

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 643 161**

51 Int. Cl.:

C07C 215/28 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.11.2009 PCT/EP2009/064891**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.05.2010 WO10055028**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.11.2009 E 09748350 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.07.2017 EP 2356090**

54 Título: **Formas cristalinas de HCL de fingolimod**

30 Prioridad:

11.11.2008 EP 08168865

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

21.11.2017

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**MUTZ, MICHAEL y
JORDINE, GUIDO**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 643 161 T3

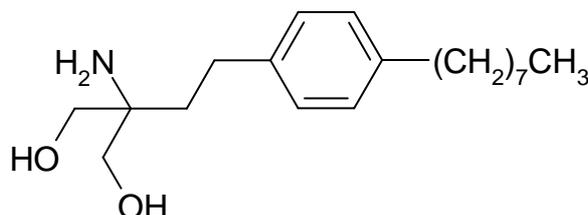
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formas cristalinas de HCL de fingolimod

La presente invención se refiere al hidrato cristalino del compuesto del clorhidrato de FTY720, dicho hidrato para uso en terapia y una composición farmacéutica que comprende dicho hidrato, cada uno como se define en las reivindicaciones que se incorporan aquí por referencia.

En la Patente Europea Número EP-A-0627406, se divulgan los compuestos de 2-amino-2-[2-(4-alquilo de 2 a 20 átomos de carbono-fenil)-etil]-propano-1,3-diol. Basándose en la actividad observada, se ha encontrado que los compuestos son útiles como inmunosupresores. De acuerdo con lo anterior, los compuestos pueden ser útiles en el tratamiento o en la prevención de diferentes condiciones autoinmunes, incluyendo esclerosis múltiple. Un compuesto particular de esta clase es el FTY720 (2-amino-2-[2-(4-octil-fenil)-etil]-propano-1,3-diol; fingolimod), el cual se puede obtener en la forma de la base libre o de una sal de clorhidrato. La estructura del FTY720 se muestra en seguida:



La presente invención se basa en parte en un descubrimiento de que el clorhidrato de FTY720 exhibe polimorfismo. Como lo ilustran los Ejemplos dados en la presente, el clorhidrato de FTY720 existe en una forma cristalina particular (posteriormente en la presente, la Forma I) a temperatura ambiente. La forma cristalina I experimenta un cambio hasta una forma cristalina alternativa (la Forma II) a una temperatura de transición de aproximadamente 40°C. Más aún, la forma cristalina II experimenta una transición hasta una tercera forma cristalina (la Forma III), a una temperatura de aproximadamente 66°C. A una temperatura de aproximadamente 107°C, el clorhidrato de FTY720 forma una fase con un orden cristalino inferior.

De conformidad con lo anterior, la presente divulgación proporciona formas cristalinas novedosas del clorhidrato de FTY720, incluyendo solvatos, en especial hidratos, del mismo, y como realización de la invención especialmente la forma hidratada de la misma mencionada en las reivindicaciones.

La forma cristalina I del clorhidrato de FTY720 se caracteriza, para propósitos de referencia, por un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos en cuando menos dos, de preferencia cuando menos cuatro, y de una manera muy preferible todos, los siguientes valores 2-theta: 3.6, 7.1, 10.7, 12.5, 15.4 y 20.6 grados 2-theta. Los picos en estos valores 2-theta pueden tener las siguientes intensidades relativas: 3.6 (fuerte), 7.1 (débil), 10.7 (débil), 12.5 (débil), 15.4 (media), y 20.6 (media).

En una realización, esta forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos en cuando menos dos, de preferencia cuando menos cuatro, y de una manera muy preferible todos, los siguientes valores 2-theta: 3.55, 7.12, 10.71, 12.48, 15.42 y 20.59 grados 2-theta. Los picos en estos valores 2-theta pueden tener las siguientes intensidades relativas: 3.55 (fuerte), 7.12 (débil), 10.71 (débil), 12.48 (débil), 15.42 (media), y 20.59 (media). En una realización particular, esta forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción en polvo de rayos X que corresponde sustancialmente a aquél que se muestra en la Figura 1.

La forma cristalina (Forma II) del clorhidrato de FTY720 se caracteriza, para propósitos de referencia, por un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos en cuando menos dos, de preferencia cuando menos cuatro, y de una manera muy preferible todos, los siguientes valores 2-theta: 3.5, 6.9, 10.4, 14.6, 19.2, 20.3 y 20.9 grados 2-theta. Los picos en estos valores 2-theta pueden tener las siguientes intensidades relativas: 3.5 (fuerte), 6.9 (débil), 10.4 (débil), 14.6 (débil), 19.2 (débil), 20.3 (débil), y 20.9 (débil). En una realización, esta forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos en cuando menos dos, de preferencia cuando menos cuatro, y de una manera muy preferible todos, los siguientes valores 2-theta: 3.47, 6.92, 10.38, 14.58, 19.20, 20.34 y 20.86 grados 2-theta. Los picos en estos valores 2-theta pueden tener las siguientes intensidades relativas: 3.47 (fuerte), 6.92 (débil), 10.38 (débil), 14.58 (débil), 19.20 (débil), 20.34 (débil), y 20.86 (débil).

En una realización particular, esta forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción en polvo de rayos X que corresponde sustancialmente a aquél que se muestra en la Figura 2.

La forma cristalina (Forma III) del clorhidrato de FTY720 se caracteriza, para propósitos de referencia, por un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos en cuando menos dos, de preferencia cuando menos cuatro, y de una manera muy preferible todos, los siguientes valores 2-theta: 3.5, 6.9, 10.3, 14.4, 18.9, 20.3, 20.7 y 24.2 grados

2-theta. Los picos en estos valores 2-theta pueden tener las siguientes intensidades relativas: 3.5 (fuerte), 6.9 (débil), 10.3 (débil), 14.4 (débil), 18.9 (débil), 20.3 (débil), 20.7 (débil), y 24.2 (débil).

5 En una realización, esta forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos en cuando menos dos, de preferencia cuando menos cuatro, y de una manera muy preferible todos, los siguientes valores 2-theta. 3.46, 6.88, 10.32, 14.41, 18.94, 20.26, 20.73 y 24.23 grados 2-theta. Los picos en estos valores 2-theta pueden tener las siguientes intensidades relativas: 3.46 (fuerte), 6.88 (débil), 10.32 (débil), 14.41 (débil), 18.94 (débil), 20.26 (débil), 20.73 (débil), y 24.23 (débil). En una realización particular, esta forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción en polvo de rayos X que corresponde sustancialmente a aquél que se muestra en la Figura 3.

10 En adición, la divulgación proporciona un proceso para la producción de la forma cristalina I del clorhidrato de FTY720, el cual comprende enfriar la forma cristalina II o la forma cristalina III del clorhidrato de FTY720 a una temperatura de menos de 40°C. De preferencia, el proceso comprende enfriar hasta una temperatura de 30°C o menos, más preferiblemente de 20°C o menos, más preferiblemente todavía de 10°C o menos, por ejemplo, todavía de 8°C o menos, por ejemplo, de 2°C a 8°C, con el objeto de asegurar la conversión hasta la forma cristalina I.

15 También se ha encontrado que el clorhidrato de FTY720 puede existir sustancialmente en la forma de un hidrato. De acuerdo con la invención, el hidrato se caracteriza por un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene picos a aproximadamente 2.9, 17.2, 30.6, 28.2, 24.4, 8.6 y 25.9 grados 2-theta. Los picos en estos valores 2-theta pueden tener las siguientes intensidades relativas: 2.9 (fuerte), 17.2 (media), 30.6 (débil), 28.2 (débil), 24.4 (débil), 8.6 (débil), y 25.9 (débil). En una realización particular de la invención, se proporciona un hidrato del clorhidrato de
20 FTY720 caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que corresponde sustancialmente a aquél que se muestra en la Figura 4.

A manera de ilustración, y sin limitación, las diferentes formas cristalinas e hidratos del clorhidrato de FTY720 se pueden obtener de acuerdo con los procedimientos dados en los Ejemplos de la presente. En particular, la interconversión entre las diferentes formas polimórficas del clorhidrato de FTY720 se pueden lograr mediante el calentamiento o el enfriamiento del clorhidrato de FTY720 de acuerdo con los procedimientos descritos en los
25 Ejemplos.

De una manera conveniente, las diferentes formas de sal cristalinas divulgadas las de la invención pueden tener una o más propiedades deseables comparándose con la forma de base libre de FTY720. Por ejemplo, Por ejemplo, la forma de hidrato de la invención puede ser más estable y de mejor calidad que la base libre, en particular durante
30 el almacenamiento y la distribución. En adición, las sales pueden tener un alto grado de disociación en agua y, por consiguiente, una solubilidad en agua sustancialmente mejorada. Las sales también pueden ser convenientes porque no muestran absorción o pérdida de agua mensurable.

Las formas cristalinas se pueden caracterizar por los picos mayores de un espectro de difracción en polvo de rayos X, como se ilustra en los Ejemplos de la presente. Las formas cristalinas también pueden diferir con respecto a su
35 estabilidad termodinámica, en sus parámetros físicos, tales como el patrón de absorción en una espectroscopía infrarroja (IR), o las señales de transición de fase en la calorimetría de exploración diferencial (DSC).

En una realización de la invención, las formas de sal de hidrato cristalino de la presente invención están en una forma cristalina sustancialmente pura. El término "sustancialmente pura", como se utiliza en la presente, incluye la referencia a las formas cristalinas de una pureza polimórfica de, o mayor que, el 90 %, más preferiblemente el 95 %, más preferiblemente el 96 %, más preferiblemente el 97 %, más preferiblemente el 98 %, más preferiblemente el 99
40 %, como se determina, por ejemplo, mediante difracción en polvo de rayos X, espectroscopía Raman, o espectroscopía IR.

También se proporcionan formulaciones farmacéuticas que comprenden una sal de hidrato cristalina de la invención. Una formulación farmacéutica de la invención de preferencia contiene del 0.01 al 20 % en peso de la sal, más preferiblemente, del 0.1 al 10 %, por ejemplo, del 0.5 al 5 % en peso, basándose en el peso total de la
45 formulación.

La formulación farmacéutica puede ser una composición farmacéutica sólida en una forma adecuada para su administración oral, por ejemplo, una tableta o cápsula. La composición se puede elaborar de una manera convencional, por ejemplo, mediante la mezcla de una sal de hidrato de la invención con un vehículo o diluyente
50 farmacéuticamente aceptable.

En una realización particular, la formulación es una composición farmacéutica sólida que comprende una sal de hidrato de la invención y un alcohol de azúcar. Las composiciones de este tipo se divulgan en la Publicación Internacional Número WO 2004/089341. Las composiciones sólidas divulgadas en esta publicación son en particular adecuadas para la administración oral de las sales de hidrato de la presente invención. Las
55 composiciones proporcionan un medio de administración sistémica conveniente de los compuestos, no padecen de las desventajas de las formulaciones líquidas para inyección o para uso oral, y tienen buenas propiedades físico-químicas y de almacenamiento. En particular, las composiciones de la presente invención pueden mostrar un alto nivel de uniformidad en la distribución del compuesto a través de toda la composición, así como una alta estabilidad.

Las composiciones, por consiguiente, se pueden elaborar en equipo automatizado de alta velocidad y, por consiguiente, no requieren de encapsulación manual.

5 El alcohol de azúcar puede actuar como un diluyente, vehículo, agente de relleno o agente de volumen, y de una manera adecuada, puede ser manitol, maltitol, inositol, xilitol o lactitol, de preferencia un alcohol de azúcar sustancialmente no higroscópico, por ejemplo, manitol (D-manitol). Se puede utilizar un solo alcohol de azúcar, o una mezcla de dos o más alcoholes de azúcar, por ejemplo, una mezcla de manitol y xilitol, por ejemplo, en una proporción de 1:1 a 4.1.

10 En una realización particularmente preferida, el alcohol de azúcar se prepara a partir de una composición secada por aspersión, por ejemplo, una composición de manitol, que tiene una alta área superficial específica. El uso de este tipo de composición de manitol puede ayudar a promover una distribución uniforme del compuesto a través de todo el manitol en la composición. Se puede lograr un área superficial más alta proporcionando una preparación de alcohol de azúcar, por ejemplo, manitol, consistente en partículas que tengan un tamaño promedio más pequeño y/o una superficie más rugosa sobre cada partícula. También se ha encontrado que el uso de un alcohol de azúcar secado por aspersión, por ejemplo, manitol, por ejemplo, con un tamaño de partícula promedio de 300 micras o
15 menos, mejora la posibilidad de compresión y la dureza de las tabletas formadas a partir de la composición.

20 De preferencia el área superficial de un solo punto de la preparación de alcohol de azúcar, por ejemplo, manitol, es de 1 a 7 m²/gramo, por ejemplo, de 2 a 6 m²/gramo o de 3 a 5 m²/gramo. La preparación de manitol puede tener, de una manera adecuada, un tamaño de partícula promedio de 100 a 300 micras, por ejemplo, de 150 a 250 micras, y una densidad a granel de 0.4 a 0.6 gramos/mililitro, por ejemplo, de 0.45 a 0.55 gramos/mililitro. Un manitol de una alta área superficial adecuado es el Parateck M200, disponible comercialmente en E. Merck.

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

25 La composición de preferencia comprende además un lubricante. Los lubricantes adecuados incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, palmito-estearato de glicerilo, estearil-fumarato de sodio, aceite de canola, aceite vegetal hidrogenado, tal como aceite de ricino hidrogenado (por ejemplo, Cutina® o Lubriwax® 101), aceite mineral, lauril-sulfato de sodio, óxido de magnesio, dióxido de silicio coloidal, fluido de silicona, polietilenglicol, poli-alcohol vinílico, benzoato de sodio, talco, poloxámero, o una mezcla de cualquiera de los anteriores. De preferencia, el lubricante comprende estearato de magnesio, aceite de ricino hidrogenado, o aceite mineral. El dióxido de silicio coloidal y el polietilenglicol son los menos preferidos como el
30 lubricante.

La composición de preferencia contiene del 0.01 al 5 % en peso de un lubricante, más preferiblemente, del 1 al 3 % en peso, por ejemplo, aproximadamente el 2 % en peso, basándose en el peso total de la composición.

35 La composición puede comprender uno o más excipientes adicionales, tales como vehículos, aglutinantes o diluyentes. En particular, la composición puede comprender celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel®), metil-celulosa, hidroxipropil-celulosa, hidroxipropil-metil-celulosa, almidón (por ejemplo, almidón de maíz) o difosfato de calcio, de preferencia en una cantidad del 0.1 al 90 % en peso, por ejemplo, del 1 al 30 % en peso, basándose en el peso total de la composición. Cuando se utiliza un aglutinante, por ejemplo, celulosa microcristalina, metil-celulosa, hidroxipropil-celulosa, hidroxipropil-metil-celulosa, de preferencia se incluye en una cantidad del 1 al 8 %, por ejemplo, del 3 al 6 % en peso, basándose en el peso total de la composición. El uso de un aglutinante aumenta la fuerza del gránulo de la formulación, lo cual es en particular importante para las granulaciones finas. Se prefieren en particular la celulosa microcristalina y la metil-celulosa, en donde se requiere una alta dureza de la tableta y/o un tiempo de desintegración más largo. Se prefiere la hidroxipropil-celulosa, en donde se requiere una desintegración más rápida. Cuando sea apropiado, también se puede agregar xilitol como un aglutinante adicional, por ejemplo, en adición a la celulosa microcristalina, por ejemplo, en una cantidad de hasta el 20 % en peso del alcohol de azúcar,
40 por ejemplo, xilitol.

45 En una realización, la composición comprende además un estabilizante, de preferencia glicina-HCl o bicarbonato de sodio. El estabilizante puede estar presente en una cantidad, por ejemplo, del 0.1 al 30 %, de preferencia del 1 al 20 % en peso.

50 La composición puede estar en la forma de un polvo, gránulo o aglomerados, o en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo, como una tableta o cápsula. Las composiciones de la presente invención se adaptan bien para su encapsulación en una cubierta de cápsula oralmente administrable, en particular una cubierta de gelatina dura.

55 De una manera alternativa, las composiciones se pueden compactar en tabletas. Las tabletas opcionalmente se pueden recubrir, por ejemplo, con talco o con un recubrimiento de polisacárido (por ejemplo, celulosa) o hidroxipropil-metil-celulosa.

Cuando una cápsula farmacéutica está en una forma de dosificación unitaria, cada dosificación unitaria, por ejemplo, puede contener de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 10 miligramos de una sal de hidrato de la

invención.

5 Las composiciones de la invención pueden mostrar buenas características de estabilidad, como se indica mediante los estudios de estabilidad convencionales, por ejemplo, que tiene una estabilidad de vida de anaquel de hasta uno, dos o tres años, e inclusive más tiempo. Las características de estabilidad se pueden determinar, por ejemplo, mediante la medición de los productos de descomposición mediante análisis de HPLC después de un almacenamiento durante tiempos particulares, a temperaturas particulares, por ejemplo, a 20°C, 40°C, o 60°C.

10 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden producir mediante los procesos convencionales, por ejemplo, mediante los procesos convencionales de mezcla, granulación, recubrimiento con azúcar, disolución, o liofilización. Los procedimientos que se pueden emplear son conocidos en la materia, por ejemplo, aquéllos descritos en L. Lachman y colaboradores, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3ª Edición, 1986, H Sucker y colaboradores, *Pharmazeutische Technologie*, Thieme, 1991, *Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis*, 4ª Edición. (Springer Verlag, 1971), y *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 13ª Edición, (Mack Publ., Co., 1970) o las ediciones posteriores.

En una realización, la composición farmacéutica se produce mediante un proceso que comprende:

- 15 (a) mezclar una sal de la invención con un alcohol de azúcar;
- (b) moler y/o granular la mezcla obtenida en (a); y
- (c) mezclar la mezcla molida y/o granulada obtenida en (b) con un lubricante.

20 Mediante el empleo de este proceso, se obtiene una preparación que tiene un buen nivel de contenido y uniformidad de mezcla (es decir, una distribución sustancialmente uniforme de la sal de hidrato a través de toda la composición), tiempo de disolución y estabilidad.

La sal de hidrato opcionalmente se puede micronizar y/o pre-tamizar, por ejemplo, con un tamaño de malla de 400 a 500 micras, antes del paso (a) con el objeto de remover los grumos. El paso de mezcla (a) puede comprender, de una manera adecuada, mezclar la sal y el alcohol de azúcar, por ejemplo, manitol, en cualquier licuadora o mezcladora adecuada, por ejemplo, de 100 a 400 revoluciones.

25 El proceso se puede llevar a cabo mediante la mezcla en seco de los componentes. En esta realización, el paso de molienda (b) puede comprender, de una manera adecuada, pasar la mezcla obtenida en (a) a través de un tamiz, que de preferencia tenga un tamaño de malla de 400 a 500 micras. El paso del proceso (a) puede comprender el paso de mezclar la cantidad total de la sal primeramente con una baja cantidad de alcohol de azúcar, por ejemplo, del 5 al 25 % en peso del peso total del alcohol de azúcar, con el objeto de formar una pre-mezcla.

30 Subsiguientemente, se agrega la cantidad restante del alcohol de azúcar a la pre-mezcla. El paso (a) también puede comprender el paso de agregar una solución aglutinante, por ejemplo, metil-celulosa y/o xilitol, por ejemplo, una solución acuosa, a la mezcla. De una manera alternativa, el aglutinante se agrega a la mezcla seca, y se le agrega agua en el paso de granulación.

35 La mezcla molida obtenida en (b) se puede mezclar opcionalmente una vez más antes de mezclarse con el lubricante. El lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio, de preferencia se tamiza previamente, por ejemplo, con un tamiz de 800 a 900 micras, antes de mezclar.

40 De una manera alternativa, se emplea un proceso de granulación húmeda. En esta realización, la sal de hidrato de preferencia primero se mezcla en seco con el alcohol de azúcar deseado, por ejemplo, manitol, y la mezcla obtenida de alcohol de azúcar/sal se mezcla entonces en seco con un aglutinante, tal como hidroxipropil-celulosa o hidroxipropil-metil-celulosa. Entonces se agrega agua, y la mezcla se granula, por ejemplo, utilizando un granulador automatizado. La granulación entonces se seca y se muele.

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

45 El proceso puede comprender un paso adicional de formación de tabletas o encapsulación de la mezcla obtenida en (c), por ejemplo, en una cápsula de gelatina dura utilizando un dispositivo de encapsulación automatizado. Las cápsulas se pueden colorear o marcar para impartir una apariencia individual, y para hacerlas instantáneamente reconocibles. El uso de tintes puede servir para mejorar la apariencia, así como para identificar las cápsulas. Los tintes adecuados para utilizarse en farmacia típicamente incluyen carotenoides, óxidos de hierro, y clorofila. De preferencia, las cápsulas de la invención se marcan utilizando un código.

50 Las sales de hidrato de la invención pueden ser útiles en:

a) el tratamiento y la prevención de rechazo de trasplante de órganos o tejidos, por ejemplo, para el tratamiento de los receptores de trasplantes de corazón, pulmón, corazón-pulmón combinados, hígado, riñón, páncreas, piel o córnea, y la prevención de la enfermedad del injerto contra el huésped, tal como ocurre algunas veces en seguida del trasplante de médula ósea; en particular en el tratamiento de rechazo agudo o crónico de alo-

y xeno-injerto, o en el trasplante de las células productoras de insulina, por ejemplo, las células de los islotes pancreáticos; y

- b) el tratamiento y la prevención de enfermedad autoinmune o de condiciones inflamatorias, por ejemplo, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes tipo I o II y los trastornos asociados con la misma, vasculitis, anemia perniciosa, síndrome de Sjogren, uveítis, soriasis, oftalmopatía de Graves, alopecia areata y otras, enfermedades alérgicas, por ejemplo, asma alérgico, dermatitis atópica, rinitis/conjuntivitis alérgica, dermatitis alérgica por contacto, enfermedades inflamatorias opcionalmente con reacciones aberrantes subyacentes, por ejemplo, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa, asma intrínseco, lesión inflamatoria del pulmón, lesión inflamatoria del hígado, lesión inflamatoria glomerular, aterosclerosis, osteoartritis, dermatitis por contacto irritante y otras dermatitis eczematosas, dermatitis seborreica, manifestaciones cutáneas de trastornos inmunológicamente mediados, enfermedad inflamatoria de los ojos, queratoconjuntivitis, miocarditis o hepatitis.

Para los usos anteriores, la dosificación requerida, desde luego, variará dependiendo del modo de administración, de la condición particular que se vaya a tratar, y del efecto deseado. En general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios en dosificaciones diarias de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 100 miligramos/kilogramo de peso corporal. Una dosificación diaria indicada en el mamífero superior, por ejemplo, en los seres humanos, está en el intervalo de aproximadamente 0.5 miligramos a 2000 miligramos, convenientemente administrados, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día o en una forma retardada.

Las sales se pueden administrar por cualquier vía apropiada, por ejemplo, oralmente, por ejemplo, en la forma de una tableta o cápsula, tópicamente o parenteralmente, por ejemplo, intravenosamente. Las composiciones farmacéuticas que comprenden una sal de la invención en asociación con cuando menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, se pueden elaborar de una manera convencional, mezclando con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Las formas de dosificación unitaria para su administración oral contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0.1 miligramos a aproximadamente 500 miligramos de sustancia activa.

Las sales se pueden administrar como el único ingrediente activo, o junto con otros fármacos en regímenes inmunomoduladores, u otros agentes anti-inflamatorios, por ejemplo, para el tratamiento o la prevención de rechazo agudo o crónico de aloinjerto, o de los trastornos inflamatorios o autoinmunes. Por ejemplo, se pueden utilizar en combinación con inhibidores de calcineurina, por ejemplo, ciclosporina A, ciclosporina G, FK-506, ABT-281, ASM 981; un inhibidor de mTOR, por ejemplo, rapamicina, 40-O-(2-hidroxi)-etil-rapamicina, CCI779, ABT578 o AP23573 etc.; corticosteroides; ciclofosfamida; azatiopreno; metotrexato; otro agonista de los receptores de S1P, por ejemplo, FTY 720 o un análogo del mismo; leflunomida o análogos de la misma; mizoribina; ácido micofenólico; micofenolato-mofetil; 15-desoxi-espergualina o análogos de la misma; anticuerpos monoclonales inmunosupresores, por ejemplo, los anticuerpos monoclonales para los receptores de leucocitos, por ejemplo, MHC, CD2, CD3, CD4, CD 11a/CD18, CD7, CD25, CD 27, B7, CD40, CD45, CD58, CD 137, ICOS, CD150 (SLAM), OX40, 4-1BB o sus ligandos, por ejemplo, CD154; u otros compuestos inmunomoduladores, por ejemplo, una molécula de enlace recombinante que tenga cuando menos una porción del dominio extracelular de CTLA4 o un mutante de la misma, por ejemplo, cuando menos una porción extracelular de CTLA4 o un mutante de la misma unida a una secuencia de proteína que no es CTLA4, por ejemplo, CTLA4Ig (por ejemplo, designada como ATCC 68629) o un mutante de la misma, por ejemplo, LEA29Y, u otros inhibidores de moléculas de adhesión, por ejemplo, mAbs o inhibidores de bajo peso molecular, incluyendo antagonistas de LFA-1, antagonistas de selectina, y antagonistas de VLA-4.

Cuando se administra una sal en conjunto con otro agente inmunomodulador o anti-inflamatorio, las dosificaciones del agente inmunomodulador o anti-inflamatorio co-administrado, desde luego, variará dependiendo del tipo de co-fármaco empleado, de la condición que se vaya a tratar, etcétera.

La presente divulgación, por consiguiente, proporciona:

1. Para propósitos de referencia, un método para el tratamiento o la prevención de rechazo de trasplante de órganos o tejidos, el cual comprende administrar a un sujeto, una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal cristalina de la invención.
2. Para propósitos de referencia, un método para el tratamiento o la prevención de una enfermedad autoinmune o una condición inflamatoria, el cual comprende administrar a un sujeto, una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal cristalina de la invención.
3. Como realización de la invención, una sal de hidrato cristalina de la invención, para utilizarse como un producto farmacéutico.
4. Como realización de la invención, una composición farmacéutica, la cual comprende una sal de hidrato cristalina de la invención, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
5. Para propósitos de referencia, el uso de una sal cristalina de la invención, para la preparación de un medicamento, por ejemplo, en un método como se da a conocer anteriormente.

6. Como realización de la invención, una combinación farmacéutica, la cual comprende: (a) una sal de hidrato cristalina de la invención, y (b) una segunda sustancia de fármaco, siendo esta segunda sustancia de fármaco adecuada para la prevención o el tratamiento de una condición descrita anteriormente.

5 7. Para propósitos de referencia, un método como se define anteriormente, el cual comprende la co-administración, por ejemplo, de una manera concomitante o en secuencia, de: (a) una sal cristalina de la invención, y (b) una segunda sustancia de fármaco, siendo esta segunda sustancia de fármaco adecuada para la prevención o el tratamiento de una condición descrita anteriormente.

10 Los siguientes ejemplos ilustran la invención. En los Ejemplos 1 a 13, las referencias al compuesto A, FTY720, o a la sal del clorhidrato de FTY720, se deben tomar para incluir la referencia a cualquiera de las diferentes formas de sal cristalina de la presente divulgación y donde se indica especialmente de la presente invención.

Ejemplo de referencia 1

15 El compuesto A micronizado, por ejemplo, la sal de clorhidrato de 2-amino-2-[2-(4-octil-fenil)-etil]-propano-1,3-diol (FTY720) se tamiza, y se mezclan 116.7 gramos del compuesto tamizado con 9683.3 gramos de un agente de celulosa microcristalina. La mezcla entonces se muele en un dispositivo Frewitt MGI (Key International Inc. EUA), utilizando un tamiz de malla 30. El estearato de magnesio se tamiza utilizando un tamiz de malla 30, y se mezclan 200 gramos del compuesto tamizado con la mezcla de FTY720 para producir una composición del producto.

La composición del producto se compacta entonces en una prensa de tabletas, utilizando un troquel de 7 milímetros, para formar tabletas de 120 miligramos, cada una conteniendo:

20	Compuesto A, por ejemplo, FTY720 *	1.4	mg
	Celulosa microcristalina, por ejemplo, Avicel PH 102	116.2	mg
	Estearato de magnesio	2.4	mg
	Total	120	mg

* 1 miligramo del compuesto A en forma libre es equivalente a 1.12 miligramos de FTY720.

Ejemplo de referencia 2

25 En un ejemplo adicional, se repite el proceso del Ejemplo 1, excepto que el estearato de magnesio es reemplazado por Cutina® (aceite de ricino hidrogenado).

Ejemplo de referencia 3

30 El compuesto A, por ejemplo, FTY720, y celulosa microcristalina, por ejemplo, Avicel PH 102, se tamizan cada uno por separado utilizando un tamiz de malla 18. Se mezclan 1.9 gramos de FTY720 tamizado con 40 gramos de agente de celulosa microcristalina tamizada por 120 revoluciones en una mezcladora a 32 revoluciones por minuto. La mezcla de FTY720 se tamiza entonces a través de un tamiz de malla 35.

35 La mezcla de FTY720 tamizada se agrega a un granulador junto con 340.1 gramos adicionales de celulosa microcristalina, por ejemplo, Avicel PH 102, y 12 gramos de hidroxipropil-celulosa. La mezcla se revuelve durante 3 minutos. Entonces se agrega agua a una velocidad de 100 mililitros/minuto, y la mezcla se granula durante 2 minutos. La granulación se transfiere a una secadora de charola, y se seca a 50°C durante 150 minutos.

40 La mezcla se muele entonces en un dispositivo Frewitt MGI utilizando un tamiz de malla 35. Se tamiza el estearato de magnesio, y se mezclan 6 gramos del compuesto tamizado por 90 revoluciones a 32 revoluciones por minuto con la mezcla de FTY720, para producir una composición del producto que muestra una distribución sustancialmente uniforme del agonista del receptor S1P a través de toda la celulosa microcristalina, por ejemplo, Avicel PH 102, en la mezcla.

La composición del producto se rellena entonces en cubiertas de gelatina duras tamaño 3 en un dispositivo de encapsulación H & K 400. Se agregan 120 miligramos de la composición del producto a cada cápsula. Por consiguiente, cada cápsula contiene:

45	FTY720 *	0.56 mg
	Celulosa microcristalina	114.04 mg
	Hidroxipropil-celulosa	3.6 mg
	Estearato de magnesio	1.8 mg
	Total	120 mg

Ejemplo de referencia 4

En un ejemplo adicional, se repite el proceso del Ejemplo 3, excepto que el estearato de magnesio es reemplazado por Cutina® (aceite de ricino hidrogenado).

Ejemplo de referencia 5

- 5 En un ejemplo adicional, se repite el proceso del Ejemplo 3, excepto que la hidroxipropilcelulosa es reemplazada por hidroxipropilmetilcelulosa.

Ejemplo de referencia 6a

- 10 El compuesto A micronizado, por ejemplo, FTY720, se tamiza utilizando un tamiz de 400 micras (malla 40). 58.35 gramos del compuesto tamizado se mezclan con 4841.65 gramos de celulosa microcristalina, por ejemplo, Avicel PH 102, en una mezcladora de bandeja Bohle de 25 litros por 240 revoluciones de mezcla. La mezcla se muele entonces en un dispositivo Frewitt MGI utilizando un tamiz de malla de 425 micras, y la mezcla molida se revuelve una vez más. Se tamiza el estearato de magnesio, y se mezclan 100 gramos del compuesto tamizado con la mezcla de FTY720, para producir una composición del producto que muestra una distribución sustancialmente uniforme del agonista del receptor S1P a través de toda la mezcla.

- 15 La composición del producto se rellena entonces en cubiertas de gelatina duras tamaño 3, en un dispositivo de encapsulación H & K 400. Se agregan 120 miligramos de la composición del producto a cada cápsula. Por consiguiente, cada cápsula contiene:

	FTY720 *	1.4 mg
	Celulosa microcristalina	116.2 mg
20	Estearato de magnesio	2.4 mg
	Total	120 mg

Ejemplo de referencia 6b

- 25 En una realización alternativa, se fabrican cápsulas utilizando los componentes y en las cantidades descritas en el Ejemplo 6a, pero primero se mezcla el FTY720 con 14 miligramos de manitol (antes de tamizar). Esta mezcla se tamiza entonces como se describe anteriormente. La mezcla tamizada se revuelve entonces con el manitol restante, y se agrega el estearato de magnesio, seguido por una mezcla adicional y el llenado en las cápsulas.

Ejemplos de referencia 7 y 8

En los ejemplos adicionales, se preparan cápsulas como se describe en el Ejemplo 6, excepto que cada cápsula contiene cada componente en las siguientes cantidades:

30	Ejemplo 7	Ejemplo 8	
	FTY720 *	2.8 mg	5.6 mg
	Celulosa microcristalina	114.8 mg	112 mg
	Estearato de magnesio	2.4 mg	2.4 mg
	Total	120 mg	120 mg

Ejemplos de referencia 9 a 11

En los ejemplos adicionales, se preparan cápsulas como se describe en los Ejemplos 6 a 8, excepto que el estearato de magnesio es reemplazado en cada caso por Cutina® (aceite de ricino hidrogenado).

Ejemplos de referencia 12 y 13

- 40 Se preparan cápsulas que contienen los siguientes ingredientes, pesando cada componente y mezclando en un mortero, y entonces se rellenan en las cápsulas:

	Ejemplo 12	Ejemplo 13	
	FTY720	5 mg	1 mg
	D-manitol	83.7 mg	117 mg
	Almidón de maíz	24 mg	- - -

	Avicel® PH101	12 mg	---
	Hidroxi-propil-celulosa	0.3 mg	7 mg
	Talco	3 mg	3 mg
	Lubri wax® 101	2 mg	2 mg
5	Total	130 mg	130 mg

Ejemplo 14: Polimorfos e hidratos de FTY720 HCl

Las curvas de calorimetría de exploración diferencial (DSC) se registraron utilizando el PerkinElmer DSC-7 y el sistema Pyris 1.

10 Las curvas de calentamiento de la DSC mostraron tres transiciones características a aproximadamente 40°C, 66°C y 107°C. El primer pico endotérmico a 40°C es seguido por un pequeño pico exotérmico que indica la fundición de la Forma I, seguida por recristalización hasta la Forma II. La segunda transición entre la Forma II y la Forma III es una transición de sólido-sólido. Se observó una tercera transición a 107°C. Arriba de 107°C, el patrón de difracción en polvo de rayos X casi desapareció, y únicamente quedó un solo pico fuerte a 2.9°, sugiriendo la formación de una fase con un orden cristalino inferior arriba de esta temperatura. La termomicroscopía mostró birrefringencia
15 arriba de 107°C, la cual desapareció solamente a aproximadamente 230°C, que está debajo del establecimiento de la descomposición a aproximadamente 260°C.

Entonces se llevó a cabo la difracción en polvo de rayos X (XRPD) a temperatura variable con el objeto de investigar la naturaleza de las diferentes transiciones que se ven en la DSC. La velocidad de calentamiento fue de 10°K/minuto, y el tiempo de la etapa fue de 5 minutos para cada experimento. Los diagramas de difracción en polvo de rayos X se registraron entre 2° y 35° (2-theta) con radiación de Cu K α utilizando un sistema de difracción Scintag X1. La difracción en polvo de rayos X (XRPD) a temperatura variable y con humedad variable se llevó a cabo utilizando el sistema Scintag XDS 2000 equipado con una unidad de control de temperatura y de humedad.
20

De acuerdo con la difracción en polvo de rayos X (XRPD) a temperatura variable, el HCl de FTY720 puede existir en cuando menos cuatro diferentes formas cristalinas. Arriba de 107°C, desaparecieron prácticamente todos los picos de difracción, y únicamente quedó un solo pico fuerte a 2.9°. Estos hallazgos están de acuerdo con los resultados de la calorimetría de exploración diferencial (DSC). Sin embargo, una forma cristalina adicional (la Forma IV) que se vio a 0°C, se observó solamente mediante la difracción en polvo de rayos X (XRPD), y no se mostró en la calorimetría de exploración diferencial (DSC). Debido a que el patrón de difracción en polvo de rayos X de la Forma IV fue muy similar a aquél de la Forma I, y no se observó ningún suceso térmico en la calorimetría de exploración diferencial (DSC), se puede asumir que las propiedades del cristal de la Forma IV son muy similares a la Forma I.
25
30

El diagrama de difracción en polvo de rayos X (XRPD) de la Forma I del clorhidrato de FTY720 se muestra en la Figura 1, con los picos significativos que se dan en seguida:

° grado 2 θ	Espacio-d (Å)	Intensidad relativa
3.55	24.875	Fuerte
7.12	12.394	Débil
10.71	8.255	Débil
12.48	7.090	Débil
15.42	5.742	Media
20.59	4.309	Media

ES 2 643 161 T3

En una realización específica, el diagrama de difracción en polvo de rayos X (XRPD) de la Forma I del clorhidrato de FTY720 es:

° grado 2 θ	Espacio-d	Intensidad relativa (%)
3.55	24.875	100
7.12	12.394	4
10.71	8.255	10
12.48	7.090	7
15.42	5.742	15
20.59	4.309	20

- 5 El diagrama de difracción en polvo de rayos X (XRPD) de la Forma II del clorhidrato de FTY720 se muestra en la Figura 2, con los picos significativos que se dan en seguida:

° grado 2 θ	Espacio-d (Å)	Intensidad relativa
3.47	25.467	Fuerte
6.92	12.756	Débil
10.38	8.513	Débil
14.58	6.070	Débil
19.20	4.617	Débil
20.34	4.362	Débil
20.86	4.254	Débil

En una realización específica, el diagrama de difracción en polvo de rayos X (XRPD) de la Forma II del clorhidrato de FTY720 es:

ES 2 643 161 T3

° grado 2 θ	Espacio-d	Intensidad relativa (%)
3.47	25.467	100
6.92	12.756	5
10.38	8.513	9
14.58	6.070	6
19.20	4.617	9
20.34	4.362	8
20.86	4.254	13

El diagrama de difracción en polvo de rayos X (XRPD) de la Forma III del clorhidrato de FTY720 se muestra en la Figura 3, con los picos significativos que se dan en seguida:

° grado 2 θ	Espacio-d (Å)	Intensidad relativa
3.46	25.467	Fuerte
6.88	12.826	Débil
10.32	8.559	Débil
14.41	6.138	Débil
18.94	4.679	Débil
20.26	4.378	Débil
20.73	4.279	Débil
24.23	3.668	Débil

5

En una realización específica, el diagrama de difracción en polvo de rayos X (XRPD) de la Forma III del clorhidrato de FTY720 es:

ES 2 643 161 T3

° grado 2 θ	Espacio-d	Intensidad relativa (%)
3.46	25.467	100
6.88	12.826	6
10.32	8.559	11
14.41	6.138	6
18.94	4.679	8
20.26	4.378	7
20.73	4.279	14
24.23	3.668	6

Puede haber algún margen de error presente de aproximadamente ± 0.2 grados en cada una de las asignaciones de ángulo 2θ .

5 Las isotermias de absorción/desorción se midieron utilizando el Sistema de Vapor Dinámico (DVS-1). La medición se llevó a cabo a 25°C y 40°C.

10 Una isoterma de desorción de agua registrada a 25°C mostró una humedad relativa (RH) de entre el 90 % y el 60 %, y un contenido de agua casi constante del 5.2 al 5.9 %. Esto sugiere la formación de un hidrato (el contenido teórico de agua de un monohidrato es del 4.98 %). La isoterma de absorción de agua registrada a 40°C mostró una primera absorción de agua significativa ya con el 80 % de humedad relativa (RH), mientras que la isoterma registrada a 25°C mostró la primera absorción con el 90 % de humedad relativa (RH). Las muestras de la Forma I almacenadas durante 1 mes a 60°C y con el 75 % de humedad relativa (RH), y durante 1 mes a 80°C y con el 75 % de humedad relativa (RH), muestran la conversión hasta la forma de hidrato con un contenido de agua del 10.2 al 10.6 %, el cual está cerca del contenido de agua calculado del 9.48 % para dos moles de agua).

15 El diagrama de difracción en polvo de rayos X (XRPD) del hidrato se muestra en la Figura 4, con los picos significativos que se dan en seguida:

° grado 2 θ	Espacio-d (Å)	Intensidad relativa
2.9	30.298	Fuerte
17.2	5.160	Media
30.6	2.921	Débil

ES 2 643 161 T3

° grado 2 θ	Espacio-d (Å)	Intensidad relativa
28.2	3.161	Débil
24.4	3.651	Débil
8.6	10.280	Débil
25.9	3.438	Débil

En una realización específica de la invención, el diagrama de XRPD del hidrato es:

° grado 2 θ	Espacio-d	Intensidad relativa (%)
2.9	30.298	100
17.2	5.160	26
30.6	2.921	6
28.2	3.161	5
24.4	3.651	4
8.6	10.280	4
25.9	3.438	4

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende una sal de clorhidrato cristalino de 2-amino-2-(2-(4-octilfenil)etil)propano-1,3-diol (FTY720) sustancialmente en forma de un hidrato en forma cristalina sustancialmente pura, donde sustancialmente puro incluye referencia a la forma cristalina de, o mayor que 90% de pureza polimórfica, y en donde el hidrato en forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene al menos dos picos seleccionados de picos a 2.9, 17.2, 30.6, 28.2, 24.4, 8.6 y 25.9 grados 2-theta, cada uno con un margen de error de ± 0.2 grados 2-theta.
2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el contenido de agua del hidrato es de 5.2 a 10.6%.
3. La composición de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para uso en terapia.
4. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para uso en el tratamiento o prevención del rechazo de trasplante de órganos o tejidos, enfermedades autoinmunes o condiciones inflamatorias.
5. Un hidrato de la sal de clorhidrato de 2-amino-2-(2-(4-octilfenil)etil)propano-1,3-diol en forma cristalina caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos X que tiene al menos dos picos seleccionados desde picos a 2.9, 17.2, 30.6, 28.2, 24.4, 8.6 y 25.9 grados 2-theta, cada uno con un margen de error de ± 0.2 grados 2-theta.

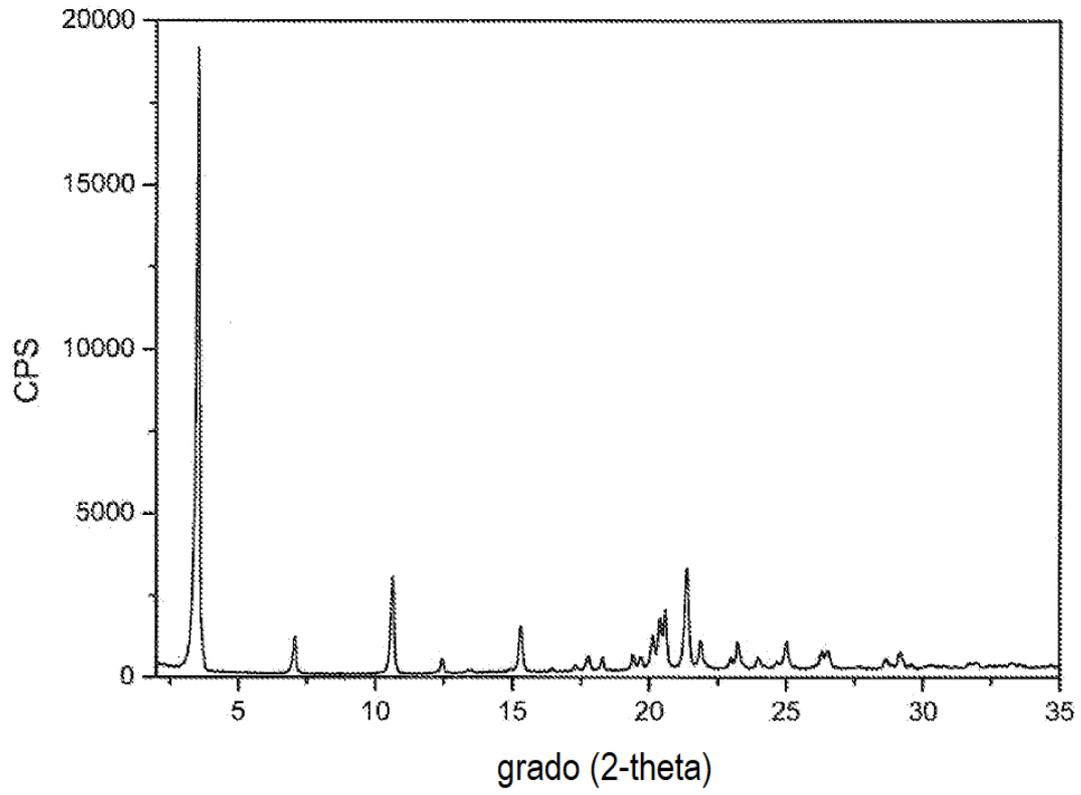


Fig. 1

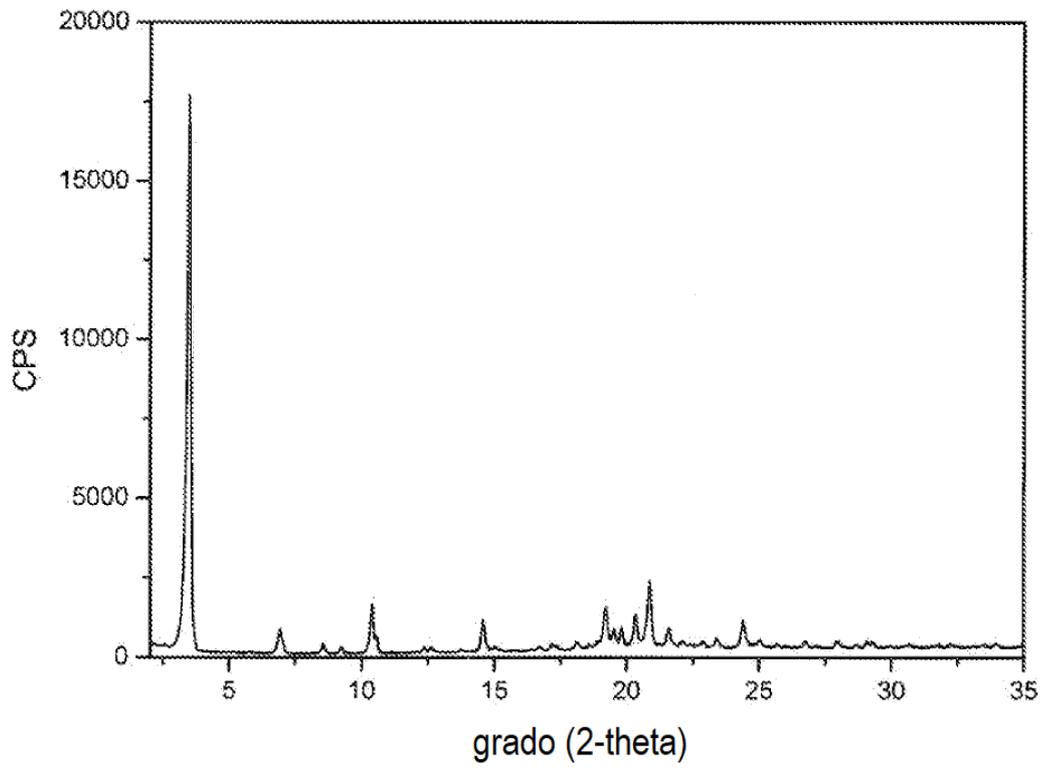


Fig. 2

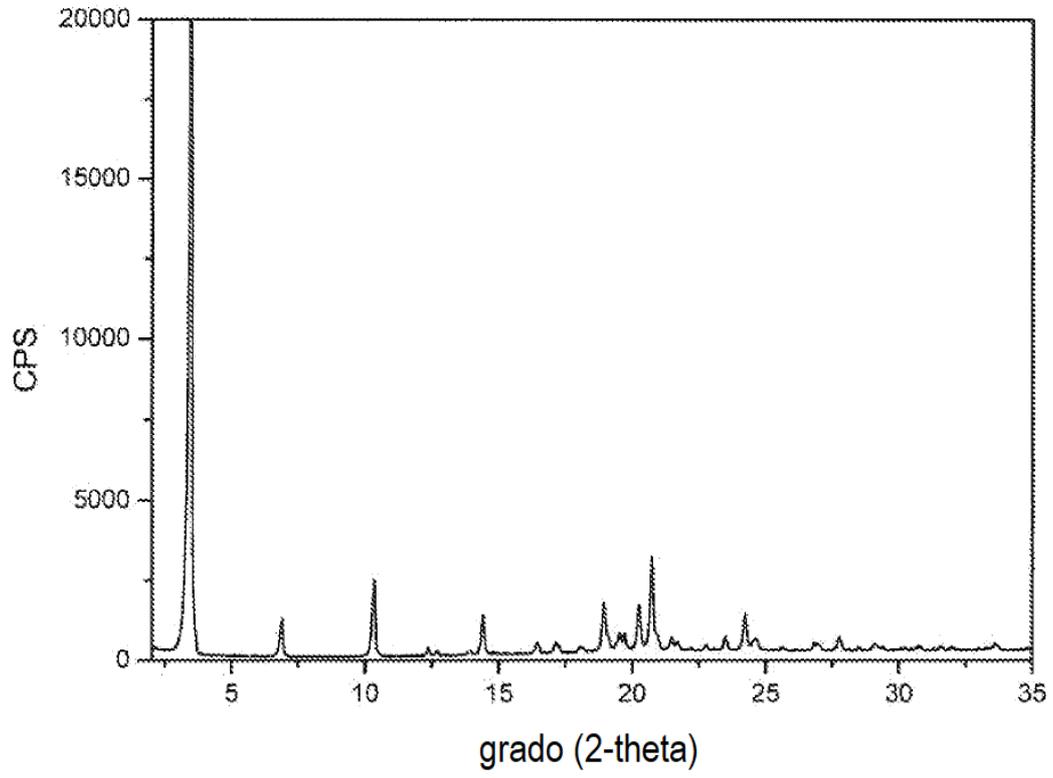


Fig. 3

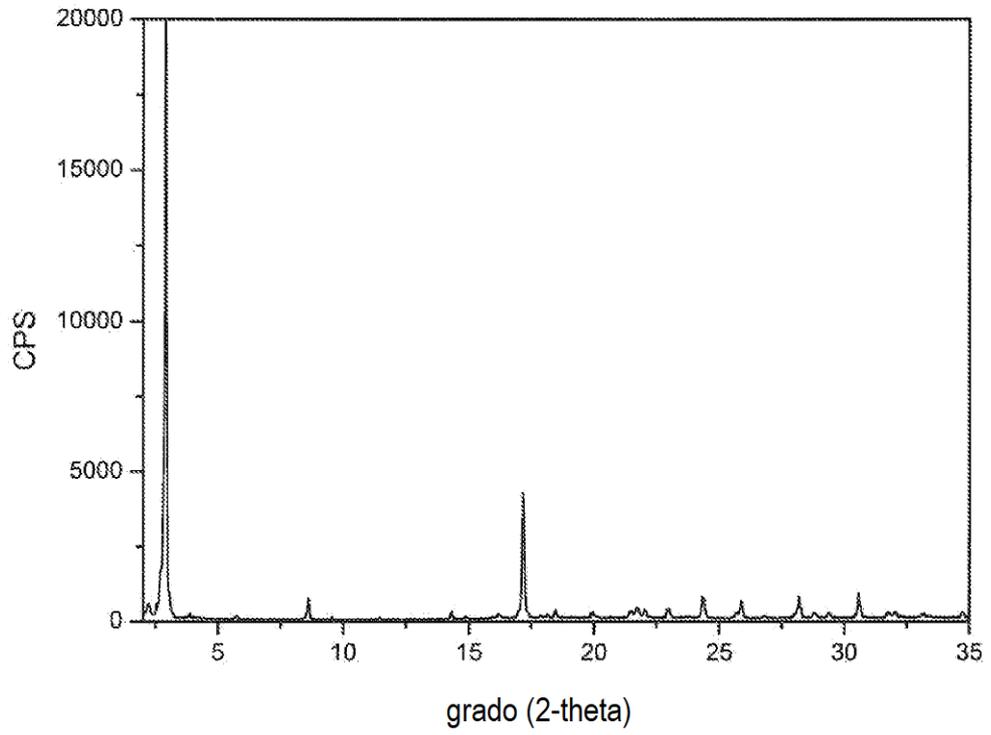


Fig. 4