(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2022 年 12 月 8 日 (08.12.2022)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2022/253077 A1

(51) 国际专利分类号:
C07C 215/28 (2006.01) *A61K 31/137* (2006.01)
C07C 213/08 (2006.01) *A61P 37/06* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/095013

(22) 国际申请日: 2022 年 5 月 25 日 (25.05.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

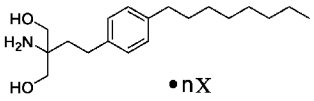
(30) 优先权:
202110601645.0 2021年5月31日 (31.05.2021) CN

(71) 申请人: 上海博志研新药物技术有限公司 (SHANGHAI BOCIMED PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张江高科技园区松涛路647弄1号楼, Shanghai 201210 (CN)。

(72) 发明人: 陈志祥 (CHEN, Zhixiang); 中国上海市浦东新区张江高科技园区松涛路647弄1号楼, Shanghai 201210 (CN)。 朱涛 (ZHU, Tao); 中国上海市浦东新区张江高科技园区松涛路647弄1号楼, Shanghai 201210 (CN)。 刘璐 (LIU, Lu); 中国上海市浦东新区张江高科技园区松涛路647弄1号楼, Shanghai 201210 (CN)。 王婷婷 (WANG, Tingting); 中国上海市浦东新区张江高科技园区松涛路647弄1号楼, Shanghai 201210 (CN)。 应述欢 (YING, Shuhuan); 中国上海市浦东新区张江高科技园区松涛路647弄1号楼, Shanghai 201210 (CN)。

(54) **Title:** PHARMACEUTICAL SALT OF FINGOLIMOD, PREPARATION METHOD THEREFOR, PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING SAME AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 芬戈莫德药用盐、制备方法、含其的药物组合物及应用



(I)

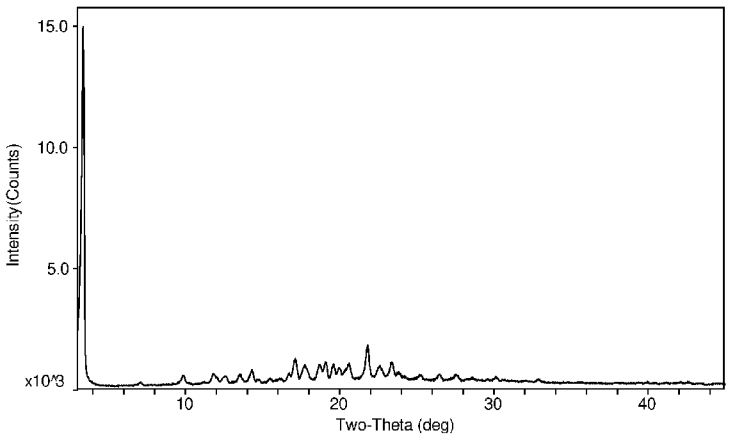


图 1

(57) **Abstract:** Provided are a pharmaceutical salt of fingolimod, a preparation method therefor, a pharmaceutical composition containing same and the use thereof. The pharmaceutical salt of fingolimod is a salt formed from a fingolimod free base and an organic acid having at least six carbon atoms. The pharmaceutical salt of fingolimod has better solubility and stability, and a good market prospect.

(57) 摘要: 提供了芬戈莫德药用盐、制备方法、含其的药物组合物及应用。芬戈莫德药用盐为芬戈莫德游离碱与六个碳以上的有机酸形成的盐。芬戈莫德药用盐溶解度和稳定性均较好，市场化前景良好。

WO 2022/253077 A1

[见续页]

(74) 代理人：北京知元同创知识产权代理事务所（普通合伙）(**BEIJING ORIGINTELLIGENCE IP LAW FIRM**)；中国北京市海淀区上地东路35号院1号楼4层3-509吕少楠, Beijing 100085 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明，要求每一种可提供的国家保护)：AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明，要求每一种可提供的地区保护)：ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布：

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

芬戈莫德药用盐、制备方法、含其的药物组合物及应用

本申请要求享有 2021 年 5 月 31 日向中国国家知识产权局提交的，专利申请号为202110601645.0，发明名称为“芬戈莫德药用盐、制备方法、含其的药物组合物及应用”的在先申请的优先权权益。所述在先申请的全文通过引用的方式结合于本申请中。

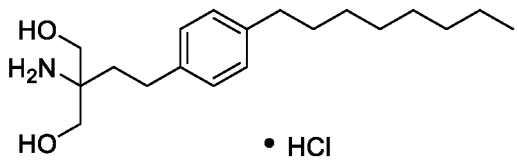
技术领域

本发明涉及芬戈莫德药用盐、制备方法、含其的药物组合物及应用。

背景技术

多发性硬化症(MS)是以中枢神经系统蛋白质炎性脱髓鞘病变为主要特点的自发免疫病，对患者的活动、心智、甚至精神状态均有严重不良影响。当前，MS 全球范围发病率逐年上涨，患者人数超过 250 万人；女性患病率高于男性，患病人群涉及青年和儿童。

芬戈莫德最初是从真菌辛克莱虫草和其近亲冬虫夏草中分离出来的具有较强免疫抑制活性的化合物，是神经鞘氨醇 1-磷酸（S1PR）受体调节剂，经过结构修饰得到盐酸芬戈莫德（结构式如式 II 所示），命名为 FTY 720。



II

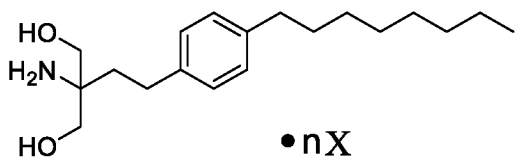
Novartis 研发的盐酸芬戈莫德胶囊是全球首个治疗 MS 的口服制剂（胶囊剂），也是首个治疗儿童 MS 的药物，在降低 MS 患者的复发率方面疗效显著。

本发明人在研究过程中发现，芬戈莫德盐酸盐水溶性高，导致其口服剂型的释放速度过快，需要频繁给药以维持血药浓度，使得患者的用药依从性差。专利文献 WO2010055028A2 提到了多种芬戈莫德盐酸盐的晶型，这些晶型会因温度的变化而发生转晶，故芬戈莫德盐酸盐晶型稳定性差，晶型变化会对溶出速率、生物利用度等方面产生影响，不利于制剂的可加工性和稳定性。

因此，寻找溶解度低且适宜缓释给药、稳定性高、临床效果好、适合于商品化的芬戈莫德药用盐型是目前急需解决的技术问题。

发明内容

本发明提供了一种式 I 所示的芬戈莫德的盐：



I;

其中，X 为六个碳以上的有机酸或含有羟基的酯，n 为 0.5~2.0；

优选地，所述盐为药用盐。

根据本发明的实施方案，所述的六个碳以上的有机酸可以选自 C6～C30 的有机酸，例如为 C6、C7、C8、C9、C10、C11、C12、C13、C14、C15、C16、C17、C18、C19、C20、C21、C22、C23、C24、C25、C26、C27、C28、C29、C30 的有机酸。

根据本发明的实施方案，所述的 X 选自包括但不限于下述物质中的一种或多种：己酸、庚酸、辛酸、壬酸、壬二酸、癸酸、癸二酸、十一烷酸、月桂酸（十二烷酸）、十三烷酸、肉豆蔻酸（十四烷酸）、十五烷酸、软脂酸（即棕榈酸或十六烷酸）、十七烷酸、硬脂酸（十八烷酸）、十九烷酸、二十烷酸（花生酸）、油酸、二十一烷酸、二十二烷酸、二十三烷酸、二十四烷酸、二十五烷酸、二十六烷酸、二十七烷酸、二十八烷酸、二十九烷酸、三十烷酸（蜂花酸）、甘油酸、木质酸、双羟萘酸（即帕莫酸）、1-羟基-2 萘甲酸以及萘酸衍生物（所述萘酸衍生物包括但不限于萘酸酯）。

根据本发明的实施方案，所述 X 选自双羟萘酸、1-羟基-2-萘甲酸、月桂酸、软脂酸、癸二酸、十一烷酸、庚酸中的一种或多种。

根据本发明的实施方案，所述 n 为 0.5、1.0 或 2.0。

根据本发明的实施方案，所述的芬戈莫德的盐可以为芬戈莫德单帕莫酸盐（即 n=1.0，亦称芬戈莫德单双羟萘酸盐）、芬戈莫德半帕莫酸盐（即 n=0.5，亦称芬戈莫德半双羟萘酸盐）、芬戈莫德 1-羟基-2-萘甲酸盐、芬戈莫德月桂酸盐、芬戈莫德软脂酸盐、芬戈莫德癸二酸盐、芬戈莫德十一烷酸盐或芬戈莫德庚酸盐。

根据本发明的实施方案，所述的芬戈莫德的盐可以为单相晶体、无定型或混合晶体的形式。

根据本发明的实施方案，所述的单相晶体是指由大量微观物质单位（原子、离子、分子等）按一定规则有序排列的结构，其包括芬戈莫德的盐的非溶剂合物（例如无水物）以及溶剂合物（例如水合物）的晶型形式。

根据本发明的实施方案，所述的术语“混合晶体”是指同一化合物的不同晶体形式和/或其他固态分子形式，例如包含所述的芬戈莫德的盐的两种或两种以上晶型和/或无定型形式的固体。

根据本发明的实施方案，所述的芬戈莫德的盐包括所述芬戈莫德的盐与溶剂形成的溶剂合物。例如，所述的溶剂合物包括芬戈莫德的盐的水合物和芬戈莫德的盐与有机溶剂形成的溶剂合物。优选地，所述的“芬戈莫德的盐与有机溶剂形成的溶剂合物”中所述

的“有机溶剂”包括但不限于乙醇、丙酮和二甲基亚砜中的一种或多种。

本发明还提供了所述的芬戈莫德的盐的一种制备方法，所述制备方法包括以下步骤：将芬戈莫德游离碱与所述的 X（即六个碳以上的有机酸）进行中和反应，得到所述的芬戈莫德的盐。

根据本发明的实施方案，所述的芬戈莫德的盐的制备方法可以在溶剂中或无溶剂的条件下进行。

本发明还提供了所述的芬戈莫德的盐的另一种制备方法，所述制备方法包括以下步骤：将芬戈莫德游离碱在无机酸中形成溶液，将所述 X（即六个碳以上的有机酸）在无机碱中形成溶液，再将两种溶液混合，得到所述的芬戈莫德的盐。

根据本发明的实施方案，上述两种制备方法中，所述的六个碳以上的有机酸可以为 C6～C30 的有机酸。

根据本发明的实施方案，上述两种制备方法中，所述的 X 选自包括但不限于下述物质中的一种或多种：己酸、庚酸、辛酸、壬酸、壬二酸、癸酸、十一烷酸、月桂酸（十二烷酸）、十三烷酸、肉豆蔻酸（十四烷酸）、十五烷酸、棕榈酸（十六烷酸）、十七烷酸、硬脂酸（十八烷酸）、十九烷酸、二十烷酸（花生酸）、油酸、二十一烷酸、二十二烷酸、二十三烷酸、二十四烷酸、二十五烷酸、二十六烷酸、二十七烷酸、二十八烷酸、二十九烷酸、三十烷酸（蜂花酸）、甘油酸、木质酸、双羟萘酸（帕莫酸）、1-羟基-2 萘甲酸以及萘酸衍生物（所述萘酸衍生物包括但不限于萘酸酯）。

根据本发明的实施方案，所述的双羟萘酸又称帕莫酸（Pamoic acid），CAS No. 130-85-8。

本发明还提供芬戈莫德的盐的晶型，例如为芬戈莫德双羟萘酸盐的晶型、芬戈莫德 1-羟基 2-萘甲酸盐的晶型。

根据本发明的实施方案，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐的晶型为芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 B，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 B 的 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 3.3°±0.2°、17.1°±0.2°、21.8°±0.2° 等处有特征峰。

进一步地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 B 的 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 3.3°±0.2°、17.1°±0.2°、18.7°±0.2°、19.1°±0.2°、21.8°±0.2°、23.4°±0.2° 等处有特征峰。

进一步地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 B 的 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 3.3°±0.2°、17.1±0.2°、17.7°±0.2°、18.7°±0.2°、19.1°±0.2°、20.6°±0.2° 、21.8°±0.2°、23.4°±0.2° 等处有特征峰。

更进一步地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 B 的 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 3.3°±0.2°、7.1°±0.2°、9.8±0.2°、11.2°±0.2°、11.8°±0.2°、12.6°±0.2°、13.5°±0.2°、14.3°±0.2°、14.7°±0.2°、15.5°±0.2°、16.1°±0.2°、16.7°±0.2°、17.1°±0.2°、17.7°±0.2°、18.7°±0.2°、19.1°±0.2°、19.6°±0.2°、20.0°±0.2°、20.6°±0.2°、21.8°±0.2°、22.6°±0.2°、23.4 °±0.2°、23.8 °±0.2°、25.2 °±0.2°、26.5 °±0.2°、27.5 °±0.2°、30.1 °±0.2° 等处有吸收峰。

根据本发明的实施方案，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 B 的 X 射线粉末衍射图基本如图 1 所示。

根据本发明的一种实施方案，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 B 具有如表 1 所示的 X 射线粉末衍射谱图。

根据本发明的实施方案，所述的芬戈莫德双羟萘酸晶型 B 的热重分析图基本如图 2 所示。

根据本发明的实施方案,所述的芬戈莫德双羟萘酸晶型B的核磁图基本如图3所示。

根据本发明的实施方案，所述的芬戈莫德双羟萘酸晶型 B，芬戈莫德与双羟萘酸的摩尔比为 1:0.5。

根据本发明的实施方案，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 B 为水合物。

根据本发明的实施方案，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 B 的制备方法如下：

将双羟萘酸与溶剂 1 混合，得到双羟萘酸溶液；将芬戈莫德盐酸盐与溶剂 2 混合，向其中加入所述双羟萘酸溶液，搅拌反应，得到所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 B；

所述溶剂 1 为碱性溶液，例如为无机碱溶液，优选为氢氧化钾水溶液；

所述溶剂 2 为水、甲醇、乙醇、异丙醇、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、或前述至少两种溶剂的混合物，优选为水。

根据本发明的实施方案，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐的晶型为芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 A。

根据本发明的实施方案，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 A 的 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 3.2°±0.2°、19.3°±0.2°、20.4°±0.2° 等处有特征峰。

进一步地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 A 的 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 3.2°±0.2°、9.6°±0.2°、12.5°±0.2°、18.5°±0.2°、19.3°±0.2°、20.4°±0.2° 等处有特征峰。

进一步地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 A 的 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 3.2°±0.2°、9.6°±0.2°、12.5°±0.2°、18.0°±0.2°、18.5°±0.2°、19.3°±0.2°、20.4°±0.2°、24.3°±0.2° 等处有特征峰。

更进一步地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 A 的 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 3.2°±0.2°、9.2°±0.2°、9.6°±0.2°、10.8°±0.2°、11.6°±0.2°、12.5°±0.2°、13.1°±0.2°、14.8°±0.2°、15.1°±0.2°、16.3°±0.2°、18.0°±0.2°、18.5°±0.2°、19.3°±0.2°、20.4°±0.2°、21.6°±0.2°、22.1°±0.2°、22.6°±0.2°、24.3°±0.2°、25.2°±0.2° 等处有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 A 的 X 射线粉末衍射图基本如图 4 所示。

根据本发明的一种实施方案，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 A 具有如表 2 所示的 X 射线粉末衍射谱图。

根据本发明的实施方案，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 A 的差式扫描量热分析图基本如图 5 所示。在一种实施方式中，所述芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 A 具有两个吸热峰

和 1 个放热峰，例如，所述吸热峰的峰值温度为 128±5℃、180±5℃；例如，所述放热峰的峰值温度为 153±5℃。

根据本发明的实施方案，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 A 的热重分析图基本如图 6 所示。

根据本发明的实施方案，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 A 为无水物或隧道水合物。

根据本发明的实施方案，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 A 的核磁图基本如图 7 所示。

根据本发明的实施方案，所述的芬戈莫德双羟萘酸晶型 A，芬戈莫德与双羟萘酸的摩尔比 1:0.5。

根据本发明的实施方案，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 A 的制备方法如下：

将芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 B 干燥，得到芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 A；

优选地，所述干燥的温度为 25~50℃，例如 30℃、40℃；

优选地，所述干燥为真空干燥。

根据本发明的实施方案，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐的晶型为芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 I。

根据本发明的实施方案，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 I 的 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 3.0°±0.2°、8.9°±0.2°、19.9°±0.2° 等处有特征峰。

更进一步地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 I 的 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 3.0°±0.2°、3.3°±0.2°、5.6±0.2°、5.9°±0.2°、6.9°±0.2°、8.9°±0.2°、9.8°±0.2°、15.0°±0.2°、16.2°±0.2°、18.0°±0.2°、18.8°±0.2°、19.1°±0.2°、19.6°±0.2°、19.9°±0.2°、21.0°±0.2°、21.8°±0.2°、25.2°±0.2° 等处有特征峰。

更进一步地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 I 的 X 射线粉末衍射图基本如图 8 所示。

根据本发明的一种实施方案，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 I 具有如表 3 所示的 X 射线粉末衍射谱图。

根据本发明的实施方案，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 I 的制备方法如下：

将双羟萘酸与溶剂 1 混合，得到双羟萘酸溶液；

将芬戈莫德盐酸盐与溶剂 2 混合，向其中加入所述双羟萘酸溶液，搅拌反应，过滤，干燥，得到所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 I；

所述溶剂 1 为碱性溶液，例如无机碱溶液，优选为氢氧化钾水溶液；

所述溶剂 2 为水、甲醇、乙醇、异丙醇、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、或前述至少两种溶剂的混合物，优选为水。

根据本发明的实施方案，所述干燥的时间为 2~7 天，优选为 2 天。

根据本发明的实施方案，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐的晶型为芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 J。

根据本发明的实施方案，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 J 的 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 3.2°±0.2°、5.3°±0.2°、10.1°±0.2°、10.8°±0.2°、18.1°±0.2°、19.8 °±0.2°、20.6°±0.2°、21.7°±0.2° 等处有特征峰。

更进一步地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 J 的 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 3.2°±0.2°、5.3°±0.2°、6.3±0.2°、9.5°±0.2°、10.1°±0.2°、10.8°±0.2°、13.5°±0.2°、17.0°±0.2°、17.8°±0.2°、18.1°±0.2°、19.8°±0.2°、20.6°±0.2°、21.7°±0.2°、22.0°±0.2°、24.5°±0.2°、25.5°±0.2° 等处有特征峰。

更进一步地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 J 的 X 射线粉末衍射图基本如图 9 所示。

根据本发明的一种实施方案，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 J 具有如表 4 所示的 X 射线粉末衍射谱图。

根据本发明的实施方案，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 J 的制备方法如下：

将芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 I 于室温干燥条件下放置，得到芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 J。

根据本发明的实施方案，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐的晶型为芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 C。

根据本发明的实施方案，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 C 的 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 3.2°±0.2°、6.4°±0.2°、19.8°±0.2° 等处有特征峰。

进一步地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 C 的 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 3.2°±0.2°、6.4°±0.2°、9.6°±0.2°、15.1°±0.2°、19.8°±0.2°、20.4°±0.2° 等处有特征峰。

进一步地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 C 的 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 3.2°±0.2°、6.4°±0.2°、9.6°±0.2°、13.6°±0.2°、15.1°±0.2°、15.6°±0.2° 、19.8°±0.2°、20.4°±0.2° 等处有特征峰。

更进一步地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 C 的 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 3.2°±0.2°、5.4±0.2°、6.4°±0.2°、9.6°±0.2°、12.8°±0.2°、13.6°±0.2°、14.3°±0.2°、15.1°±0.2°、15.6°±0.2°、16.7°±0.2°、17.3°±0.2°、17.7°±0.2°、18.3°±0.2°、18.6°±0.2°、19.0°±0.2°、19.8°±0.2°、20.4°±0.2°、22.7°±0.2°、23.1°±0.2°、23.5°±0.2°、25.9°±0.2°、29.2°±0.2° 等处有特征峰。

更进一步地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 C 的 X 射线粉末衍射图基本如图 10 所示。

根据本发明的一种实施方案，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 C 具有如表 5 所示的 X 射线粉末衍射谱图。

根据本发明的实施方案，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 C 的制备方法如下：

将芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 J 于溶剂 3 中形成混悬液，搅拌析晶，得到所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 C；

所述溶剂 3 为正庚烷和乙酸乙酯的混合溶剂；

优选地，所述搅拌析晶的温度为 50-80℃，例如 60℃；

优选地，所述搅拌析晶的时间为 2-10 天，例如 7 天；

优选地，所述制备方法还包括搅拌析晶后分离，将分离得到的固体物干燥，得到所述芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 C。

根据本发明的实施方案，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐的晶型为芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 D。

根据本发明的实施方案，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 D 的 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 3.3°±0.2°、10.1°±0.2°、20.3°±0.2° 等处有特征峰。

进一步地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 D 的 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 3.3°±0.2°、6.7°±0.2°、10.1°±0.2°、16.9°±0.2°、18.8°±0.2°、20.3°±0.2° 等处有特征峰。

进一步地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 D 的 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 3.3°±0.2°、6.7°±0.2°、7.2°±0.2°、10.1°±0.2°、16.9°±0.2°、18.8°±0.2°、20.3°±0.2°、23.8°±0.2° 等处有特征峰。

更进一步地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 D 的 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 3.3°±0.2°、5.0±0.2°、6.7°±0.2°、7.3°±0.2°、8.9°±0.2°、10.1°±0.2°、10.5°±0.2°、13.1°±0.2°、13.5°±0.2°、13.8°±0.2°、15.5°±0.2°、16.2°±0.2°、16.9°±0.2°、17.4°±0.2°、17.8°±0.2°、18.8°±0.2°、19.5°±0.2°、20.3°±0.2°、22.2°±0.2°、23.8°±0.2°、25.7°±0.2°、27.4°±0.2°、29.1°±0.2° 等处有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 D 的 X 射线粉末衍射图基本如图 11 所示。

根据本发明的一种实施方案，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 D 具有如表 6 所示的 X 射线粉末衍射谱图。

根据本发明的实施方案，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 D 的制备方法如下：

将芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 B 溶解于良溶剂 1 中，挥发析晶，得到所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 D。

所述良溶剂 1 为乙醇与水的混合溶剂；

优选地，所述挥发析晶的温度为室温。

根据本发明的实施方案，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐的晶型为芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 E。

根据本发明的实施方案，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 E 的 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 3.3°±0.2°、17.3°±0.2°、19.0°±0.2° 等处有特征峰。

进一步地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 E 的 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 3.3°±0.2°、9.8°±0.2°、17.3°±0.2°、17.7°±0.2°、19.0°±0.2°、21.8°±0.2° 等处有特征峰。

进一步地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 E 的 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 3.3°±0.2°、9.8°±0.2°、17.3°±0.2°、17.7°±0.2°、19.0°±0.2°、19.3°±0.2°、20.0°±0.2°、21.8°±0.2°

等处有特征峰。

更进一步地，根据本发明的实施方案，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 E 的 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 3.3°±0.2°、7.3°±0.2°、7.5°±0.2°、8.6°±0.2°、8.9°±0.2°、9.1°±0.2°、9.8°±0.2°、10.1°±0.2°、10.5°±0.2°、11.9°±0.2°、13.1°±0.2°、16.4°±0.2°、17.1°±0.2°、17.3°±0.2°、17.7°±0.2°、18.2°±0.2°、19.0°±0.2°、19.3°±0.2°、20.0°±0.2°、21.2°±0.2°、21.8°±0.2°、22.8°±0.2°、23.2 °±0.2°、23.9°±0.2°、24.3°±0.2° 等处有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 E 的 X 射线粉末衍射图基本如图 12 所示。

根据本发明的一种实施方案，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 E 具有如表 7 所示的 X 射线粉末衍射谱图。

根据本发明的实施方案，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 E 的制备方法如下：

将芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 B 溶解于良溶剂 2 中，挥发析晶，得到所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 E。

所述良溶剂 2 为二氧六环；

优选地，所述挥发析晶的温度为 50-80℃，例如 60℃。

根据本发明的实施方案，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐的晶型为芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 F。

根据本发明的实施方案，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 F 的 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 3.7°±0.2°、18.0°±0.2°、21.9°±0.2° 等处有特征峰。

进一步地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 F 的 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 3.7°±0.2°、9.2°±0.2°、16.4°±0.2° 、17.0°±0.2°、18.0°±0.2°、19.7°±0.2°、20.1°±0.2°、21.9°±0.2° 等处有特征峰。

更进一步地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 F 的 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 3.7°±0.2°、8.0±0.2°、9.2°±0.2°、11.3°±0.2°、16.4°±0.2°、17.0°±0.2°、18.0°±0.2°、18.8°±0.2°、19.7°±0.2°、20.1°±0.2°、21.9°±0.2° 等处有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 F 的 X 射线粉末衍射图基本如图 13 所示。

根据本发明的一种实施方案，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 F 具有如表 8 所示的 X 射线粉末衍射谱图。

根据本发明的实施方案，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 F 的制备方法如下：

将芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 B 在溶剂 3 中形成浆液，搅拌析晶，得到所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 F；

所述溶剂 3 为正庚烷、乙酸异丙酯或其混合溶剂。

优选地，所述搅拌析晶的温度为 50-80℃，例如 60℃。

根据本发明的实施方案，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐的晶型为芬戈莫德双羟萘酸盐

晶型 G。

根据本发明的实施方案，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 G 的 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 3.6°±0.2°、7.2°±0.2°、19.9°±0.2° 等处有特征峰。

进一步地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 G 的 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 3.6°±0.2°、7.2°±0.2°、18.1°±0.2°、18.4°±0.2°、19.9°±0.2°、21.8°±0.2° 、22.6°±0.2°、25.1°±0.2° 等处有特征峰。

更进一步地，根据本发明的实施方案，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 G 的 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 3.6°±0.2°、7.2°±0.2°、9.0±0.2°、9.5°±0.2°、10.0°±0.2°、11.2°±0.2°、11.6°±0.2°、11.8°±0.2°、12.1°±0.2°、13.1°±0.2°、13.5°±0.2°、15.1°±0.2°、17.0°±0.2°、18.1°±0.2°、18.4°±0.2°、18.9°±0.2°、19.1°±0.2°、19.9°±0.2°、20.5°±0.2°、20.9°±0.2°、21.8°±0.2°、22.6°±0.2°、23.2°±0.2°、23.9°±0.2°、24.7°±0.2°、25.1°±0.2°、27.6°±0.2°、28.1°±0.2° 等处有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 G 的 X 射线粉末衍射图基本如图 14 所示。

根据本发明的一种实施方案，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 G 具有如表 9 所示的 X 射线粉末衍射谱图。

根据本发明的实施方案，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 G 的制备方法如下：

将芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 B 在溶剂 5 中形成浆液，搅拌析晶，得到所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 G；

所述溶剂 5 为 N,N-二甲基甲酰胺和水的混合溶剂。

根据本发明的实施方案，所述搅拌析晶的温度为 50-80℃，例如 60℃。

根据本发明的实施方案，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐的晶型为芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 H。

根据本发明的实施方案，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 H 的 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 3.3°±0.2°、10.1°±0.2°、17.2°±0.2° 等处有特征峰。

进一步地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 H 的 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 3.3°±0.2°、6.7°±0.2°、10.1°±0.2°、13.7°±0.2°、17.2°±0.2°、20.3°±0.2°、20.6°±0.2° 等处有特征峰。

更进一步地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 H 的 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 3.3°±0.2°、5.0°±0.2°、6.7±0.2°、7.3°±0.2°、10.1°±0.2°、13.7°±0.2°、17.2°±0.2°、18.8°±0.2°、20.3°±0.2°、20.6°±0.2°、21.8°±0.2°、22.2°±0.2°、23.7°±0.2°、27.7°±0.2° 等处有特征峰。

根据本发明的实施方案，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 H 的 X 射线粉末衍射图基本如图 15 所示。

根据本发明的一种实施方案，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 H 具有如表 10 所示的 X 射线粉末衍射谱图。

根据本发明的实施方案，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 H 的制备方法如下：

将芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 B 溶解于良溶剂 3 中，逐渐加入反溶剂，搅拌析晶，得到所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 H。

所述良溶剂 3 为乙醇、异丙醇、二氧六环和二甲基亚砜中的一种或两种以上，优选为乙醇；

所述反溶剂为水。

根据本发明的实施方案，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐的晶型为芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 K。

根据本发明的实施方案，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 K 的 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 3.4°±0.2°、6.7°±0.2°、7.3°±0.2°、10.2°±0.2°、10.5°±0.2°、17.0°±0.2°、18.9°±0.2°、20.4°±0.2° 等处有特征峰。

更进一步地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 K 的 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 3.4°±0.2°、6.7°±0.2°、7.3±0.2°、10.2°±0.2°、10.5°±0.2°、13.1°±0.2°、13.8°±0.2°、16.3°±0.2°、17.0°±0.2°、17.4°±0.2°、17.9°±0.2°、18.2°±0.2°、18.9°±0.2°、20.4°±0.2° 等处有特征峰。

更进一步地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 K 的 X 射线粉末衍射图基本如图 16 所示。

根据本发明的一种实施方案，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 K 具有如表 11 所示的 X 射线粉末衍射谱图。

根据本发明的实施方案，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 K 的制备方法如下：

将芬戈莫德游离碱溶解于溶剂 6 中，加入双羟萘酸，搅拌反应，得到所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 K；

所述溶剂 6 为乙酸烷基酯，例如所述烷基为 C1~C5 烷基；例如，所述溶剂 6 为乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸正丁酯中的一种或多种，优选为乙酸正丁酯。

根据本发明的实施方案，所述的芬戈莫德 1-羟基-2-萘甲酸盐的晶型为芬戈莫德 1-羟基-2-萘甲酸盐晶型 1。

根据本发明的实施方案，所述的芬戈莫德 1-羟基-2-萘甲酸盐晶型 1 的 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 3.2°±0.2°、12.9°±0.2°、19.4°±0.2° 等处有特征峰。

进一步地，所述的芬戈莫德 1-羟基-2-萘甲酸盐晶型 1 的 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 3.2°±0.2°、9.6°±0.2°、12.9°±0.2°、16.1°±0.2°、19.4°±0.2°、25.9°±0.2° 等处有特征峰。

进一步地，所述的芬戈莫德 1-羟基-2-萘甲酸盐晶型 1 的 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 3.2°±0.2°、9.6°±0.2°、12.9°±0.2°、16.1°±0.2°、19.4°±0.2°、25.9°±0.2°、29.3°±0.2°、36.0°±0.2° 等处有特征峰。

更进一步地，所述的芬戈莫德 1-羟基-2-萘甲酸盐晶型 1 的 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 3.2°±0.2°、6.4°±0.2°、9.6±0.2°、12.9°±0.2°、13.9°±0.2°、14.4°±0.2°、15.7°±0.2°、16.1°±0.2°、16.5°±0.2°、17.4°±0.2°、18.3°±0.2°、19.4°±0.2°、20.0°±0.2°、21.0°±0.2°、21.6°±0.2°、22.4°±0.2°、23.5°±0.2°、24.1°±0.2°、25.1°±0.2°、25.9 °±0.2°、29.3°±0.2°、30.3°±0.2°、32.6°±0.2°、36.0°±0.2°

等处有吸收峰。

根据本发明的实施方案，所述的芬戈莫德 1-羟基-2-萘甲酸盐晶型 1 的 X 射线粉末衍射图基本如图 17 所示。

根据本发明的一种实施方案，所述的芬戈莫德 1-羟基-2-萘甲酸盐晶型 1 具有如表 12 所示的 X 射线粉末衍射谱图。

根据本发明的实施方案，所述的芬戈莫德 1-羟基-2-萘甲酸盐晶型 1 的差式扫描量热分析图基本如图 18 所示；在一种实施方式中，所述芬戈莫德 1-羟基-2-萘甲酸盐晶型 1 在 125℃和 144℃处有吸热峰。

根据本发明的实施方案，所述的芬戈莫德 1-羟基-2-萘甲酸晶型 1 的热重分析图基本如图 19 所示。在一种实施方式中，所述芬戈莫德 1-羟基-2-萘甲酸晶型 1 在 120±5℃之前无失重。

根据本发明的实施方案，所述芬戈莫德 1-羟基-2-萘甲酸晶型 1 为无水物。

根据本发明的实施方案，所述的芬戈莫德 1-羟基-2-萘甲酸晶型 1 的核磁图基本如图 20 所示。

根据本发明的实施方案，所述芬戈莫德 1-羟基-2-萘甲酸晶型 1，芬戈莫德与 1-羟基-2-萘甲酸的摩尔比为 1:1。

根据本发明的实施方案，所述的芬戈莫德 1-羟基-2-萘甲酸盐晶型 1 的制备方法如下：

将芬戈莫德与 1-羟基-2-萘甲酸分别溶于溶剂 7 中，搅拌反应，得到所述的芬戈莫德 1-羟基-2-萘甲酸盐晶型 1；

所述溶剂 7 为乙酸烷基酯，例如所述烷基为 C1~C5 烷基，优选所述溶剂 7 为乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸正丁酯、乙酸异丁酯中的一种或两种以上，优选为乙酸乙酯；

优选地，所述搅拌反应的温度为 25~80℃，优选为 40~60℃，更优选为 60℃。

优选地，所述搅拌反应是指将芬戈莫德溶液滴加至 1-羟基-2-萘甲酸溶液中或将 1-羟基-2-萘甲酸溶液滴加至芬戈莫德溶液。

本发明还提供了一种药物组合物，其包括所述的芬戈莫德的盐和/或盐的晶型，以及药学上可接受的辅料。

本发明中，所述的药物组合物包括但不限于片剂、胶囊、溶液剂、混悬剂、（长效）注射剂和半固体制剂，目的是促进化合物（即活性成分）向诸如人或其他哺乳动物的生物体的给药；优选为注射剂，更优选为长效注射剂。

根据本发明的实施方案，所述芬戈莫德的盐和/或盐的晶型的浓度不低于 15mg/mL。

本发明中，所述的药学上可接受的辅料包括生理或药学上可接受的载体、稀释剂、媒介物和/或赋形剂中的一种或多种。

根据本发明的实施方案，所述药学上可接受的辅料还可以选自助悬剂、润湿剂、渗透压调节剂、溶剂、稳定剂、缓冲剂和表面活性剂中的一种或多种。

根据本发明的实施方案，所述助悬剂的浓度范围为 0~75 mg / mL，优选为 10 mg /

mL~75 mg / mL，如 30 mg / mL、40 mg / mL、50 mg / mL 或 75mg / mL。

根据本发明的实施方案，所述助悬剂选自羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚乙二醇 4000 和聚乙烯吡咯烷酮中的一种或多种，优选为聚乙二醇 4000。

根据本发明的实施方案，所述润湿剂的浓度范围为 1 mg / mL ~10 mg / mL，优选为 1 mg / mL~5 mg / mL，如 1 mg / mL、1.5 mg / mL、2.0 mg / mL、2.5 mg / mL、3.0 mg / mL、3.5 mg / mL、4.0 mg / mL、4.5 mg / mL 或 5.0 mg / mL，优选为 1 mg / mL。

根据本发明的实施方案，所述润湿剂选自吐温 20、吐温 80、泊洛沙姆 188 中的一种或多种，优选为泊洛沙姆 188。

根据本发明的实施方案，所述缓冲剂选自磷酸、磷酸盐、枸橼酸、枸橼酸钠、盐酸和氢氧化钠中的一种或多种。

根据本发明的实施方案，所述溶剂为水，例如注射用水。

作为实例，所述药物组合物可以包括：

(a) 芬戈莫德 1-羟基-2-萘甲酸盐或其晶型，例如为芬戈莫德 1-羟基-2-萘甲酸盐晶型 1；

(b) 聚乙二醇 4000；

(c) 泊洛沙姆；

(d) 磷酸氢二钠；

(e) 磷酸二氢钠；

(f) 注射用水；

并且，可选地，所述药物组合物可以包含氢氧化钠或盐酸。

本发明还提供给你所述药物组合物的制备方法，包括下述步骤：

(1)将润湿剂、缓冲剂和助悬剂，溶解于溶剂中；

(2)往过筛后的芬戈莫德固体粒子加入适量溶剂，充分润湿，分散；

(3)用溶剂定容至目标体积，得到混悬液；

所述溶剂为水，例如注射用水。

根据本发明的实施方案，所述芬戈莫德固体粒子可以选自芬戈莫德、芬戈莫德药学上可接受的盐或其盐的晶型。

根据本发明的实施方案，所述芬戈莫德固体粒子包括但不限于芬戈莫德双羟萘酸盐或其晶型、芬戈莫德 1-羟基-2-萘甲酸盐或其晶型。

根据本发明的实施方案，步骤(1)中，可将润湿剂、缓冲剂和助悬剂依次溶解于溶剂中，例如溶解于注射用水中。

根据本发明的实施方案，步骤(2)中，可将芬戈莫德固体粒子过筛，例如过 400 目筛。

本发明还提供了所述的芬戈莫德药用盐在制备治疗和/或预防多发性硬化症的药物中的应用。

本发明还提供了一种治疗和/或预防多发性硬化症的方法，其包括给施用者使用所述

的药物组合物或药物。

本发明还提供了所述的物组合物在制备治疗和/或预防多发性硬化症的药物中的应用。

除非另有说明，在本发明说明书和权利要求书中出现的以下术语具有下述含义：

本发明中，所述的术语“药学上可接受的”、“载体”、“稀释剂”、“媒介物”或“赋形剂”指这样的一种物质(或多种物质)，其可与特定药剂（活性成分）一起被包含从而形成药物组合物，并且可以是固体或液体。所述的固体载体包括但不限于淀粉、硫酸钙二水合物、石膏粉、滑石粉、乳糖、蔗糖、云母、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶、硬脂酸镁、硬脂酸等。所述的液体载体包括但不限于糖浆、花生油、橄榄油、盐水溶液和水等。所述的载体或稀释剂可包括本领域已知的延时或定时释放材料，如单独或与蜡、乙基纤维素、羟丙甲纤维素、甲基丙烯酸甲酯等一起的单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

本发明中，所述的术语“溶剂合物”包含药物和化学计量或非化学计量量的一种或多种溶剂分子(如乙醇)的分子复合物。当溶剂与药物紧密结合时，所得的复合物会具有与湿度无关的明确限定的化学计量。然而，当溶剂与药物弱结合时，与在通道溶剂合物(channelsolvate)和吸湿性化合物中一样，溶剂含量会取决于湿度和干燥条件。在这样的情况下，复合物通常会是非化学计量性的。

本发明中，所述的术语“水合物”描述包含药物与化学计量或非化学计量量的水的溶剂合物。术语“相对湿度”指在指定温度下的水蒸气的量与在该温度和压力下可以保持的水蒸气的最大量的比率，以百分比表示。

在不违背本领域常识的基础上，上述各优选条件，可任意组合，即得本发明各较佳实例。

本发明所用试剂和原料均市售可得。

本发明中，所述的室温是指环境温度为 10℃～35℃。

本发明的有益效果：

本发明的芬戈莫德药用盐溶解度和稳定性均较好，市场化前景良好。解决了现有技术中芬戈莫德盐酸盐水溶性和稳定性均不够理想等缺陷。

含有本发明的芬戈莫德药用盐的组合物具有良好的稳定性、安全性和长的药物持续释放周期。

附图说明

图 1 为实施例 1 获得的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 B 的 XRPD 图谱。

图 2 为实施例 1 获得的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 B 的 TGA 图谱。

图 3 为实施例 1 获得的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 B 的 ^{1}H-NMR 图谱。

图 4 为实施例 3 获得的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 A 的 XRPD 图谱。

图 5 为实施例 3 获得的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 A 的 DSC 图谱。

图 6 为实施例 3 获得的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 A 的 TGA 图谱。

图 7 为实施例 3 获得的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 A 的 ^{1}H-NMR 图谱。

图 8 为实施例 4 获得的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 I 的 XRPD 图谱。

图 9 为实施例 5 获得的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 J 的 XRPD 图谱。

图 10 为实施例 6 获得的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 C 的 XRPD 图谱。

图 11 为实施例 7 获得的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 D 的 XRPD 图谱。

图 12 为实施例 8 获得的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 E 的 XRPD 图谱。

图 13 为实施例 9 获得的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 F 的 XRPD 图谱。

图 14 为实施例 10 获得的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 G 的 XRPD 图谱。

图 15 为实施例 11 获得的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 H 的 XRPD 图谱。

图 16 为实施例 13 获得的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 K 的 XRPD 图谱。

图 17 为实施例 14 获得的芬戈莫德 1-羟基 2-萘甲酸盐晶型 1 的 XRPD 图谱。

图 18 为实施例 14 获得的芬戈莫德 1-羟基 2-萘甲酸盐晶型 1 的 DSC 图谱。

图 19 为实施例 14 获得的芬戈莫德 1-羟基 2-萘甲酸盐晶型 1 的 TGA 图谱。

图 20 为实施例 14 获得的芬戈莫德 1-羟基 2-萘甲酸盐晶型 1 的 ^{1}H-NMR 图谱。

图 21 为实施例 21 口服处方样品的平均血药浓度与时间的关系图。

图 22 为实施例 21 混悬剂处方样品的平均血药浓度与时间的关系图。

具体实施方式

下文将结合具体实施例对本发明的技术方案做更进一步的详细说明。应当理解，下列实施例仅为示例性地说明和解释本发明，而不应被解释为对本发明保护范围的限制。凡基于本发明上述内容所实现的技术均涵盖在本发明旨在保护的范围内。

除非另有说明，以下实施例中使用的原料和试剂均为市售商品，或者可以通过已知方法制备。

下述实施例中涉及的表征与测试：

分别采用核磁共振（^{1}H-NMR）对实施例的盐型化合物进行测试，测试参数如下：

^{1}H-NMR 测试在布鲁克型号为 Bruker Advance III 500M 核磁共振谱仪中进行，测量频率为 400Mz，使用溶剂为氘代 DMSO。

X 射线粉末衍射仪（XRPD）

XRPD 测量是在布鲁克型号为 D8 Advance X-射线粉末衍射仪中进行，并使用圆形零背景的单晶硅样品台。扫描参数如下：电压 40kv，电流 40mA，扫描范围 3°~45°，扫描步长 0.02°，扫描模式为连续扫描

差示扫描量热分析（DSC）

DSC 测量在 TA Instruments 型号为 Q2000 的密封盘装置进行，将样品（约 1~2mg）在铝盘中称量，转移至仪器中进行测量。测试参数如下：仪器在 30℃平衡，以 10℃/min 的速率升温，实验气氛为氮气。

热重分析（TGA）

TGA 测量在 TA Instruments 型号为 Q2000 装置中进行，将样品（约 2~5mg）在铂金盘中称量，转移至仪器中进行测量。测试参数如下：仪器以 10℃/min 的速率升温，实验气氛为氮气。

HPLC 检测有关物质的方法

仪器	高效液相色谱仪		
色谱柱	YMC-Pack ODS-AQ 4.6mm×250mm，5μm		
流动相 A	0.1%磷酸水溶液	流动相 B	乙腈
洗脱梯度	时间（min）	流动相 A（%）	流动相 B（%）
	0.0	80	20
	20.0	5	95
	23.0	5	95
	23.1	80	20
	33.0	80	20
检测波长	215nm	流速	0.8 mL/min
柱温	40℃	进样量	10 μL

实施例 1 芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 B 的制备

步骤 1：取 292mg 氢氧化钾，加入 5mL 水，得到氢氧化钾溶液。

步骤 2：取 78mg 双羟萘酸，加入 1mL 水，搅拌分散，加入 0.4mL 氢氧化钾溶液，搅拌，过滤，得双羟萘酸溶液。

步骤 3：取 68mg 芬戈莫德盐酸盐，加入 1mL 水，搅拌溶清，加入 0.6mL 步骤 2 得到的双羟萘酸溶液，搅拌反应，补加 7mL 水，搅拌 30 分钟，补加 0.2mL 步骤 2 得到的双羟萘酸溶液，继续反应 30 分钟，过滤，得到芬戈莫德双羟萘酸盐，经 XRPD 检测为芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 B。

芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 B 的 XRPD 图谱如图 1 所示；

芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 B 的 XRPD 解析如表 1 所示：

表 1

2θ/°	相对强度 I/%
3.262	100
7.103	1.8

9.829	4.5
11.241	0.8
11.8	4.6
12.59	2.7
13.519	3.7
14.327	6
14.7	1.4
15.489	1.7
16.123	1.5
16.732	2.9
17.128	9.9
17.741	6.6
18.67	6.8
19.064	7.7
19.614	6
19.971	5
20.621	6.5
21.825	16.1
22.615	5.3
23.385	7.2
23.838	2.8
25.217	2.1
26.482	2.6
27.512	2.7
30.118	2

芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 B 的 TGA 图谱如图 2 所示；

芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 B 的 ^{1}H-NMR 图谱如图 3 所示，^{1}H-NMR（400MHz, DMSO-d6）：δ8.21-8.16（t, 2H），7.83（s, 3H），7.62（d, 2H），7.10（m, 5H），6.99（m, 1H），5.46（s, 2H），4.67（s, 1H），3.55（s, 4H），2.56（m, 2H），1.79（m, 2H），1.52（m, 2H），1.24（d, 10H），0.86-0.83（t, 3H），显示芬戈莫德游离碱与双羟萘酸的摩尔比约为 1:0.5。

实施例 2 芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 B 的制备

步骤 1：取 5.84g 氢氧化钾，加入 100mL 水，得到氢氧化钾溶液。

步骤 2：取 15.6g 双羟萘酸，加入 200mL 水，搅拌分散，加入 80mL 氢氧化钾溶液，搅拌，过滤，得双羟萘酸溶液。

步骤 3：取 13.6g 芬戈莫德盐酸盐，加入 200mL 水，搅拌溶清，加入 120mL 步骤 2

得到的双羟萘酸溶液，搅拌反应，补加 1400mL 水，搅拌 30 分钟，补加 40mL 步骤 2 得到的双羟萘酸溶液，继续反应 30 分钟，过滤，得到芬戈莫德双羟萘酸盐，经 XRPD 检测为芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 B。

实施例 3 芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 A 的制备

取 10g 实施例 2 制备的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 B，40℃真空干燥过夜，得到芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 A。

芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 A 的 XRPD 图谱如图 4 所示；

芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 A 的 XRPD 解析如表 2 所示：

表 2

2θ/°	相对强度 I/%
3.158	100
9.197	1.3
9.55	2.9
10.754	0.7
11.604	1.6
12.492	1.9
13.104	1.7
14.84	1.8
15.136	1.1
16.302	1.3
17.957	2.8
18.489	3
19.339	4.8
20.424	7
21.61	1.4
22.064	1
22.594	0.5
24.253	2
25.182	1.2

芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 A 的 DSC 图谱如图 5 所示；

芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 A 的 TGA 图谱如图 6 所示；

芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 A 的 1H-NMR 图谱如图 7 所示，显示芬戈莫德游离碱与双羟萘酸的摩尔比约为 1:0.5。

实施例 4 芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 I 的制备：

步骤 1：称取 1192.23 mg 氢氧化钾，加入 20 mL 水溶解，得到浓度约为 1.062 mmol/mL 的氢氧化钾水溶液。

步骤 2：称取 3124 mg 双羟萘酸，加入 20 mL 水，搅拌分散，加入 16.725 mL 氢氧化钾水溶液，搅拌 1h，过滤取滤液，得到双羟萘酸钾溶液。

步骤 3：盐酸芬戈莫德溶液制备：称取 2721 mg 盐酸芬戈莫德，加入 60 mL 水，搅拌，基本溶清，过滤取滤液。

步骤 4：搅拌状态下将 20.990 mL 双羟萘酸钾溶液缓缓加入盐酸芬戈莫德溶液中，室温搅拌过夜，抽滤回收，35℃真空干燥 2 天，得到半双羟萘酸盐，经 XRPD 检测为芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 I。

芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 I 的 XRPD 图谱如图 8 所示。

芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 I 的 XRPD 解析如表 3 所示：

表 3

2θ/°	相对强度 I/%
2.953	100
3.348	14.2
5.598	1.7
5.915	1.5
6.919	1.3
8.913	6.1
9.821	1.7
14.995	1.2
16.175	1.2
17.991	2.5
18.838	1.9
19.118	1.6
19.589	5.8
19.925	9.7
20.994	1.5
21.803	1.7
25.174	2.4

实施例 5 芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 J 的制备

取实施例 4 制备得到的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 I 样品，室温干燥放置 10 天，得到芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 J。

芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 J 的 XRPD 图谱如图 9 所示。

芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 J 的 XRPD 解析如表 4 所示：

表 4

2θ/°	相对强度 I/%

3.157	100
5.349	3.3
6.315	1
9.53	1.5
10.103	1.8
10.775	2.2
13.459	1.4
16.952	0.8
17.819	1.6
18.056	1.8
19.775	2.9
20.564	3.6
21.726	2.3
21.965	1.6
24.491	1
25.517	0.8

实施例 6 芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 C 的制备

取 210mg 实施例 5 制备的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 J 样品，加入 3.5mL 正庚烷和 3.5mL 乙酸乙酯，60℃搅拌 7 天，离心，40℃真空干燥 4 小时，得到芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 C。

芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 C 的 XRPD 图谱如图 10 所示。

芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 C 的 XRPD 解析如表 5 所示：

表 5

2θ/°	相对强度 I/%
3.176	100
5.383	0.1
6.355	4.1
9.573	1
12.845	0.1
13.599	0.2
14.293	0.1
15.056	0.5
15.61	0.2
16.676	0.2
17.324	0.1

17.738	0.1
18.311	0.2
18.57	0.2
19.042	0.1
19.815	1.2
20.403	0.6
22.652	0.2
23.089	0.1
23.522	0.2
25.909	0.2
29.206	0.1

实施例 7 芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 D 的制备

取 25mg 实施例 3 制备的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 B 样品，加入 0.3mL 乙醇和 0.1mL 水，室温挥发，得到芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 D。

芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 D 的 XRPD 图谱如图 11 所示。

芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 D 的 XRPD 解析如表 6 所示：

表 6

2θ/°	相对强度 I/%
3.349	100
4.994	0.2
6.673	0.4
7.279	0.1
8.862	0
10.101	2.3
10.48	0.1
13.087	0
13.497	0
13.778	0.1
15.453	0
16.226	0
16.896	0.5
17.385	0
17.84	0
18.828	0.4
19.471	0

20.325	1
22.223	0.1
23.762	0.3
25.654	0.1
27.372	0
29.109	0.1

实施例 8 芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 E 的制备

取 25mg 实施例 3 制备的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 B 样品，加入 0.2mL 1,4-二氧六环，60℃挥发，得到芬戈莫双羟萘酸酸盐晶型 E。

芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 E 的 XRPD 图谱如图 12 所示。

芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 E 的 XRPD 解析如表 7 所示：

表 7

2θ/°	相对强度 I/%
3.334	100
7.263	1.6
7.502	0.8
8.624	1.6
8.878	0.9
9.078	1
9.848	2.5
10.083	1.9
10.459	0.6
11.941	0.9
13.121	1.4
16.416	1.7
17.073	2.3
17.346	6.5
17.741	4.1
18.16	1.2
18.963	3.5
19.261	2.5
19.972	2.3
21.215	0.9
21.826	2.9
22.832	0.8

23.185	1
23.877	0.6
24.333	1

。

实施例 9 芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 F 的制备

取 30mg 实施例 3 制备的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 B 样品，加入 0.5mL 正庚烷和 0.5mL 乙酸异丙酯形成浆液，60℃搅拌 7 天，得到芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 F。

芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 F 的 XRPD 图谱如图 13 所示。

芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 F 的 XRPD 解析如表 8 所示：

表 8

2θ/°	相对强度 I/%
3.709	100
8.03	1.8
9.176	2.6
11.307	1.9
16.379	2.1
17.046	2.1
18.016	3.7
18.829	1.2
19.696	2.8
20.05	2.1
21.885	3.9

。

实施例 10 芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 G 的制备

取 30mg 实施例 3 制备的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 B 样品，加入 0.1mLN,N-二甲基甲酰胺和 1mL 水形成浆液，60℃搅拌 7 天，得到芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 G。

芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 G 的 XRPD 图谱如图 14 所示。

芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 G 的 XRPD 解析如表 9 所示：

表 9

2θ/°	相对强度 I/%
3.611	100
7.243	3.2
8.965	0.4
9.454	0.6
10.027	0.4

11.203	1
11.568	0.8
11.802	1.4
12.081	1.5
13.135	0.5
13.522	0.7
15.097	1
17.03	1.5
18.096	3.1
18.412	3.6
18.926	1.3
19.143	0.9
19.933	3
20.543	1.2
20.861	0.6
21.806	2.2
22.557	2.2
23.186	0.9
23.913	0.5
24.732	0.7
25.143	1.9
27.624	0.8
28.141	0.5

。

实施例 11 芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 H 的制备

取 100mg 实施例 3 制备的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 B 样品，加入 0.5mL 乙醇溶清，缓慢加入 1mL 水，搅拌析晶，得到芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 H。

芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 H 的 XRPD 图谱如图 15 所示。

芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 H 的 XRPD 解析如表 10 所示：

表 10

2θ/°	相对强度 I/%
3.317	100
4.973	0.3
6.688	0.3
7.255	0.1
10.065	1.4

13.695	0.4
17.167	2.4
18.788	0.3
20.29	0.5
20.644	1.3
21.827	0.1
22.217	0.1
23.725	0.1
27.686	0.3

。

实施例 12 芬戈莫德游离碱的制备

取 12.6g 盐酸芬戈莫德，加入 480mL 水，搅拌溶清，缓慢滴加氨水，调 pH 至 9~10，继续搅拌 1 小时，过滤，室温真空干燥 3 小时，得到 11.1g 芬戈莫德游离碱。

实施例 13 芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 K 的制备

取 1000mg 实施例 12 制备的芬戈莫德游离碱，加入 50mL 乙酸正丁酯，60℃搅拌溶清，加入 530mg 双羟萘酸，搅拌反应 4 小时，降至室温，搅拌过夜，过滤，40℃真空干燥过夜，得到芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 K。

芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 K 的 XRPD 图谱如图 16 所示。

芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 K 的 XRPD 解析如表 11 所示：

表 11

2θ/°	相对强度 I/%
3.393	100
6.693	0.2
7.284	0.4
10.161	1
10.501	0.2
13.142	0.1
13.798	0.1
16.279	0.1
16.989	0.2
17.425	0.1
17.858	0.1
18.219	0.1
18.942	0.4
20.403	0.5

。

实施例 14 芬戈莫德 1-羟基-2-萘甲酸盐晶型 1 的制备

步骤 1：称取 5500 mg 1-羟基-2-萘甲酸，加入 75 mL 乙酸乙酯，水浴 60℃搅拌溶解，过滤，取滤液。

步骤 2：取 7230mg 实施例 12 的芬戈莫德游离碱，加入 250mL 乙酸乙酯，水浴 60℃溶解。

步骤 3：60℃搅拌状态下将 1-羟基-2-萘甲酸溶液缓慢滴加入芬戈莫德溶液中，加入 17 mL 乙酸乙酯冲洗，室温搅拌过夜，过滤，用 85mL 乙酸乙酯洗涤滤饼，35℃真空过夜干燥，得到芬戈莫德 1-羟基-2-萘甲酸盐，经 XRPD 测试为芬戈莫德 1-羟基-2-萘甲酸盐晶型 1。

芬戈莫德 1-羟基-2-萘甲酸盐晶型 1 的 XRPD 图谱如图 17 所示；

芬戈莫德 1-羟基-2-萘甲酸盐晶型 1 的 XRPD 解析如表 12 所示：

表 12

2θ/°	相对强度 I/%
3.198	100
6.352	0.1
9.631	0.8
12.867	2.1
13.876	0.1
14.351	0.1
15.687	0.1
16.121	0.6
16.513	0.1
17.362	0.2
18.298	0.3
19.378	1.4
20.034	0.1
21.015	0.2
21.612	0.1
22.419	0.2
23.486	0.3
24.115	0.1
25.092	0.1
25.948	0.6
29.263	0.5
30.311	0.1
32.599	0.3

35.955	0.5

芬戈莫德 1-羟基-2-萘甲酸盐晶型 1 的 DSC 图谱如图 18 所示；

芬戈莫德 1-羟基-2-萘甲酸盐晶型 1 的 TGA 图谱如图 19 所示；

芬戈莫德 1-羟基-2-萘甲酸盐晶型 1 的 1H-NMR 图谱如图 20 所示，显示芬戈莫德与 1-羟基-2-萘甲酸以 1:1 成盐。

实施例 15 芬戈莫德 1-羟基-2-萘甲酸盐晶型 1 的处方制备

表 13

组分	用量（mg）		
	处方 1	处方 2	处方 3
芬戈莫德 1-羟基-2-萘甲酸盐晶型 1	242.3	242.3	242.3
泊洛沙姆 188	10	10	10
羧甲基纤维素钠	/	100	/
聚乙二醇 4000	/	/	750
磷酸氢二钠	45	45	45
磷酸二氢钠	9	9	9
注射用水	Qs10 mL		

制备过程：

(1) 称取如表 13 所示的处方量泊洛沙姆 188、羧甲基纤维素钠，聚乙二醇 4000，磷酸氢二钠、磷酸二氢钠与约 60%配制总量的注射用水中，搅拌溶解分散；

(2) 加入如表 13 所示的处方量的过 400 目筛的芬戈莫德 1-羟基-2-萘甲酸盐晶型 1，充分润湿、分散；

(3) 用注射用水定容至 10mL，摇匀，即得芬戈莫德 1-羟基-2-萘甲酸盐晶型 1 混悬液。

取处方 1~3 所得的处方样品，进行通针性和沉降比考察，发现处方 2 得到的处方样品通针性和沉降比良好。

实施例 16 芬戈莫德 1-羟基-2-萘甲酸盐晶型 1 的处方制备

如表 14 所示，将实施例 15 处方 3 中的聚乙二醇 4000 用量分别调整为 200mg、300mg、400mg、500mg 和 600mg，再进行处方配制，得到的处方 4、5、6、7 和 8。取处方 4~8 样品进行通针性和沉降比考察，发现所得处方样品通针性和沉降比良好。

表 14

组分	用量（mg）				
	处方 4	处方 5	处方 6	处方 7	处方 8

芬戈莫德 1-羟基-2-萘甲酸盐晶型 1	242.3	242.3	242.3	242.3	242.3
泊洛沙姆 188	10	10	10	10	10
聚乙二醇 4000	200	300	400	500	600
磷酸氢二钠	45	45	45	45	45
磷酸二氢钠	9	9	9	9	9
注射用水	Qs10 mL				

实施例 17 盐酸芬戈莫德的口服处方样品的制备

取 3.676mg 盐酸芬戈莫德，用注射用水溶解、稀释、定容至 100mL，得到盐酸芬戈莫德口服处方样品。

实施例 18 芬戈莫德 1-羟基-2-萘甲酸盐晶型 1 处方样品的制备

(1)称取 10mg 泊洛沙姆 188、750mg 聚乙二醇 4000、45mg 磷酸氢二钠、9mg 磷酸二氢钠与约 6mL 注射用水中，搅拌溶解分散；

(2) 加入 242.3mg 过 400 目筛的芬戈莫德 1-羟基-2-萘甲酸盐晶型 1，充分润湿、分散；

(3) 用注射用水定容至 10mL，摇匀，即得芬戈莫德 1-羟基-2-萘甲酸盐晶型 1 的混悬剂处方样品。

实施例 19：固态稳定性对比

分别取实施例 14 制得的芬戈莫德 1-羟基-2-萘甲酸盐晶型 1、实施例 3 制得的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 A 和芬戈莫德盐酸盐于高温（60℃），高湿（25℃/90%RH），加速（40℃/75%RH），光照（1.2×106 Lux •hr）和长期（25℃/60%RH）条件下放置，于 0 天、5 天、10 天取样进行 HPLC 检测有关物质。

有关物质结果见表 15，显示本发明的芬戈莫德 1-羟基-2-萘甲酸盐晶型 1 较稳定，在各条件下放置 10 天，有关物质总和基本不变，而芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 A 除光照条件下杂质略有增加外，其余条件下均较稳定。

表 15. 有关物质结果

样品		时间	有关物质总和较 0 天变化(%)				
组成	实施例编号		高温	高湿	光照	加速	长期
芬戈莫德盐酸盐	/	0 天	0				
		5 天	0.03	-0.07	-0.04	-0.07	0.04
		10 天	0.02	-0.07	-0.03	0.01	-0.12

芬戈莫德 1-羟基-2-萘甲酸盐晶型 1	实施例 14	0 天	0				
		5 天	-0.05	-0.04	-0.05	-0.09	-0.17
		10 天	-0.16	-0.07	0.02	-0.07	-0.15
芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 A	实施例 3	0 天	0				
		5 天	-0.04	0.12	0.2	0	0.08
		10 天	-0.21	0.11	0.3	-0.11	-0.01

实施例 20：溶解度对比

分别取实施例 14 制得的芬戈莫德 1-羟基-2-萘甲酸盐晶型 1、实施例 2 制得的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 B、芬戈莫德盐酸盐和实施例 12 制得的芬戈莫德游离碱，将其分别加入到下述相应介质中，在 37℃条件下振荡 24 小时，0.45 μm 水相滤膜过滤，收集滤液，采用高效液相进行溶解度测定。其中，相应介质为：pH3 和 pH5 为醋酸缓冲溶液、pH7 和 pH9 为磷酸缓冲溶液，水为超纯水。

结果见表 16，显示芬戈莫德游离碱和芬戈莫德盐酸盐在各介质中的溶解度相差较大，且芬戈莫德盐酸盐在高 pH 介质下会解离成芬戈莫德游离碱；而本发明制得的芬戈莫德 1-羟基-2-萘甲酸盐、双羟萘酸盐及二者的晶型的溶解度在水中和低 pH（pH 不超过 5）条件下均大幅降低，芬戈莫德 1-羟基-2-萘甲酸盐在水中的溶解度为 5.46 μg / mL 相当于芬戈莫德游离碱的四分之一至五分之一（约 23 μg / mL），盐酸芬戈莫德的千分之一至二千六百分之一（约 14 mg / mL），以及在各个 pH 介质中均较低，即芬戈莫德 1-羟基-2-萘甲酸盐、双羟萘酸盐及二者的晶型本身就具有缓释作用，同时在各个 pH 介质中的溶解度相当，释放速度可以最小程度的依赖于 pH，从而避免在体内不同区域的 pH 环境中对其释药速率的影响，避免造成突释现象或体内局部区域血药浓度过高，以及降低个体间释药差异性，，适合用于长效制剂，可减少用药次数，提高患者用药依从性，市场化前景良好。

表 16. 溶解度结果

样品		溶解度（μg/mL）				
组成	实施例编号	pH 3	pH 5	水	pH 7	pH 9
芬戈莫德游离碱	实施例 12	5561.36	473.53	23.39	<0.15	<0.15
芬戈莫德盐酸盐	/	＞33500	＞15600	＞13900	<0.15	<0.15

芬戈莫德 1-羟基-2-萘甲酸盐晶型 1	实施例 14	20.07	9.17	5.46	0.54	0.58
芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 B	实施例 2	36.18	1.75	0.2	21.26	5.8

实施例 21 处方稳定性对比

取实施例 15 制得的处方 3 样品，于高温（60℃），加速（40℃/75%RH），和长期（25℃/60%RH）条件下放置，于 0 天、5 天、10 天取样进行 HPLC 检测。

结果见表 17，其显示本发明制得的处方样品在各条件下较稳定，放置 10 天后有关物质总和未发生明显变化。

表 17.处方稳定性结果

名称	时间	有关物质总杂较 0 天变化(%)		
		高温	加速	长期
混悬剂	0 天	0		
	5 天	0.09	0	0.05
	10 天	0.33	0.08	0.15

实施例 18 制备的处方样品具有与实施例 15 处方样品相同的稳定性。

实施例 21：药代动力学实验

6 只雄性 SD 大鼠分为两组，其中一组单剂量 3 mg/kg 经肌肉注射给予芬戈莫德 1-羟基-2-萘甲酸盐晶型处方样品（实施例 18），并于给药后 0, 1h, 3h, 7h, 24h, 4d, 7d, 11d, 15d, 20d, 25d, 30d, 35d 采集血浆；另一组单剂量 0.1 mg/kg 经口服灌胃给予芬戈莫德盐酸盐样品（实施例 17），并于给药后 5min, 15min, 30min, 1, 2, 3,4, 6, 8 , 12 和 24 小时，采集血浆。整个试验中，肌肉注射组动物自由饮食饮水，口服灌胃组给药前禁食过夜，给药后 4 小时恢复饮食。

血浆样品采集：颈静脉采血约 150 μL（全血在 30 分钟内离心分离血浆）置于内含抗凝剂 EDTA-K2 的试管内，经处理后血浆保存于-70℃冰箱待用。

血浆样品预处理：取 30 μL 血浆样品中加入 200 μL 内标溶液（40 ng/mL Glipizide 乙腈溶液），涡旋混合 1 min，在 4 ℃下以 5800 rpm 离心 10 min，取 100 μL 上清液转移至新板，后取 5 μL 溶液进行 LC-MS/MS 分析。动物体内芬戈莫德的药代动力学参数见表 18~表 19，药时曲线见图 21~图 22。

结果显示：芬戈莫德口服处方组在给药后 12 小时达到血药浓度峰值，24 小时内能维持血药浓度 0.3ng/ml 以上，MRT 仅 12h。芬戈莫德 1-羟基-2-萘甲酸盐注射组给药后 3 小时即可达到血药浓度峰值，1 天内能达到相对稳定的血药浓度，至少 15 天血药浓度维持在 0.3ng/ml 以上，MRT 长达 12 天，表明该制剂起效快，药物持续释放周期长；Cmax 未与剂量成正比增长，离中毒浓度还有较大安全距离，说明安全性较高。

表 18. 肌肉注射组药代动力学参数表

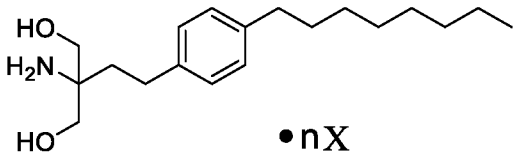
PK parameters	Unit	Rat#1	Rat#2	Rat#3	Mean	SD	CV(%)
T_{max}	day	0.0420	0.0420	0.292	0.125	0.144	115
C_{max}	ng/mL	4.36	2.45	2.93	3.25	0.994	30.6
$T_{1/2}$	day	9.75	11.8	17.5	13.0	4.00	30.7
AUC_{last}	day*ng/mL	19.8	14.9	17.7	17.5	2.46	14.0
AUC_{INF}	day*ng/mL	23.9	16.7	28.1	22.9	5.80	25.3
MRT_{INF}	day	17.3	17.4	29.7	21.5	7.12	33.2
MRT_{last}	day	10.8	13.4	11.8	12.0	1.30	10.8

表 19. 口服组药代动力学参数表

PK parameters	Unit	Rat#4	Rat#5	Rat#6	Mean	SD	CV(%)
T_{max}	hr	12.0	12.0	12.0	12.0	0.00	0.00
C_{max}	ng/mL	0.564	0.728	0.728	0.673	0.0947	14.1
$T_{1/2}$	hr	NA	NA	NA	NA	NA	NA
AUC_{last}	hr*ng/mL	11.0	12.0	11.9	11.6	0.576	4.95
AUC_{INF}	hr*ng/mL	NA	NA	NA	NA	NA	NA
MRT_{INF}	hr	NA	NA	NA	NA	NA	NA
MRT_{last}	hr	12.2	13.2	12.0	12.5	0.649	5.21

权 利 要 求

1、一种式 I 所示的芬戈莫德的盐：



I。

其中，X 为六个碳以上的有机酸或含有羟基的酯，n 为 0.5~2.0；

优选地，所述盐为药用盐。

2、如权利要求 1 所述的芬戈莫德的盐，其特征在于：所述的六个碳以上的有机酸为 C6～C30 的有机酸。

3、如权利要求 1 或 2 所述的芬戈莫德的盐，其特征在于：所述的 C6～C30 的有机酸包括但不限于下述物质中的一种或多种：己酸、庚酸、辛酸、壬酸、壬二酸、癸酸、癸二酸、十一烷酸、月桂酸、十三烷酸、肉豆蔻酸、十五烷酸、棕榈酸、十七烷酸、硬脂酸、十九烷酸、二十烷酸、油酸、二十一烷酸、二十二烷酸、二十三烷酸、二十四烷酸、二十五烷酸、二十六烷酸、二十七烷酸、二十八烷酸、二十九烷酸、三十烷酸、甘油酸、木质酸、双羟萘酸、1-羟基-2 萘甲酸以及萘酸衍生物；

例如，所述的萘酸衍生物包括但不限于萘酸酯。

4、如权利要求 1-3 任一项所述的芬戈莫德的盐，其特征在于：所述的芬戈莫德的盐为单相晶体、无定型或混合晶体的形式；

例如，所述的芬戈莫德盐包括其与溶剂形成的溶剂合物；

优选地，所述的溶剂合物包括芬戈莫德的盐的水合物和芬戈莫德的盐与有机溶剂形成的溶剂合物；

优选地，所述的有机溶剂包括但不限于乙醇、丙酮和二甲基亚砜中的一种或多种。

5、如权利要求 1～4 任一项所述的芬戈莫德的盐的制备方法，其特征在于包括以下步骤：将芬戈莫德游离碱与所述 X（例如六个碳以上的有机酸）进行中和反应，得到所述的芬戈莫德的盐。

6、如权利要求 1～4 任一项所述的芬戈莫德盐的制备方法，其特征在于包括以下步骤：将芬戈莫德游离碱在无机酸中形成溶液，将六个碳以上的有机酸在无机碱中形成溶液，再将两种溶液混合，得到所述的芬戈莫德的盐。

7、权利要求 1~4 任一项所述的芬戈莫德的盐的晶型。

优选地，所述晶型为芬戈莫德双羟萘酸盐的晶型、芬戈莫德 1-羟基 2-萘甲酸盐的晶型。

优选地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐的晶型为芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 B，所述的

芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 B 的 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 3.3°±0.2°、17.1°±0.2°、21.8°±0.2° 处有特征峰；

优选地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 B 的 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 3.3°±0.2°、17.1°±0.2°、18.7°±0.2°、19.1°±0.2°、21.8°±0.2°、23.4°±0.2° 处有特征峰；

优选地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 B 的 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 3.3°±0.2°、17.1±0.2°、17.7°±0.2°、18.7°±0.2°、19.1°±0.2°、20.6°±0.2° 、21.8°±0.2°、23.4°±0.2° 处有特征峰；

优选地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 B 的 X 射线粉末衍射图基本如图 1 所示；

优选地，所述的芬戈莫德双羟萘酸晶型 B，芬戈莫德与双羟萘酸的摩尔比为 1:0.5。

优选地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 B 的制备方法如下：

将双羟萘酸与溶剂 1 混合，得到双羟萘酸溶液；将芬戈莫德盐酸盐与溶剂 2 混合，向其中加入所述双羟萘酸溶液，搅拌反应，得到所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 B；

所述溶剂 1 为碱性溶液；

所述溶剂 2 为水、甲醇、乙醇、异丙醇、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、或前述至少两种溶剂的混合物，优选为水。

优选地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐的晶型为芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 A，其 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 3.2°±0.2°、19.3°±0.2°、20.4°±0.2° 处有特征峰；

优选地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 A 的 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 3.2°±0.2°、9.6°±0.2°、12.5°±0.2°、18.5°±0.2°、19.3°±0.2°、20.4°±0.2° 处有特征峰；

优选地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 A 的 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 3.2°±0.2°、9.6°±0.2°、12.5°±0.2°、18.0°±0.2°、18.5°±0.2°、19.3°±0.2°、20.4°±0.2°、24.3°±0.2° 处有特征峰；

优选地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 A 的 X 射线粉末衍射图基本如图 4 所示；

优选地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 A 为无水物或隧道水合物；

优选地，所述的芬戈莫德双羟萘酸晶型 A，芬戈莫德与双羟萘酸的摩尔比 1:0.5；

优选地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 A 的制备方法如下：

将芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 B 干燥，得到芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 A。

优选地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐的晶型为芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 I，其 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 3.0°±0.2°、8.9°±0.2°、19.9°±0.2° 处有特征峰；

优选地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 I 的 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 3.0°±0.2°、3.3°±0.2°、5.6±0.2°、5.9°±0.2°、6.9°±0.2°、8.9°±0.2°、9.8°±0.2°、15.0°±0.2°、16.2°±0.2°、18.0°±0.2°、18.8°±0.2°、19.1°±0.2°、19.6°±0.2°、19.9°±0.2°、21.0°±0.2°、

21.8°±0.2°、25.2°±0.2° 处有特征峰；

优选地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 I 的 X 射线粉末衍射图基本如图 8 所示。

优选地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐的晶型为芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 J，其 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 3.2°±0.2°、5.3°±0.2°、10.1°±0.2°、10.8°±0.2°、18.1°±0.2°、19.8 °±0.2°、20.6°±0.2°、21.7°±0.2° 处有特征峰；

优选地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型J的X射线粉末衍射图在2θ值为3.2°±0.2°、5.3°±0.2°、6.3±0.2°、9.5°±0.2°、10.1°±0.2°、10.8°±0.2°、13.5°±0.2°、17.0°±0.2°、17.8°±0.2°、18.1°±0.2°、19.8°±0.2°、20.6°±0.2°、21.7°±0.2°、22.0°±0.2°、24.5°±0.2°、25.5°±0.2° 处有特征峰；

优选地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 J 的 X 射线粉末衍射图基本如图 9 所示。

优选地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐的晶型为芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 C，其 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 3.2°±0.2°、6.4°±0.2°、19.8°±0.2° 处有特征峰；

优选地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型C的X射线粉末衍射图在2θ值为3.2°±0.2°、6.4°±0.2°、9.6°±0.2°、15.1°±0.2°、19.8°±0.2°、20.4°±0.2° 处有特征峰；

优选地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型C的X射线粉末衍射图在2θ值为3.2°±0.2°、6.4°±0.2°、9.6°±0.2°、13.6°±0.2°、15.1°±0.2°、15.6°±0.2° 、19.8°±0.2°、20.4°±0.2° 处有特征峰；

优选地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型C的X射线粉末衍射图基本如图10所示。

优选地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐的晶型为芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 D，其 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 3.3°±0.2°、10.1°±0.2°、20.3°±0.2° 处有特征峰；

优选地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型D的X射线粉末衍射图在2θ值为3.3°±0.2°、6.7°±0.2°、10.1°±0.2°、16.9°±0.2°、18.8°±0.2°、20.3°±0.2° 处有特征峰；

优选地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型D的X射线粉末衍射图在2θ值为3.3°±0.2°、6.7°±0.2°、7.2°±0.2°、10.1°±0.2°、16.9°±0.2°、18.8°±0.2°、20.3°±0.2°、23.8°±0.2° 处有特征峰；

优选地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型D的X射线粉末衍射图基本如图11所示。

优选地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐的晶型为芬戈莫德双羟萘酸盐晶型 E，其 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 3.3°±0.2°、17.3°±0.2°、19.0°±0.2° 处有特征峰；

优选地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型E的X射线粉末衍射图在2θ值为3.3°±0.2°、9.8°±0.2°、17.3°±0.2°、17.7°±0.2°、19.0°±0.2°、21.8°±0.2° 处有特征峰；

优选地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型E的X射线粉末衍射图在2θ值为3.3°±0.2°、9.8°±0.2°、17.3°±0.2°、17.7°±0.2°、19.0°±0.2°、19.3°±0.2°、20.0°±0.2°、21.8°±0.2° 处有特征峰；

优选地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型E的X射线粉末衍射图基本如图12所示。

优选地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐的晶型为芬戈莫德双羟萘酸盐晶型F，其X射线粉末衍射图在2θ值为3.7°±0.2°、18.0°±0.2°、21.9°±0.2°处有特征峰；

优选地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型F的X射线粉末衍射图在2θ值为3.7°±0.2°、9.2°±0.2°、16.4°±0.2°、17.0°±0.2°、18.0°±0.2°、19.7°±0.2°、20.1°±0.2°、21.9°±0.2°处有特征峰；

优选地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型F的X射线粉末衍射图在2θ值为3.7°±0.2°、8.0±0.2°、9.2°±0.2°、11.3°±0.2°、16.4°±0.2°、17.0°±0.2°、18.0°±0.2°、18.8°±0.2°、19.7°±0.2°、20.1°±0.2°、21.9°±0.2°处有特征峰；

优选地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型F的X射线粉末衍射图基本如图13所示。

优选地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐的晶型为芬戈莫德双羟萘酸盐晶型G，其X射线粉末衍射图在2θ值为3.6°±0.2°、7.2°±0.2°、19.9°±0.2°处有特征峰；

优选地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型G的X射线粉末衍射图在2θ值为3.6°±0.2°、7.2°±0.2°、18.1°±0.2°、18.4°±0.2°、19.9°±0.2°、21.8°±0.2°、22.6°±0.2°、25.1°±0.2°处有特征峰；

优选地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型G的X射线粉末衍射图在2θ值为3.6°±0.2°、7.2°±0.2°、9.0±0.2°、9.5°±0.2°、10.0°±0.2°、11.2°±0.2°、11.6°±0.2°、11.8°±0.2°、12.1°±0.2°、13.1°±0.2°、13.5°±0.2°、15.1°±0.2°、17.0°±0.2°、18.1°±0.2°、18.4°±0.2°、18.9°±0.2°、19.1°±0.2°、19.9°±0.2°、20.5°±0.2°、20.9°±0.2°、21.8°±0.2°、22.6°±0.2°、23.2°±0.2°、23.9°±0.2°、24.7°±0.2°、25.1°±0.2°、27.6°±0.2°、28.1°±0.2°处有特征峰；

优选地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型G的X射线粉末衍射图基本如图14所示。

优选地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐的晶型为芬戈莫德双羟萘酸盐晶型H，其X射线粉末衍射图在2θ值为3.3°±0.2°、10.1°±0.2°、17.2°±0.2°处有特征峰；

优选地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型H的X射线粉末衍射图在2θ值为3.3°±0.2°、6.7°±0.2°、10.1°±0.2°、13.7°±0.2°、17.2°±0.2°、20.3°±0.2°、20.6°±0.2°处有特征峰；

优选地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型H的X射线粉末衍射图在2θ值为3.3°±0.2°、5.0°±0.2°、6.7±0.2°、7.3°±0.2°、10.1°±0.2°、13.7°±0.2°、17.2°±0.2°、18.8°±0.2°、20.3°±0.2°、20.6°±0.2°、21.8°±0.2°、22.2°±0.2°、23.7°±0.2°、27.7°±0.2°处有特征峰；

优选地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型H的X射线粉末衍射图基本如图15所示。

优选地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐的晶型为芬戈莫德双羟萘酸盐晶型K，其X射线粉末衍射图在2θ值为3.4°±0.2°、6.7°±0.2°、7.3°±0.2°、10.2°±0.2°、10.5°±0.2°、17.0°±0.2°、18.9°±0.2°、20.4°±0.2°处有特征峰；

优选地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型K的X射线粉末衍射图在2θ值为3.4°±0.2°、6.7°±0.2°、7.3±0.2°、10.2°±0.2°、10.5°±0.2°、13.1°±0.2°、13.8°±0.2°、16.3°±0.2°、17.0°±0.2°、17.4°±0.2°、17.9°±0.2°、18.2°±0.2°、18.9°±0.2°、20.4°±0.2°处有特征峰；

优选地，所述的芬戈莫德双羟萘酸盐晶型K的X射线粉末衍射图基本如图16所示。

优选地，所述的芬戈莫德1-羟基-2-萘甲酸盐的晶型为芬戈莫德1-羟基-2-萘甲酸盐晶型1，其X射线粉末衍射图在2θ值为3.2°±0.2°、12.9°±0.2°、19.4°±0.2°处有特征峰；

优选地，所述的芬戈莫德1-羟基-2-萘甲酸盐晶型1的X射线粉末衍射图在2θ值为3.2°±0.2°、9.6°±0.2°、12.9°±0.2°、16.1°±0.2°、19.4°±0.2°、25.9°±0.2°处有特征峰；

优选地，所述的芬戈莫德1-羟基-2-萘甲酸盐晶型1的X射线粉末衍射图在2θ值为3.2°±0.2°、9.6°±0.2°、12.9°±0.2°、16.1°±0.2°、19.4°±0.2°、25.9°±0.2°、29.3°±0.2°、36.0°±0.2°处有特征峰；

优选地，所述的芬戈莫德1-羟基-2-萘甲酸盐晶型1的X射线粉末衍射图基本如图17所示；

优选地，所述芬戈莫德1-羟基-2-萘甲酸晶型1为无水物；

优选地，所述芬戈莫德1-羟基-2-萘甲酸晶型1，芬戈莫德与1-羟基-2-萘甲酸的摩尔比为1:1。

优选地，所述的芬戈莫德1-羟基-2-萘甲酸盐晶型1的制备方法如下：

将芬戈莫德与1-羟基-2-萘甲酸分别溶于溶剂7中，搅拌反应，得到所述的芬戈莫德1-羟基-2-萘甲酸盐晶型1；

所述溶剂7为乙酸烷基酯，所述烷基为C1~C5烷基。

8、一种药物组合物，其特征在于，包含治疗和/或预防有效量的选自权利要求1～4任一项所述的芬戈莫德盐或权利要求7所述的晶型，以及药学上可接受的辅料。

9、如权利要求8所述的药物组合物，其特征在于：所述药物组合物包括但不限于片剂、胶囊、溶液剂、混悬剂、长效注射剂和半固体制剂。

10、如权利要求1～4任一项所述的芬戈莫德盐、权利要求7所述的晶型或权利要求8-9任一项所述的药物组合物在制备治疗和/或预防多发性硬化症的药物中的应用。

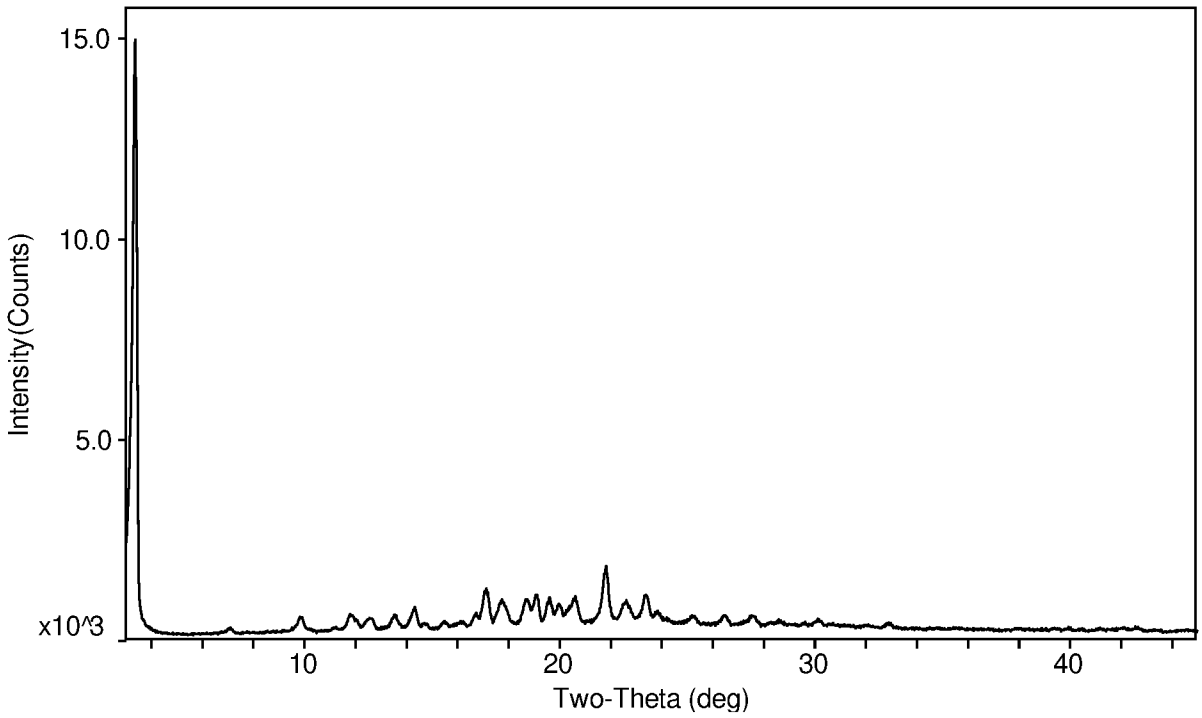


图 1

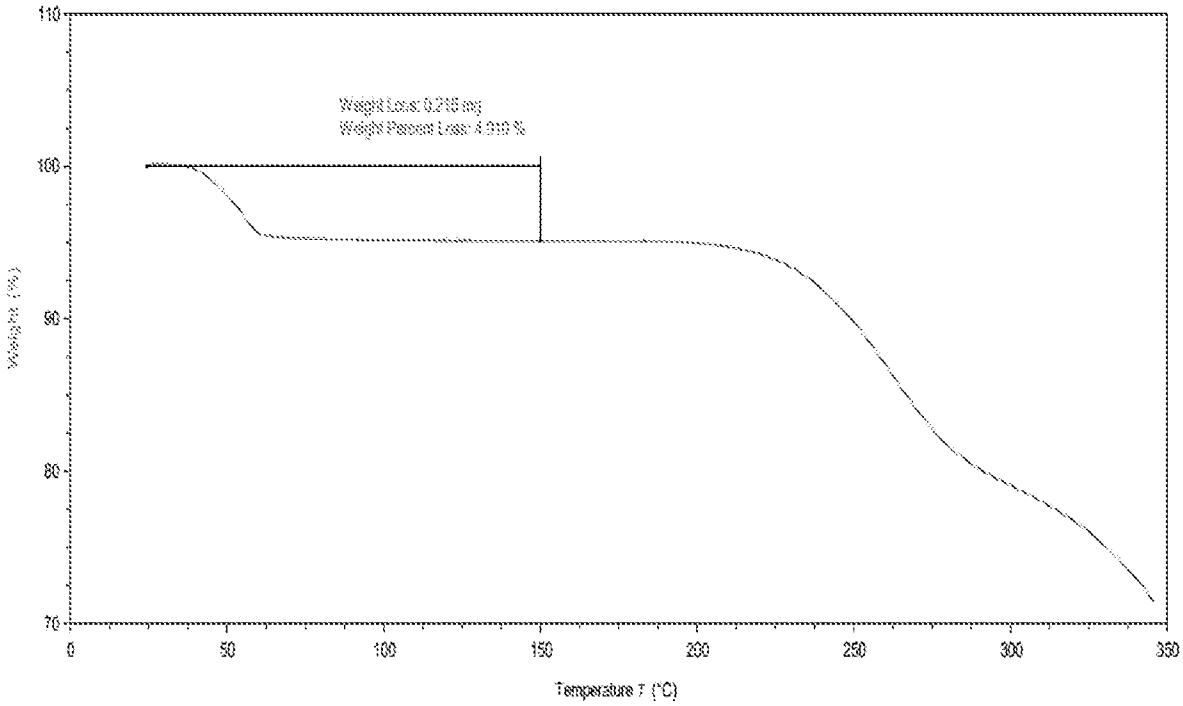


图 2

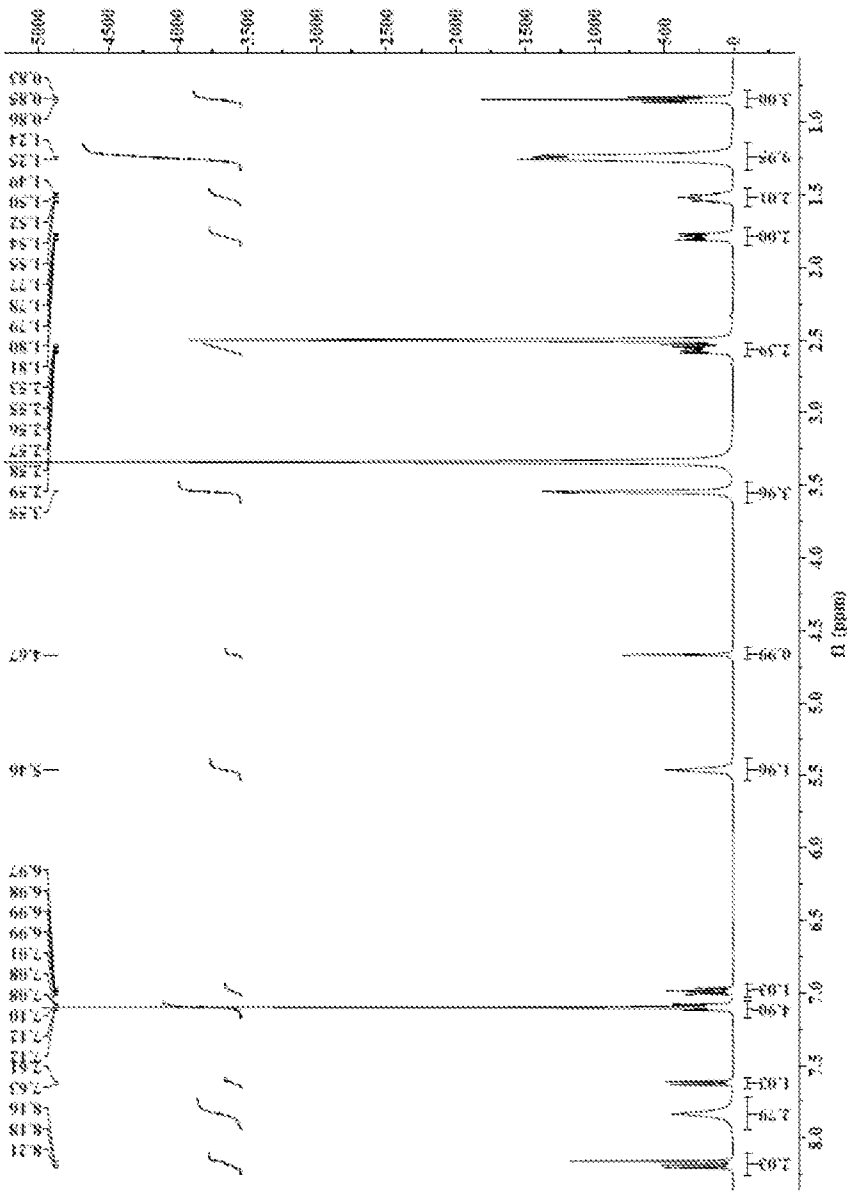


图 3

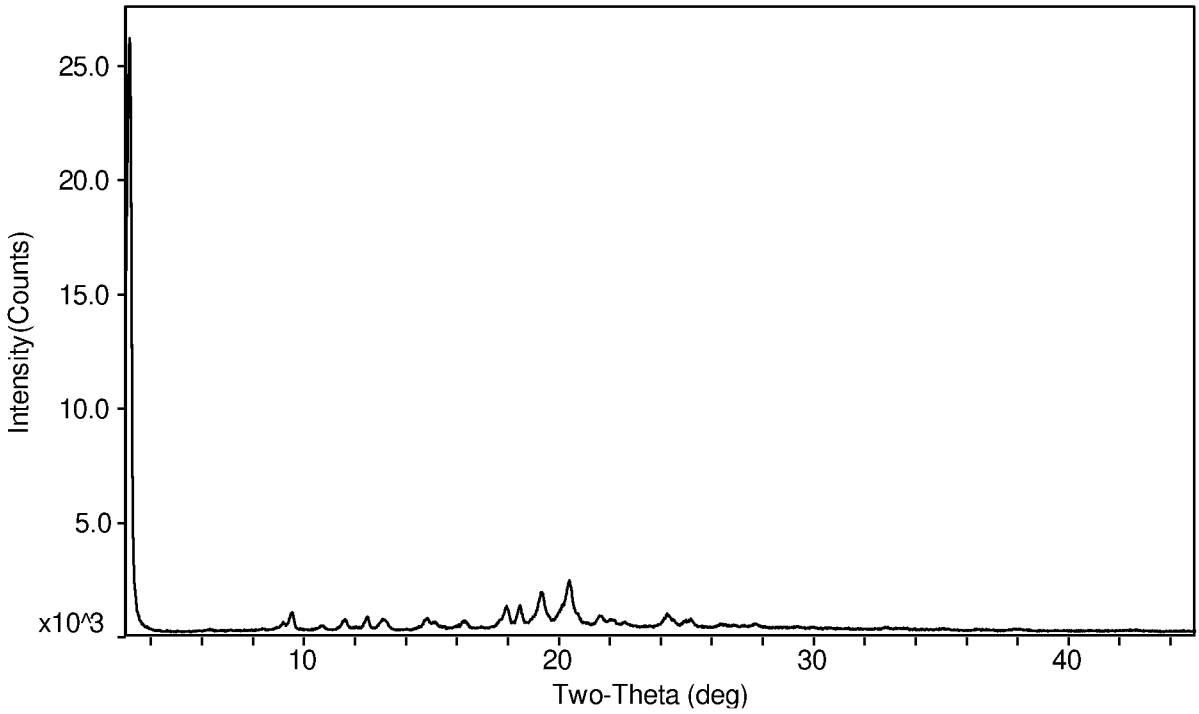

25.0
20.0
15.0
10.0
5.0
x10^3
Intensity(Counts)
10
20
30
40
Two-Theta (deg)

图 4

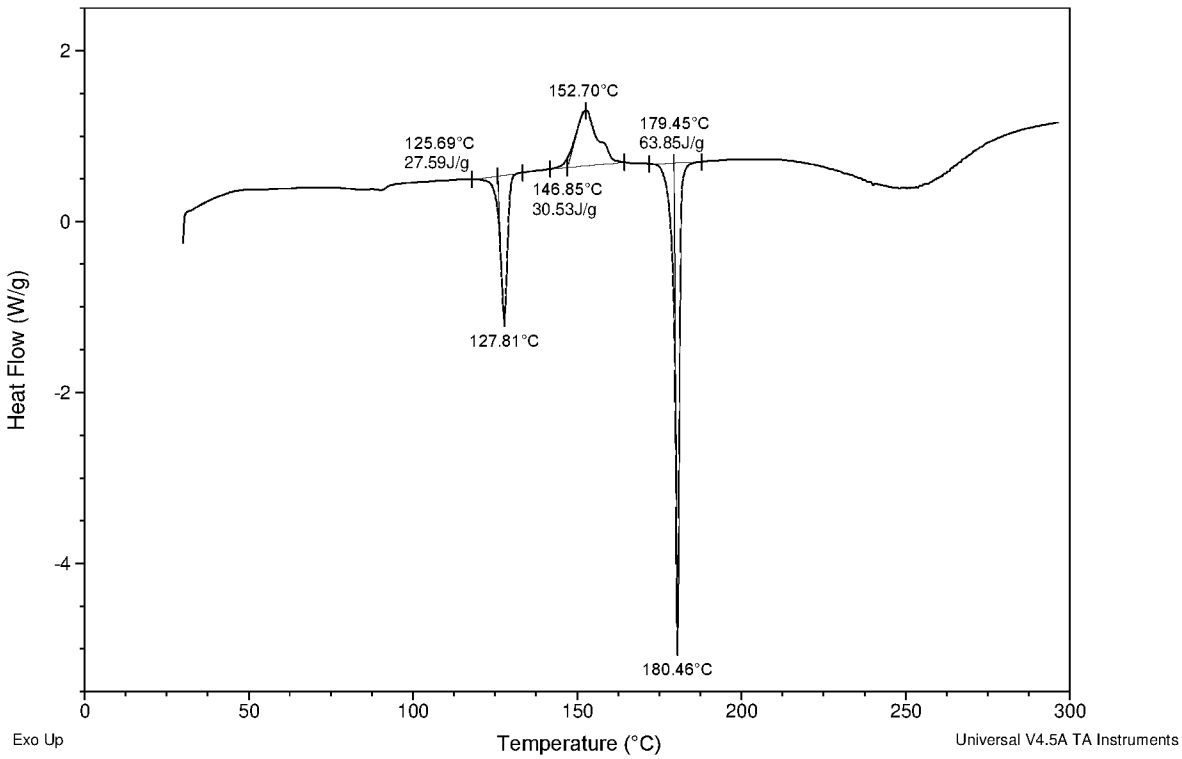

2
0
-2
-4
Heat Flow (W/g)
152.70°C
179.45°C
63.85J/g
125.69°C
27.59J/g
146.85°C
30.53J/g
127.81°C
180.46°C
0
50
100
150
200
250
300
Exo Up
Temperature (°C)
Universal V4.5A TA Instruments

图 5

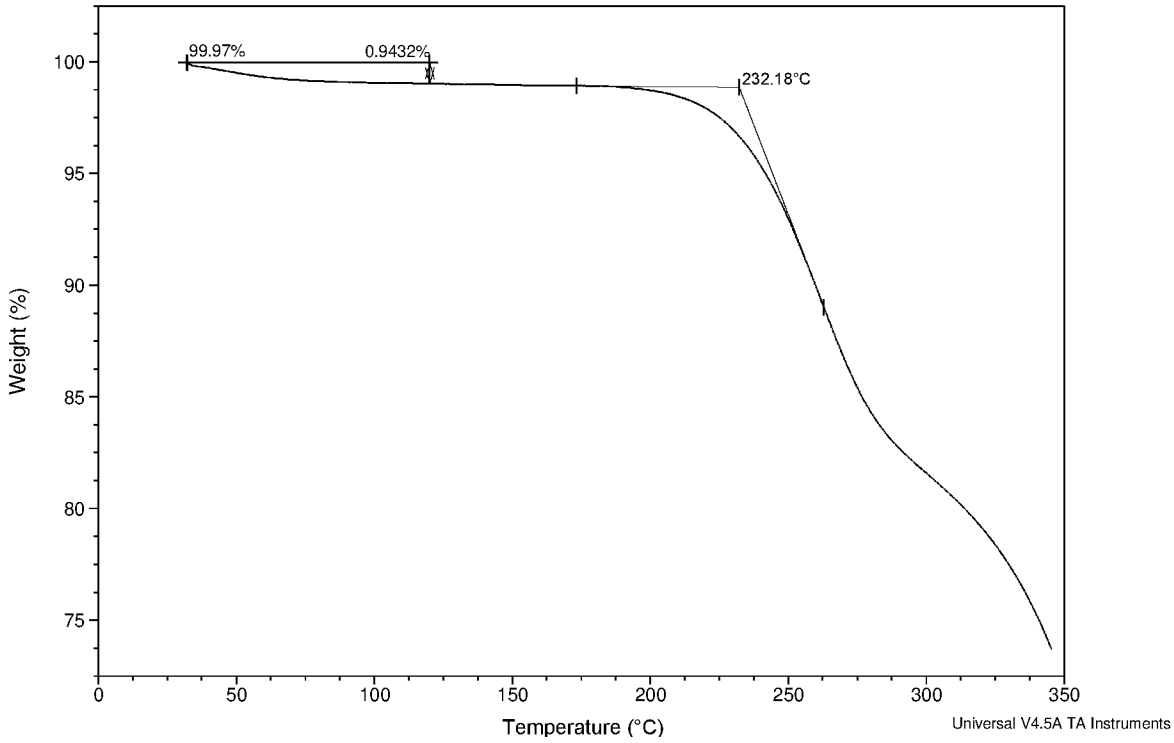

99.97%
0.9432%
232.18°C
Weight (%)
Temperature (°C)
Universal V4.5A TA Instruments

图 6

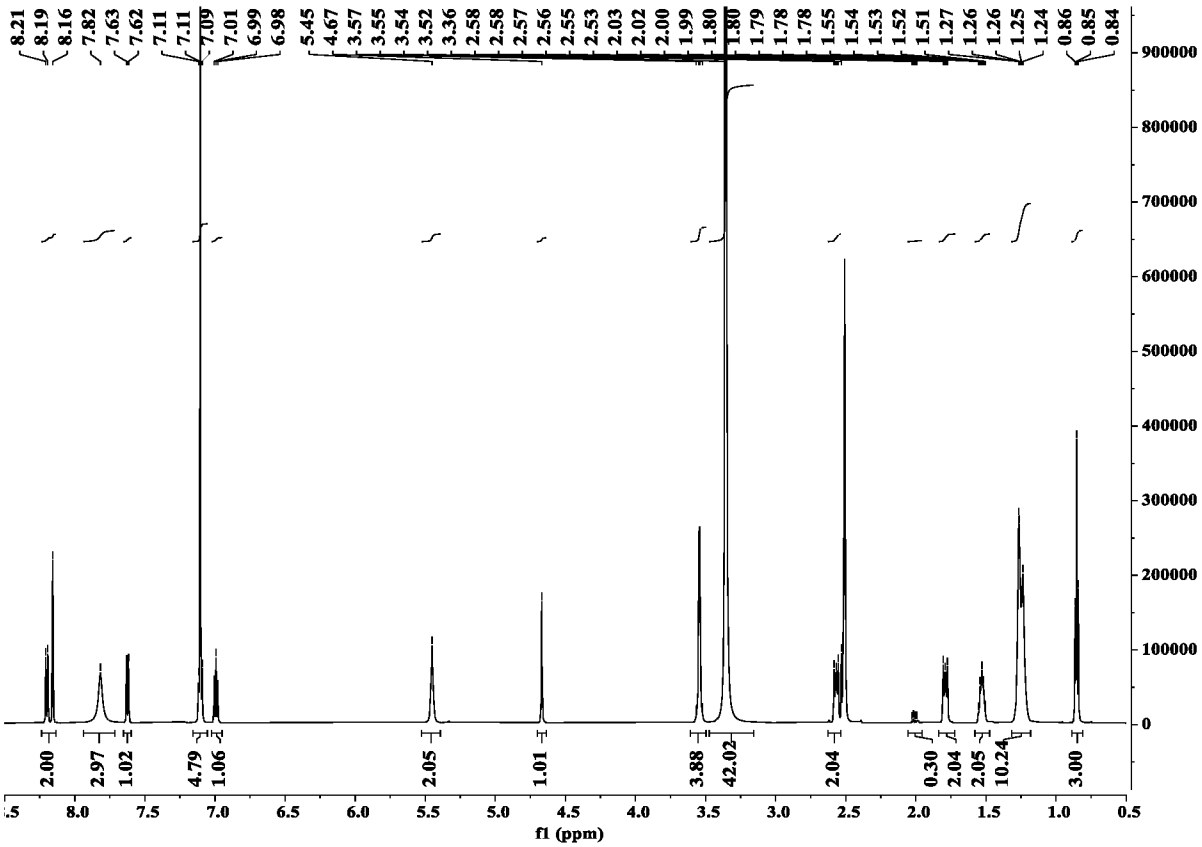

f1 (ppm)

图 7

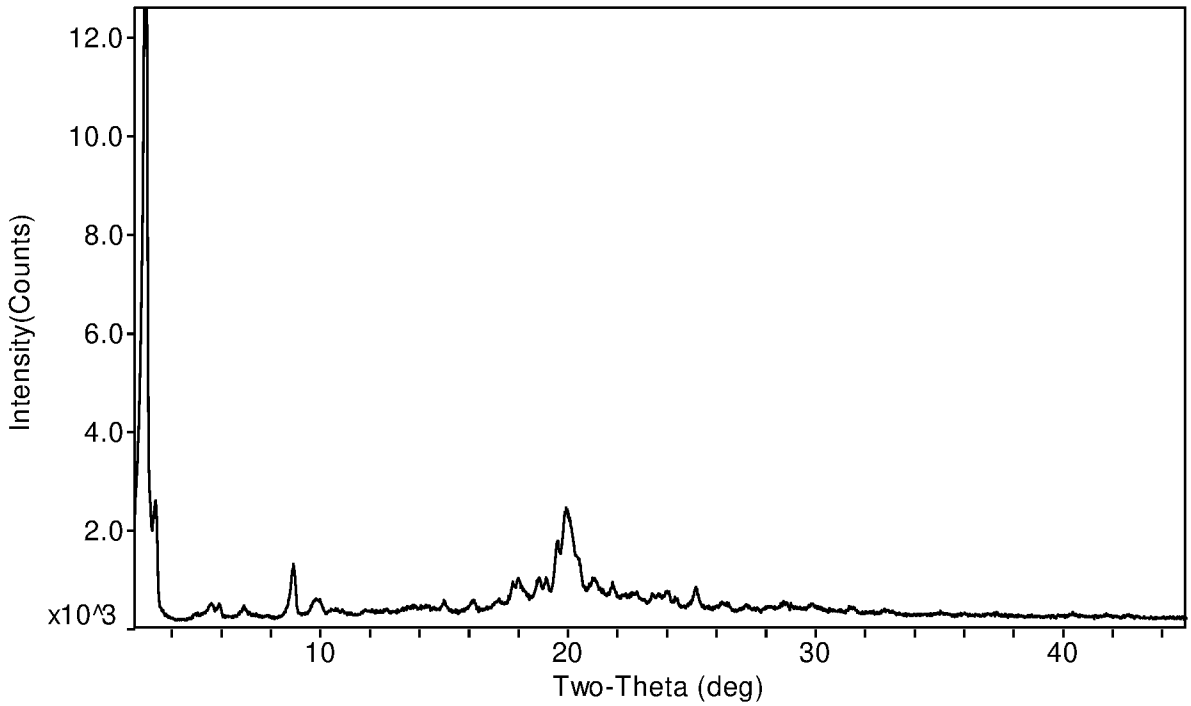

12.0
10.0
8.0
6.0
4.0
2.0
x10^3
Intensity(Counts)
10
20
30
40
Two-Theta (deg)

图 8

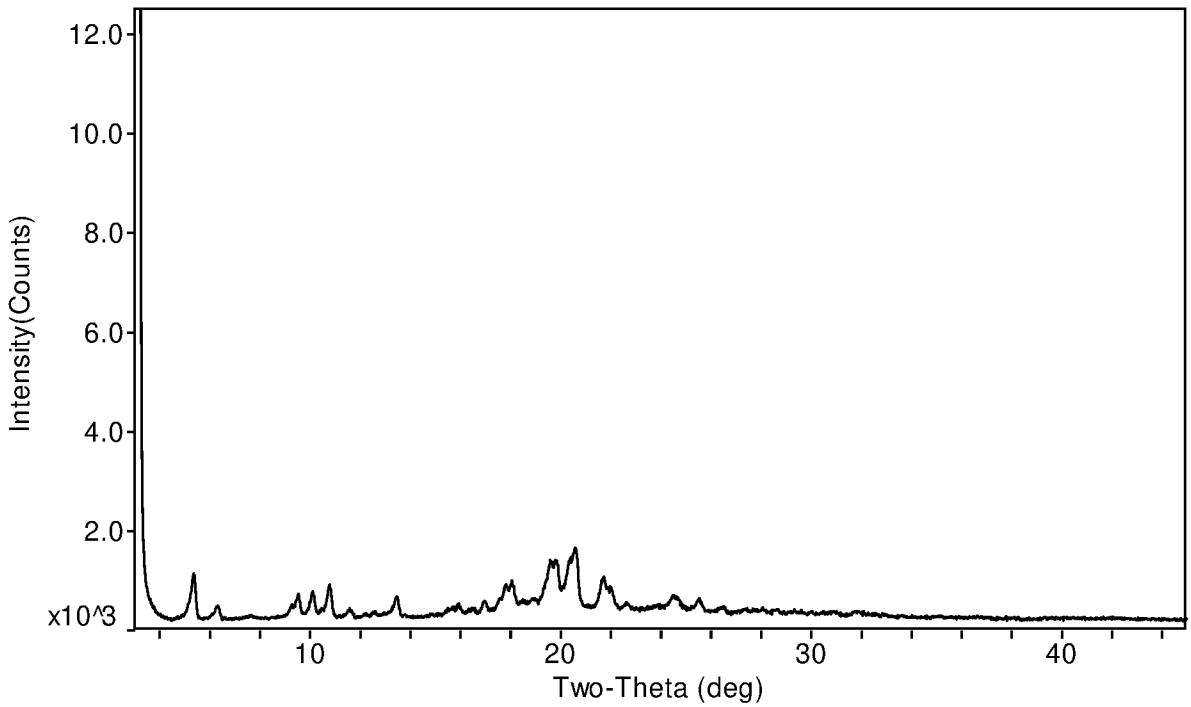

12.0
10.0
8.0
6.0
4.0
2.0
x10^3
Intensity(Counts)
10
20
30
40
Two-Theta (deg)

图 9

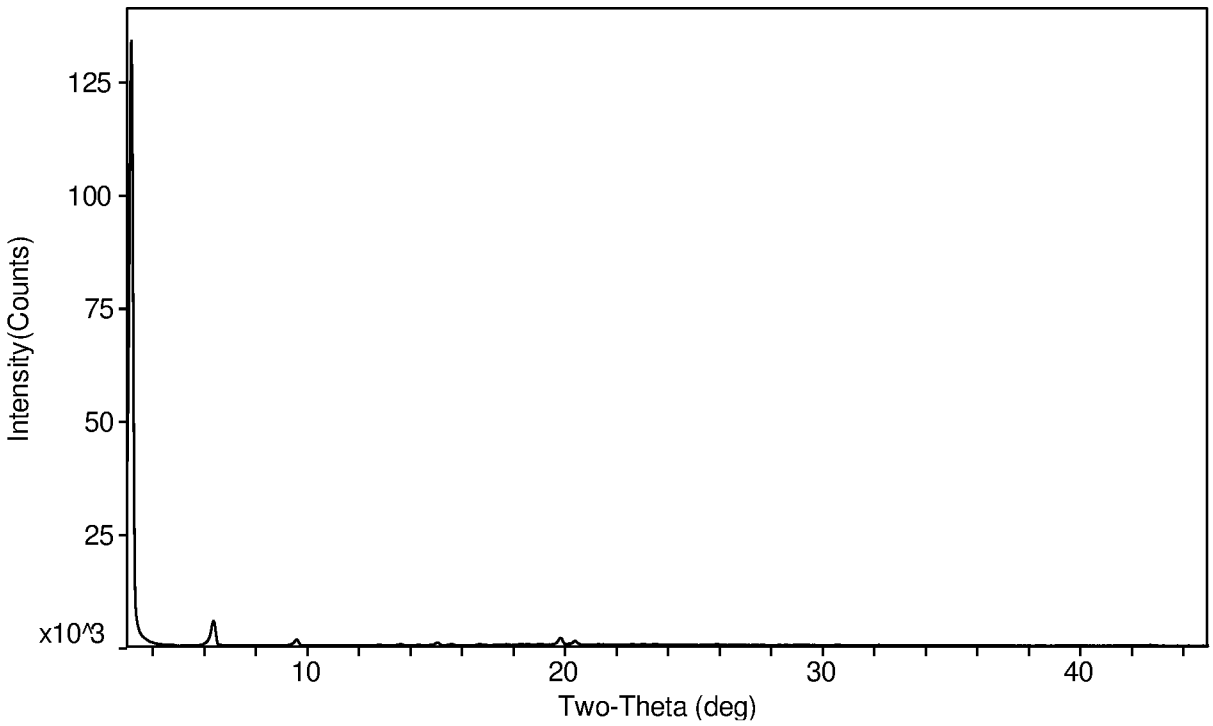

125
100
75
50
25
x10^3
Intensity(Counts)
10
20
30
40
Two-Theta (deg)

图 10

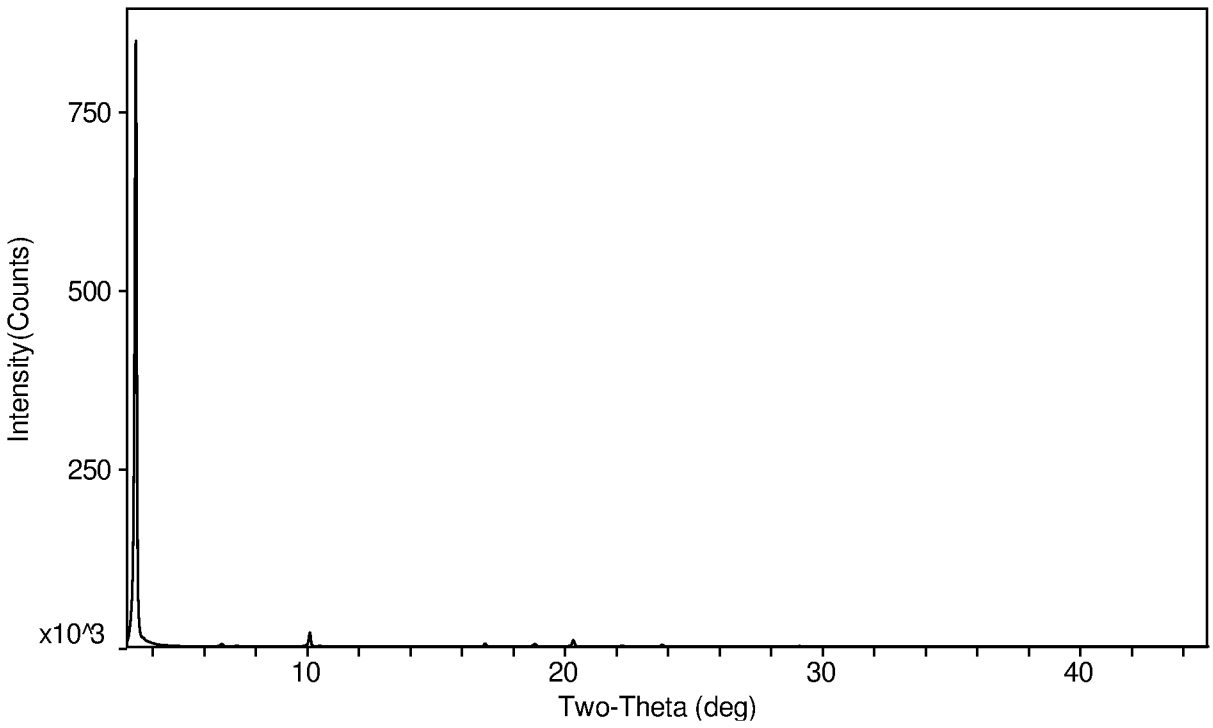

750
500
250
x10^3
Intensity(Counts)
10
20
30
40
Two-Theta (deg)

图 11

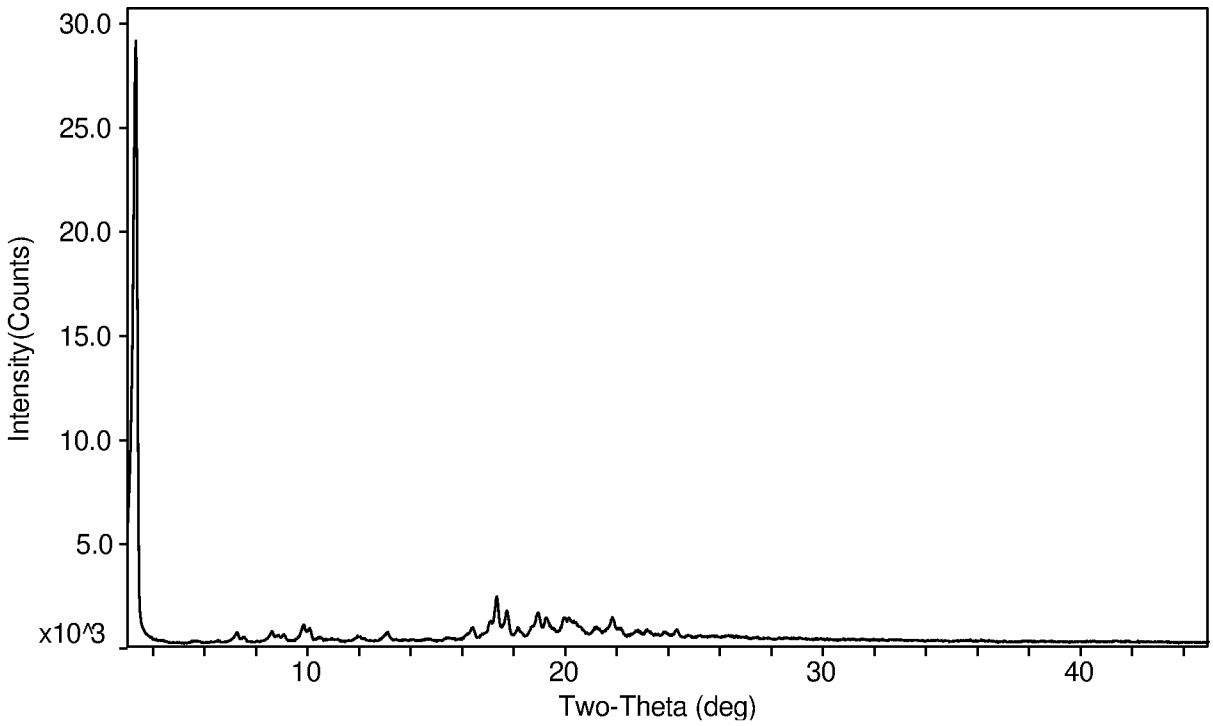

30.0
25.0
20.0
15.0
10.0
5.0
x10^3
Intensity(Counts)
10
20
30
40
Two-Theta (deg)

图 12

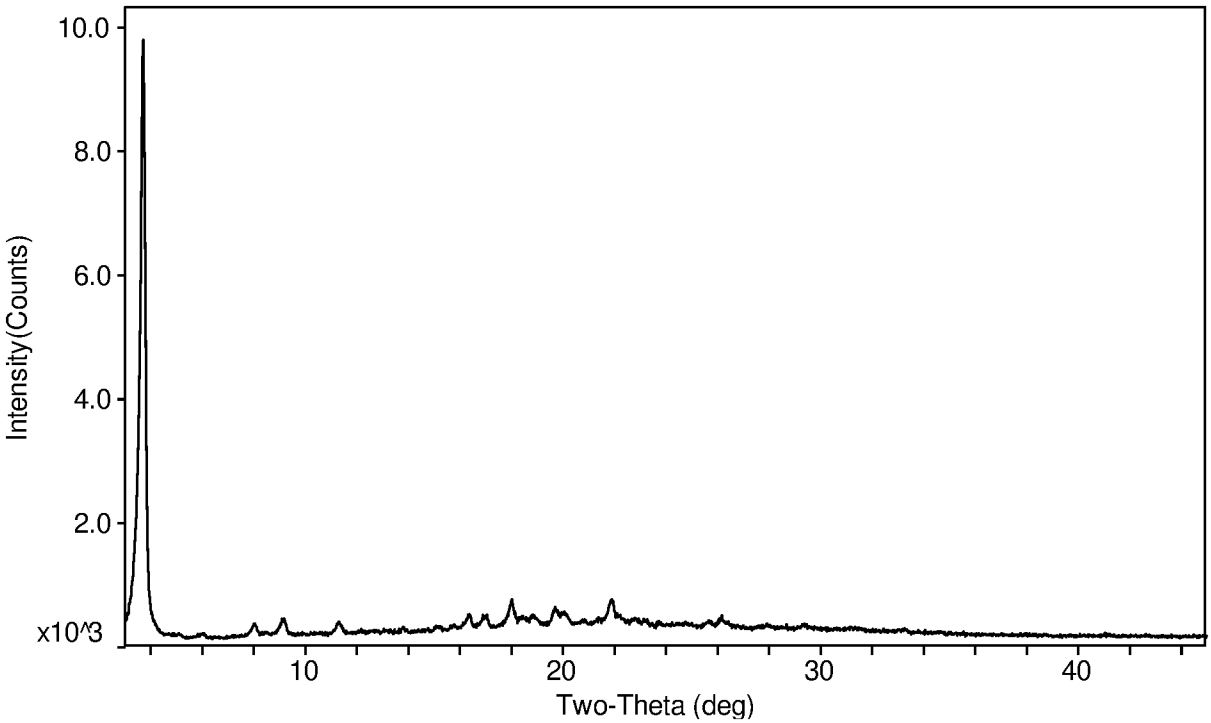

10.0
8.0
6.0
4.0
2.0
x10^3
Intensity(Counts)
10
20
30
40
Two-Theta (deg)

图 13

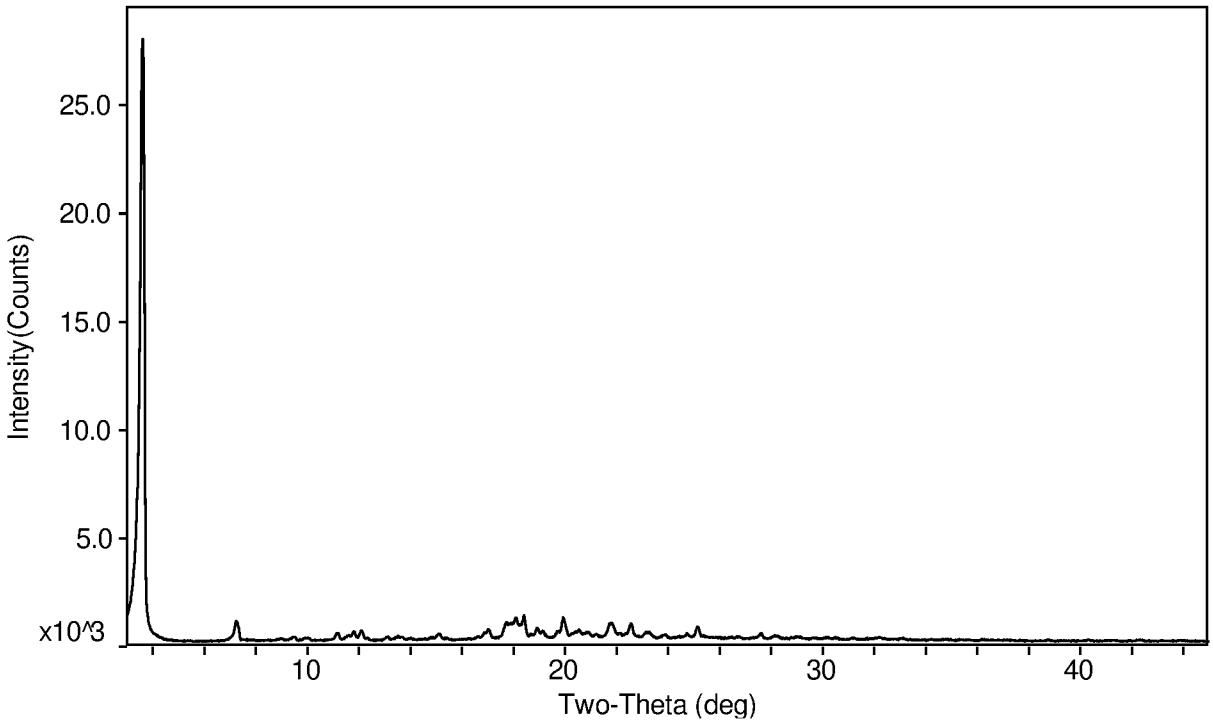

25.0
20.0
15.0
10.0
5.0
Intensity(Counts)
x10^3
10
20
30
40
Two-Theta (deg)

图 14

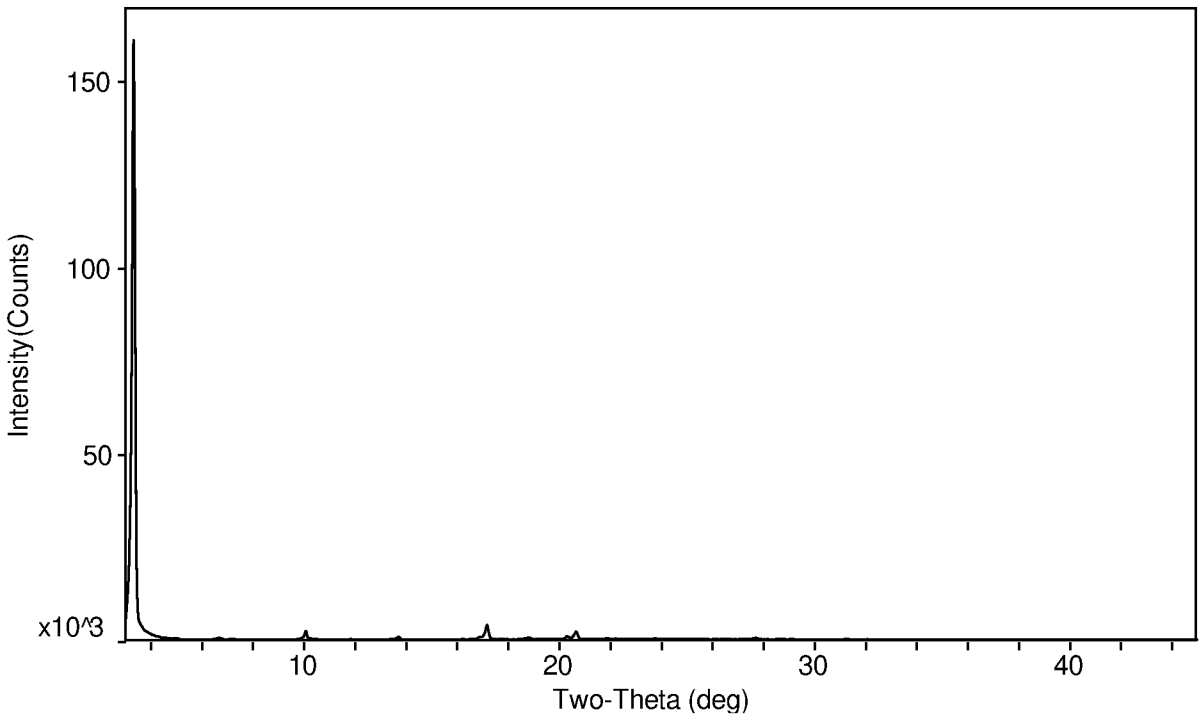

150
100
50
Intensity(Counts)
x10^3
10
20
30
40
Two-Theta (deg)

图 15

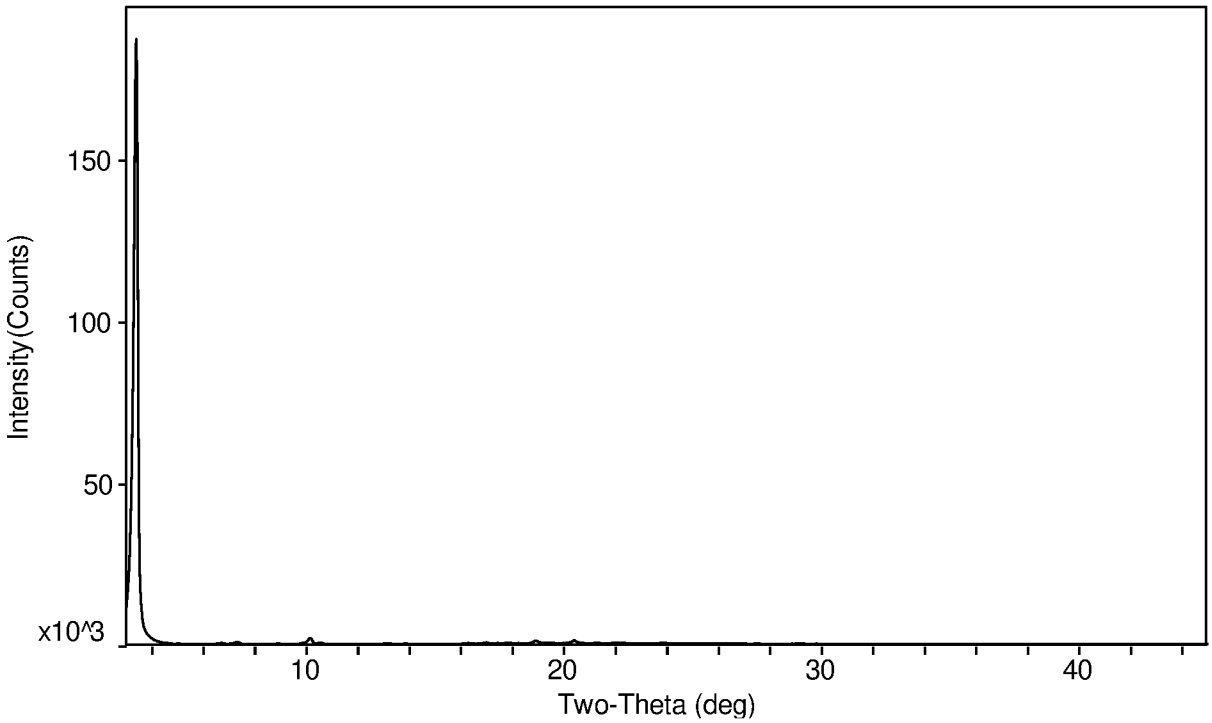

150
100
50
x10^3
Intensity(Counts)
10
20
30
40
Two-Theta (deg)

图 16

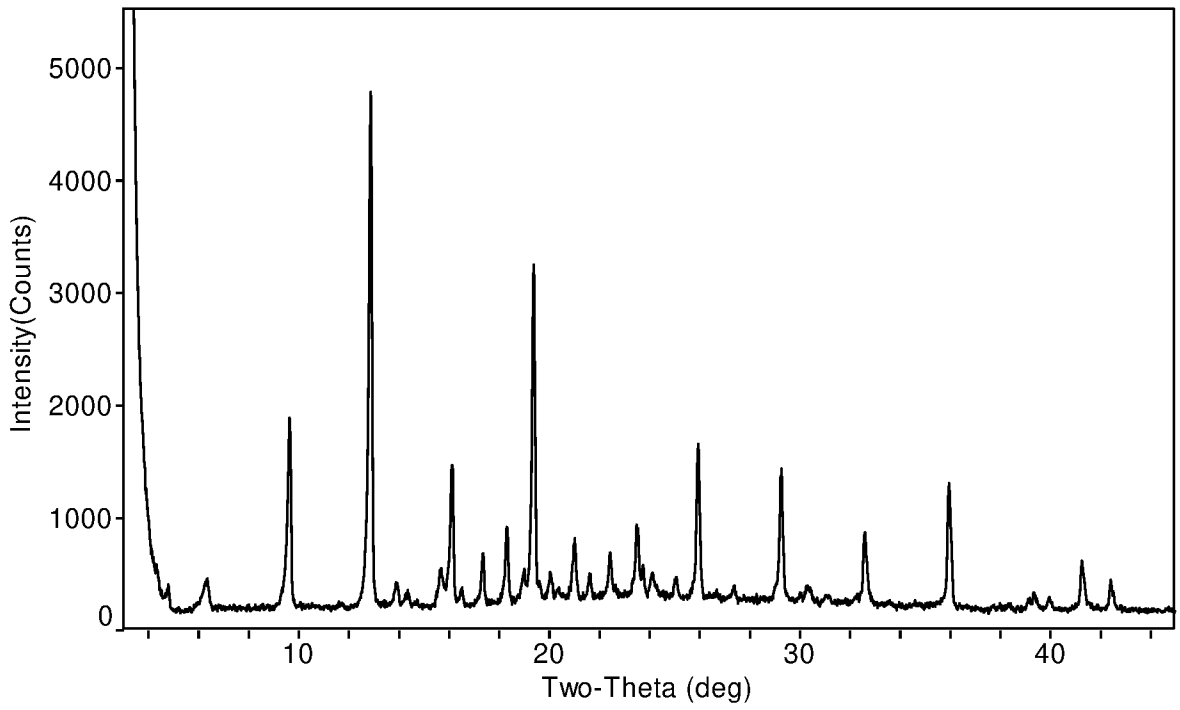

5000
4000
3000
2000
1000
0
Intensity(Counts)
10
20
30
40
Two-Theta (deg)

图 17

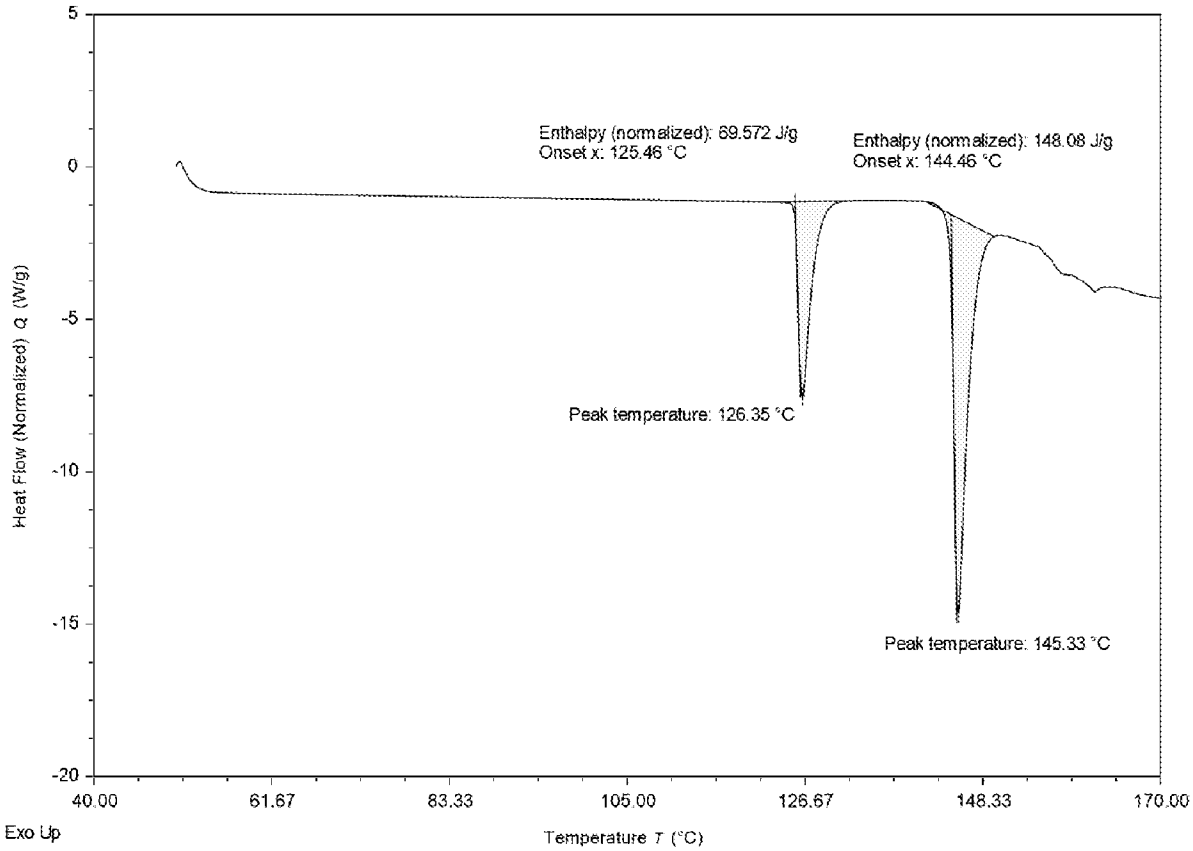

Enthalpy (normalized): 89.572 J/g
Onset x: 125.46 °C
Enthalpy (normalized): 148.08 J/g
Onset x: 144.46 °C
Peak temperature: 126.35 °C
Peak temperature: 145.33 °C
Heat Flow (Normalized) Q (W/g)
Exo Up
Temperature T (°C)
5
0
-5
-10
-15
-20
40.00
61.67
83.33
105.00
126.67
148.33
170.00

图 18

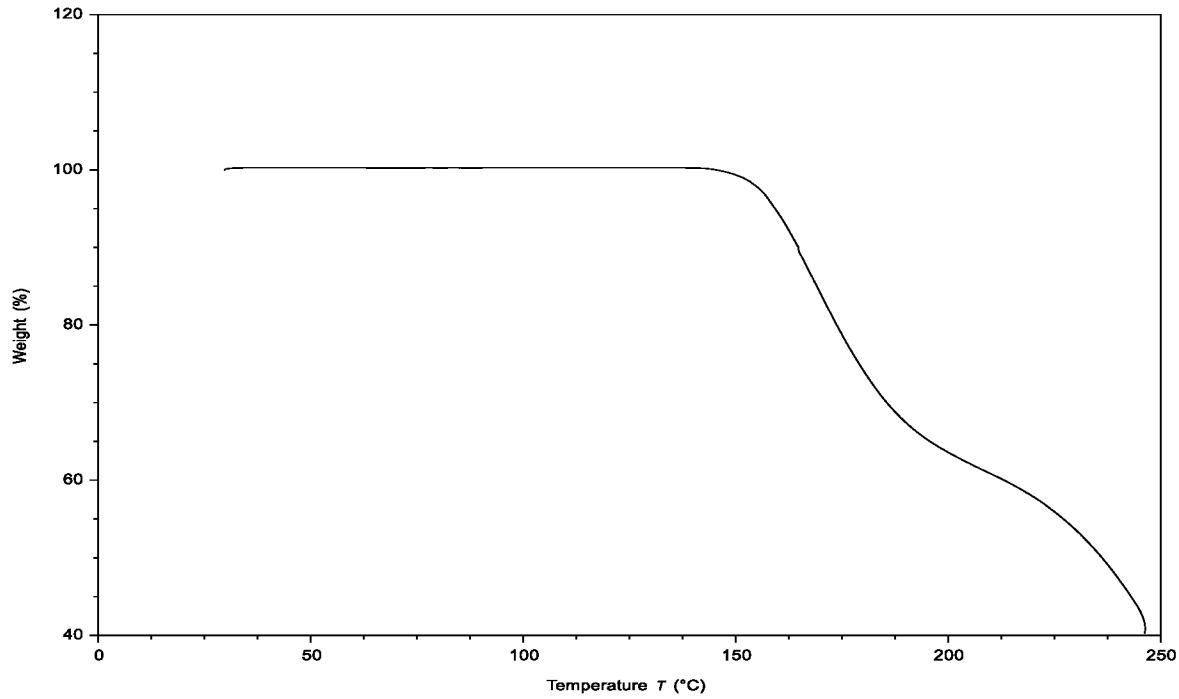

Weight (%)
Temperature T (°C)
120
100
80
60
40
0
50
100
150
200
250

图 19

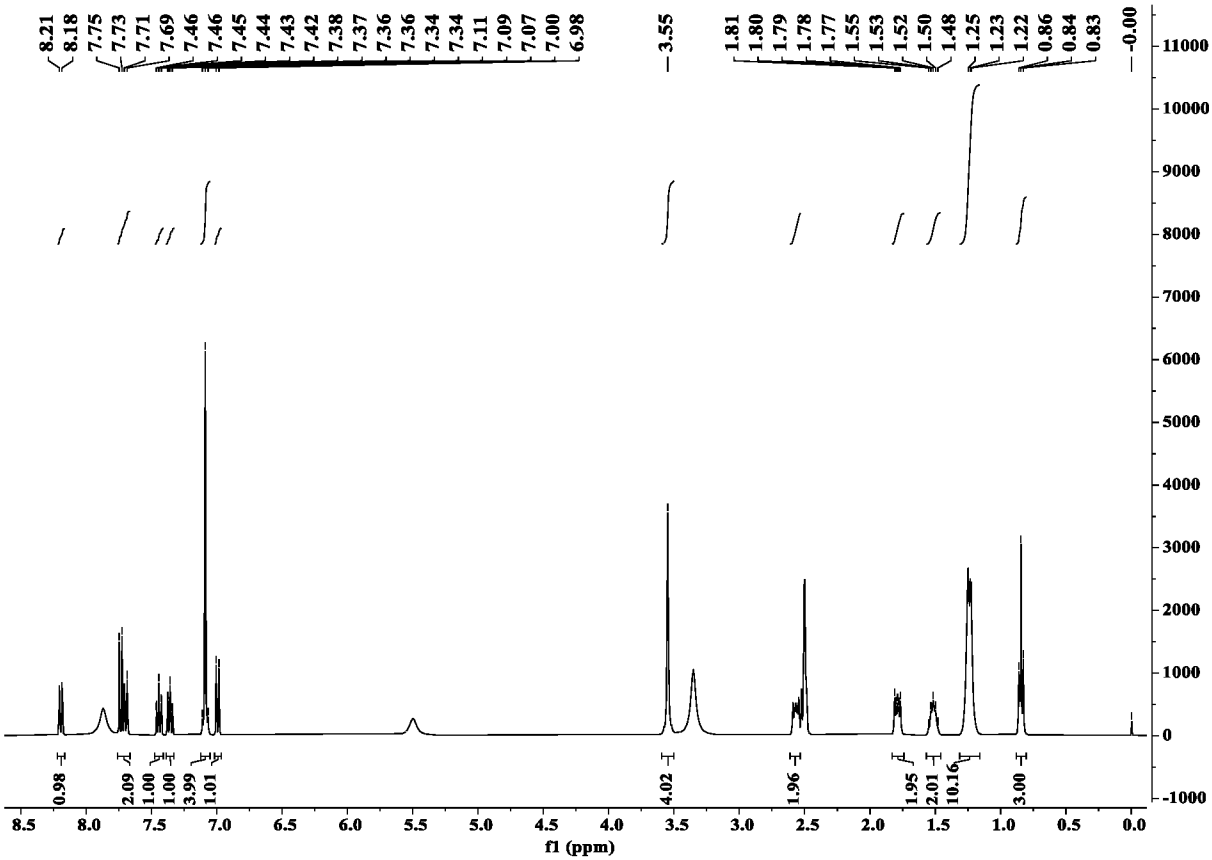

8.21
8.18
7.75
7.73
7.71
7.69
7.46
7.46
7.45
7.44
7.43
7.42
7.38
7.37
7.36
7.36
7.34
7.34
7.11
7.09
7.07
7.00
6.98
3.55
1.81
1.80
1.79
1.78
1.77
1.55
1.53
1.52
1.50
1.48
1.25
1.23
1.22
0.86
0.84
0.83
0.00
0.98
2.09
1.00
1.00
3.99
1.01
4.02
1.96
1.95
2.01
10.16
3.00
f1 (ppm)

图 20

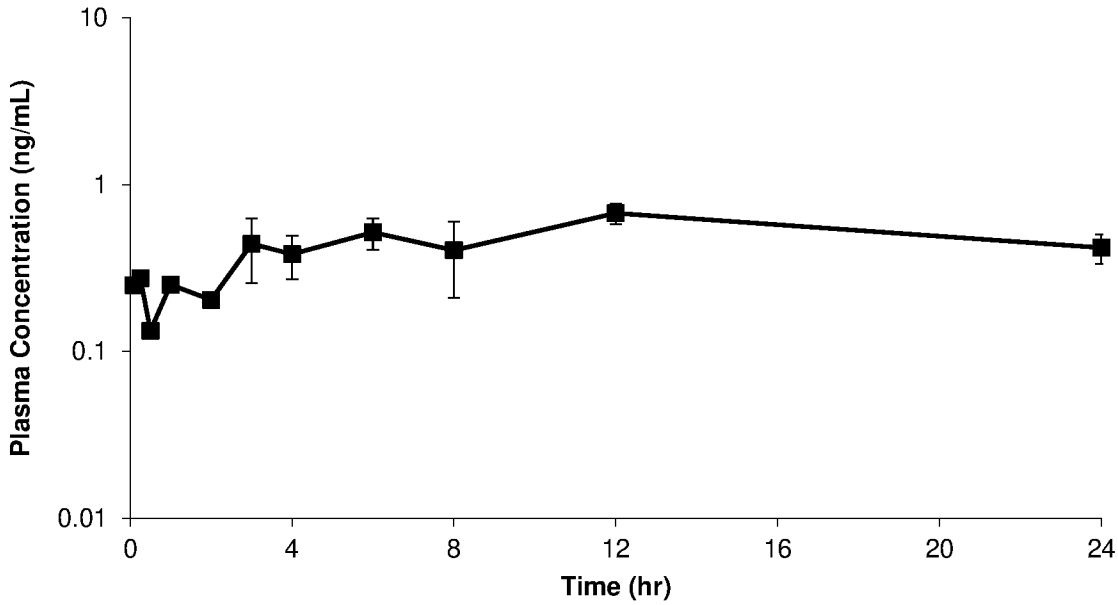

Plasma Concentration (ng/mL)
10
1
0.1
0.01
0
4
8
12
16
20
24
Time (hr)

图 21

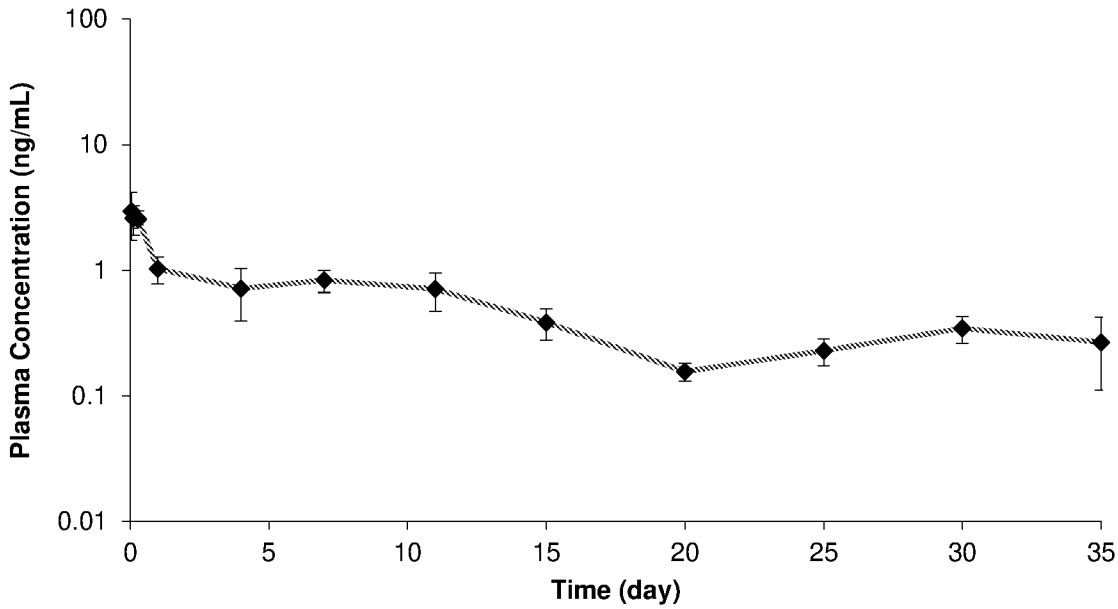

Plasma Concentration (ng/mL)
100
10
1
0.1
0.01
0
5
10
15
20
25
30
35
Time (day)

图 22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/095013

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C 215/28(2006.01)i; C07C 213/08(2006.01)i; A61K 31/137(2006.01)i; A61P 37/06(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C; A61K; A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNTXT; WPABSC; ENTXTC; DWPI; VEN; ENTXT; STNext; CNKI: 芬戈莫德, 盐, 有机酸, 双羟萘酸, 帕莫酸, 1-羟基-2-萘甲酸, 晶体, 晶型, 多发性硬化, FTY720, fingolimod, 162359-55-9, salt?, pamoic acid, 1-hydroxy-2-naphthoic acid, crystal+, multiple sclerosis, 上海博志研新药物技术有限公司, 陈志祥, 朱涛, 刘璐, 王婷婷, 应述欢

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2011009634 A2 (RATIOPHARM GMBH) 27 January 2011 (2011-01-27) description, page 10 paragraphs 6 and 8, page 8 paragraph 3, page 1 paragraph 2, page 2 paragraph 5, and embodiment 8	1-10
X	WO 2020245775 A1 (BIOCON LTD.) 10 December 2020 (2020-12-10) description, page 2 paragraphs 3-5, and page 3 paragraphs 3-4	1-10
X	WO 2012071524 A1 (RATIOPHARM GMBH) 31 May 2012 (2012-05-31) claims 1-23	1-10
X	WO 2010055027 A2 (NOVARTIS AG) 20 May 2010 (2010-05-20) description, page 2 paragraphs 4 and 5, page 4 paragraphs 2-5, page 5 paragraphs 1-3, and page 10 paragraph 2	1-10
X	CN 102887829 A (SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) 23 January 2013 (2013-01-23) claims 1-7, and description, paragraph 6	1-10
X	CN 1237906 A (NOVARTIS AG) 08 December 1999 (1999-12-08) description, page 2 paragraphs 3 and 5, and page 4 paragraph 5	1-10

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
22 July 2022	**23 August 2022**
Name and mailing address of the ISA/CN **China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)** **No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088, China** Facsimile No. **(86-10)62019451**	Authorized officer Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2011009634 A2 (RATIOPHARM GMBH) 27 January 2011 (2011-01-27) description, page 10 paragraphs 6 and 8, page 8 paragraph 3, page 1 paragraph 2, and embodiment 8	3-10
Y	黄量主编 (Huang Liang, editor-in-chief). "长效制剂 (Non-official translation: Long-Acting Preparations)" *"中国医学百科全书 药物学与药理学" (Non-official translation: Encyclopedia of Chinese Medicine: Pharmacology and Pharmacology) 上海科学技术出版社 (Shanghai Scientific & Technical Publishers),* 31 October 1988 (1988-10-31), pp. 63-64	3-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2022/095013

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2011009634	A2	27 January 2011	KR	20120032538	A	05 April 2012
				EP	2896609	A1	22 July 2015
				EP	2456752	A2	30 May 2012
				IL	217592	A	31 August 2015
				US	2012184617	A1	19 July 2012
WO	2020245775	A1	10 December 2020		None		
WO	2012071524	A1	31 May 2012		None		
WO	2010055027	A2	20 May 2010	CO	6382154	A2	15 February 2012
				RU	2011123365	A	20 December 2012
				PE	20120012	A1	02 February 2012
				US	2014235722	A1	21 August 2014
				MX	2011004924	A	30 May 2011
				CN	105198760	A	30 December 2015
				ZA	201102272	B	28 December 2011
				EC	SP11011121	A	29 July 2011
				US	2011218248	A1	08 September 2011
				AU	2009315735	A1	20 May 2010
				TN	2011000187	A1	17 December 2012
				BR	PI0921533	A2	12 January 2016
				MA	32877	B1	01 December 2011
				CL	2011001041	A1	07 October 2011
				NZ	591999	A	28 June 2013
				EP	2358660	A2	24 August 2011
				JP	2012508215	A	05 April 2012
				CA	2741974	A1	20 May 2010
				KR	20110086142	A	27 July 2011
				JP	2015178503	A	08 October 2015
				CN	102256933	A	23 November 2011
				IL	212073	D0	30 June 2011
CN	102887829	A	23 January 2013	WO	2014036865	A1	13 March 2014
CN	1237906	A	08 December 1999	PT	1312359	E	09 November 2007
				US	6274629	B1	14 August 2001
				US	2003069315	A1	10 April 2003
				IL	129824	D0	29 February 2000
				PT	941082	E	31 December 2004
				NZ	335629	A	28 September 2001
				US	2001056124	A1	27 December 2001
				DE	69738033	D1	27 September 2007
				SI	1312359	T1	31 August 2008
				JP	2004256554	A	16 September 2004
				ES	2227726	T3	01 April 2005
				DE	69730727	D1	21 October 2004
				CZ	174999	A3	11 August 1999
				RU	2217136	C2	27 November 2003
				EP	0941082	A2	15 September 1999
				ES	2289041	T3	01 February 2008
				SK	65999	A3	10 December 1999
				ID	21568	A	24 June 1999
				EP	1312359	A2	21 May 2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2022/095013

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
		NO	992259	D0	10 May 1999
		HU	0000343	A2	28 December 2000
		DK	1312359	T3	08 October 2007
		WO	9822100	A2	28 May 1998
		CN	1515253	A	28 July 2004
		GB	9624038	D0	08 January 1997
		CA	2270952	A1	28 May 1998
		HK	1022639	A1	18 August 2000
		PL	333463	A1	20 December 1999
		AU	5483198	A	10 June 1998
		AT	369846	T	15 September 2007
		BR	9713105	A	11 April 2000
		JP	2001503780	A	21 March 2001
		AT	275947	T	15 October 2004

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2022/095013

A. 主题的分类

C07C 215/28(2006.01)i; C07C 213/08(2006.01)i; A61K 31/137(2006.01)i; A61P 37/06(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07C; A61K; A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用））

CNTXT;WPABSC;ENTXTC;DWPI;VEN;ENTXT;STNext;CNKI:芬戈莫德，盐，有机酸，双羟萘酸，帕莫酸，1-羟基-2-萘甲酸，晶体，晶型，多发性硬化，FTY720，fingolimod，162359-55-9，salt?，pamoic acid，1-hydroxy-2-naphthoic acid，crystal+，multiple sclerosis，上海博志研新药物技术有限公司，陈志祥，朱涛，刘璐，王婷婷，应述欢

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	WO 2011009634 A2 (RATIOPHARM GMBH) 2011年1月27日 (2011-01-27) 说明书第10页第6、8段，第8页第3段，第1页第2段，第2页第5段，实施例8	1-10
X	WO 2020245775 A1 (BIOCON LIMITED) 2020年12月10日 (2020-12-10) 说明书第2页第3-5段，第3页第3-4段	1-10
X	WO 2012071524 A1 (RATIOPHARM GMBH) 2012年5月31日 (2012-05-31) 权利要求1-23	1-10
X	WO 2010055027 A2 (NOVARTIS AG) 2010年5月20日 (2010-05-20) 说明书第2页第4、5段，第4页第2-5段，第5页第1-3段，第10页第2段	1-10
X	CN 102887829 A (中国科学院上海药物研究所) 2013年1月23日 (2013-01-23) 权利要求1-7，说明书第6段	1-10
X	CN 1237906 A (诺瓦提斯公司) 1999年12月8日 (1999-12-08) 说明书第2页第3、5段，第4页第5段	1-10
Y	WO 2011009634 A2 (RATIOPHARM GMBH) 2011年1月27日 (2011-01-27) 说明书第10页第6、8段、第8页第3段，第1页第2段，实施例8	3-10

☑ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2022年7月22日	2022年8月23日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451	受权官员 齐丹丹 电话号码 (86-10)53961871

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2022/095013

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
Y	黄量主编. "长效制剂" 《中国医学百科全书 药物学与药理学》上海科学技术出版社, 1988年10月31日 (1988 - 10 - 31), 第63-64页	3-10

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2022/095013

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2011009634	A2	2011年1月27日	KR	20120032538	A	2012年4月5日
				EP	2896609	A1	2015年7月22日
				EP	2456752	A2	2012年5月30日
				IL	217592	A	2015年8月31日
				US	2012184617	A1	2012年7月19日
WO	2020245775	A1	2020年12月10日		无		
WO	2012071524	A1	2012年5月31日		无		
WO	2010055027	A2	2010年5月20日	CO	6382154	A2	2012年2月15日
				RU	2011123365	A	2012年12月20日
				PE	20120012	A1	2012年2月2日
				US	2014235722	A1	2014年8月21日
				MX	2011004924	A	2011年5月30日
				CN	105198760	A	2015年12月30日
				ZA	201102272	B	2011年12月28日
				EC	SP11011121	A	2011年7月29日
				US	2011218248	A1	2011年9月8日
				AU	2009315735	A1	2010年5月20日
				TN	2011000187	A1	2012年12月17日
				BR	PI0921533	A2	2016年1月12日
				MA	32877	B1	2011年12月1日
				CL	2011001041	A1	2011年10月7日
				NZ	591999	A	2013年6月28日
				EP	2358660	A2	2011年8月24日
				JP	2012508215	A	2012年4月5日
				CA	2741974	A1	2010年5月20日
				KR	20110086142	A	2011年7月27日
				JP	2015178503	A	2015年10月8日
				CN	102256933	A	2011年11月23日
				IL	212073	DO	2011年6月30日
CN	102887829	A	2013年1月23日	WO	2014036865	A1	2014年3月13日
CN	1237906	A	1999年12月8日	PT	1312359	E	2007年11月9日
				US	6274629	B1	2001年8月14日
				US	2003069315	A1	2003年4月10日
				IL	129824	DO	2000年2月29日
				PT	941082	E	2004年12月31日
				NZ	335629	A	2001年9月28日
				US	2001056124	A1	2001年12月27日
				DE	69738033	D1	2007年9月27日
				SI	1312359	T1	2008年8月31日
				JP	2004256554	A	2004年9月16日
				ES	2227726	T3	2005年4月1日
				DE	69730727	D1	2004年10月21日
				CZ	174999	A3	1999年8月11日
				RU	2217136	C2	2003年11月27日
				EP	0941082	A2	1999年9月15日
				ES	2289041	T3	2008年2月1日
				SK	65999	A3	1999年12月10日
				ID	21568	A	1999年6月24日
				EP	1312359	A2	2003年5月21日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2022/095013

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
		NO	992259	D0	1999年5月10日
		HU	0000343	A2	2000年12月28日
		DK	1312359	T3	2007年10月8日
		WO	9822100	A2	1998年5月28日
		CN	1515253	A	2004年7月28日
		GB	9624038	D0	1997年1月8日
		CA	2270952	A1	1998年5月28日
		HK	1022639	A1	2000年8月18日
		PL	333463	A1	1999年12月20日
		AU	5483198	A	1998年6月10日
		AT	369846	T	2007年9月15日
		BR	9713105	A	2000年4月11日
		JP	2001503780	A	2001年3月21日
		AT	275947	T	2004年10月15日