



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104788325 A

(43) 申请公布日 2015. 07. 22

(21) 申请号 201510141353. 8

(22) 申请日 2009. 11. 10

(30) 优先权数据

08168865. 7 2008. 11. 11 EP

(62) 分案原申请数据

200980144998. X 2009. 11. 10

(71) 申请人 诺华股份有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 M·马兹 G·约尔丁

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 陈润杰 黄革生

(51) Int. Cl.

*C07C 215/28*(2006. 01)

*A61K 31/137*(2006. 01)

*A61P 37/06*(2006. 01)

*A61P 37/02*(2006. 01)

*A61P 29/00*(2006. 01)

权利要求书1页 说明书12页 附图2页

(54) 发明名称

芬戈莫德的结晶形式

(57) 摘要

本发明涉及2-氨基-2-[2-(4-C<sub>2-20</sub>-烷基-苯基)乙基]丙-1,3-二醇的结晶形式和水合物及其用途,特别是在治疗或预防各种自身免疫性疾病中的用途。

1. 2-氨基-2-(2-(4-辛基苯基)乙基)-丙-1,3-二醇 (FTY720) 的结晶盐酸盐,其中所述盐为结晶形式(形式 I),特征在于:X射线粉末衍射图在约 3.6、7.1、10.7、12.5、15.4 和 20.6 度  $2-\theta$  处有峰。

2. 2-氨基-2-(2-(4-辛基苯基)乙基)-丙-1,3-二醇 (FTY720) 的结晶盐酸盐,其中所述盐为结晶形式(形式 II),特征在于:X射线粉末衍射图在约 3.5、6.9、10.4、14.6、19.2、20.3 和 20.9 度  $2-\theta$  处有峰。

3. 2-氨基-2-(2-(4-辛基苯基)乙基)-丙-1,3-二醇 (FTY720) 的结晶盐酸盐,其中所述盐为结晶形式(形式 III),特征在于:X射线粉末衍射图在约 3.5、6.9、10.3、14.4、18.9、20.3、20.7 和 24.2 度  $2-\theta$  处有峰。

4. 前述任一项权利要求中的盐,其为基本上纯的结晶形式。

5. 前述任一项权利要求中的盐在制备用于治疗疾病的药物中的用途。

6. 权利要求 1-4 任一项中的盐在制备用于治疗或预防器官或组织移植物排斥、自身免疫性疾病或炎性病症的药物中的用途。

7. 药物组合物,其包含权利要求 1-4 任一项中的盐和可药用载体或赋形剂。

8. 用于生产权利要求 1 的盐的方法,所述方法包括将权利要求 2 或 3 的盐冷却至低于 40°C 的温度。

9. 根据权利要求 8 的方法,其包括冷却至低于 10°C 的温度。

10. 根据权利要求 9 的方法,其包括冷却至低于 8°C、例如 2-8°C 的温度。

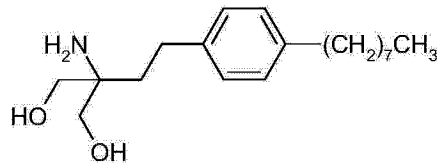
## 芬戈莫德的结晶形式

[0001] 本申请是申请日为 2009 年 11 月 10 日、发明名称为“芬戈莫德的结晶形式”的中国专利申请 200980144998. X 的分案申请。

[0002] 本发明涉及化合物 FTY720 盐酸盐的结晶形式和水合物, 以及其用途。

[0003] 2-氨基-2-[2-(4-C<sub>2-20</sub>-烷基-苯基)乙基]丙-1,3-二醇化合物公开于 EP-A-0627406 中, 其有关公开内容通过引用并入本文。基于所观察到的活性, 已经发现该化合物可用作免疫抑制剂。因此, 该化合物可用于治疗或预防各种自身免疫性疾病, 包括多发性硬化。该类型的具体化合物是 FTY720 (2-氨基-2-[2-(4-辛基苯基)乙基]丙-1,3-二醇; 芬戈莫德 (fingolimod)), 其可以以游离碱或盐酸盐的形式获得。FTY720 的结构如下所示:

[0004]



[0005] 本发明是部分基于这样的发现, 即 FTY720 盐酸盐展现出多晶型。如本文给出的实施例示例, FTY720 盐酸盐在室温以特定的结晶形式 (在下文中为形式 I) 存在。结晶形式 I 在约 40°C 的转变温度向替代结晶形式 (形式 II) 转变。而且, 结晶形式 II 在约 66°C 的温度向第三结晶形式 (形式 III) 转变。在约 107°C 的温度, FTY720 盐酸盐形成具有较低晶序的相。

[0006] 因此, 本发明提供了 FTY720 盐酸盐的新结晶形式, 包括其溶剂合物, 尤其是水合物。

[0007] FTY720 盐酸盐的结晶形式 I 的特征在于, X 射线粉末衍射图在下述  $2-\theta$  值中的至少 2 个值、优选至少 4 个值、更优选所有值处具有峰: 3.6、7.1、10.7、12.5、15.4 和 20.6 度  $2-\theta$ 。在所述  $2-\theta$  值处的峰可以具有以下相对强度: 3.6 (强)、7.1 (弱)、10.7 (弱)、12.5 (弱)、15.4 (中) 和 20.6 (中)。

[0008] 在一个实施方案中, 该结晶形式的特征在于, X 射线粉末衍射图在下述  $2-\theta$  值中的至少 2 个值、优选至少 4 个值、更优选所有值处具有峰: 3.55、7.12、10.71、12.48、15.42 和 20.59 度  $2-\theta$ 。在所述  $2-\theta$  值处的峰可以具有以下相对强度: 3.55 (强)、7.12 (弱)、10.71 (弱)、12.48 (弱)、15.42 (中) 和 20.59 (中)。

[0009] 在具体实施方案中, 该结晶形式的特征在于, X 射线粉末衍射图基本上对应于图 1 所示。

[0010] FTY720 盐酸盐的结晶 (形式 II) 的特征在于, X 射线粉末衍射图在下述  $2-\theta$  值中的至少 2 个值、优选至少 4 个值、更优选所有值处具有峰: 3.5、6.9、10.4、14.6、19.2、20.3 和 20.9 度  $2-\theta$ 。在所述  $2-\theta$  值处的峰可以具有以下相对强度: 3.5 (强)、6.9 (弱)、10.4 (弱)、14.6 (弱)、19.2 (弱)、20.3 (弱) 和 20.9 (弱)。

[0011] 在一个实施方案中, 该结晶形式的特征在于, X 射线粉末衍射图在下述  $2-\theta$  值

中的至少 2 个值、优选至少 4 个值、更优选所有值处具有峰 :3.47、6.92、10.38、14.58、19.20、20.34 和 20.86 度  $2-\theta$ 。在所述  $2-\theta$  值处的峰可以具有以下相对强度 :3.47(强)、6.92(弱)、10.38(弱)、14.58(弱)、19.20(弱)、20.34(弱) 和 20.86(弱)。

[0012] 在具体实施方案中,该结晶形式的特征在于,X 射线粉末衍射图基本上对应于图 2 所示。

[0013] FTY720 盐酸盐的结晶形式(形式 III)的特征在于,X 射线粉末衍射图在下述  $2-\theta$  值中的至少 2 个值、优选至少 4 个值、更优选所有值处具有峰 :3.5、6.9、10.3、14.4、18.9、20.3、20.7 和 24.2 度  $2-\theta$ 。在所述  $2-\theta$  值处的峰可以具有以下相对强度 :3.5(强)、6.9(弱)、10.3(弱)、14.4(弱)、18.9(弱)、20.3(弱)、20.7(弱) 和 24.2(弱)。

[0014] 在一个实施方案中,该结晶形式的特征在于,X 射线粉末衍射图在下述  $2-\theta$  值中的至少 2 个值、优选至少 4 个值、更优选所有值处具有峰 :3.46、6.88、10.32、14.41、18.94、20.26、20.73 和 24.23 度  $2-\theta$ 。在所述  $2-\theta$  值处的峰可以具有以下相对强度 :3.46(强)、6.88(弱)、10.32(弱)、14.41(弱)、18.94(弱)、20.26(弱)、20.73(弱) 和 24.23(弱)。

[0015] 在具体实施方案中,该结晶形式的特征在于,X 射线粉末衍射图基本上对应于图 3 所示。

[0016] 此外,本发明提供了用于生产 FTY720 盐酸盐的结晶形式 I 的方法,所述方法包括将 FTY720 盐酸盐的结晶形式 II 或形式 III 冷却至低于 40°C 的温度。优选,所述方法包括冷却至 30°C 或更低、更优选 20°C 或更低、更优选 10°C 或更低的温度,例如 8°C 或更低,例如 2 至 8°C,以便确保转变为结晶形式 I。

[0017] 已经发现,FTY720 盐酸盐可以基本上以水合物的形式存在。在一个实施方案中,该水合物的特征在于,X 射线粉末衍射图在约 2.9、17.2、30.6、28.2、24.4、8.6 和 25.9 度  $2-\theta$  中的至少 2 个值、优选至少 4 个值、更优选所有值处具有峰。在所述  $2-\theta$  值处的峰可以具有以下相对强度 :2.9(强)、17.2(中)、30.6(弱)、28.2(弱)、24.4(弱)、8.6(弱) 和 25.9(弱)。在具体实施方案中,提供了 FTY720 盐酸盐的水合物,其特征在于,X 射线粉末衍射图基本上对应于图 4 所示。

[0018] 例如但不限于,FTY720 盐酸盐的各种结晶形式和水合物可根据本文实施例中给出的操作获得。特别地,FTY720 盐酸盐的各种多晶形式之间的互变可根据实施例中所述的操作、通过加热或冷却 FTY720 盐酸盐来实现。

[0019] 有利的是,与 FTY720 的游离碱形式相比,本发明的各种结晶盐形式可具有一种或多种所需的性质。例如,特别在贮存和分配期间,本发明的结晶盐较游离碱而言具有更高的稳定性和更好的质量。此外,该盐在水中可具有高解离度,并且由此显著提高水溶性。由于该盐没有显示可测量的吸水或失水,所以它们也是有利的。

[0020] 如本文实施例中示例,结晶形式可由 X 射线粉末衍射光谱的主峰表征。结晶形式在其热力学稳定性、在其物理参数方面、例如红外光谱学(IR)的吸收模式或差示扫描量热法(DSC)的相转变信号也不同。

[0021] 在本发明的实施方案中,本发明的各种结晶盐形式为基本上纯的结晶形式。如本文所用的术语“基本上纯的”包括所提及的例如通过 X 射线粉末衍射、Raman 光谱法或 IR 光谱法测量的大于 90%、更优选 95%、更优选 96%、更优选 97%、更优选 98%、更优选 99% 多晶纯度的结晶形式。

[0022] 还提供了本发明的结晶盐的药物制剂。本发明的药物制剂优选含有按制剂总重计 0.01 至 20% 重量、更优选 0.1 至 10%、例如 0.5 至 5% 重量的所述盐。

[0023] 该药物制剂可以是适用于口服施用、例如片剂或胶囊的形式的固体药物组合物。该组合物可以用常规方法制备，例如通过将本发明的盐与可药用载体或稀释剂混合。

[0024] 在具体实施方案中，该制剂是包含本发明的盐和糖醇的固体药物组合物。这种类型的组合物在 WO 2004/089341 中公开，该申请的内容通过引用并入本文。在该出版物中公开的固体组合物特别适用于本发明的盐的口服施用。该组合物提供了全身施用该化合物的便利方式，没有注射用或口服用液体制剂的缺点并且具有良好的物理化学和贮存性质。特别地，本发明的组合物可以在组合物中化合物分布方面显示高的均匀性水平，并且显示高稳定性。因此，该组合物可以在高速自动化装置上生产，并且由此不需要手动包裹。

[0025] 该糖醇可以用作稀释剂、载体、填充剂或膨胀剂 (bulking agent)，其可适宜地为甘露醇、麦芽糖醇、肌醇、木糖醇或乳糖醇，优选基本上不吸湿的糖醇，例如甘露醇 (D-甘露醇)。可以使用单一糖醇，或者两种或多种糖醇的混合物，例如甘露醇和木糖醇的混合物，例如 1:1 至 4.1 比率的甘露醇和木糖醇的混合物。

[0026] 在特别优选的实施方案中，糖醇由喷雾干燥的组合物例如具有高比表面积的甘露醇组合物制备。使用这类甘露醇组合物可有助于促进该化合物在组合物的甘露醇中的均匀分布。较高的表面积可通过提供由在每个颗粒上具有较小平均粒径和 / 或较粗糙表面的颗粒组成的糖醇、例如甘露醇制品来实现。已经发现，使用喷雾干燥的糖醇、例如甘露醇、例如平均粒径为 300  $\mu\text{m}$  或更小，可改善由该组合物形成的片剂的可压性和硬度。

[0027] 优选，糖醇制品、例如甘露醇的单点表面积为 1-7 $\text{m}^2/\text{g}$ ，例如 2-6 $\text{m}^2/\text{g}$  或 3-5 $\text{m}^2/\text{g}$ 。甘露醇制品可适当地具有 100-300  $\mu\text{m}$ 、例如 150-250  $\mu\text{m}$  的平均粒径和 0.4-0.6 $\text{g}/\text{mL}$ 、例如 0.45-0.55 $\text{g}/\text{mL}$  的堆密度。合适的高表面积甘露醇是 Pardeck M200，其可由 E. Merck 商购获得。

[0028] 该组合物优选含有按组合物总重计 75-99.99% 重量的糖醇，更优选 85-99.9%、例如 90-99.5% 重量的糖醇。

[0029] 该组合物优选还包括润滑剂。适宜的润滑剂包括硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、棕榈酰硬脂酰甘油酯、硬脂酰富马酸钠、菜籽油 (canola oil)、氢化植物油例如氢化蓖麻油 (例如 **Cutina®** 或 **Lubriwax®** 101)、矿物油、十二烷基硫酸钠、氧化镁、胶态二氧化硅、硅酮液、聚乙二醇、聚乙烯醇、苯甲酸钠、滑石、泊洛沙姆或上述物质的任何混合物。优选，润滑剂包括硬脂酸镁、氢化蓖麻油或矿物油。作为润滑剂，胶态二氧化硅和聚乙二醇是次优选的。

[0030] 该组合物优选含有按组合物总重计 0.01 至 5% 重量的润滑剂，更优选 1 至 3% 重量、例如约 2% 重量的润滑剂。

[0031] 该组合物可包含一种或多种其它赋形剂，例如载体、粘合剂或稀释剂。特别地，该组合物可包含微晶纤维素 (例如 **Avicel®**)、甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、淀粉 (例如玉米淀粉) 或磷酸二钙，优选地，按组合物总重计，其含量为 0.1 至 90% 重量，例如 1 至 30% 重量。在使用粘合剂、例如微晶纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素的情况下，优选地，按组合物总重计，该粘合剂包括 1 至 8%、例如 3 至 6% 重量的量。粘合剂的使用增加了该制剂的颗粒强度，这对精细制粒而言是特别重要的。在需

要高片剂硬度和 / 或更长崩解时间的情况下, 特别优选微晶纤维素和甲基纤维素。在需要更快的崩解的情况下, 优选羟丙基纤维素。适当时, 例如除微晶纤维素之外, 还可以加入木糖醇作为其它粘合剂, 例如以高达 20% 重量的糖醇如木糖醇的量。

[0032] 在一个实施方案中, 该组合物还包含稳定剂、优选甘氨酸盐酸盐或碳酸氢钠。该稳定剂可以以例如 0.1 至 30%、优选 1 至 20% 重量的量存在。

[0033] 该组合物可以为粉末、颗粒或丸剂形式或单位剂量形式, 例如片剂或胶囊。本发明的组合物非常适于包封到可口服施用的胶囊壳、特别是硬明胶壳中。

[0034] 可选地, 可以将该组合物压成片剂。所述片剂可任选地被包衣, 例如用滑石粉或多糖 (例如纤维素) 或羟丙基甲基纤维素包衣。

[0035] 在药物胶囊为单位剂量形式的情况下, 每个单位剂量可例如包含约 0.5 至约 10mg 的本发明的盐。

[0036] 如标准稳定性试验所表明, 本发明的组合物可显示出良好的稳定性特征, 例如具有长达 1 年、2 年或 3 年甚至更长的贮存期限的稳定性。稳定性特征可以例如通过在特定温度例如 20°C、40°C 或 60°C 贮存特定时间后用 HPLC 分析测量分解产物来测定。

[0037] 本发明的药物组合物可以通过标准方法制备, 例如通过常规的混合、制粒、糖包衣、溶解或冷冻干燥方法制备。可使用的方法是本领域已知的, 例如在 L. Lachman 等人 “The Theory and Practice of Industrial Pharmacy”, 第 3 版, 1986, H Sucker 等人, “Pharmazeutische Technologie”, Thieme, 1991, Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, 第 4 版 (Springer Veriag, 1971) 和 “Remington’s Pharmaceutical Sciences”, 第 13 版, (Mack Publ., Co., 1970) 或更新版本中所述的方法。

[0038] 在一个实施方案中, 该药物组合物通过包括以下的方法制备:

[0039] (a) 将本发明的盐与糖醇混合;

[0040] (b) 粉碎和 / 或制粒 (a) 中所得的混合物; 以及

[0041] (c) 将 (b) 中所得的经粉碎和 / 或制粒的混合物与润滑剂混合。

[0042] 通过使用该方法, 获得了一种具有高水平的含量和混合均匀性 (即该盐在整个组合物中基本上均匀分布)、溶出时间和稳定性的制剂。

[0043] 该盐在步骤 (a) 之前可任选地被微粉化和 / 或预先过筛, 例如用 400–500  $\mu\text{m}$  的筛网预先过筛, 以便除去团块。混合步骤 (a) 可适当地包括在任何适合的搅拌器或混合器中将该盐与糖醇、例如甘露醇混合, 混合例如 100 至 400 转。

[0044] 该方法可通过将各组分干混合来进行。在该实施方案中, 粉碎步骤 (b) 可适当地包括将 (a) 中获得的混合物通过筛网, 所述筛网优选具有 400 至 500  $\mu\text{m}$  的网目尺寸。方法步骤 (a) 可包括这样的步骤: 首先将全部量的该盐与少量的糖醇、例如糖醇总重的 5–25% 重量混合, 以便形成预混合物。随后将剩余量的糖醇加入到预混合物中。步骤 (a) 还可以包括向混合物中加入粘合剂溶液例如甲基纤维素和 / 或木糖醇例如水溶液的步骤。可选地, 将该粘合剂加至干混合物中并在制粒步骤中加入水。

[0045] (b) 中获得的粉碎的混合物可任选地在与润滑剂混合之前再混合一次。润滑剂例如硬脂酸镁优选在混合之前进行预先过筛, 例如用 800–900  $\mu\text{m}$  的筛网。

[0046] 可选地, 采用湿法制粒方法。在该实施方案中, 优选将该盐首先与所需糖醇例如甘露醇干混合, 然后将获得的糖醇 / 盐混合物与粘合剂例如羟丙基纤维素或羟丙基甲基纤维

素混合。然后加入水,并将该混合物制粒,例如使用自动化制粒机。然后将颗粒干燥并粉碎。

[0047] 如果需要,在步骤(c)中可以将另外量的粘合剂加至步骤(b)中获得的混合物。

[0048] 该方法可包括将(c)中获得的混合物压片或包封的其它步骤,例如使用自动化包封装置包封到硬明胶胶囊中。可以将胶囊进行着色或标记以便使其具有独特的外观和使它们可立即被识别。使用染料可以用来改善外观以及用来识别胶囊。适用在药学中的染料通常包括类胡萝卜素、氧化铁和叶绿素。优选,本发明的胶囊使用代码标记。

[0049] 本发明的盐和多晶型可用于:

[0050] a) 治疗和预防器官或组织移植物排斥,例如用于治疗心、肺、联合心肺、肝、肾、胰腺、皮肤或角膜移植物的接受者以及预防移植物抗宿主病,如有时在骨髓移植后发生的移植物抗宿主病;特别是治疗急性或慢性同种异体-和异种移植物排斥或用于产胰岛素细胞例如胰岛细胞的移植;和

[0051] b) 治疗和预防自身免疫性疾病或炎性疾病,例如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、桥本氏甲状腺炎、多发性硬化、重症肌无力、I型和II型糖尿病以及与之相关的疾病、脉管炎、恶性贫血、干燥综合征(Sjogren syndrome)、葡萄膜炎、银屑病、Graves眼病、斑秃等;过敏性疾病,例如过敏性哮喘、特应性皮炎、过敏性鼻炎/结膜炎、过敏性接触性皮炎;任选的与异常性反应有关的炎症疾病,例如炎症肠病、局限性回肠炎或溃疡性结肠炎、内源性哮喘、炎性肺损伤、炎性肝损伤、炎性肾小球损伤、动脉粥样硬化、骨关节炎、刺激性接触性皮炎和湿疹性皮炎、脂溢性皮炎、免疫介导疾病的皮肤表现、炎性眼病、角结膜炎、心肌炎或肝炎。

[0052] 对于上述用途,所需的剂量当然取决于施用模式、待治疗的特定疾病和所期望的效果。通常,日剂量约0.1至约100mg/kg体重可以获得满意的效果。大型哺乳动物例如人的指定的日剂量范围为约0.5mg-2000mg,例如可以以分剂量方便地施用,至多每日四次,或者以缓释形式方便地施用。

[0053] 该盐可以通过任何适当的途径施用,例如以片剂或胶囊的形式口服施用,局部施用或例如以静脉内形式肠胃外施用。可以根据常规方法、通过将所述化合物与可药用载体或稀释剂混合而制备包含本发明的盐和至少一种可药用载体或稀释剂的药物组合物。用于口服施用的单位剂量形式包含例如约0.1mg至约500mg活性物质。

[0054] 该盐可以以单一活性成分给药,或者与免疫调节疗法的其它药物或者其它抗炎药物一起施用,例如用于治疗或预防同种异体移植物急性或慢性排斥或者炎性疾病或自身免疫性疾病。例如,它们可以与下列药物联合应用:钙调磷酸酶抑制剂,例如环孢菌素A、环孢菌素G、FK-506、ABT-281、ASM 981;mTOR抑制剂,例如雷帕霉素40-O-(2-羟基)乙基-雷帕霉素、CCI779、ABT578或AP23573等;皮质类固醇类;环磷酰胺;咪唑硫嘌呤(azathioprene);甲氨喋呤;其它S1P受体激动剂,例如FTY 720或其类似物;来氟米特或其类似物;咪唑立宾;霉酚酸;霉酚酸吗乙酯;15-去氧精肌菌素(15-deoxyspergualine)或其类似物;免疫抑制单克隆抗体,例如对抗白细胞受体的单克隆抗体,例如MHC、CD2、CD3、CD4、CD 11a/CD18、CD7、CD25、CD 27、B7、CD40、CD45、CD58、CD 137、ICOS、CD150(SLAM)、OX40、4-1BB或其配体,例如CD154;或其它免疫调节化合物,例如具有至少部分CTLA4细胞外结构域或其突变体的重组结合分子,例如与非CTLA4蛋白序列结合的至少部分CTLA4细胞外结构域或其突变体,例如CTLA4Ig(例如指定的ATCC 68629)或其突变体,例如

LEA29Y, 或其它粘附分子抑制剂, 例如 mAb 或低分子量抑制剂, 包括 LFA-1 拮抗剂、选择蛋白 (Selectin) 拮抗剂和 VLA-4 拮抗剂。

[0055] 当该盐与其它免疫调节剂或抗炎剂联合施用时, 联合施用的免疫调节剂或抗炎剂的剂量当然随所应用的联合药物的类型、待治疗的疾病等而变化。

[0056] 因此本发明提供:

[0057] 1. 治疗或预防器官或组织移植排斥的方法, 包括向个体施用治疗有效量的本发明的结晶盐。

[0058] 2. 治疗或预防自身免疫性疾病或炎性病症的方法, 包括向个体施用治疗有效量的本发明的结晶盐。

[0059] 3. 本发明的结晶盐, 其用作药物。

[0060] 4. 药物组合物, 其包含本发明的结晶盐和可药用稀释剂或载体。

[0061] 5. 本发明的结晶盐在制备药物中、例如在如上公开的方法中的用途。

[0062] 6. 药物组合, 其包含 (a) 本发明的结晶盐和 (b) 第二药物, 所述第二药物适用于预防或治疗上述的病症。

[0063] 7. 如上定义的方法, 该方法包括 (a) 本发明的结晶盐和 (b) 第二药物联合、例如同时或顺序施用, 所述第二药物适用于预防或治疗上述的病症。

[0064] 以下实施例示例了本发明。在实施例 1-13 中, 提及化合物 A、FTY720 或 FTY720 盐酸盐应包括提及本发明的任何一种结晶盐形式。

[0065] 实施例 1

[0066] 将微粉化的化合物 A, 例如 2-氨基-2-[2-(4-辛基苯基)乙基]丙-1,3-二醇盐酸盐 (FTY720) 过筛, 将 116.7g 过筛的化合物与 9683.3g 微晶纤维素试剂混合。使用 30 目筛将该混合物在 Frewitt MGI 装置 (Key International Inc. USA) 中粉碎。使用 20 目筛将硬脂酸镁过筛并将 200g 过筛的化合物与 FTY720 混合物混合以制备产物组合物。

[0067] 然后, 将该产物组合物在压片机上用 7mm 的模具压制, 以形成 120mg 片剂, 每片含有:

[0068]

<b>化合物 A, 例如 FTY720 *</b>	<b>1.4mg</b>
<b>微晶纤维素, 例如 Avicel PH 102</b>	<b>116.2mg</b>
<b>硬脂酸镁</b>	<b>2.4mg</b>
<b>总计</b>	<b>120mg</b>

[0069] \*1mg 游离形式的化合物 A 相当于 1.12mg 的 FTY720。

[0070] 实施例 2

[0071] 在另一个实施例中, 重复实施例 1 的方法, 不同的是用 **Cutina®** (氢化蓖麻油) 替代硬脂酸镁。

[0072] 实施例 3

[0073] 化合物 A、例如 FTY720 和微晶纤维素、例如 Avicel PH 102 各自分别用 18 目筛过筛。将 1.9g 过筛的 FTY720 与 40g 过筛的微晶纤维素试剂在混合器中于 32rpm 混合 120 转。

然后将 FTY720 混合物通过 35 目筛过筛。

[0074] 将过筛的 FTY720 混合物与另外的 340.1g 微晶纤维素、例如 Avicel PH 102 和 12g 羟丙基纤维素一起加入到制粒机中。将该混合物混合 3 分钟。然后以 100ml/ 分钟的速率加入水, 并将该混合物制粒 2 分钟。将颗粒转移至盘式干燥器中, 并在 50°C 干燥 150 分钟。

[0075] 然后将混合物在 Frewitt MGI 装置中用 35 目筛粉碎。将硬脂酸镁过筛, 并将 6g 过筛的化合物与 FTY720 混合物在 32rpm 混合 90 转, 得到产物组合物, 该组合物显示出 S1P 受体激动剂基本上均匀分布于混合物的微晶纤维素、例如 Avicel PH 102。

[0076] 然后, 在 H&K 400 包封装置上将产物组合物填充到 3 号硬明胶壳内。向每粒胶囊加入 120mg 产物组合物。因此, 每粒胶囊含有:

[0077]

<b>FTY720 *</b>	<b>0.56mg</b>
<b>微晶纤维素</b>	<b>114.04mg</b>
<b>羟丙基纤维素</b>	<b>3.6mg</b>

[0078]

<b>硬脂酸镁</b>	<b>1.8mg</b>
<b>总计</b>	<b>120mg</b>

[0079] 实施例 4

[0080] 在另一个实施例中, 重复实施例 3 的方法, 不同的是用 **Cutina®** (氢化蓖麻油) 代替硬脂酸镁。

[0081] 实施例 5

[0082] 在另一个实施例中, 重复实施例 3 的方法, 不同的是用羟丙基甲基纤维素代替羟丙基纤维素。

[0083] 实施例 6a

[0084] 将微粉化的化合物 A、例如 FTY720 用 400  $\mu\text{m}$  (40 目) 的筛网过筛。将 58.35g 过筛的化合物与 4841.65g 微晶纤维素、例如 Avicel PH 102 在 25L Bohle bin 混合器中混合 240 混合转。然后将混合物在 Frewitt MGI 装置中用 425  $\mu\text{m}$  目筛粉碎, 并将粉碎的混合物再混合一次。将硬脂酸镁过筛, 并将 100g 过筛的化合物与 FTY720 混合物混合, 得到产物组合物, 该组合物显示出 S1P 受体激动剂基本上均匀分布于整个混合物中。

[0085] 然后在 H&K 400 包封装置上将该产物组合物填充到 3 号硬明胶壳内。向每粒胶囊中加入 120mg 产物组合物。因此, 每粒胶囊含有:

[0086]

<b>FTY720 *</b>	<b>1.4mg</b>
<b>微晶纤维素</b>	<b>116.2mg</b>
<b>硬脂酸镁</b>	<b>2.4mg</b>
<b>总计</b>	<b>120mg</b>

[0087] 实施例 6b

[0088] 在替代实施方案中,用实施例 6a 中所述的组分和用量制备胶囊剂,但是(在过筛前)首先将 FTY720 与 14mg 甘露醇混合。然后将该混合物如上所述过筛。然后将过筛的混合物与剩余的甘露醇混合并加入硬脂酸镁,然后再混合并填充到胶囊中。

[0089] 实施例 7 和 8

[0090] 在另外的实施例中,如实施例 6 中所述制备胶囊,不同的是每种胶囊含有以下量的各组分:

[0091]

	<u>实施例 7</u>	<u>实施例 8</u>
<b>FTY720 *</b>	<b>2.8mg</b>	<b>5.6mg</b>
<b>微晶纤维素</b>	<b>114.8mg</b>	<b>112mg</b>
<b>硬脂酸镁</b>	<b>2.4mg</b>	<b>2.4mg</b>
<b>总计</b>	<b>120mg</b>	<b>120mg</b>

[0092] 实施例 9-11

[0093] 在另外的实施例中,如实施例 6-8 中所述制备胶囊,不同的是在所有情况下用 **Cutina®**(氢化蓖麻油)替代硬脂酸镁。

[0094] 实施例 12 和 13

[0095] 通过称重每种组分并在研钵中混合、然后填充到胶囊中,制备含有下述成分的胶囊:

[0096]

	<u>实施例 12</u>	<u>实施例 13</u>
<b>FTY720</b>	<b>5mg</b>	<b>1mg</b>
<b>D-甘露醇</b>	<b>83.7mg</b>	<b>117mg</b>
<b>玉米淀粉</b>	<b>24mg</b>	-
<b>Avicel® PH101</b>	<b>12mg</b>	-
<b>羟丙基纤维素</b>	<b>0.3mg</b>	<b>7mg</b>
<b>滑石</b>	<b>3mg</b>	<b>3mg</b>
<b>Lubri wax® 101</b>	<b>2mg</b>	<b>2mg</b>
<b>总计</b>	<b>130mg</b>	<b>130mg</b>

[0097] 实施例 14 :FTY720HCl 的多晶型和水合物

[0098] 使用 PerkinElmer DSC-7 和 Pyris 1 系统,记录差示扫描量热法 (DSC) 曲线。

[0099] DSC 加热曲线显示,在约 40°C、66°C 和 107°C 有三个特征转变。在 40°C 的第一吸热峰之后是小的放热峰,这表明形式 I 的熔化,然后重结晶成形式 II。形式 II 与形式 III 之

间的第二转变为固体-固体转变。在 107°C 观察到第三转变。高于 107°C 时, X 射线粉末图几乎消失, 仅在 2.9° 处保持单强峰, 表明高于此温度时形成具有较低晶序的相。热显微技术显示, 高于 107°C 时的双折射, 其仅在约 230°C 消失, 这低于约 260°C 的分解发生的温度。

[0100] 然后, 进行可变温度 XRPD 以便研究在 DSC 中观察到的不同转变的性质。每个实验的加热速率为 10K/min, 且级时间为 5min。使用 Scintag X1 衍射系统, 用 Cu K $\alpha$  辐射在 2° 与 35° (2 $\theta$ ) 之间记录 X 射线粉末图。使用装备有温度和湿度控制单元的 Scintag XDS 2000 系统进行温度可变和湿度可变 XRPD。

[0101] 根据可变温度 XRPD, FTY720HCl 可存在至少四种不同的结晶形式。高于 107°C 时实际上所有衍射峰消失, 仅在 2.9° 有单强峰。这些发现与 DSC 结果一致。但是, 在 0°C 看到的另一种结晶形式 (形式 IV) 仅由 XRPD 观察到, 并没有在 DSC 中出现。由于形式 IV 的 X 射线粉末图与形式 I 的 X 射线粉末图非常相似并且在 DSC 中没有观察到热事件, 可以假定形式 IV 的晶体性质与形式 I 非常相似。

[0102] FTY720 盐酸盐形式 I 的 XRPD 图如图 1 所示, 具有下面给出的显著峰:

[0103]

<b>° 度 2<math>\theta</math></b>	<b>d-间距</b>	<b>相对强度(%)</b>
<b>3.55</b>	<b>24.875</b>	<b>强</b>
<b>7.12</b>	<b>12.394</b>	<b>弱</b>
<b>10.71</b>	<b>8.255</b>	<b>弱</b>
<b>12.48</b>	<b>7.090</b>	<b>弱</b>
<b>15.42</b>	<b>5.742</b>	<b>中</b>
<b>20.59</b>	<b>4.309</b>	<b>中</b>

[0104] 在具体的实施方案中, FTY720 盐酸盐形式 I 的 XRPD 图是:

[0105]

<b>° 度 2<math>\theta</math></b>	<b>d-间距</b>	<b>相对强度(%)</b>
<b>3.55</b>	<b>24.875</b>	<b>100</b>
<b>7.12</b>	<b>12.394</b>	<b>4</b>
<b>10.71</b>	<b>8.255</b>	<b>10</b>
<b>12.48</b>	<b>7.090</b>	<b>7</b>
<b>15.42</b>	<b>5.742</b>	<b>15</b>
<b>20.59</b>	<b>4.309</b>	<b>20</b>

[0106] FTY720 盐酸盐形式 II 的 XRPD 图示于图 2, 具有下面给出的显著峰:

[0107]

<b>° 度 2θ</b>	<b>d-间距</b>	<b>相对强度(%)</b>
<b>3.47</b>	<b>25.467</b>	<b>强</b>
<b>6.92</b>	<b>12.756</b>	<b>弱</b>
<b>10.38</b>	<b>8.513</b>	<b>弱</b>
<b>14.58</b>	<b>6.070</b>	<b>弱</b>
<b>19.20</b>	<b>4.617</b>	<b>弱</b>
<b>20.34</b>	<b>4.362</b>	<b>弱</b>
<b>20.86</b>	<b>4.254</b>	<b>弱</b>

[0108] 在具体的实施方案中,FTY720 盐酸盐形式 II 的 XRPD 图是:

[0109]

<b>° 度 2θ</b>	<b>d-间距</b>	<b>相对强度(%)</b>
<b>3.47</b>	<b>25.467</b>	<b>100</b>
<b>6.92</b>	<b>12.756</b>	<b>5</b>
<b>10.38</b>	<b>8.513</b>	<b>9</b>
<b>14.58</b>	<b>6.070</b>	<b>6</b>
<b>19.20</b>	<b>4.617</b>	<b>9</b>
<b>20.34</b>	<b>4.362</b>	<b>8</b>
<b>20.86</b>	<b>4.254</b>	<b>13</b>

[0110] FTY720 盐酸盐形式 III 的 XRPD 图示于图 3,具有下面给出的显著峰:

[0111]

<b>° 度 2θ</b>	<b>d-间距</b>	<b>相对强度(%)</b>
<b>3.46</b>	<b>25.467</b>	<b>强</b>
<b>6.88</b>	<b>12.826</b>	<b>弱</b>
<b>10.32</b>	<b>8.559</b>	<b>弱</b>
<b>14.41</b>	<b>6.138</b>	<b>弱</b>
<b>18.94</b>	<b>4.679</b>	<b>弱</b>
<b>20.26</b>	<b>4.378</b>	<b>弱</b>
<b>20.73</b>	<b>4.279</b>	<b>弱</b>
<b>24.23</b>	<b>3.668</b>	<b>弱</b>

[0112] 在具体的实施方案中,FTY720 盐酸盐形式 III 的 XRPD 图是:

[0113]

<b>° 度 2θ</b>	<b>d-间距</b>	<b>相对强度(%)</b>
<b>3.46</b>	<b>25.467</b>	<b>100</b>
<b>6.88</b>	<b>12.826</b>	<b>6</b>
<b>10.32</b>	<b>8.559</b>	<b>11</b>
<b>14.41</b>	<b>6.138</b>	<b>6</b>
<b>18.94</b>	<b>4.679</b>	<b>8</b>
<b>20.26</b>	<b>4.378</b>	<b>7</b>
<b>20.73</b>	<b>4.279</b>	<b>14</b>
<b>24.23</b>	<b>3.668</b>	<b>6</b>

[0114] 每次  $2\theta$  角归属中存在一些约  $\pm 0.2^\circ$  的误差范围。

[0115] 使用 Dynamic Vapor System(DVS-1) 测量吸附 / 解吸等温线。在  $25^\circ\text{C}$  与  $40^\circ\text{C}$  进行测量。

[0116] 在  $25^\circ\text{C}$  记录的水解吸等温线显示,在 90% 与 60% 相对湿度 (r. h.) 之间有几乎恒定的水含量,为 5.2-5.9%。这表明水合物的形成 (单水合物的理论水含量为 4.98%)。在  $40^\circ\text{C}$  记录的水吸附等温线显示在 80% r. h. 已经有第一次显著的水吸收,而在  $25^\circ\text{C}$  记录的等温线显示在 90% r. h. 有第一次吸收。在  $60^\circ\text{C}$  和 75% r. h. 贮存 1 个月和在  $80^\circ\text{C}$  和 75% r. h. 贮存 1 个月的形式 I 的样品显示转化为水含量为 10.2-10.6% 的水合物形式,这与两摩尔水的水含量计算值 9.48% 接近)。

[0117] 该水合物的 XRPD 图示于图 4,具有下面给出的显著峰:

[0118]

<b>° 度 2θ</b>	<b>d-间距</b>	<b>相对强度(%)</b>
<b>2.9</b>	<b>30.298</b>	<b>强</b>
<b>17.2</b>	<b>5.160</b>	<b>中</b>
<b>30.6</b>	<b>2.921</b>	<b>弱</b>
<b>28.2</b>	<b>3.161</b>	<b>弱</b>
<b>24.4</b>	<b>3.651</b>	<b>弱</b>
<b>8.6</b>	<b>10.280</b>	<b>弱</b>
<b>25.9</b>	<b>3.438</b>	<b>弱</b>

[0119] 在具体的实施方案中,水合物的 XRPD 图是:

[0120]

<b>° 度 2θ</b>	<b>d-间距</b>	<b>相对强度(%)</b>
<b>2.9</b>	<b>30.298</b>	<b>100</b>
<b>17.2</b>	<b>5.160</b>	<b>26</b>
<b>30.6</b>	<b>2.921</b>	<b>6</b>
<b>28.2</b>	<b>3.161</b>	<b>5</b>
<b>24.4</b>	<b>3.651</b>	<b>4</b>
<b>8.6</b>	<b>10.280</b>	<b>4</b>
<b>25.9</b>	<b>3.438</b>	<b>4</b>

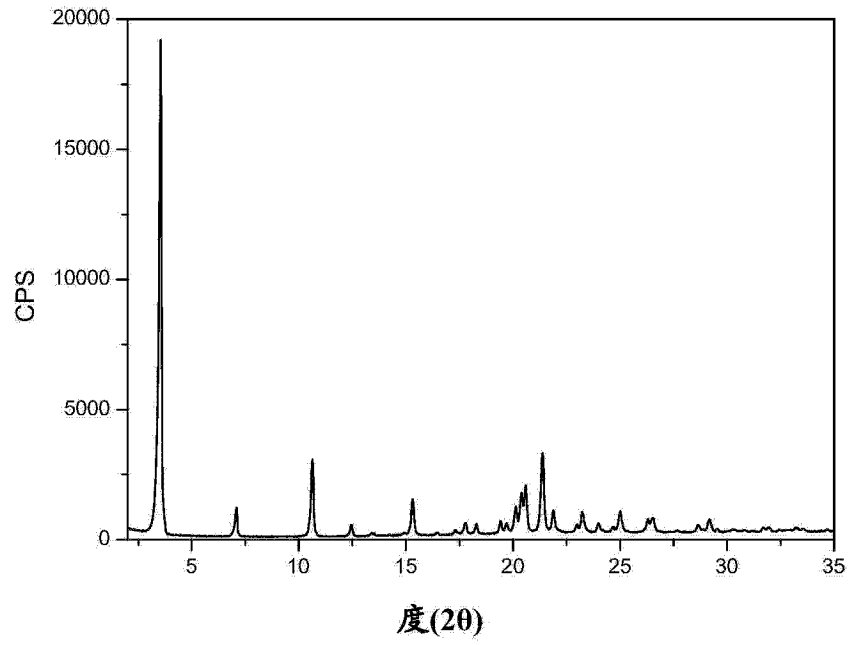


图 1

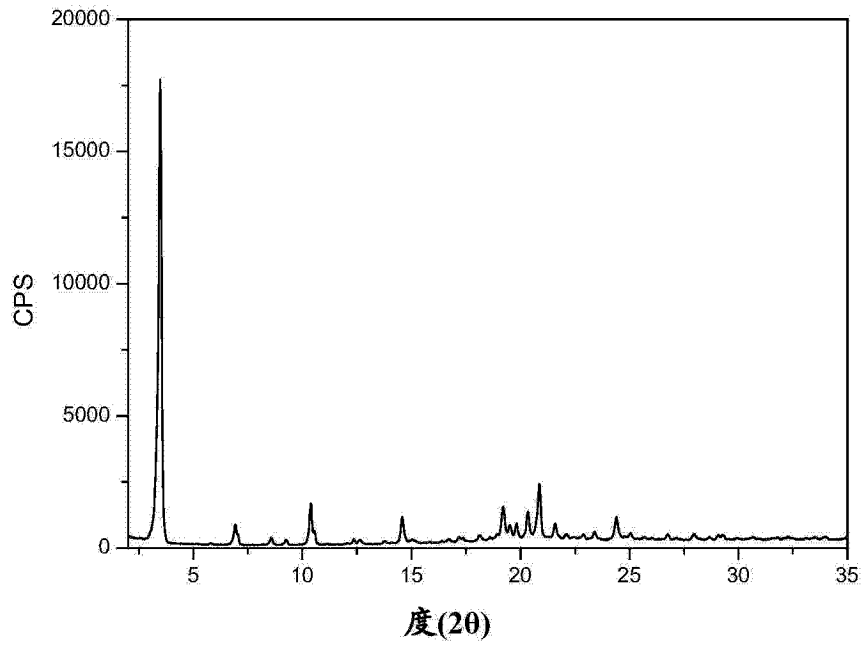


图 2

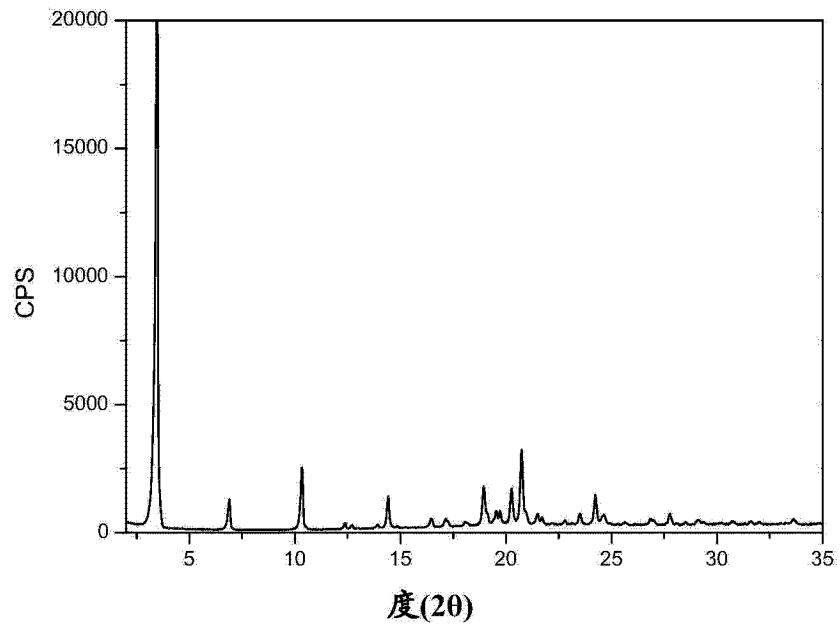


图 3

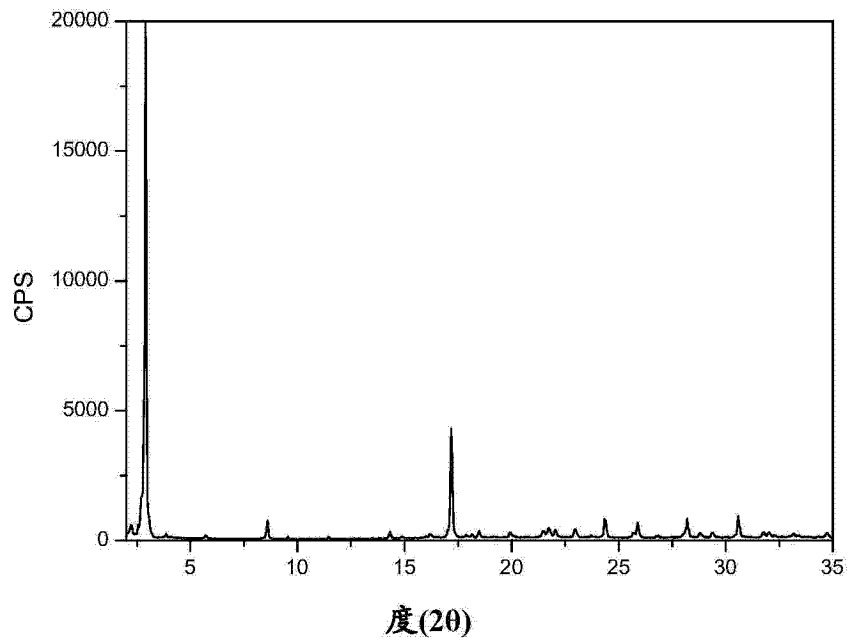


图 4