Halogen substituiert ist, oder Acyl steht,

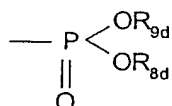
R_{5x} für H, C_1 - C_4 Alkyl oder C_1 - C_4 Alkoxy steht und

R_{6x} steht für C_1 - C_{20} Alkanoyl, das mit Cycloalkyl substituiert ist, für Cycloalkyl- C_1 - C_{14} -alkoxy, worin der Cycloalkylring wahlweise mit Halogen, C_1 - C_4 Alkyl und/oder C_1 - C_4 Alkoxy substituiert ist, für Phenyl- C_1 - C_{14} -alkoxy, worin der Phenylring wahlweise durch Halogen, C_1 - C_4 Alkyl und/oder C_1 - C_4 Alkoxy substituiert ist,

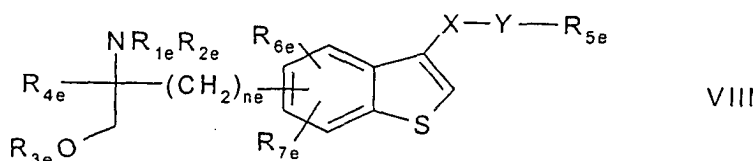
R_{6x} auch für C_4 - C_{14} Alkoxy steht, wenn R_{1x} für C_2 - C_4 Alkyl steht, das mit OH substituiert ist, oder für Pentyloxy oder Hexyloxy, wenn R_{1x} für C_1 - C_4 Alkyl steht, mit der Maßgabe, dass R_{6x} für etwas anderes als Phenylbutylenoxy steht, wenn entweder R_{5x} für H steht oder R_{1x} für Methyl steht, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon,
– Verbindungen, wie sie in WO 02/06268 A1 beschrieben sind, beispielsweise eine Verbindung der Formel VII



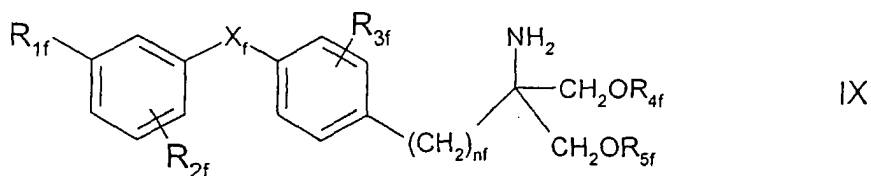
worin jedes von R_{1d} und R_{2d} unabhängig für H oder eine Aminoschutzgruppe steht, R_{3d} für Wasserstoff, eine Hydroxyschutzgruppe oder einen Rest der folgenden Formel steht



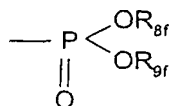
R_{4d} für Niederalkyl steht,
 n_d für eine ganze Zahl von 1 bis 6 steht,
 X_d für Ethylen, Vinylen, Ethinylen, eine Gruppe der Formel $-D-CH_2-$ (worin D für Carbonyl, $-CH(OH)-$, O, S oder N steht), Aryl oder Aryl steht, das mit bis zu 3 Substituenten substituiert ist, die aus einer wie später definierten Gruppe ausgewählt sind,
 Y_d steht für eine Einfachbindung, C_1 - C_{10} Alkylen, C_1 - C_{10} Alkylen, das mit bis zu drei Substituenten substituiert ist, die aus den Gruppen a und b ausgewählt sind, C_1 - C_{10} Alkylen mit O oder S in der Mitte oder am Ende der Kohlenstoffkette oder C_1 - C_{10} Alkylen mit O oder S in der Mitte oder am Ende der Kohlenstoffkette, die mit bis zu 3 Substituenten substituiert ist, die aus den Gruppen a und b ausgewählt sind,
 R_{5d} steht für Wasserstoff, Cycloalkyl, Aryl, einen Heterocyclus, Cycloalkyl, das mit bis zu 3 Substituenten substituiert ist, die aus den Gruppen a und b ausgewählt sind, Aryl, das mit bis zu 3 Substituenten substituiert ist, die aus den Gruppen a und b ausgewählt sind oder einen Heterocyclus, der mit bis zu 3 Substituenten substituiert ist, die aus den Gruppen a und b ausgewählt sind,
 R_{6d} und R_{7d} jeweils unabhängig für H oder einen Substituenten stehen, der aus der Gruppe a ausgewählt ist,
 R_{8d} und R_{9d} jeweils unabhängig für H oder C_1 - C_4 Alkyl stehen, das wahlweise durch Halogen substituiert ist, die <Gruppe a> für Halogen, Niederalkyl, Halogenniederalkyl, Niederalkoxy, Niederalkylthio, Carboxyl, Niederalkoxycarbonyl, Hydroxy, niederaliphatisches Acyl, Amino, Mononiederalkylamino, Diniederalkylamino, niederaliphatisches Acylamino, Cyano oder Nitro, und die <Gruppe b> für Cycloalkyl, Aryl oder einen Heterocyclus steht, die jeweils wahlweise mit bis zu drei Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe a ausgewählt sind, mit der Maßgabe, dass wenn R_{5d} für Wasserstoff steht, Y_d dann für eine Gruppe mit ausschließlich Einzelbindungen und linearem C_1 - C_{10} Alkylen steht, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz oder ein Ester hiervon,
– Verbindungen, wie sie in JP 14316985 (JP 2002316985) beschrieben sind, beispielsweise eine Verbindung der Formel VIII



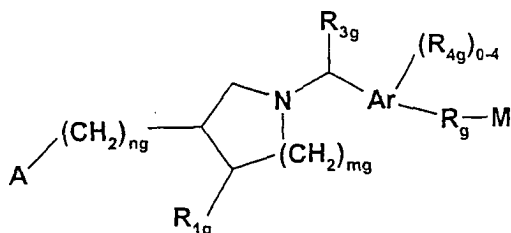
worin R_{1e} , R_{2e} , R_{3e} , R_{4e} , R_{5e} , R_{6e} , R_{7e} , n_e , X_e und Y_e wie in JP 14316985 beschrieben sind, oder ein pharmakologisch annehmbares Salz oder ein Ester hiervon,
– Verbindungen, wie sie in WO 03/29184 A und WO 03/29205 A beschrieben sind, beispielsweise Verbindungen der Formel IX



worin X_f für O oder S steht und R_{1f} , R_{2f} , R_{3f} und n_f wie in WO 03/29184 A und WO 03/29205 A beschrieben sind, wobei R_{4f} und R_{5f} jeweils unabhängig für H oder einen Rest der folgenden Formel stehen



worin R_{8f} und R_{9f} jeweils unabhängig für H oder C_1 - C_4 Alkyl stehen, das wahlweise mit Halogen substituiert ist, beispielsweise 2-Amino-2-[4-(3-benzyloxyphenoxy)-2-chlorphenyl]propyl-1,3-propandiol oder 2-Amino-2-[4-(benzyloxyphenylthio)-2-chlorphenyl]propyl-1,3-propandiol, oder ein pharmakologisches Salz hiervon, – Verbindungen, wie sie in WO 03/062252 A1 beschrieben sind, beispielsweise eine Verbindung der Formel X

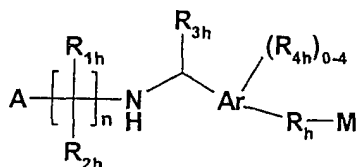


X

worin

Ar für Phenyl oder Naphthyl steht, wobei m_g und n_g jeweils unabhängig für 0 oder 1 stehen, A ausgewählt ist aus COOH , PO_3H_2 , PO_2H , SO_3H , $\text{PO}(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ Alkyl})\text{OH}$ und 1H-Tetrazol-5-yl, wobei R_{1g} und R_{2g} jeweils unabhängig für H, Halogen, OH, COOH oder C_1 - C_4 Alkyl stehen, das wahlweise mit Halogen substituiert ist, R_{3g} für H oder C_1 - C_4 Alkyl steht, das wahlweise durch Halogen oder OH substituiert ist, jedes R_{4g} unabhängig für Halogen oder wahlweise mit Halogen substituiertes C_1 - C_4 Alkyl oder C_1 - C_3 Alkoxy steht und R_g und M eine der jeweils für B und C in WO 03/062252 A1 angegebene Bedeutung aufweisen,

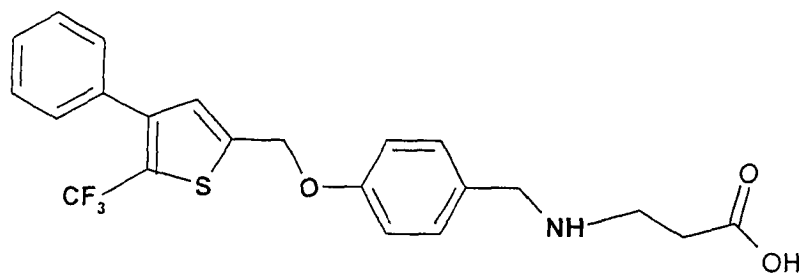
– Verbindungen, wie sie in WO 03/062248 A2 beschrieben sind, beispielsweise eine Verbindung der Formel XI



XI

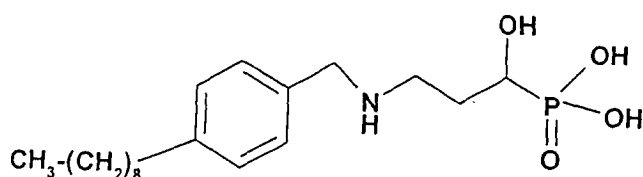
worin Ar für Phenyl oder Naphthyl steht, n für 2, 3 oder 4 steht, A für COOH , 1H-Tetrazol-5-yl, PO_3H_2 , PO_2H_2 , $-\text{SO}_3\text{H}$ oder $\text{PO}(\text{R}_{5h})\text{OH}$ steht, worin R_{5h} ausgewählt ist aus C_1 - C_4 Alkyl, Hydroxy- C_1 - C_4 -alkyl, Phenyl- CO - C_1 - C_3 -alkoxy und $-\text{CH}(\text{OH})$ -Phenyl, worin das Phenyl oder der Phenylrest wahlweise substituiert sind, R_{1h} und R_{2h} jeweils unabhängig für H, Halogen, OH, COOH oder wahlweise mit Halogen substituiertes C_1 - C_6 Alkyl oder Phenyl stehen, R_{3h} für H oder C_1 - C_4 Alkyl steht, das wahlweise mit Halogen und/oder OH substituiert ist, jedes R_{4h} unabhängig für Halogen, OH, COOH , C_1 - C_4 Alkyl, $\text{S}(\text{O})_{0, 1 \text{ oder } 2}$ - C_1 - C_3 Alkyl, C_1 - C_3 Alkoxy, C_3 - C_6 Cycloalkoxy, Aryl oder Aralkoxy steht, worin die Alkylteile wahlweise mit 1 bis 3 Halogenen substituiert sein können und R_g und M jeweils eine der jeweils für B und C in WO 03/062248 A2 angegebenen Bedeutungen aufweisen.

[0007] Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung kann ein S1P Rezeptoragonist zur Verwendung in einer erfindungsgemäßen Kombination auch ein selektiver S1P1 Rezeptor sein, beispielsweise eine Verbindung, die eine Selektivität für den S1P1 Rezeptor gegenüber dem S1P3 Rezeptor von mindestens dem Faktor 20, beispielsweise dem Faktor 100, 500, 1000 oder 2000 aufweist, wie dies durch das Verhältnis der EC_{50} für den S1P1 Rezeptor zur EC_{50} für den S1P3 Rezeptor beträgt, wie dies in einem ^{35}S -GTPyS Bindungstest evaluiert wird, wobei die Verbindung eine EC_{50} für die Bindung an den S1P1 Rezeptor von 100 nM oder weniger aufweist, wie dies durch den ^{35}S -GTPyS Bindungstest evaluiert wird. Repräsentative S1P1 Rezeptoragonisten sind beispielsweise die in WO 03/061567 A aufgeführten Verbindungen, die hiermit eingeführt sind, beispielsweise eine Verbindung der Formel



XII

oder



XIII

[0008] Wenn Patente zitiert werden, ist in jedem Fall der Inhalt, der die Verbindungen betrifft; hiermit in der vorliegenden Erfindung eingeführt.

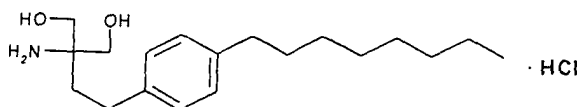
[0009] Acyl kann ein Rest $R_y\text{-CO-}$ sein, worin R_y für $C_1\text{-C}_6$ Alkyl, $C_3\text{-C}_6$ Cycloalkyl, Phenyl oder Phenyl- $C_1\text{-C}_4$ -alkyl steht. Falls nichts anderes angegeben ist, kann Alkyl, Alkoxy, Alkenyl oder Alkynyl gerade oder verzweigt sein.

[0010] Wenn in den Verbindungen der Formel I die als R_1 dargestellte Kohlenstoffkette substituiert ist, ist sie vorzugsweise durch Halogen, Nitro, Amino, Hydroxy oder Carboxy substituiert. Wenn die Kohlenstoffkette durch ein wahlweise substituiertes Phenyl unterbrochen ist, ist die Kohlenstoffkette vorzugsweise unsubstituiert. Wenn der Phenylrest substituiert ist, ist er vorzugsweise durch Halogen, Nitro, Amino, Methoxy, Hydroxy oder Carboxy substituiert.

[0011] Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind die, worin R_1 für $C_{13}\text{-C}_{20}$ Alkyl steht, das wahlweise durch Nitro, Halogen, Amino, Hydroxy oder Carboxy substituiert ist und bevorzugter die, worin R_1 für Phenylalkyl steht, das durch eine $C_6\text{-C}_{14}$ Alkylkette substituiert ist, die wahlweise durch Halogen substituiert ist und der Alkylrest ein $C_1\text{-C}_6$ Alkyl ist, das wahlweise durch Hydroxy substituiert ist. Bevorzugter steht R_1 für Phenyl- $C_1\text{-C}_6$ -alkyl, das am Phenyl durch eine gerade oder verzweigte, vorzugsweise gerade $C_6\text{-C}_{14}$ Alkylkette substituiert ist. Die $C_6\text{-C}_{14}$ Alkylkette kann in ortho, meta oder para, vorzugsweise in para stehen.

[0012] Vorzugsweise steht jedes R_2 bis R_5 für H.

[0013] Eine bevorzugte Verbindung der Formel I ist 2-Amino-2-tetradecyl-1,3-propandiol. Ein besonders bevorzugter S1P Rezeptoragonist der Formel I ist FTY720, das heißt 2-Amino-2-[2-(4-octylphenyl)ethyl]propan-1,3-diol in freier Form oder in pharmazeutisch annehmbarer Salzform (die hierin später als Verbindung A bezeichnet wird), beispielsweise das Hydrochloridsalz, wie dies im folgenden gezeigt ist:



[0014] Eine bevorzugte Verbindung der Formel II ist die, worin R'_2 bis R'_5 jeweils für H steht und m für 4 steht, das heißt 2-Amino-2-{2-[4-(1-oxo-5-phenylpentyl)phenyl]ethyl}propan-1,3-diol in freier Form oder in pharmazeutisch annehmbarer Salzform (die hierin später als Verbindung B bezeichnet wird), beispielsweise das Hydrochlorid.

[0015] Eine bevorzugte Verbindung der Formel III ist eine, worin W für CH₃ steht, R''₁ bis R''₃ jeweils für H stehen, Z₂ für Ethylen steht, X für Heptyloxy steht und Y für H steht, das heißt 2-Amino-4-(4-heptyloxyphenyl)-2-methylbutanol in freier Form oder in pharmazeutisch annehmbarer Salzform (die hierin später als Verbindung C bezeichnet wird) beispielsweise das Hydrochlorid. Das R-Enantiomer ist besonders bevorzugt.

[0016] Eine bevorzugte Verbindung der Formel IVa ist das FTY720-Phosphat (R_{2a} steht für H, R_{3a} steht für OH, X_a steht für O, R_{1a} und R_{1b} stehen für OH). Eine bevorzugte Verbindung der Formel IVb ist das Verbindung C-Phosphat (R_{2a} steht für H, R_{3b} steht für OH, X_a steht für O, R_{1a} und R_{1b} stehen für OH, Y_a steht für O und R_{4a} steht für Heptyl). Eine bevorzugte Verbindung der Formel V ist das Verbindung B-Phosphat.

[0017] Eine bevorzugte Verbindung der Formel V ist Phosphorsäuremono[(R)-2-amino-2-methyl-4-(4-pentyloxyphenyl)butyl]ester.

[0018] Eine bevorzugte Verbindung der Formel VIII ist (2R)-2-Amino-4-[3-(4-cyclohexyloxybutyl)benzo[b]thien-6-yl]-2-methylbutan-1-ol.

[0019] Wenn die Verbindungen der Formeln I bis XIII eines oder mehrere asymmetrische Zentren im Molekül aufweisen, werden die verschiedenen optischen Isomere, wie auch die Razemate, Diastereomere und Gemische hiervon umfasst.

[0020] Beispiele für pharmazeutisch annehmbare Salze der Verbindungen der Formeln I bis XIII umfassen Salze mit anorgArylschen Säuren, wie Hydrochlorid, Hydrobromid und Sulfat, Salze mit orgArylschen Säuren, wie die Salze Acetat, Fumarat, Maleat, Benzoat, Citrat, Malat, Methansulfonat und Benzolsulfonat oder geeigneterweise Salze mit Metallen, wie Natrium, Kalium, Calcium und Aluminium, Salze mit Aminen, wie Triethylamin und Salze mit dibasischen Aminosäuren, wie Lysin. Die Verbindungen und Salze der vorliegenden Erfindung umfassen die Hydrat- und Solvatformen.

[0021] Die Bindung an S1P Rezeptoren kann gemäß den folgenden Tests bestimmt werden.

A. Bindungsaffinität der S1P Rezeptoragonisten an einzelne humane S1P Rezeptoren

Transiente Transfektion von humanen S1P Rezeptoren in HEK293 Zellen

[0022] S1P Rezeptoren und G_i Proteine werden kloniert und gleiche Mengen an 4 cDNAs für den EDG Rezeptor, G_i-α, G_i-β und G_i-γ werden gemischt und zur Transfektion von Monolagen an HEK293 Zellen mittels des Calciumphosphatfällverfahrens verwendet (M. Wigler et al., Cell, 1977, 11, 223 und DS. Im et al., Mol. Pharmacol. 2000, 57, 753). Kurz gesagt wird ein DNA Gemisch, das 25 µg DNA und 0,25 M CaCl₂ enthält, zu HEPES-gepuffertem 2 mM Na₂HPO₄ gegeben. Subkonfluente Monolagen an HEK293 Zellen werden mit 25 mM Chloroquin vergiftet und der DNA Niederschlag wird dann auf die Zellen angewendet. Nach 4 Stunden werden die Monolagen mit phosphatgepufferter Kochsalzlösung gewaschen und erneut mit Medium versetzt (90 % 1:1 Dulbeccos Modified Essential Medium (DMEM): F-12 + 10 % fetales Rinderserum). Die Zellen werden 48 bis 72 Stunden nach der Zugabe der DNA durch Abschaben in HME Puffer (20 mM HEPES, 5 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, pH 7,4), der 10 % Saccharose enthält, auf Eis gewonnen und mittels eines Dounce Homogenisiergeräts zerstört. Nach einer Zentrifugation bei 800 × g wird der Überstand mit HME ohne Saccharose verdünnt und bei 100 000 × g für 1 Stunde zentrifugiert. Das entstehende Pellet wird erneut homogenisiert und eine zweite Stunde bei 100 000 × g zentrifugiert. Dieses rohe Membranpellet wird in HME mit Saccharose resuspendiert, aliquotiert und durch Eintauchen in flüssigem Stickstoff schockgefroren. Die Membranen werden bei 70°C gelagert. Die Proteinkonzentration wird spektrophotometrisch durch einen Bradfordproteintest bestimmt.

GTPγS Bindungstest mittels S1P Rezeptor / HEK293 Membranpräparationen

[0023] Die GTPγS Bindungsexperimente werden ausgeführt, wie dies von DS. Im et al., Mol. Pharmacol. 2000, 57:753 beschrieben ist. Die durch Liganden vermittelte GTPγS Bindung an G-Proteine wird in GTP Bindungspuffer (50 mM HEPES, 100 mM NaCl, 10 mM MgCl₂, pH 7,5) mittels 25 µg einer Membranpräparation aus transient transfizierten HEK293 Zellen gemessen. Der Ligand wird zu Membranen in Gegenwart von 10 µM GDP und 0,1 nM [³⁵S]GTPγS (1200 Ci/mmol) gegeben und bei 30°C für 30 Minuten inkubiert. Gebundenes GTPγS wird mittels des Brandel Erntegeräts (Gaithersburg, MD) von ungebundenem entfernt und mit einem Flüssigscintillationszähler gezählt.

[0024] Die erfindungsgemäße Zusammensetzung enthält vorzugsweise 0,01 bis 20 Gewichtsprozent des S1P Rezeptoragonisten, bevorzugter 0,1 bis 10 Gewichtsprozent, beispielsweise 0,5 bis 5 Gewichtsprozent auf der Grundlage des Gesamtgewichts der Formulierung.

[0025] Der Zuckeralkohol kann als Verdünnungsmittel, Füllstoff oder Streckmittel dienen und kann geeigneterweise Mannit, Maltit, Inosit, Xylit oder Lactit sein, vorzugsweise ein nicht hygroskopischer Zuckeralkohol, beispielsweise Mannit (D-Mannit). Es kann ein einzelner Zuckeralkohol verwendet werden oder ein Gemisch aus zwei oder mehreren Zuckeralkoholen, beispielsweise ein Gemisch aus Mannit und Xylit, beispielsweise in einem Verhältnis von 1:1 bis 4:1.

[0026] In einer besonders bevorzugten Ausführungsform wird der Zuckeralkohol aus einer sprühgetrockneten Zusammensetzung, beispielsweise Mannitzusammensetzung, mit einer hohen spezifischen Oberfläche hergestellt. Die Verwendung dieses Typs an Mannitzusammensetzung kann bei der Förderung der gleichförmigen Verteilung des S1P Rezeptoragonisten über das Mannit in der Zusammensetzung helfen. Eine größere Oberfläche kann durch die Bereitstellung eines Zuckeralkohols, beispielsweise Mannit erreicht werden, wobei die Präparation aus Partikeln mit einer kleineren mittleren Größe und/oder einer rauerer Oberfläche auf jedem Partikel besteht. Die Verwendung eines sprühgetrockneten Zuckeralkohols, beispielsweise Mannit mit beispielsweise einer mittleren Partikelgröße von 300 µm oder weniger, verbessert auch die Verpressbarkeit und Härte der aus der Zusammensetzung gebildeten Tabletten.

[0027] Vorzugsweise beträgt die Einzelpunktoberfläche der Zuckeralkoholpräparation, beispielsweise von Mannit, 1 bis 7 m²/g, beispielsweise 2 bis 6 m²/g oder 3 bis 5 m²/g. Die Mannitpräparation kann geeigneterweise eine mittlere Partikelgröße von 100 bis 300 µm, beispielsweise 150 bis 250 µm und eine Schüttdichte von 0,4 bis 0,6 g/ml, beispielsweise 0,45 bis 0,55 g/ml aufweisen. Ein geeignetes Mannit mit großer Oberfläche ist Par-tek M200, das im Handel von E. Merck erhältlich ist.

[0028] Die Zusammensetzung beträgt vorzugsweise 75 bis 99,99 Gewichtsprozent des Zuckeralkohols, vorzugsweise 85 bis 99,9 Gewichtsprozent, beispielsweise 90 bis 99,5 Gewichtsprozent auf der Grundlage des Gesamtgewichts der Zusammensetzung.

[0029] Die Zusammensetzung umfasst ferner ein Gleitmittel. Geeignete Gleitmittel umfassen Stearinsäure, Magnesiumstearat, Calciumstearat, Zinkstearat, Glycerylpalmitostearat, Natriumstearylumarat, Canolaöl, hydriertes Pflanzenöl, wie hydriertes Rizinusöl (beispielsweise Cutina® oder Lubriwax® 101), Mineralöl, Natriumlaurylsulfat, Magnesiumoxid, kolloidales Siliziumdioxid, Siliconflüssigkeit, Polyethylenglycol, Polyvinylalkohol, Natriumbenzoat, Talkum, Poloxamer oder ein Gemisch aus den oben erwähnten. Vorzugsweise umfasst das Gleitmittel Magnesiumstearat, hydriertes Rizinusöl oder Mineralöl. Kolloidales Siliciumdioxid und Polyethylenglycol sind als Gleitmittel weniger bevorzugt.

[0030] Die Zusammensetzung enthält vorzugsweise 0,01 bis 5 Gewichtsprozent des Gleitmittels, bevorzugter 1 bis 3 Gewichtsprozent, beispielsweise etwa 2 Gewichtsprozent auf der Grundlage des Gesamtgewichts der Zusammensetzung.

[0031] Die Zusammensetzung kann einen oder mehrere weitere Hilfsstoffe umfassen, wie Träger, Bindemittel oder Verdünnungsmittel. Insbesondere kann die Zusammensetzung mikrokristalline Cellulose (beispielsweise Avicel®), Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Stärke (beispielsweise Maisstärke) oder Dicalciumphosphat, vorzugsweise in einer Menge von 0,1 bis 90 Gewichtsprozent, beispielsweise 1 bis 30 Gewichtsprozent auf der Grundlage des Gesamtgewichts der Zusammensetzung umfassen. Wenn ein Bindemittel verwendet wird, beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose oder Hydroxypropylmethylcellulose, wird dies vorzugsweise in einer Menge von 1 bis 8 %, beispielsweise 3 bis 6 Gewichtsprozent auf der Grundlage des Gesamtgewichts der Zusammensetzung eingearbeitet. Die Verwendung eines Bindemittels erhöht die Granulastärke der Formulierung, die insbesondere für feine Granulierungen wichtig ist. Mikrokristalline Cellulose und Methylcellulose sind besonders bevorzugt, wenn eine hohe Tablettenhärte und/oder eine längere Zerfallzeit erforderlich sind. Hydroxypropylcellulose ist bevorzugt, wenn ein schnellerer Zerfall erforderlich ist. Wo dies geeignet ist, kann Xylit auch als zusätzliches Bindemittel zugegeben werden, beispielsweise zusätzlich zu mikrokristalliner Cellulose, beispielsweise in einer Menge bis zu 20 Gewichtsprozent des Zuckeralkohols, beispielsweise Xylit.

[0032] In einer Ausführungsform umfasst die Zusammensetzung ferner einen Stabilisator, vorzugsweise Glycin HCl oder Natriumbicarbonat. Der Stabilisator kann in einer Menge von beispielsweise 0,1 bis 30 %, vorzugsweise 1 bis 20 Gewichtsprozent vorkommen.

[0033] Die Zusammensetzung kann in Form eines Pulvers, von Granula oder Pellets oder einer Einheitsdosierungsform vorliegen, wie beispielsweise als Tablette oder Kapsel. Die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung sind für die Verkapselung in eine oral verabreichbare Kapselhülle, insbesondere eine Hartgelinehülle gut angepasst.

[0034] Alternativ dazu können die Zusammensetzungen zu Tabletten verpresst werden. Die Tabletten können wahlweise beschichtet werden, beispielsweise mit Talkum oder einer Polysaccharid- (beispielsweise Cellulose) oder Hydroxypropylmethylcellulosebeschichtung.

[0035] Wenn die pharmazeutische Kapsel eine Einheitsdosierungsform ist, enthält jede Dosierung geeigneterweise 0,5 bis 10 mg des S1P Rezeptoragonisten.

[0036] Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können gute Stabilitätseigenschaften aufweisen, wie dies durch Standardstabilitätstests gezeigt wird, beispielsweise weisen sie eine Haltbarkeit von bis zu einem, zwei oder drei Jahren oder mehr auf. Die Stabilitätseigenschaften können beispielsweise durch Messen der Zerfallsprodukte durch HPLC Analyse nach einer Lagerung für bestimmte Zeiten bei bestimmten Temperaturen, beispielsweise 20°C, 40°C oder 60°C bestimmt werden.

[0037] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können durch Standardverfahren, beispielsweise durch herkömmliche Misch-, Granulier-, Zuckerbeschichtungs-, Löse- oder Lyophilisierverfahren hergestellt werden. Verfahren, die verwendet werden können, sind in der Technik bekannt, beispielsweise die, welche beschrieben sind in L. Lachman et al., *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3. Ausgabe, 1986, H. Sucker et al., *Pharmazeutische Technologie*, Thieme, 1991, Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, 4. Ausgabe (Springer Verlag, 1971) und Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 13. Ausgabe, (Mack Publ., Co., 1970) oder in späteren Ausgaben.

[0038] In einem Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die umfasst

- (a) Mischung eines S1P Rezeptoragonisten mit einem Zuckeralkohol,
- (b) Mahlung und/oder Granulierung des in (a) erhaltenen Gemisches, und
- (c) Mischung des gemahlten und/oder granulierten Gemisches, das in (b) erhalten wurde, mit einem Gleitmittel.

[0039] Unter Verwendung dieses Verfahrens erhält man eine Präparation mit einem guten Maß an Gleichförmigkeit des Gehalts und der Vermischung (das heißt eine im wesentliche gleichförmige Verteilung des S1P Rezeptoragonisten über die Zusammensetzung), Auflösungszeit und Stabilität.

[0040] Der S1P Rezeptoragonist, beispielsweise 2-Amino-2-[2-(4-octylphenyl)ethyl]propan-1,3-diolhydrochlorid kann wahlweise mikronisiert und/oder beispielsweise mit einem 400 bis 500 µm Sieb vor dem Schritt (a) vorgeseiht werden, um Klumpen zu entfernen. Der Mischungsschritt (a) kann geeigneterweise das Mischen des S1P Rezeptoragonisten und des Zuckeralkohols beispielsweise Mannit in einem geeigneten Mixer oder Mischer umfassen, beispielsweise bei 10 bis 400 Umdrehungen.

[0041] Das Verfahren kann durch Mischen der Komponenten ausgeführt werden. In dieser Ausführungsform kann der Mahlungsschritt (b) geeigneterweise die Passierung des in (a) erhaltenen Gemisches durch ein Sieb umfassen, das vorzugsweise eine Maschenweite von 400 bis 500 µm aufweist. Der Verfahrensschritt (a) kann das Mischen der gesamten Menge des S1P Rezeptoragonisten zuerst mit einer geringen Menge des Zuckeralkohols umfassen, beispielsweise von 5 bis 25 Gewichtsprozent des Gesamtgewichts des Zuckeralkohols, um eine Vormischung zu bilden. Anschließend wird die verbleibende Menge an Zuckeralkohol zur Vormischung gegeben. Der Schritt (a) kann auch den Zugabeschritt einer Bindemittellösung zum Gemisch umfassen, beispielsweise Methylcellulose und/oder Xylit, wie einer wässrigen Lösung hiervon. Alternativ dazu wird das Bindemittel zum trockenen Gemisch gegeben und es wird Wasser in den Granulierungsschritt gegeben.

[0042] Das gemahlene Gemisch, das in (b) erhalten wird, kann wahlweise einmal oder mehrmals vermischt werden, bevor es mit dem Gleitmittel gemischt wird. Das Gleitmittel, beispielsweise Magnesiumstearat, wird vorzugsweise vor dem Mischen mit einem 800 bis 900 µm Sieb vorgeseiht.

[0043] Alternativ dazu wird ein Nassgranulierungsschritt verwendet. In dieser Ausführungsform wird der S1P Rezeptoragonist vorzugsweise zuerst mit dem gewünschten Zuckeralkohol, beispielsweise Mannit, trocken gemischt, und das erhaltene Zuckeralkohol / S1P Rezeptoragonistgemisch wird dann mit einem Bindemittel

trocken vermischt, wie Hydroxypropylcellulose oder Hydroxypropylmethylcellulose. Dann wird Wasser zugegeben und das Gemisch wird granuliert, beispielsweise mittels eines automatisierten Granuliergeräts. Die Granulierung wird dann getrocknet und gemahlen.

[0044] Erforderlichenfalls kann eine zusätzliche Menge an Bindemittel im Schritt (c) zum in (b) erhaltenen Gemisch gegeben werden.

[0045] Das Verfahren kann ferner einen weiteren Schritt der Tablettierung oder Verkapselung des in (c) erhaltenen Gemisches beispielsweise in Hartgelatinekapseln mittels einer automatisierten Verkapselungsvorrichtung umfassen. Die Kapseln können gefärbt oder markiert sein, um ihnen ein individuelles Aussehen zu geben und sie sofort erkennbar zu machen. Die Verwendung von Farbstoffen kann zur Verbesserung des Aussehens wie auch zur Identifizierung der Kapseln dienen. Farbstoffe, die zur Verwendung in der Pharmazie typisch sind, umfassen Carotinoide, Eisenoxide und Chlorophyll. Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen Kapseln mittels eines Codes vermarktet.

[0046] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung sind entweder alleine oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen zur Behandlung und Prävention von Zuständen brauchbar, wie sie beispielsweise beschrieben sind in US 5 604 229 A, WO 97124112 A, WO 01/01978 A, US 6 004 565 A, US 6 274 629 A und JP 14316985 A, deren Inhalt hiermit eingeführt ist.

[0047] Insbesondere sind die pharmazeutischen Zusammensetzungen brauchbar für:

- a) Behandlung und Prävention einer Organ- oder Gewebetransplantatabstossung, beispielsweise zur Behandlung der Empfänger von Transplantaten, wie Herz, Lunge, Herz und Lunge in Kombination, Leber, Niere, Pankreas, Haut oder Hornhaut und der Prävention der Graft-versus-Host Erkrankung, wie sie manchmal nach einer Knochenmarkstransplantation auftritt, insbesondere zur Behandlung der akuten oder chronischen Allo- und Xenotransplantatabstossung oder zur Transplantation von Insulin-bildenden Zellen, wie beispielsweise Pankreasinselnzellen,
- b) Behandlung und Prävention einer Autoimmunerkrankung oder von entzündlichen Zuständen, beispielsweise Multiple Sklerose, Arthritis (beispielsweise rheumatoide Arthritis), entzündliche Darmerkrankung, Hepatitis usw.
- c) Behandlung und Prävention einer viralen Myokarditis und viralen Erkrankungen, die durch eine virale Myokarditis verursacht werden, einschließlich Hepatitis und AIDS.

[0048] Gemäß weiteren Aspekten liefert die Erfindung folgendes:

1. Eine wie oben definierte Zusammensetzung zur Verwendung bei der Behandlung oder Prävention einer Erkrankung oder eines Zustands, wie sie oben definiert sind.
2. Ein Verfahren zur Behandlung eines Patienten, der einer Immunmodulierung bedarf, das die Verabreichung einer wirksamen Menge einer wie oben definierten Zusammensetzung an den Patienten umfasst.
3. Ein Verfahren zur Behandlung oder Prävention einer Erkrankung oder eines Zustands, wie sie oben definiert sind, das die Verabreichung einer wie oben definierten Zusammensetzung an den Patienten umfasst.
4. Verwendung einer wie oben definierten pharmazeutischen Zusammensetzung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prävention oder Behandlung einer Erkrankung oder eines Zustands, wie sie oben definiert sind.

[0049] Die Erfindung wird jetzt mit Bezugnahme auf die folgenden spezifischen Ausführungsformen beschrieben.

Beispiel 1

[0050] Die mikronisierte Verbindung A, beispielsweise 2-Amino-2-[2-(4-octylphenyl)ethyl]propan-1,3-diolhydrochloridsalz (FTY720) wird gesiebt und 116,7 g der gesiebten Verbindung werden mit 9683,3 g Mannit gemischt (Partek M200 von E. Merck). Das Gemisch wird dann in einer Frewitt MGI Vorrichtung (Key International Inc. USA) mittels eines 30 Mesh Siebs gesiebt. Magnesiumstearat wird mittels eines 20 Mesh Siebs gesiebt und 200 g der gesiebten Verbindung werden mit dem FTY720 7 Mannitgemisch unter Bildung einer Produktzusammensetzung gemischt.

[0051] Die Produktzusammensetzung wird dann auf einer Tablettenpresse mittels eines 7 mm Stempels unter Bildung von 120 mg Tabletten verpresst, die jeweils enthalten:

Verbindung A, beispielsweise FTY720*	1,4 mg
Mannit M200	116,2 mg
Magnesiumstearat	2,4 mg
Gesamt	120 mg

* 1mg der Verbindung A in freier Form entspricht 1,12 mg an FTY720.

Beispiel 2

[0052] In einem weiteren Beispiel wird das Verfahren von Beispiel 1 wiederholt, außer dass das Magnesiumstearat durch Cutina® (hydriertes Rizinusöl) ersetzt wird.

Beispiel 3

[0053] Die Verbindung A, beispielsweise FTY720 und Mannit (Parteck M200 von E. Merck) werden jeweils getrennt mit einem 18 Mesh Sieb gesiebt. 1,9 g gesiebtes FTY720 wird mit 40 g gesiebtem Mannit für 120 Umdrehungen in einem Mischer mit 32 Upm gemischt. Das FTY720 / Mannitgemisch wird dann durch ein 35 Mesh Sieb gesiebt.

[0054] Das gesiebte FTY720 / Mannitgemisch wird zusammen mit weiteren 340,1 g Mannit und 12 g Hydroxypropylcellulose in ein Granuliergerät gegeben. Das Gemisch wird für 3 Minuten gemischt. Dann wird Wasser mit einer Geschwindigkeit von 100 ml pro Minute zugegeben und das Gemisch wird für 2 Minuten granuliert. Die Granulierung wird in einem Hordentrockner gegeben und bei 50°C für 150 Minuten getrocknet.

[0055] Das Gemisch wird dann in einer Frewitt MGI Vorrichtung mittels eines 35 Mesh Siebs gemahlen. Magnesiumstearat wird gesiebt und 6 g der gesiebten Verbindung werden für 90 Umdrehungen bei 32 Upm mit dem FTY 720 / Mannitgemisch unter Bildung einer Produktzusammensetzung gemischt, die eine im wesentlichen gleichförmige Verteilung des S1P Rezeptoragonisten mit dem Mannit in der Mischung zeigt.

[0056] Die Produktzusammensetzung wird dann in Hartgelatineschalen der Größe 3 auf einer Hoflinger & Karg 400 Verkapselungsvorrichtung gefüllt. 120 mg der Produktzusammensetzung werden in jede Kapsel gegeben. Daher enthält jede Kapsel:

FTY720*	0,56 mg
Mannit M200	114,04 mg
Hydroxypropylcellulose	3,6 mg
Magnesiumstearat	1,8 mg
Gesamt	120 mg

Beispiel 4

[0057] In einem weiteren Beispiel wird das Verfahren von Beispiel 3 wiederholt, außer dass das Magnesiumstearat durch Cutina® (hydriertes Rizinusöl) ersetzt wird.

Beispiel 5

[0058] In einem weiteren Beispiel wird das Verfahren von Beispiel 3 wiederholt, außer dass die Hydroxypropylcellulose durch Hydroxypropylmethylcellulose ersetzt wird.

Beispiel 6a

[0059] Mikronisierte Verbindung A, beispielsweise FTY720, wird mittels eines 400 µm (40 Mesh) Siebs gesiebt. 58,35 g der gesiebten Verbindung werden mit 4841,65 g Mannit (Partek M200 von E. Merck) in einem 25 Liter fassenden Bohle Zweistoffmischer für 240 Mischumdrehungen gemischt. Das Gemisch wird dann in einer Frewitt MGI Vorrichtung mittels eines 400 µm Siebs gemahlen und dann wird das gemahlene Gemisch erneut gemischt. Das Magnesiumstearat wird gesiebt und 100 g der gesiebten Verbindung werden mit dem

FTY720 / Mannitgemisch unter Bildung einer Produktzusammensetzung vermischt, die eine im wesentlichen gleichförmige Verteilung des S1P Rezeptoragonisten mit dem Mannit in der Mischung zeigt.

[0060] Die Produktzusammensetzung wird dann in Hartgelatinekapseln der Größe 3 auf einer Hoflinger & Karg 400 Verkapselungsvorrichtung gefüllt. 120 mg der Produktzusammensetzung werden in jede Kapsel gegeben. Daher enthält jede Kapsel:

FTY720*	1,4 mg
Mannit M200	116,2 mg
Magnesiumstearat	2,4 mg
Gesamt	120 mg

Beispiel 6b

[0061] In einer alternativen Ausführungsform werden Kapseln mittels der wie in Beispiel 6a beschriebenen Komponenten und Mengen hergestellt, aber das FTY720 wird zuerst mit 14 mg Mannit gemischt (vor dem Sieben). Dieses Gemisch wird dann wie oben beschrieben gesiebt. Das gesiebte Gemisch wird dann mit dem verbleibenden Mannit vermischt und das Magnesiumstearat wird zugegeben, wonach ein zusätzliches Mischen und Füllen in die Kapseln erfolgt.

Beispiele 7 und 8

[0062] In weiteren Beispielen werden die Kapseln wie in Beispiel 6 beschrieben hergestellt, außer dass jede Kapsel die folgenden Komponenten in den folgenden Mengen enthält:

	Beispiel 7	Beispiel 8
FTY720*	2,8 mg	5,6 mg
Mannit M200	114,8 mg	112 mg
Magnesiumstearat	2,4 mg	2,4 mg
Gesamt	120 mg	120 mg

Beispiel 9 bis 11

[0063] In weiteren Beispielen werden die Kapseln wie in den Beispielen 6 bis 8 beschrieben hergestellt, außer dass das Magnesiumstearat jeweils durch Cutina® (hydriertes Rizinusöl) ersetzt wird.

Beispiel 12 bis 22

[0064] In weiteren Beispielen werden Kapseln oder Tabletten wie in den Beispielen 1 bis 11 beschrieben hergestellt, außer dass FTY720 jeweils durch 2-Amino-2-{2-[4-(1-oxo-5-phenylpentyl)phenyl]ethyl}propan-1,3-diolhydrochlorid ersetzt wird.

Beispiele 23 und 24

[0065] Kapseln, die die folgenden Inhaltsstoffe enthalten, werden durch Wiegen jeder Komponente und Mischen in einem Mörser und eine anschließende Füllung in Kapseln hergestellt:

	Beispiel 23	Beispiel 24
FTY720	5 mg	1 mg
D-Mannit	83,7 mg	117 mg
Maisstärke	24 mg	-
Avicel® PH101	12 mg	-
Hydroxypropylcellulose	0,3 mg	7 mg
Talkum	3 mg	3 mg
Lubri wax® 101	2 mg	2 mg
Gesamt	130 mg	130 mg

Beispiele 25 bis 27

[0066] Pharmazeutische Zusammensetzungen, die die folgenden Inhaltsstoffe enthalten, werden hergestellt:

	Beispiel 25	Beispiel 26	Beispiel 27
FTY720	5 g	10 g	100 g
D-Mannit	991 g	986 g	897 g
Methylcellulose SM-25	4 g	4 g	3 g
Gesamt	1000 g	1000 g	1000 g

[0067] Das FTY720 und ein Teil des D-Mannits, der dem zweifachen Gewicht des FTY720 entspricht, werden in einem Microspeed Mixer MS-5 Typ (Palmer, USA) für 2 Minuten bei 1200 Upm gemischt. Das verbleibende D-Mannit wird zum Gemisch gegeben und für weitere 2 Minuten gemischt. 80 oder 60 Milliliter an 5 % Methylcellulose SM-25 Lösung werden aus einem Fülltrichter bereitgestellt und unter denselben Bedingungen granuliert. Das Gemisch wird durch ein Sieb mit 0,4 mm Öffnungen mittels eines Extruders vom RG-5 Typ extrudiert. Das extrudierte Material wird bei 65°C durch ein Wirbelschichtgranuliergerät STREA Typ I (Patheon, Canada) getrocknet und dann durch ein 24 Mesh Sieb gesiebt. Feine Partikel, die durch ein 60 Mesh Sieb gehen, werden entfernt. Die erhaltenen feinen Granula werden in Kapseln durch eine Zuma Kapselfüllmaschine gefüllt (100 mg pro Kapsel).

Beispiele 28 bis 31

[0068] Tabletten, die die folgenden Inhaltsstoffe (in mg) enthalten, werden hergestellt:

	Beispiel 28	Beispiel 29	Beispiel 30	Beispiel 31
FTY720	1	1	1	1
D-Mannit	62,3	62,3	62,0	62,0
Xylit*	26,7 (5,4)	26,7 (5,4)	26,6	26,6
Methylcellulose	-	-	0,4	0,4
Mikrokristalline Cellulose	24,0	-	24,0	-
Gering substituierte Hydroxypropylcellulose	-	24,0	-	24,0
Hydriertes Öl	6,0	6,0	6,0	6,0
Gesamt	120,0	120,0	120,0	120,0

* Die Menge an Xylit, die in Klammern angegeben ist, wird als Bindemittel verwendet

[0069] FTY720, D-Mannit und Xylit werden in ein Wirbelschichtgranuliergerät (Modell MP-01, Powrex) gegeben, für 5 Minuten gemischt und unter Besprühen mit der Bindemittellösung granuliert, wonach eine Trocknung erfolgt, bis die Temperatur 40°C erreicht. Die Granulierungsbedingungen sind im folgenden gezeigt. Getrocknetes Pulver wird durch ein 24 Mesh Sieb gegeben, zur angegebenen Menge an Füllstoff und Gleitmittel gegeben und in einen Mischer (Tubular Mixer, WAB) für drei Minuten gegeben, um das Pulver zur Verpressung fertigzustellen.

[0070] Das entstehende Pulver wird durch eine Tablettiermaschine (Cleanpress correct 12 HUK, Kikushui Seisakusho) mit einem Stempel von 7 mm i.D. × 7,5 mm R mit einer Kompressionskraft von 9800 N verpresst.

[0071] Granulierungsbedingungen:

Gegenstand	Einstellung
Beladungsmenge	1170 g
Volumen der einströmenden Luft	50 m ³ /min
Temperatur der einströmenden Luft	75°C
Flussrate der Sprühlösung	15 ml/min
Sprühluftdruck	15 N/cm ²
Sprühluftvolumen	30 l/min
Volumen der Bindemittellösung	351 ml

Beispiele 32 bis 39

[0072] Tabletten, die die folgenden Inhaltsstoffe enthalten (in mg) werden hergestellt:

	Bsp. 32	Bsp. 33	Bsp. 34	Bsp. 35	Bsp. 36	Bsp. 37	Bsp. 38	Bsp. 39
FTY720	1	1	1	1	1	1	1	1
D-Mannit	116,6	114,2	104,6	114,2	104,6	116,6	115,4	113
Magnesiumstearat	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	-	-	-
Glycin HCl	-	2,4	12	-	-	-	-	-
Natriumbicarbonat	-	-	-	2,4	12	-	-	-
Zinkstearat	-	-	-	-	-	2,4	-	-
Siliconflüssigkeit	-	-	-	-	-	-	3,6	-
Mineralöl	-	-	-	-	-	-	-	6
Gesamt	120,0	120,0	120,0	120,0	120,0	120,0	120,0	120,0

Patentansprüche

1. Feste pharmazeutische Zusammensetzung, die zur oralen Verabreichung geeignet ist und umfasst
 - (a) einen S1P Rezeptoragonisten, und
 - (b) einen Zuckeralkohol.
2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, worin der S1P Rezeptoragonist 2-Amino-2-[2-(4-octylphenyl)ethyl]propan-1,3-diol oder 2-Amino-2-{2-[4-(1-oxo-5-phenylpentyl)phenyl]ethyl}propan-1,3-diol oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon umfasst.
3. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, worin der Zuckeralkohol Mannit umfasst.
4. Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, die ferner ein Gleitmittel enthält.
5. Zusammensetzung nach Anspruch 4, worin das Gleitmittel Magnesiumstearat umfasst.
6. Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, die 0,5 bis 5 Gewichtsprozent des S1P Rezeptoragonisten umfasst.
7. Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, die 90 bis 99,5 Gewichtsprozent des Zuckeralkohols umfasst.
8. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 4 bis 7, die 1,5 bis 2,5 Gewichtsprozent des Gleitmittels umfasst.
9. Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche in Form einer Tablette.
10. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 in Form einer Kapsel.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen