



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DIVISIONAL
DE PATENTE DE
INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-293525-00000-0000

Fecha: 2013-12-16 16:56:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-058592-00011-0000

Fecha: 2013-12-16 16:56:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 5

TITULO: SALES DE FINGOLIMOD.

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

EXPEDIENTE No. P2011/000077A

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 09 de diciembre de 2013

P2011/000077A



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espaci

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6



No. 13-293525- -00000-0000

Fecha: 2013-12-16 16:56:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREA
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-058592- -00011-0000

Fecha: 2013-12-16 16:56:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 5

1. Identificación del Trámite

☐ Conversión

☒ División

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

2. Datos del solicitante

☐ Persona Natural

☒ Persona Jurídica

NOVARTIS AG

Nombre o denominación / Nombre o razón social

ARTHUR CANONICA - PASCAL TRAUB

Nombre del representante legal

Tipo de empresa

☐ Micro☐ Pequeña☐ Mediana☐ Otra

Documento de Identificación

☐ C.C.☐ C.E.☒ NIT☐ Otro

Número 830.122.870-6

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del titular	Ciudad
Suiza	Lischstrasse 35 CH-4056 Basel	Basel
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
office@olartemoure.com	6017799	6017700

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

CARLOS R. OLARTE

79.782.747 Bta

74.295

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

Dirección y domicilio	Dirección del titular	Ciudad
Carrera 5 No 34-03 Bogotá D.C.	Cra 5 No. 34-03	Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
office@olartemoure.com	601-7799	601-7700

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sirvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

2

4. Datos del trámite:

CONVERSION

Expediente No.

De:

A:

DIVISION

Expediente No.

11-058.592

No. de divisionales

1

FUSION

Expediente No.

Expediente No.

5. Comprobante de Pago No

Fecha

12

11

2013

6. Anexos

☒

Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación

☒

Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación

☐

Número de documento que ordena la comisión o fusión o división

☒

Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud

☒

Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

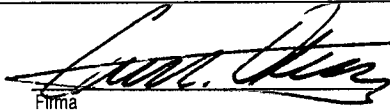
7. Firma

CARLOS R. OLARTE

Nombre y apellidos

79.782.747

C.C.



Firma

74.295

Tarjeta Profesional

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.



Espacio reservado para el adhesivo de radicación.

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DIVISIONAL PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2011/000077A

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: NOVARTIS AG

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel

Nacionalidad o Domicilio: Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ **NIT** ☐

C.E. ☐ **Otro** ☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Diagonal 34 No 5-28 Bogotá D.C.

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ **NIT** ☐

C.E. ☐ **Otro** ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: (1) Michael, MUTZ; (2) Guido. JORDINE.

Dirección: (1) Y (2) Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel.

Nacionalidad o Domicilio: (1) y (2) Alemana

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2009/064889

Fecha Noviembre 10, 2009

Publicación Internacional No. WO 2010/055027

Fecha Mayo 20, 2010

6

Título (54) SALES DE FINGOLIMOD.

Clasificación Internacional (51) C07C 215/10; C07C 215/20; C07C 215/28; C07C 215/46.

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

Noviembre 11, 2008

(31) Número de
Solicitud

08168862.4

9

Comprobante de pago No. _____

Fecha _____

10

ANEXOS

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.



Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia autentica.

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. *Ver Expediente original.*

Declaraciones.



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



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



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



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.



De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.



Arte final 12 x 12.



De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

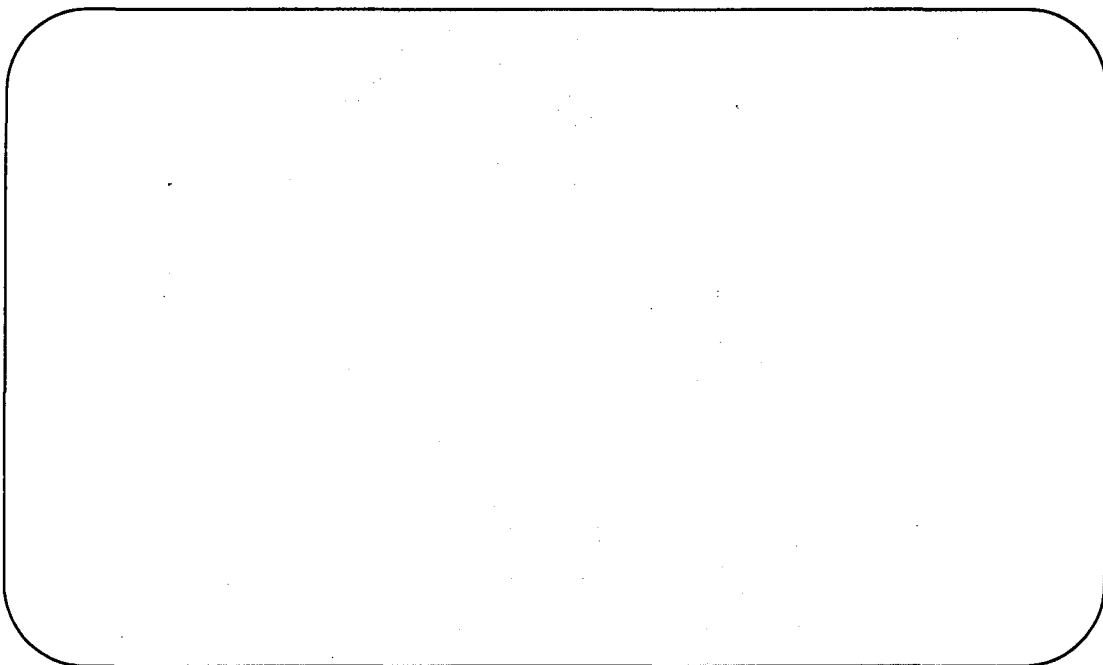


De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTEFIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 123153

Bogotá D.C., Noviembre 29 de 2013 - 16:40:58

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	123151	29/11/2013		1.600.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN CONT. DERE	450.000.00	450.000.00
				\$450.000.00

SON: **CUATROCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-293525-00000-0000

Fecha: 2013-12-16 16:56:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-058592-00011-0000

Fecha: 2013-12-16 16:56:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 5

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Noviembre 29 de 2013 - 16:40:58

		PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS	
Dependencia: 2020		Fecha: <u>13</u> / <u>12</u> / <u>16</u> / AAAA MM DD	
		Recorrido: 3	
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:			Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	13-293525-	0	7
2	11-58592-	11	7
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
☒	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones: el CD ANEXO CONTIENE UN TOTAL DE 6 ARCHIVOS. 6 EN FORMATO P.D.F, LOS CUALES FUERON PROCESADOS.

ce



Espacio reservado para el adhesivo de radicación.

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DIVISONAL
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2011/000077A

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: NOVARTIS AG

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel

Nacionalidad o Domicilio: Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Diagonal 34 No 5-28 Bogotá D.C.

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: (1) Michael, MUTZ; (2) Guido. JORDINE.

Dirección: (1) Y (2) Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel.

Nacionalidad o Domicilio: (1) y (2) Alemana

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2009/064889

Fecha Noviembre 10, 2009

Publicación Internacional No. WO 2010/055027

Fecha Mayo 20, 2010

6

Título (54) SALES DE FINGOLIMOD.

Clasificación Internacional (51) C07C 215/10; C07C 215/20; C07C 215/28; C07C 215/46.

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

Noviembre 11, 2008

(31) Número de
Solicitud

08168862.4

9

Comprobante de pago No. 11-0044737

Fecha Mayo de 2011



ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple.

☒

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. Ver expediente original No. 11-058.592

☐

Declaraciones.

☒

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

☒

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

☐

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

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

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

☒

Otros. Búsqueda Internacional



FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA: _____
C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.



4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

NOVARTIS AG

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

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

Poder

El suscrito,

domiciliado en

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

Signature/Firma:

Date/Fecha: June 27, 2006

City/Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland


Arthur Canonica


Pascal Traub

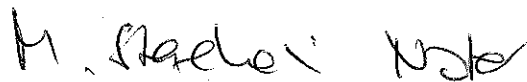
Attestation

- 1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.
- 2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.
- 3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
- 4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)



Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven),
2009 (two thousand and nine).

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by *P. in*

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

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

Certified 20. Aug. 2006

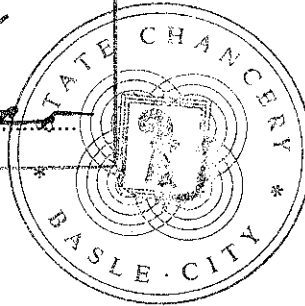
5. in Basel (Bâle) 6. on

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

8. no. *2009/18584*

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

Heidi Fischer



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
20 May 2010 (20.05.2010)

(10) International Publication Number
WO 2010/055027 A2

(51) International Patent Classification:

C07C 215/10 (2006.01) *C07C 215/28* (2006.01)
C07C 215/20 (2006.01) *C07C 215/46* (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2009/064889

(22) International Filing Date:

10 November 2009 (10.11.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

08168862.4 11 November 2008 (11.11.2008) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **MUTZ, Michael** [DE/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **JORDINE, Guido** [DE/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH).

(74) Agents: **ROUQUAYROL, Céline** et al.; Novartis Pharma AG, Patent Department, CH-4002 Basel (CH).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))

(54) Title: ORGANIC COMPOUNDS

(57) Abstract: The present invention relates to salts, polymorphs and hydrates of 2-Amino-2-[2-(4-C₂₋₂₀-alkylphenyl)ethyl]propane-1,3-diol, and to the use thereof, in particular in the treatment or prevention of various autoimmune conditions.



WO 2010/055027 A2

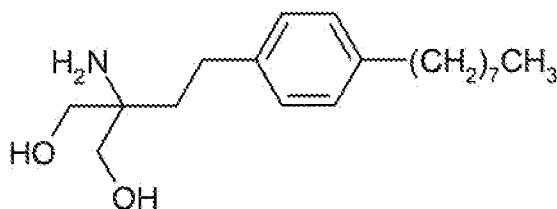
Case 52832A

- 1 -

Organic Compounds

The present invention relates to salts, e.g. crystalline salts, of the compound FTY720, and to the use thereof.

2-Amino-2-[2-(4- C_{2-20} -alkyl-phenyl)ethyl]propane-1,3-diol compounds are disclosed in EP-A-0627406, the relevant disclosure of which is incorporated herein by reference. On the basis of observed activity, the compounds have been found to be useful as immunosuppressants. Accordingly, the compounds may be useful in the treatment or prevention of various autoimmune conditions, including multiple sclerosis. A particular compound in this class is FTY720 (2-amino-2-[2-(4-octylphenyl)ethyl] propane-1,3-diol; fingolimod), which may be obtained in the form of the free base or a hydrochloride salt. The structure of FTY720 is shown below:



According to the present invention, there is provided a crystalline salt of FTY720, wherein the salt is selected from tartrate, lactate, benzoate, succinate, malonate, acetate and propionate salts, and the salt is optionally crystalline.

In an embodiment, the salt is selected from tartrate, lactate, benzoate, succinate and malonate salts.

In another embodiment, the salt is selected from tartrate, lactate, succinate and malonate salts.

In an embodiment, the salt is a tartrate salt.

Case 52832A

- 2 -

In a specific embodiment, the salt is a tartrate salt characterised by an X-ray powder diffraction pattern having peaks at least two, preferably at least four, and more preferably all, of the following 2-theta values: about 3.1, 19.3, 21.7, 9.6, 17.2, 6.4, 22.6 and 20.8 degrees 2-theta. The peaks at said 2-theta values may have the following relative intensities: 3.1 (strong), 19.3 (weak), 21.7 (weak), 9.6 (weak), 17.2 (weak), 6.4 (weak), 22.6 (weak) and 20.8 (weak). In a particular embodiment, the salt is a tartrate salt characterised by an X-ray powder diffraction pattern corresponding substantially to that shown in Fig. 1.

In an embodiment, the salt is a lactate salt.

In a specific embodiment, the salt is a lactate salt characterised by an X-ray powder diffraction pattern having peaks at at least two, preferably at least four, and more preferably all, of the following 2-theta values: 4.3, 8.7, 20.8, 13.1, 10.3, 18.8, 8.1, 21.6, 21.9 and 19.6 degrees 2-theta. The peaks at said 2-theta values may have the following relative intensities: 4.3 (strong), 8.7 (medium), 20.8 (medium), 13.1 (medium), 10.3 (weak), 18.8 (weak), 8.1 (weak), 21.6 (weak), 21.9 (weak) and 19.6 (weak). In a particular embodiment, the salt is a lactate salt characterised by an X-ray powder diffraction pattern corresponding substantially to that shown in Fig. 2.

In an embodiment, the salt is a benzoate salt.

In a specific embodiment, the salt is a benzoate salt characterised by an X-ray powder diffraction pattern with peaks at at least two, preferably at least four, and more preferably all, of the following 2-theta values: 3.7, 7.5, 18.7, 19.8, 15.2, 19.4, 19.9, 6.0 and 21.9 degrees 2-theta. The peaks at said 2-theta values may have the following relative intensities: 3.7 (strong), 7.5 (medium), 18.7 (weak), 19.8 (weak), 15.2 (weak), 19.4 (weak), 19.9 (weak), 6.0 (weak) and 21.9 (weak). In a particular embodiment, the salt is a benzoate salt characterised by an X-ray powder diffraction pattern corresponding substantially to that shown in Fig. 3.

In an embodiment, the salt is a succinate salt .

Case 52832A

- 3 -

In a specific embodiment, the salt is a succinate salt characterised by an X-ray powder diffraction pattern having peaks at at least two, preferably at least four, and more preferably all, of the following 2-theta values: 3.2, 19.8, 20.7, 23.3, 26.2, 9.8, 19.4, 24.5, 33.4, 26.6 and 22.6 degrees 2-theta. The peaks at said 2-theta values may have the following relative intensities: 3.2 (strong), 19.8 (medium), 20.7 (weak), 23.3 (weak), 26.2 (weak), 9.8 (weak), 19.4 (weak), 24.5 (weak), 33.4 (weak), 26.6 (weak) and 22.6 (weak). In a particular embodiment, the salt is a succinate salt characterised by an X-ray powder diffraction pattern corresponding substantially to that shown in Fig. 4.

In an embodiment, the salt is a malonate salt.

In a specific embodiment, the salt is a malonate salt characterised by an X-ray powder diffraction pattern having peaks at at least two, preferably at least four, and more preferably all, of the following 2-theta values: 2.5, 5.2, 8.0, 16.2, 17.0, 20.4 degrees 2-theta. The peaks at said 2-theta values may have the following relative intensities: : 2.5(strong), 5.2(weak), 8.0(weak), 16.2(weak), 17.0(weak), 20.4(weak). In a particular embodiment, there is provided a malonate salt characterised by an X-ray powder diffraction pattern corresponding substantially to that shown in Fig. 5.

In an embodiment, the salt is an acetate salt.

In a specific embodiment, the salt is an acetate salt characterised by an X-ray powder diffraction pattern having peaks at at least two, preferably at least four, and more preferably all, of the following 2-theta values: 4.8, 8.4, 10.1, 11.5, 15.2, 17.7, 19.3, 20.1, 21.5, 21.9, 24.0, 25.4, degrees 2-theta. The peaks at said 2-theta values may have the following relative intensities: 4.8(strong), 8.4(weak), 10.1(medium), 11.5(weak), 15.2(medium), 17.7(weak), 19.3(weak), 20.1(weak), 21.5(weak), 21.9(weak), 24.0(weak), 25.4(medium), 30.8(weak). In a particular embodiment, there is provided an acetate salt characterised by an X-ray powder diffraction pattern corresponding substantially to that shown in Fig. 6.

In an embodiment, the salt is a propionate salt.

Case 52832A

- 4 -

In a specific embodiment, the salt is a propionate salt characterised by an X-ray powder diffraction pattern having peaks at at least two, preferably at least four, and more preferably all, of the following 2-theta values: 4.8, 8.4, 9.8, 14.7, 16.8, 17.6, 19.7, 20.2, 22.6, 24.8, 29.8 degrees 2-theta. The peaks at said 2-theta values may have the following relative intensities: 4.8 (strong), 8.4 (weak), 9.8 (medium), 14.7(weak), 16.8(weak), 17.6(weak), 19.7(weak), 20.2(weak), 22.6(weak), 24.8(weak), 29.8(weak). In a particular embodiment, there is provided a propionate salt characterised by an X-ray powder diffraction pattern corresponding substantially to that shown in Fig. 7.

Advantageously, the various salt forms of the invention may have one or more desirable properties compared with the free base form or hydrochloride form of FTY720. For example, the salts may be more stable and of better quality than the free base, in particular during storage and distribution. In addition, the salts may have a high degree of dissociation in water and thus substantially improved water solubility. The present salts may also be advantageous in that they show no measurable water absorption or loss.

Crystalline forms may be characterized by the major peaks of an X-ray powder diffraction spectrum, as illustrated in the Examples herein. Crystalline forms may also differ with respect to their thermodynamic stability, in their physical parameters, such as the absorption pattern in an infrared spectroscopy (IR) or phase transition signals in differential scanning calorimetry (DSC). Salts of the present invention are preferably in substantially pure crystalline form. The term "substantially pure" as used herein includes reference to crystalline forms of greater than 90%, more preferably 95%, more preferably 96%, more preferably 97%, more preferably 98%, more preferably 99% polymorphic purity as determined, for example, by X-ray powder diffraction, Raman spectroscopy or IR spectroscopy.

Salts of the invention may be in the form of solvates, including hydrates, and may exhibit polymorphism.

Salts of the present invention may be synthesized from the free base by conventional chemical methods. Generally, such salts can be prepared by reacting the free base form of FTY720 with the appropriate acid in water or in an organic solvent, or in a mixture of the

Case 52832A

- 5 -

two. In many cases, non-aqueous media, for example ethyl acetate, ethanol or isopropanol may be used. FTY720 and the acid are combined in the desired stoichiometric ratio, for example 1:1 or 1:2. The salt may then be allowed or induced to crystallise or form an amorphous solid, optionally prior to crystallisation. The solid salt may then be dried, e.g. by heating under reduced pressure. By way of illustration, and without limitation, the various salt forms of the invention may be obtained according to the procedures given in the Examples herein.

Also provided are pharmaceutical formulations comprising a crystalline salt of the invention. A pharmaceutical formulation of the invention preferably contains 0.01 to 20% by weight of the salt, more preferably 0.1 to 10%, e.g. 0.5 to 5% by weight, based on the total weight of the formulation.

The pharmaceutical formulation may be a solid pharmaceutical composition in a form suitable for oral administration, e.g. a tablet or capsule. The composition may be manufactured in a conventional manner, e.g. by mixing a salt of the invention with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

In a particular embodiment, the formulation is a solid pharmaceutical composition comprising a salt of the invention and a sugar alcohol. Compositions of this type are disclosed in WO 2004/089341, the contents of which are incorporated herein by reference. The solid compositions disclosed in this publication are particularly well suited to the oral administration of the salts of the present invention. The compositions provide a convenient means of systemic administration of the compounds, do not suffer from the disadvantages of liquid formulations for injection or oral use, and have good physicochemical and storage properties. In particular, the compositions of the present invention may show a high level of uniformity in the distribution of the compound throughout the composition, as well as high stability. The compositions may therefore be manufactured on high speed automated equipment, and thus do not require hand encapsulation.

The sugar alcohol may act as a diluent, carrier, filler or bulking agent, and may suitably be mannitol, maltitol, inositol, xylitol or lactitol, preferably a substantially non-hygroscopic sugar

Case 52832A

- 6 -

alcohol, e.g. mannitol (D-mannitol). A single sugar alcohol may be used, or a mixture of two or more sugar alcohols, e.g. a mixture of mannitol and xylitol, e.g. in a ratio of 1:1 to 4:1.

In a particularly preferred embodiment, the sugar alcohol is prepared from a spray-dried composition, e.g. mannitol composition, having a high specific surface area. The use of this type of mannitol composition may assist in promoting uniform distribution of the compound throughout the mannitol in the composition. A higher surface area may be achieved by providing a sugar alcohol, e.g. mannitol, preparation consisting of particles having a smaller mean size and/or a rougher surface on each particle. The use of a spray-dried sugar alcohol, e.g. mannitol, e.g. with a mean particle size of 300 μm or less, has also been found to improve compressibility and hardness of tablets formed from the composition.

Preferably the single point surface area of the sugar alcohol preparation, e.g. mannitol, is 1 to 7 m^2/g , e.g. 2 to 6 m^2/g or 3 to 5 m^2/g . The mannitol preparation may suitably have a mean particle size of 100 to 300 μm , e.g. 150 to 250 μm and a bulk density of 0.4 to 0.6 g/mL , e.g. 0.45 to 0.55 g/mL . A suitable high surface area mannitol is Parreck M200, available commercially from E. Merck.

The composition preferably contains 75 to 99.99% by weight of the sugar alcohol, more preferably 85 to 99.9%, e.g. 90 to 99.5% by weight, based on the total weight of the composition.

The composition preferably further comprises a lubricant. Suitable lubricants include stearic acid, magnesium stearate, calcium stearate, zinc stearate, glyceryl palmitostearate, sodium stearyl fumarate, canola oil, hydrogenated vegetable oil such as hydrogenated castor oil (e.g. Cutina® or Lubriwax® 101), mineral oil, sodium lauryl sulfate, magnesium oxide, colloidal silicon dioxide, silicone fluid, polyethylene glycol, polyvinyl alcohol, sodium benzoate, talc, poloxamer, or a mixture of any of the above. Preferably the lubricant comprises magnesium stearate, hydrogenated castor oil or mineral oil. Colloidal silicon dioxide and polyethylene glycol are less preferred as the lubricant.

Case 52832A

- 7 -

The composition preferably contains 0.01 to 5% by weight of a lubricant, more preferably 1 to 3% by weight, e.g. about 2% by weight, based on the total weight of the composition.

The composition may comprise one or more further excipients such as carriers, binders or diluents. In particular, the composition may comprise microcrystalline cellulose (e.g. Avicel®), methylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, starch (e.g. corn starch) or dicalcium phosphate, preferably in an amount of from 0.1 to 90% by weight, e.g. 1 to 30% by weight, based on the total weight of the composition. Where a binder, e.g. microcrystalline cellulose, methylcellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose is used, it is preferably included in an amount of 1 to 8 %, e.g. 3 to 6% by weight, based on the total weight of the composition. The use of a binder increases the granule strength of the formulation, which is particularly important for fine granulations. Microcrystalline cellulose and methylcellulose are particularly preferred where a high tablet hardness and/or longer disintegration time is required. Hydroxypropyl cellulose is preferred where faster disintegration is required. Where appropriate, xylitol may also be added as an additional binder, for example in addition to microcrystalline cellulose, e.g. in an amount up to 20% by weight of the sugar alcohol, e.g. xylitol.

In one embodiment, the composition further comprises a stabiliser, preferably glycine HCl or sodium bicarbonate. The stabiliser may be present in an amount of e.g. 0.1 to 30%, preferably 1 to 20% by weight.

The composition may be in the form of a powder, granule or pellets or a unit dosage form, for example as a tablet or capsule. The compositions of the present invention are well-adapted for encapsulation into an orally administrable capsule shell, particularly a hard gelatin shell.

Alternatively the compositions may be compacted into tablets. The tablets may optionally be coated, for instance with talc or a polysaccharide (e.g. cellulose) or hydroxypropylmethylcellulose coating.

Case 52832A

- 8 -

Where a pharmaceutical capsule is in unit dosage form, each unit dosage may, for example, contain from about 0.5 to about 10 mg of a salt of the invention.

The compositions of the invention may show good stability characteristics as indicated by standard stability trials, for example having a shelf life stability of up to one, two or three years, and even longer. Stability characteristics may be determined, e.g. by measuring decomposition products by HPLC analysis after storage for particular times, at particular temperatures, e.g. 20, 40 or 60 °C.

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

In an embodiment, the pharmaceutical composition is produced by a process comprising:

- (a) mixing a salt of the invention with a sugar alcohol;
- (b) milling and/or granulating the mixture obtained in (a); and
- (c) mixing the milled and/or granulated mixture obtained in (b) with a lubricant.

By using this process, a preparation having a good level of content and blend uniformity (i.e. a substantially uniform distribution of the salt throughout the composition), dissolution time and stability is obtained.

The salt may optionally be micronized, and/or prescreened, e.g. with a 400 to 500 µm mesh screen, before step (a) in order to remove lumps. The mixing step (a) may suitably comprise blending the salt and the sugar alcohol, e.g. mannitol in any suitable blender or mixer for e.g. 100 to 400 revolutions.

Case 52832A

- 9 -

The process may be carried out by dry mixing the components. In this embodiment the milling step (b) may suitably comprise passing the mixture obtained in (a) through a screen, which preferably has a mesh size of 400 to 500 μm . Process step (a) may comprise the step of mixing the total amount of the salt at first with a low amount of sugar alcohol, e.g. from 5 to 25% by weight of the total weight of sugar alcohol, in order to form a pre-mix.

Subsequently the remaining amount of sugar alcohol is added to the pre-mix. Step (a) may also comprise the step of adding a binder solution, e.g. methylcellulose and/or xylitol, e.g. an aqueous solution, to the mixture. Alternatively the binder is added to the mix dry and water is added in the granulation step.

The milled mixture obtained in (b) may optionally be blended once more before mixing with the lubricant. The lubricant, e.g. magnesium stearate, is preferably pre-screened, e.g. with a 800 to 900 μm screen, before mixing.

Alternatively, a wet granulation process is employed. In this embodiment, the salt is preferably first dry-mixed with the desired sugar alcohol, e.g. mannitol, and the obtained sugar alcohol/salt mixture is then dry-mixed with a binder such as hydroxypropyl cellulose or hydroxypropylmethyl cellulose. Water is then added and the mixture granulated, e.g. using an automated granulator. The granulation is then dried and milled.

If desirable, an additional amount of binder may be added in step (c) to the mixture obtained in (b).

The process may comprise a further step of tableting or encapsulating the mixture obtained in (c), e.g. into a hard gelatin capsule using an automated encapsulation device. The capsules may be coloured or marked so as to impart an individual appearance and to make them instantly recognizable. The use of dyes can serve to enhance the appearance as well as to identify the capsules. Dyes suitable for use in pharmacy typically include carotinoids, iron oxides, and chlorophyll. Preferably, the capsules of the invention are marked using a code.

Salts of the invention may be useful in:

Case 52832A

- 10 -

- a) treatment and prevention of organ or tissue transplant rejection, for example for the treatment of the recipients of heart, lung, combined heart-lung, liver, kidney, pancreatic, skin or corneal transplants, and the prevention of graft-versus-host disease, such as sometimes occurs following bone marrow transplantation; particularly in the treatment of acute or chronic allo- and xenograft rejection or in the transplantation of insulin producing cells, e.g. pancreatic islet cells; and
- b) treatment and prevention of autoimmune disease or of inflammatory conditions, e.g. rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, hashimoto's thyroiditis, multiple sclerosis, myasthenia gravis, diabetes type I or II and the disorders associated therewith, vasculitis, pernicious anemia, Sjogren syndrome, uveitis, psoriasis, Graves ophthalmopathy, alopecia areata and others, allergic diseases, e.g. allergic asthma, atopic dermatitis, allergic rhinitis/conjunctivitis, allergic contact dermatitis, inflammatory diseases optionally with underlying aberrant reactions, e.g. inflammatory bowel disease, Crohn's disease or ulcerative colitis, intrinsic asthma, inflammatory lung injury, inflammatory liver injury, inflammatory glomerular injury, atherosclerosis, osteoarthritis, irritant contact dermatitis and further eczematous dermatitises, seborrhoeic dermatitis, cutaneous manifestations of immunologically-mediated disorders, inflammatory eye disease, keratoconjunctivitis, myocarditis or hepatitis.

For the above uses the required dosage will of course vary depending on the mode of administration, the particular condition to be treated and the effect desired. In general, satisfactory results are indicated to be obtained at daily dosages of from about 0.1 to about 100 mg/kg body weight. An indicated daily dosage in the larger mammal, e.g. humans, is in the range of from about 0.5 mg to 2000 mg, conveniently administered, for example, in divided doses up to four times a day or in retard form.

The salts may be administered by any appropriate route, e.g. orally, for example in the form of a tablet or capsule, topically or parenterally, for example intravenously. Pharmaceutical compositions comprising a salt of the invention in association with at least one pharmaceutically acceptable carrier or diluent may be manufactured in conventional manner by mixing with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent. Unit dosage forms for oral administration contain, for example, from about 0.1 mg to about 500 mg of active substance.

Case 52832A

- 11 -

The salts may be administered as the sole active ingredient or together with other drugs in immunomodulating regimens or other anti-inflammatory agents e.g. for the treatment or prevention of allograft acute or chronic rejection or inflammatory or autoimmune disorders. For example, they may be used in combination with calcineurin inhibitors, e.g. cyclosporin A, cyclosporin G, FK-506, ABT-281, ASM 981; an mTOR inhibitor, e.g. rapamycin, 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin, CCI779, ABT578 or AP23573 etc.; corticosteroids; cyclophosphamide; azathioprene; methotrexate; another S1P receptor agonist, e.g. FTY 720 or an analogue thereof; leflunomide or analogs thereof; mizoribine; mycophenolic acid; mycophenolate mofetil; 15-deoxyspergualine or analogs thereof; immunosuppressive monoclonal antibodies, e.g., monoclonal antibodies to leukocyte receptors, e.g., MHC, CD2, CD3, CD4, CD 11a/CD18, CD7, CD25, CD 27, B7, CD40, CD45, CD58, CD 137, ICOS, CD150 (SLAM), OX40, 4-1BB or their ligands, e.g. CD154; or other immunomodulatory compounds, e.g. a recombinant binding molecule having at least a portion of the extracellular domain of CTLA4 or a mutant thereof, e.g. an at least extracellular portion of CTLA4 or a mutant thereof joined to a non-CTLA4 protein sequence, e.g. CTLA4Ig (for ex. designated ATCC 68629) or a mutant thereof, e.g. LEA29Y, or other adhesion molecule inhibitors, e.g. mAbs or low molecular weight inhibitors including LFA-1 antagonists, Selectin antagonists and VLA-4 antagonists.

Where a salt is administered in conjunction with another immunomodulating or anti-inflammatory agent, dosages of the co-administered immunomodulating or anti-inflammatory agent will of course vary depending on the type of co-drug employed, on the condition to be treated and so forth.

The present invention thus provides:

1. A method of treating or preventing organ or tissue transplant rejection, comprising administering to a subject a therapeutically effective amount of a crystalline salt of the invention.
2. A method of treating or preventing an autoimmune disease or inflammatory condition, comprising administering to a subject a therapeutically effective amount of a crystalline salt of the invention.

Case 52832A

- 12 -

3. A salt of the invention, e.g. a crystalline salt of the invention, for use as a pharmaceutical.
4. A pharmaceutical composition comprising a salt of the invention, e.g. a crystalline salt of the invention, and a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.
5. Use of a salt of the invention, e.g. a crystalline salt of the invention for the preparation of a medicament, e.g. in a method as disclosed above.
6. A pharmaceutical combination comprising (a) a salt of the invention, e.g. a crystalline salt of the invention and (b) a second drug substance, said second drug substance being suitable for the prevention or treatment of a condition described above.
7. A method as defined above comprising co-administration, e.g. concomitantly or in sequence, of (a) a crystalline salt of the invention and (b) a second drug substance, said second drug substance being suitable for the prevention or treatment of a condition described above.

The following Examples illustrate the invention. In Examples 1 to 29 references to Compound A, FTY720 or FTY720 hydrochloride salt should be taken to include reference to any of the various salts of the present invention.

Example 1

Micronized Compound A, e.g. 2-amino-2-[2-(4-octylphenyl)ethyl]propane-1,3-diol hydrochloride salt (FTY720), is screened and 116.7 g of the screened compound is mixed with 9683.3 g of a microcrystalline cellulose agent. The mixture is then milled in a Frewitt MGI device (Key International Inc. USA) using a 30 mesh screen. Magnesium stearate is screened using a 20 mesh screen and 200 g of the screened compound blended with the FTY720 mixture to produce a product composition.

The product composition is then compacted on a tablet press using a 7 mm die to form 120 mg tablets, each containing:

Compound A, e.g. FTY720 *	1.4 mg
Microcrystalline cellulose, e.g. Avicel PH 102	116.2 mg
Magnesium stearate	2.4 mg

Case 52832A

- 13 -

Total 120 mg

* 1 mg of Compound A in free form is equivalent to 1.12 mg of FTY720.

Example 2

In a further example, the process of example 1 is repeated except that the magnesium stearate is replaced by Cutina® (hydrogenated castor oil).

Example 3: FTY720 tartrate

The tartrate salt was then analysed by X-ray powder diffraction (XRPD). In this and the following Examples, X-ray powder diagrams were recorded between 2° and 35° (2 theta) with Cu K α radiation using a Scintag X1 diffraction system. Temperature variable and humidity variable XRPD was performed using the Scintag XDS 2000 system equipped with a temperature and humidity control unit.

The XRPD diagram of FTY720 tartrate is shown in Fig. 1, with significant peaks given below:

2-theta (deg)	d-spacing (Å)	Rel. Intensity
3.1	28.664	Strong
19.3	4.596	Weak
21.7	4.092	Weak
9.6	9.221	Weak
17.2	5.158	Weak
6.4	13.906	Weak
22.6	3.931	Weak
20.8	4.258	Weak

Example 4: FTY720 lactate

Case 52832A

- 14 -

The XRPD diagram of FTY720 lactate is shown in Fig. 2, with significant peaks given below:

2-theta (deg)	d-spacing (Å)	Rel. Intensity
4.3	20.493	Strong
8.7	10.183	Medium
20.8	4.272	Medium
13.1	6.768	Medium
10.3	8.587	Weak
18.8	4.717	Weak
8.1	10.878	Weak
21.6	4.102	Weak
21.9	4.051	Weak
19.6	4.527	Weak

Example 5: FTY720 benzoate

The XRPD diagram of FTY720 benzoate is shown in Fig. 3, with significant peaks given below:

2-theta (deg)	d-spacing (Å)	Rel. Intensity
3.7	23.816	Strong
7.5	11.762	Medium
18.7	4.743	Weak
19.8	4.490	Weak
15.2	5.842	Weak
19.4	4.583	Weak
19.9	4.448	Weak
6.0	14.709	Weak
21.9	4.051	Weak

Case 52832A

- 15 -

Example 6: FTY720 succinate (2:1)

The XRPD diagram of FTY720 succinate (2:1) is given in Fig. 4, with significant peaks given below:

2-theta (deg)	d-spacing (Å)	Rel. Intensity
3.2	27.952	Strong
19.8	4.476	Medium
20.7	4.294	Weak
23.3	3.810	Weak
26.2	3.403	Weak
9.8	8.986	Weak
19.4	4.571	Weak
24.5	3.626	Weak
33.4	2.681	Weak
26.6	3.354	Weak
22.6	3.929	Weak

Example 7: FTY720 malonate (2:1)

FTY720 free base (1.63 mmol) was dissolved in i-PrOH (6 ml) at 82 °C. Then a solution of malonic acid (0.815 mmol) in i-PrOH (1 ml) was added at 82 °C. Immediately after addition the product started to crystallize out. The suspension was cooled to room temperature. The product was collected by filtration and was washed with i-PrOH (2 ml). After drying at 50 °C the product was obtained as white crystals in 92.3% yield.

In an alternative procedure, FTY720 free base (2.27 mmol) was dissolved in ethyl acetate (16 ml) at 88 to 90°C. Then a solution of malonic acid (1.14 mmol) in ethyl acetate (3 ml) was added at 75 °C, whereupon the product started to crystallize out immediately after addition. The resulting suspension was cooled to room temperature. The product was

Case 52832A

- 16 -

collected by filtration and was washed with ethyl acetate (2 ml). After drying at 50 °C the product (788 mg) was obtained as white crystals.

The XRPD diagram of FTY720 malonate is given in Fig. 5, with significant peaks given below:

2-theta (deg)	Rel. Intensity (%)
2.5	Strong
5.2	Weak
8.0	Weak
16.2	Weak
17.0	Weak
20.4	Weak

Example 8: FTY720 acetate

FTY720 free base (1.63mmol) was dissolved in i-PrOH (6ml) at 82°C. Then a solution of acetic acid (1.79eq) in i-PrOH (1ml) was added at 82°C. The clear solution was cooled to room temperature, whereupon the product crystallized out. The resulting suspension was stirred for additional 15 minutes, the product was collected by filtration and was washed with i-PrOH (4ml). After drying at 50°C the crude product was obtained as white crystals in 83% yield. The product was recrystallized from a mixture of i-PrOH / acetic acid in 90.6% yield.

In an alternative procedure, FTY720 free base (2.27mmol) was dissolved in ethyl acetate (16ml) at 88-90°C. Then a solution of acetic acid (2.5eq) in ethyl acetate (3ml) was added at 75°C, whereupon the product started to crystallize out immediately after addition. The resulting suspension was cooled to room temperature. The product was collected by filtration and was washed with ethyl acetate (2ml). After drying at 50°C the product was obtained as white crystals in 99.4% yield.

The XRPD diagram of FTY720 acetate is given in Fig. 6, with significant peaks given below:

2-theta (deg)	Rel. Intensity
4.8	Strong

Case 52832A

- 17 -

2-theta (deg)	Rel. intensity
8.4	Weak
10.1	Medium
11.5	Weak
15.2	Medium
17.7	Weak
19.3	Weak
20.1	Weak
21.5	Weak
21.9	Weak
24.0	Weak
25.4	Medium
30.8	weak

Example 9: FTY720 propionate

FTY720 free base (1.63mmol) was dissolved in i-PrOH (6ml) at 82°C. Then a solution of propionic acid (1.79eq) in i-PrOH (1ml) was added at 82°C. The clear solution was cooled to room temperature, whereupon the product crystallized out. The resulting suspension was stirred for additional 15 minutes, the product was collected by filtration and was washed with i-PrOH (2ml). After drying at 50°C the crude product was obtained as white crystals in 68% yield. The product was recrystallized from a mixture of i-PrOH / propionic acid in 90.6% yield.

In an alternative procedure, FTY720 free base (2.27mmol) was dissolved in ethyl acetate (16ml) at 88-90°C. Then a solution of propionic acid (2.5eq) in ethyl acetate (3ml) was added at 70°C, whereupon the product started to crystallize out immediately after addition. The resulting suspension was cooled to room temperature. The product was collected by filtration and was washed with ethyl acetate (2ml). After drying at 50°C the product was obtained as white crystals in 96.9% yield.

The XRPD diagram of FTY720 propionate is given in Fig. 7, with significant peaks given below:

Case 52832A

- 18 -

2-theta (deg)	Rel. Intensity
4.8	Strong
8.4	Weak
9.8	Medium
14.7	Weak
16.8	Weak
17.6	Weak
19.7	Weak
20.2	Weak
22.6	Weak
24.8	Weak
29.8	Weak

Example 10: Solubility study

The solubilities of various salts were assessed and are given in the table below (approx. values at 25 °C, g/100 ml %):

Solvent	Free Base	Hydrochloride	Tartrate	Lactate	Benzoate	Succinate
0.1N HCl	> 2	> 2				> 2
Water	0.018	>10	0.036	>10	0.036	0.091
Ethanol	3.68	>7.94	0.07	>7.94	0.97	0.27
Isopropanol	2.03	4.51	0.09	2.75	0.35	0.23
Acetone	0.52	0.08	0.06	1.3	0.36	0.09
Octanol	1-2	1-2				< 0.1
Ethylacetate	0.45	0.03	0.05	0.31	0.08	0.07
pH 6.88 phosphate buffer	< 0.001	< 0.001				< 0.001

Case 52832A

- 19 -

CLAIMS

1. A salt of 2-amino-2-(2-(4-octylphenyl)ethyl)propane-1,3-diol (FTY720), wherein the salt is selected from tartrate, lactate, benzoate, succinate, malonate, acetate and propionate salts, the salt being optionally crystalline.
2. A salt according to claim 1, wherein the salt is selected from tartrate, lactate, succinate and malonate salts, the salt being optionally crystalline.
3. A salt according to claim 2, wherein the salt is a tartrate salt, optionally comprising a crystalline form characterised by an X-ray powder diffraction pattern with peaks at about 3.1, 19.3, 21.7, 9.6, 17.2, 6.4, 22.6 and 20.8 degrees 2-theta.
4. A salt according to claim 2, wherein the salt is a lactate salt, optionally comprising a crystalline form characterised by an X-ray powder diffraction pattern with peaks at about 4.3, 8.7, 20.8, 13.1, 10.3, 18.8, 8.1, 21.6, 21.9 and 19.6 degrees 2-theta.
5. A salt according to claim 2, wherein the salt is a benzoate salt, optionally comprising a crystalline form characterised by an X-ray powder diffraction pattern with peaks at about 3.7, 7.5, 18.7, 19.8, 15.2, 19.4, 19.9, 6.0 and 21.9 degrees 2-theta.
6. A salt according to claim 2, wherein the salt is a succinate salt, optionally comprising a crystalline form characterised by an X-ray powder diffraction pattern with peaks at about 3.2, 19.8, 20.7, 23.3, 26.2, 9.8, 19.4, 24.5, 33.4, 26.6 and 22.6 degrees 2-theta.
7. A salt according to claim 2, wherein the salt is a malonate salt, optionally comprising a crystalline form characterised by an X-ray powder diffraction pattern with peaks at about 2.5, 5.2, 8.0, 16.2, 17.0, 20.4 degrees 2-theta.
8. A salt according to claim 1, wherein the salt is an acetate salt, optionally comprising a crystalline form characterised by an X-ray powder diffraction pattern with peaks at about 4.8, 8.4, 10.1, 11.5, 15.2, 17.7, 19.3, 20.1, 21.5, 21.9, 24.0, 25.4, 30.8 degrees 2-theta.

Case 52832A

- 20 -

9. A salt according to claim 1, wherein the salt is a propionate salt, optionally comprising a crystalline form characterised by an X-ray powder diffraction pattern with peaks at about 4.8, 8.4, 9.8, 14.7, 16.8, 17.6, 19.7, 20.2, 22.6, 24.8, 29.8 degrees 2-theta.
10. A salt according to any preceding claim, which is in substantially pure crystalline form.
11. A salt of any preceding claim, for use in therapy.
12. A salt of any of claims 1 to 10, for use in the treatment or prevention of organ or tissue transplant rejection, autoimmune diseases or inflammatory conditions.
13. A pharmaceutical composition comprising a salt of any of claims 1 to 10 together with a pharmaceutically acceptable carrier or excipient.
14. Use of a salt of any of claims 1 to 10, for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of organ or tissue transplant rejection, autoimmune diseases or inflammatory conditions.
15. A method for the treatment or prevention of organ or tissue transplant rejection, autoimmune diseases or inflammatory conditions in a patient, which comprises administering a therapeutically effective amount of a salt of any of claims 1 to 10.

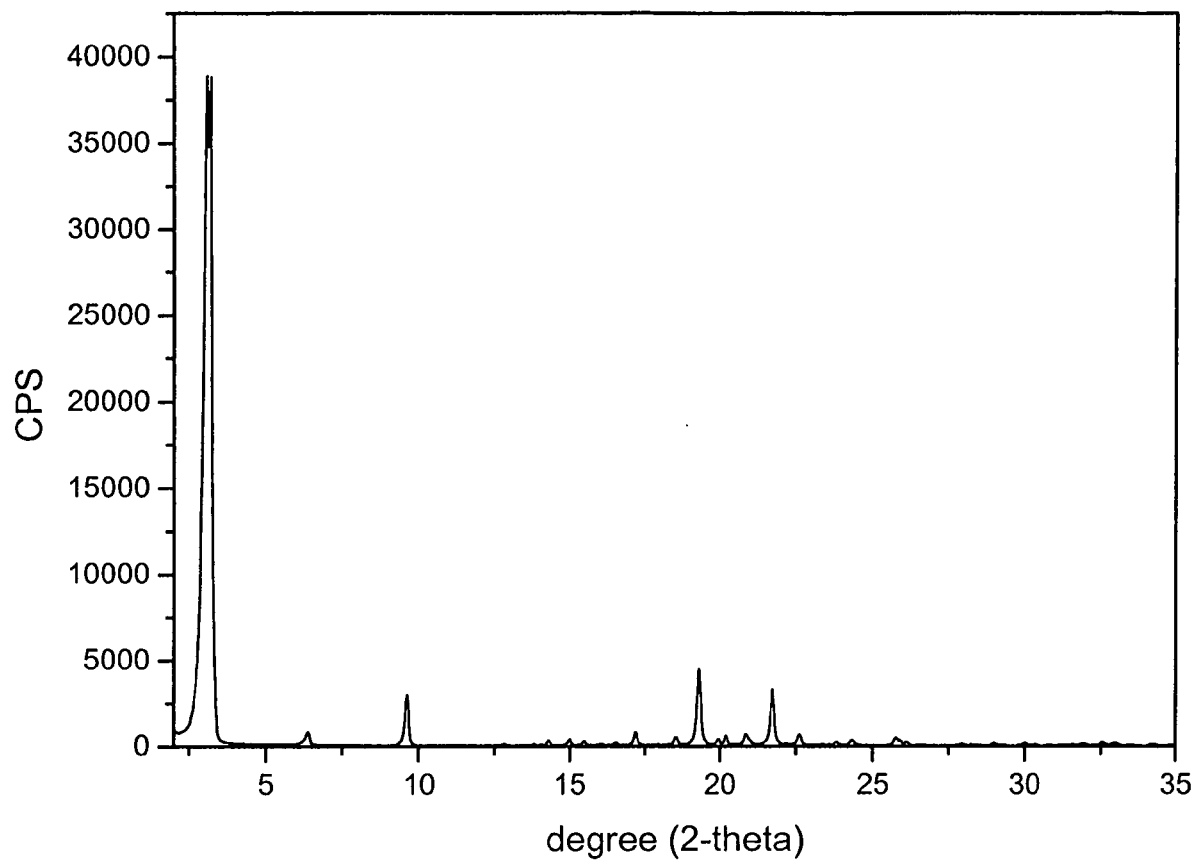


Fig. 1

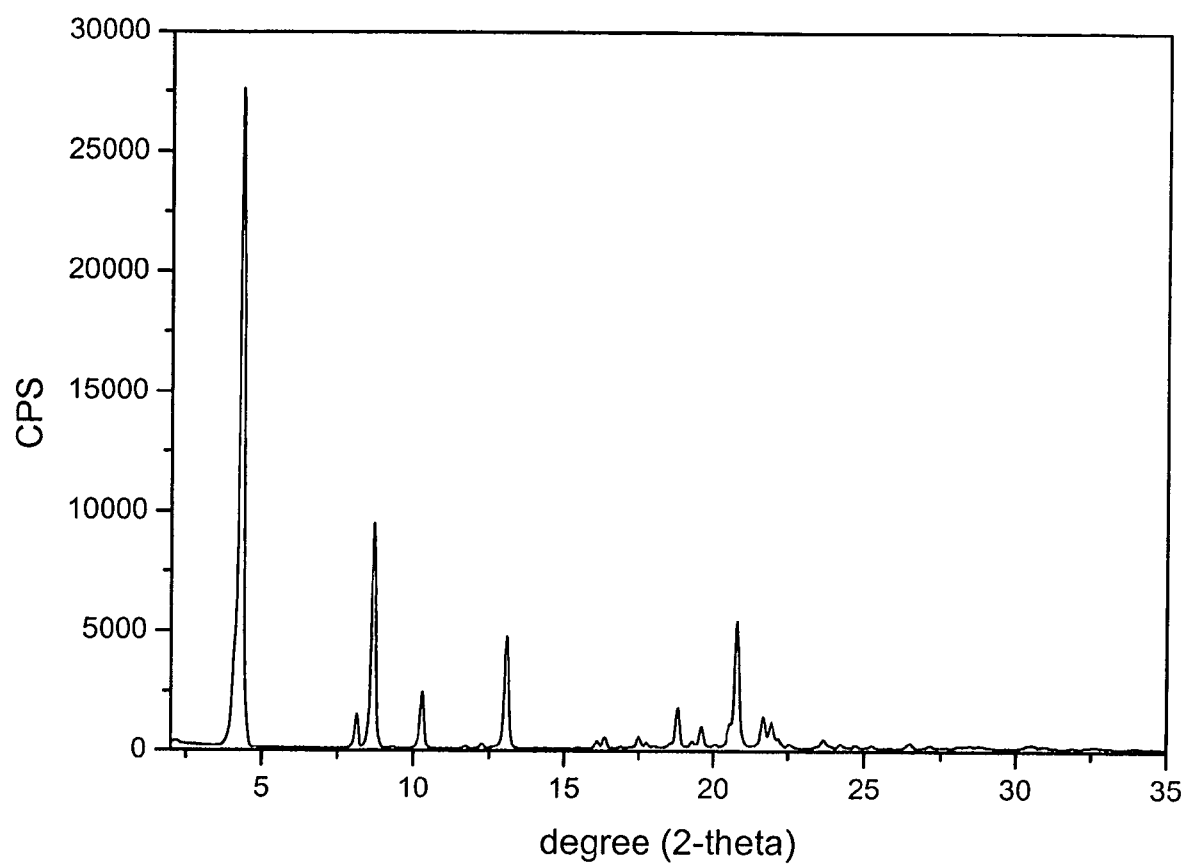


Fig. 2

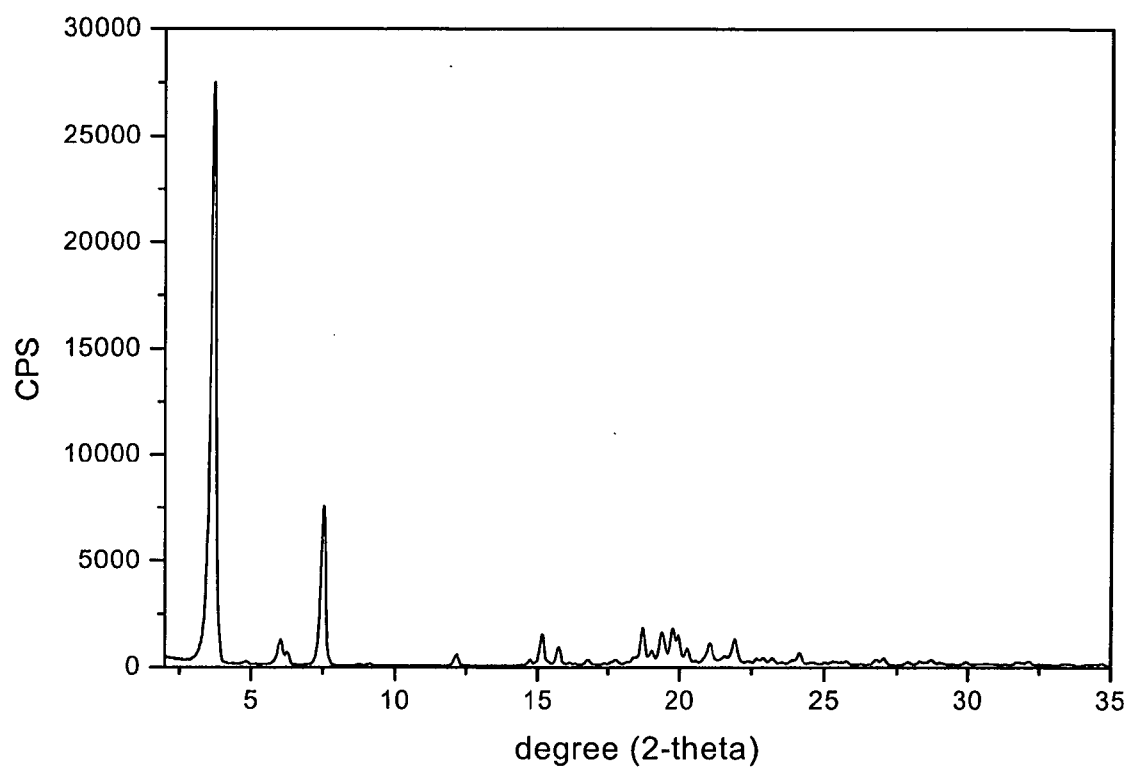


Fig. 3

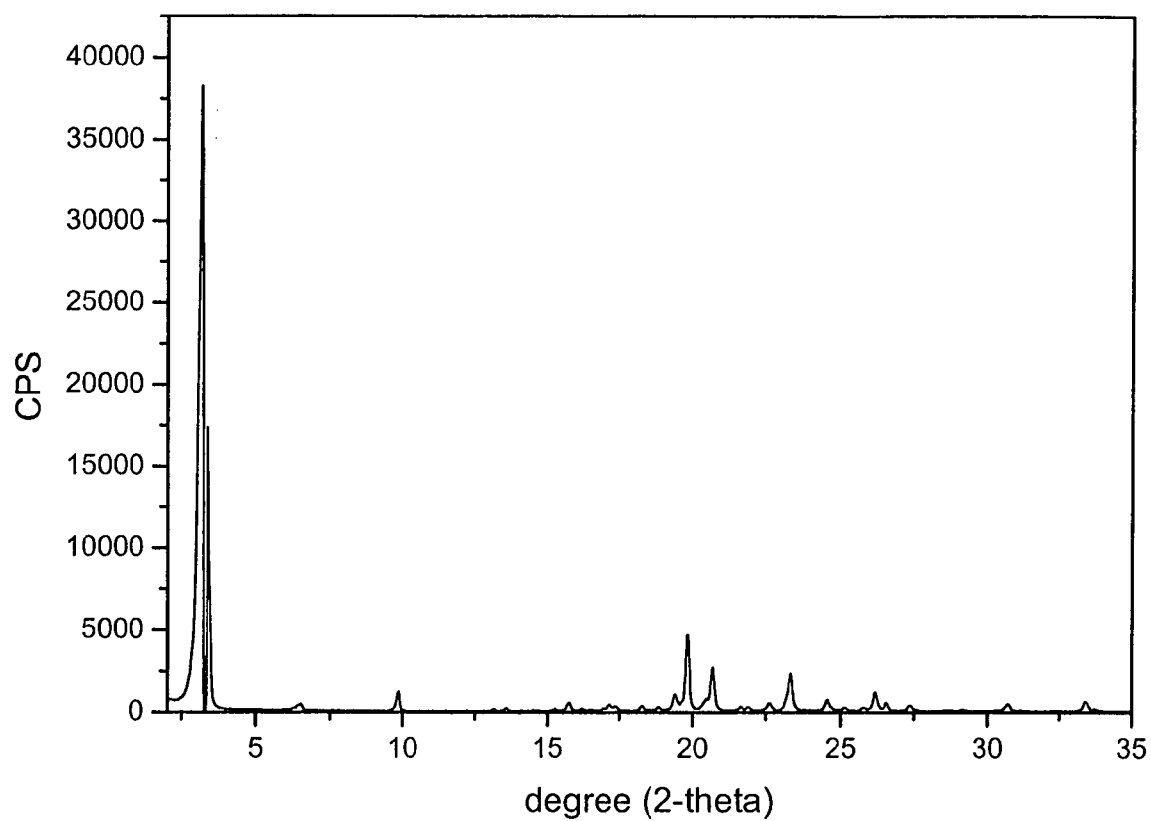


Fig. 4

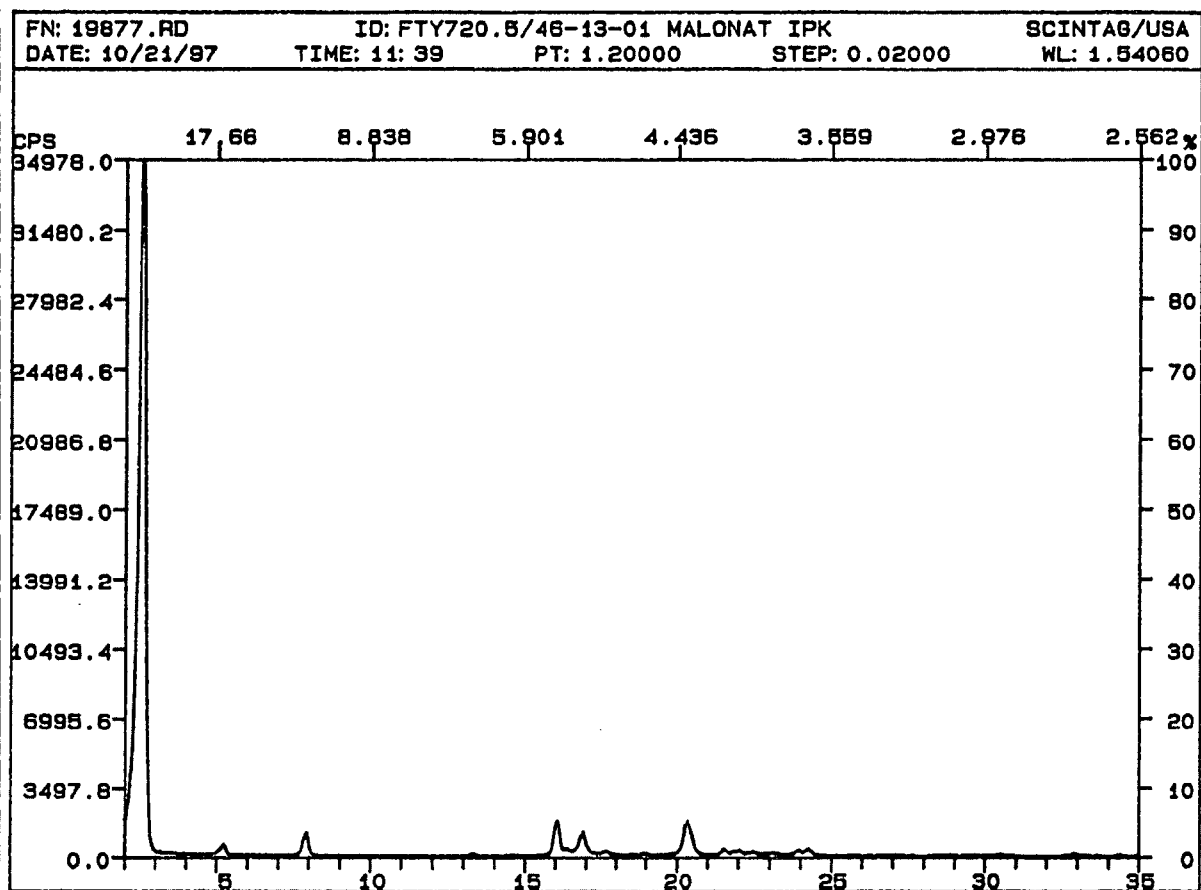


Fig. 5

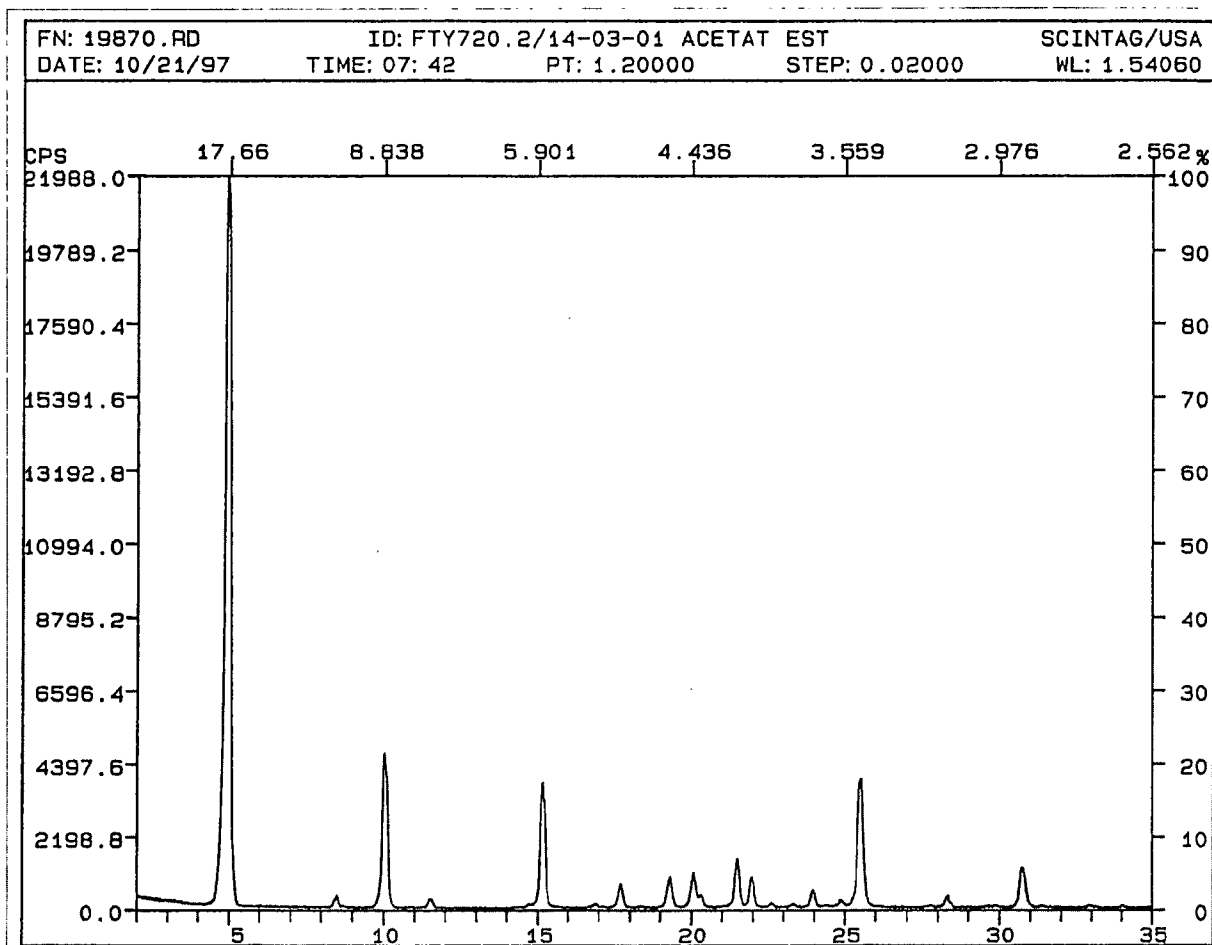


Fig. 6

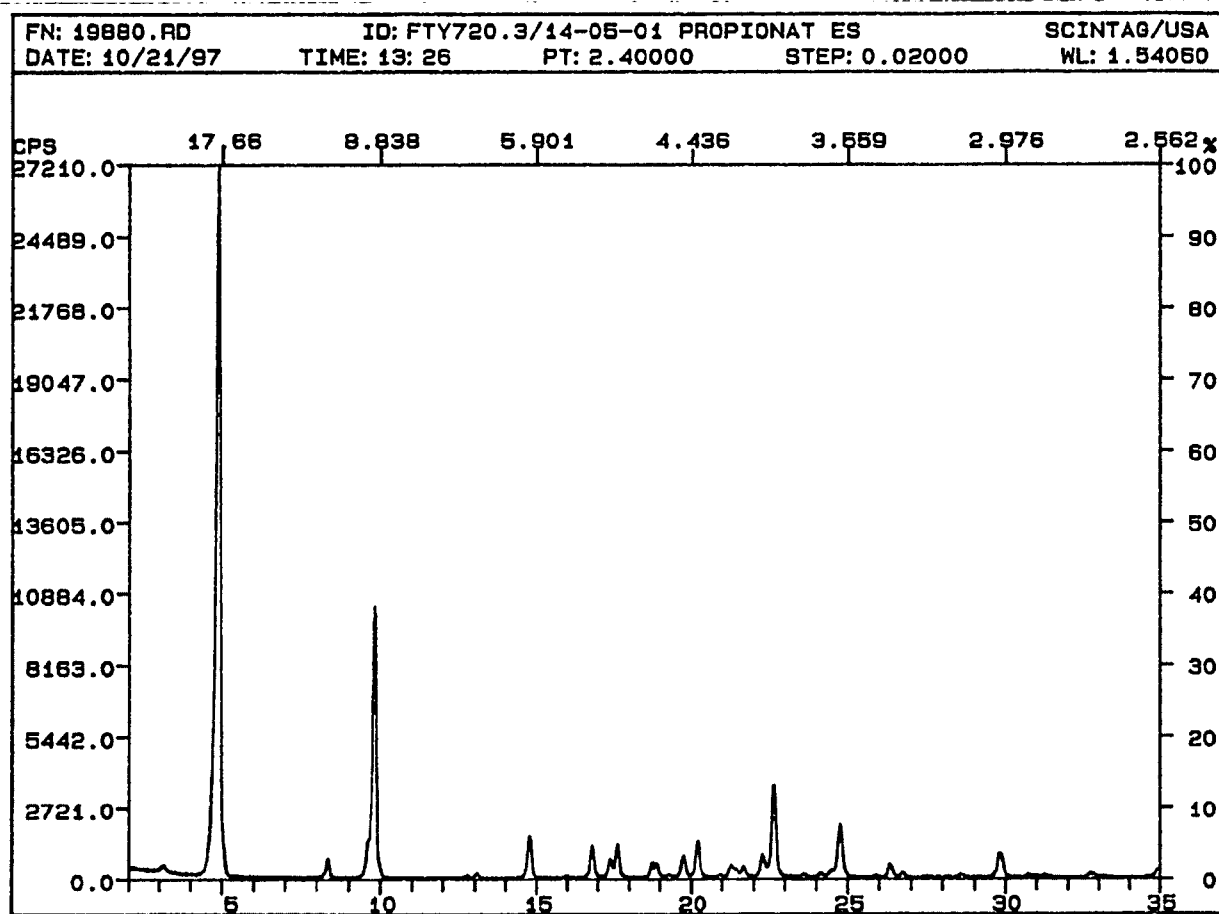
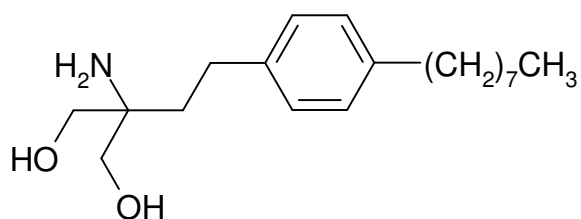


Fig. 7

SALES DE FINGOLIMOD

La presente invención se refiere a sales, por ejemplo, a sales cristalinas, del compuesto FTY720, y al uso de las mismas.

5 En la Patente Europea Número EP-A-0627406, se dan a conocer compuestos de 2-amino-2-[2-(4-alkilo de 2 a 20 átomos de carbono-fenil)-etil]-propano-1,3-diol, la divulgación relevante de la cual se incorpora a la presente como referencia. Con base en la actividad observada, se ha encontrado que los compuestos son útiles
10 como inmunosupresores. De conformidad 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
15 obtener en la forma de la base libre o de una sal de clorhidrato. La estructura del FTY720 se muestra en seguida:



20

De acuerdo con la presente invención, se proporciona una sal cristalina del FTY720, en donde la sal se selecciona a partir de las sales de tartrato, lactato, benzoato, succinato, malonato, acetato y propionato, y la sal es opcionalmente cristalina.

25 En una modalidad, la sal se selecciona a partir de las sales de

tartrato, lactato, benzoato, succinato y malonato.

En otra modalidad, la sal se selecciona a partir de las sales de tartrato, lactato, succinato y malonato .

En una modalidad, la sal es una sal de tartrato.

5 En una modalidad específica, la sal es una sal de tartrato caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que tiene picos, cuando menos dos, de preferencia cuando menos cuatro, y de una manera muy preferible todos, de los siguientes valores 2-theta: aproximadamente 3.1, 19.3, 21.7, 9.6, 17.2, 6.4, 22.6 y 20.8
10 grados 2-theta. Los picos en estos valores 2-theta pueden tener las siguientes intensidades relativas: 3.1 (fuerte), 19.3 (débil), 21.7 (débil), 9.6 (débil), 17.2 (débil), 6.4 (débil), 22.6 (débil), y 20.8 (débil). En una modalidad particular, la sal es una sal de tartrato caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que
15 corresponde sustancialmente a aquél mostrado en la Figura 1.

En una modalidad, la sal es una sal de lactato.

En una modalidad específica, la sal es una sal de lactato caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que tiene picos, cuando menos dos, de preferencia cuando menos cuatro,
20 y de una manera muy preferible todos, de los siguientes valores 2-theta: 4.3, 8.7, 20.8, 13.1, 10.3, 18.8, 8.1, 21.6, 21.9 y 19.6 grados 2-theta. Los picos en estos valores 2-theta pueden tener las siguientes intensidades relativas: 4.3 (fuerte), 8.7 (media), 20.8 (media), 13.1 (media), 10.3 (débil), 18.8 (débil), 8.1 (débil), 21.6
25 (débil), 21.9 (débil), y 19.6 (débil). En una modalidad particular, la

sal es una sal de lactato caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que corresponde sustancialmente a aquél mostrado en la Figura 2.

En una modalidad, la sal es una sal de benzoato.

5 En una modalidad específica, la sal es una sal de benzoato caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos-X con picos, cuando menos dos, de preferencia cuando menos cuatro, y de una manera muy preferible todos, de los siguientes valores 2-theta: 3.7, 7.5, 18.7, 19.8, 15.2, 19.4, 19.9, 6.0 y 21.9 grados 2-theta. Los
10 picos en estos valores 2-theta pueden tener las siguientes intensidades relativas: 3.7 (fuerte), 7.5 (media), 18.7 (débil), 19.8 (débil), 15.2 (débil), 19.4 (débil), 19.9 (débil), 6.0 (débil), y 21.9 (débil). En una modalidad particular, la sal es una sal de benzoato caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que
15 corresponde sustancialmente a aquél mostrado en la Figura 3.

En una modalidad, la sal es una sal de succinato.

En una modalidad específica, la sal es una sal de succinato caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que tiene picos, cuando menos dos, de preferencia cuando menos cuatro,
20 y de una manera muy preferible todos, de los siguientes valores 2-theta: 3.2, 19.8, 20.7, 23.3, 26.2, 9.8, 19.4, 24.5, 33.4, 26.6 y 22.6 grados 2-theta. Los picos en estos valores 2-theta pueden tener las siguientes intensidades relativas: 3.2 (fuerte), 19.8 (media), 20.7 (débil), 23.3 (débil), 26.2 (débil), 9.8 (débil), 19.4 (débil), 24.5
25 (débil), 33.4 (débil), 26.6 (débil), y 22.6 (débil). En una modalidad

particular, la sal es una sal de succinato caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que corresponde sustancialmente a aquél mostrado en la Figura 4.

En una modalidad, la sal es una sal de malonato.

5 En una modalidad específica, la sal es una sal de malonato caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que tiene picos, cuando menos dos, de preferencia cuando menos cuatro, y de una manera muy preferible todos, de los siguientes valores 2-theta: 2.5, 5.2, 8.0, 16.2, 17.0, 20.4 grados 2-theta. Los picos en
10 estos valores 2-theta pueden tener las siguientes intensidades relativas: 2.5 (fuerte), 5.2 (débil), 8.0 (débil), 16.2 (débil), 17.0 (débil), 20.4 (débil). En una modalidad particular, se proporciona una sal de malonato caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que corresponde sustancialmente a aquél mostrado en la
15 Figura 5.

En una modalidad, la sal es una sal de acetato.

En una modalidad específica, la sal es una sal de acetato caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que tiene picos, cuando menos dos, de preferencia cuando menos cuatro,
20 y de una manera muy preferible todos, de los siguientes valores 2-theta: 4.8, 8.4, 10.1, 11.5, 15.2, 17.7, 19.3, 20.1, 21.5, 21.9, 24.0, 25.4, grados 2-theta. Los picos en estos valores 2-theta pueden tener las siguientes intensidades relativas: 4.8 (fuerte), 8.4 (débil), 10.1 (media), 11.5 (débil), 15.2 (media), 17.7 (débil), 19.3 (débil),
25 20.1 (débil), 21.5 (débil), 21.9 (débil), 24.0 (débil), 25.4 (media), 30.8

(débil). En una modalidad particular, se proporciona una sal de acetato caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que corresponde sustancialmente a aquél mostrado en la Figura 6.

En una modalidad, la sal es una sal de propionato.

5 En una modalidad específica, la sal es una sal de propionato caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos-X que tiene picos, cuando menos dos, de preferencia cuando menos cuatro, y de una manera muy preferible todos, de los siguientes valores 2-theta: 4.8, 8.4, 9.8, 14.7, 16.8, 17.6, 19.7, 20.2, 22.6, 24.8, 29.8
10 grados 2-theta. Los picos en estos valores 2-theta pueden tener las siguientes intensidades relativas: 4.8 (fuerte), 8.4 (débil), 9.8 (media), 14.7 (débil), 16.8 (débil), 17.6 (débil), 19.7 (débil), 20.2 (débil), 22.6 (débil), 24.8 (débil), 29.8 (débil). En una modalidad particular, se proporciona una sal de propionato caracterizada por un
15 patrón de difracción en polvo de rayos-X que corresponde sustancialmente a aquél mostrado en la Figura 7.

De una manera conveniente, las diferentes formas de sal de la invención pueden tener una o más propiedades deseables, comparándose con la forma de base libre o con la forma de
20 clorhidrato del FTY720. Por ejemplo, las sales pueden ser más estables y de mejor calidad que la base libre, en particular durante 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 presentes sales
25 también pueden ser convenientes en que 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 estabilidad termodinámica, en sus parámetros físicos, tal como el patrón de absorción en un espectroscopio infrarrojo (IR) o señales de transición de fases en la calorimetría de exploración diferencial (DSC). Las sales de la presente invención están de preferencia en una forma cristalina sustancialmente pura. El término "sustancialmente pura", como se utiliza en la presente, incluye la referencia a las formas cristalinas de más del 90 por ciento, más preferiblemente, del 95 por ciento, más preferiblemente, del 96 por ciento, más preferiblemente, del 97 por ciento, más preferiblemente, del 98 por ciento, más preferiblemente, del 99 por ciento de pureza polimórfica como se determine, por ejemplo, mediante difracción en polvo de rayos-X, espectroscopía Raman o espectroscopía infrarroja (IR).

Las sales de la invención pueden estar en la forma de solvatos, incluyendo hidratos, y pueden exhibir polimorfismo.

Las sales de la presente invención se pueden sintetizar a partir de la base libre mediante métodos químicos convencionales. En términos generales, estas sales se pueden preparar mediante la reacción de la forma de base libre del FTY720 con el ácido apropiado en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En muchos casos, se puede utilizar un medio no acuoso, por ejemplo,

acetato de etilo, etanol o isopropanol. El FTY720 y el ácido se combinan en la proporción estequiométrica deseada, por ejemplo, 1:1 ó 1:2. La sal se puede entonces dejar o inducir a cristalizarse o a formar un sólido amorfo, opcionalmente antes de la cristalización. La sal sólida se puede secar entonces, por ejemplo, mediante calentamiento bajo presión reducida. A manera de ilustración, y sin limitación, las diferentes formas de sal de la invención se pueden obtener de acuerdo con los procedimientos dados en los Ejemplos de la presente.

También se proporcionan formulaciones farmacéuticas que comprenden una sal cristalina de la invención. Una formulación farmacéutica de la invención de preferencia contiene del 0.01 al 20 por ciento en peso de la sal, más preferiblemente, del 0.1 al 10 por ciento, por ejemplo, del 0.5 al 5 por ciento en peso, basándose en el peso total de la 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 la invención con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad particular, la formulación es una composición farmacéutica sólida que comprende una sal de la invención y un alcohol de azúcar. Las composiciones de este tipo se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO

2004/089341, el contenido de la cual se incorpora a la presente como referencia. Las composiciones sólidas que se dan a conocer en esta publicación son en particular adecuadas para la administración oral de las sales de la presente invención. Las 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.

El alcohol de azúcar puede actuar como un diluyente, vehículo, 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.

En una modalidad particularmente preferida, el alcohol de azúcar se prepara a partir de una composición secada por aspersion, 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 menos, mejora la posibilidad de compresión y la dureza de las tabletas formadas a partir de la composición.

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 Parteck M200, disponible comercialmente en E. Merck.

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

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, 5 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 10 de silicio coloidal y el polietilenglicol son los menos preferidos como el lubricante.

La composición de preferencia contiene del 0.01 al 5 por ciento en peso de un lubricante, más preferiblemente, del 1 al 3 por ciento en peso, por ejemplo, aproximadamente el 2 por ciento en peso, 15 basándose en el peso total de la composición.

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, 20 hidroxipropil-metil-celulosa, almidón (por ejemplo, almidón de maíz) o difosfato de calcio, de preferencia en una cantidad del 0.1 al 90 por ciento en peso, por ejemplo, del 1 al 30 por ciento en peso, basándose en el peso total de la composición. Cuando se utiliza un aglutinante, por ejemplo, celulosa microcristalina, metil-celulosa, 25 hidroxipropil-celulosa, hidroxipropil-metil-celulosa, de preferencia

se incluye en una cantidad del 1 al 8 por ciento, por ejemplo, del 3 al 6 por ciento 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
5 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
10 agregar xilitol como un aglutinante adicional, por ejemplo, en adición a la celulosa microcristalina, por ejemplo, en una cantidad de hasta el 20 por ciento en peso del alcohol de azúcar, por ejemplo, xilitol.

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

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
20 invención se adaptan bien para su encapsulación en una cubierta de cápsula oralmente administrable, en particular una cubierta de gelatina dura.

De una manera alternativa, las composiciones se pueden compactar en tabletas. Las tabletas opcionalmente se pueden
25 recubrir, por ejemplo, con talco o con un recubrimiento de

polisacárido (por ejemplo, celulosa) o hidroxipropilmetilcelulosa.

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 la invención.

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, a 40°C, o a 60°C.

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 modalidad, la composición farmacéutica se produce mediante un proceso que comprende:

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

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 a través de toda la composición), tiempo de disolución y estabilidad.

La sal 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.

El proceso se puede llevar a cabo mediante la mezcla en seco de los componentes. En esta modalidad, 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 por ciento en peso del peso total del alcohol de azúcar, con el objeto de formar una pre-mezcla. 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
5 alternativa, el aglutinante se agrega a la mezcla seca, y se le agrega agua en el paso de granulación.

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
10 tamiza previamente, por ejemplo, con un tamiz de 800 a 900 micras, antes de mezclar.

De una manera alternativa, se emplea un proceso de granulación húmeda. En esta modalidad, la sal 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
15 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.

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

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
25 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.

Las sales 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.

5 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
10 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
15 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
20 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
25 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 una sal se administra 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 invención, por consiguiente, proporciona:

1. 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. 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. Una sal de la invención, por ejemplo, una sal cristalina de la invención, para utilizarse como un producto farmacéutico.

4. Una composición farmacéutica, la cual comprende una sal de la invención, por ejemplo, una sal cristalina de la invención, y un

diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

5. El uso de una sal de la invención, por ejemplo, una sal cristalina de la invención, para la preparación de un medicamento, por ejemplo, en un método como se da a conocer anteriormente.

5 6. Una combinación farmacéutica, la cual comprende: (a) una sal de la invención, por ejemplo, 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 7. 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
15 tratamiento de una condición descrita anteriormente.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. En los Ejemplos 1 a 29, las referencias al compuesto A, FTY720, o sal de clorhidrato de FTY720, se deben tomar par incluir la referencia a cualquiera de las diferentes sales de la presente invención.

20 **Ejemplo 1**

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 116.7 gramos del compuesto tamizado, se mezclan con 9683.3 gramos de un agente de celulosa microcristalina. La mezcla
25 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.

- 5 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:

	Compuesto A, por ejemplo, FTY720 *	1.4 mg
	Celulosa microcristalina, por	
10	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.

15 **Ejemplo 2**

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 3: Tartrato de FTY720

- 20 La sal de tartrato se analizó entonces mediante difracción en polvo de rayos-X (XRPD). En este y en los siguientes ejemplos, los diagramas de difracción en polvo de rayos-X (XRPD) se registraron entre 2° y 35° (2-theta) con radiación de Cu Ka utilizando un sistema de difracción Scintag X1. La difracción en polvo de rayos-X (XRPD)
- 25 de temperatura variable y humedad variable se llevó a cabo

utilizando el sistema Scintag XDS 2000 equipado con una unidad de control de temperatura y humedad.

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

2-Theta (grados)	Espacio-d (Å)	Intensidad Relativa
3.1	28.664	Fuerte
19.3	4.596	Débil
21.7	4.092	Débil
9.6	9.221	Débil
17.2	5.158	Débil
6.4	13.906	Débil
22.6	3.931	Débil
20.8	4.258	Débil

Ejemplo 4: Lactato de FTY720

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

	2-Theta (grados)	Espacio-d (Å)	Intensidad Relativa
	4.3	20.493	Fuerte
5	8.7	10.183	Media
	20.8	4.272	Media
	13.1	6.768	Media
	10.3	8.587	Débil
10	18.8	4.717	Débil
	8.1	10.878	Débil
	21.6	4.102	Débil
15	21.9	4.051	Débil
	19.6	4.527	Débil

Ejemplo 5: Benzoato de FTY720

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

	2-Theta (grados)	Espacio-d (Å)	Intensidad Relativa
25	3.7	23.816	Fuerte

2-Theta (grados)	Espacio-d (Å)	Intensidad Relativa
7.5	11.762	Media
18.7	4.743	Débil
19.8	4.490	Débil
15.2	5.842	Débil
19.4	4.583	Débil
19.9	4.448	Débil
6.0	14.709	Débil
21.9	4.051	Débil

Ejemplo 6: Succinato de FTY720 (2:1)

El diagrama de difracción en polvo de rayos-X (XRPD) del succinato de FTY720 (2:1) se da en la Figura 4, con los picos significativos que se dan en seguida:

2-Theta (grados)	Espacio-d (Å)	Intensidad Relativa
3.2	27.952	Fuerte
19.8	4.476	Media
20.7	4.294	Débil

	2-Theta (grados)	Espacio-d (Å)	Intensidad Relativa
	23.3	3.810	Débil
5	26.2	3.403	Débil
	9.8	8.986	Débil
	19.4	4.571	Débil
	24.5	3.626	Débil
10	33.4	2.681	Débil
	26.6	3.354	Débil
	22.6	3.929	Débil
15			

Ejemplo 7: Malonato de FTY720 (2:1)

La base libre de FTY720 (1.63 milimoles) se disolvió en i-PrOH (6 mililitros) a 82°C. Entonces se agregó una solución de ácido malónico (0.815 milimoles) en i-PrOH (1 mililitro) a 82°C. Inmediatamente después de la adición, el producto se empezó a cristalizar. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente. El producto se recolectó mediante filtración, y se lavó con i-PrOH (2 mililitros). Después de secarse a 50°C, el producto se obtuvo como cristales blancos en un 92.3 por ciento de rendimiento.

En un procedimiento alternativo, la base libre de FTY720 (2.27

milimoles) se disolvió en acetato de etilo (16 mililitros) de 88°C a 90°C. Entonces se agregó una solución de ácido malónico (1.14 milimoles) en acetato de etilo (3 mililitros) a 75°C, sobre lo cual, el producto se empezó a cristalizar inmediatamente después de la adición. La suspensión resultante se enfrió a temperatura ambiente. El producto se recolectó mediante filtración, y se lavó con acetato de etilo (2 mililitros). Después de secarse a 50°C, se obtuvo el producto (788 miligramos) como cristales blancos.

El diagrama de difracción en polvo de rayos-X (XRPD) del malonato de FTY720 se da en la Figura 5, con los picos significativos que se dan en seguida:

2-Theta (grados)	Intensidad Relativa (%)
2.5	Fuerte
5.2	Débil
8.0	Débil
16.2	Débil
17.0	Débil
20.4	Débil

Ejemplo 8: Acetato de FTY720

La base libre de FTY720 (1.63 milimoles) se disolvió en i-PrOH

(6 mililitros) a 82°C. Entonces se agregó una solución de ácido acético (1.79 equivalentes) en i-PrOH (1 mililitro) a 82°C. La solución transparente se enfrió a temperatura ambiente, sobre lo cual, el producto se cristalizó. La suspensión resultante se agitó durante 15 minutos adicionales, el producto se recolectó mediante filtración, y se lavó con i-PrOH (4 mililitros). Después de secarse a 50°C, el producto crudo se obtuvo como cristales blancos en un 83 por ciento de rendimiento. El producto se recrystalizó a partir de una mezcla de i-PrOH / ácido acético en un 90.6 por ciento de rendimiento.

En un procedimiento alternativo, la base libre de FTY720 (2.27 milimoles) se disolvió en acetato de etilo (16 mililitros) de 88°C a 90°C. Entonces se agregó una solución de ácido acético (2.5 equivalentes) en acetato de etilo (3 mililitros) a 75°C, sobre lo cual, el producto se empezó a cristalizar inmediatamente después de la adición. La suspensión resultante se enfrió a temperatura ambiente. El producto se recolectó mediante filtración, y se lavó con acetato de etilo (2 mililitros). Después de secarse a 50°C, el producto se obtuvo como cristales blancos en un 99.4 por ciento de rendimiento.

El diagrama de difracción en polvo de rayos-X (XRPD) del malonato de FTY720 se da en la Figura 6, con los picos significativos que se dan en seguida:

2-Theta (grados)	Intensidad Relativa
4.8	Fuerte

	2-Theta (grados)	Intensidad Relativa
	8.4	Débil
5	10.1	Media
	11.5	Débil
	15.2	Media
	17.7	Débil
10	19.3	Débil
	20.1	Débil
	21.5	Débil
15	21.9	Débil
	24.0	Débil
	25.4	Media
20	30.8	Débil

Ejemplo 9: Propionato de FTY720

La base libre de FTY720 (1.63 milimoles) se disolvió en i-PrOH (6 mililitros) a 82°C. Entonces se agregó una solución de ácido propiónico (1.79 equivalentes) en i-PrOH (1 mililitro) a 82°C. La

solución transparente se enfrió a temperatura ambiente, sobre lo cual, el producto se cristalizó. La suspensión resultante se agitó durante 15 minutos adicionales, el producto se recolectó mediante filtración, y se lavó con i-PrOH (2 mililitros). Después de secarse a 50°C, el producto crudo se obtuvo como cristales blancos en un 68 por ciento de rendimiento. El producto se recrystalizó a partir de una mezcla de i-PrOH / ácido propiónico en un 90.6 por ciento de rendimiento.

En un procedimiento alternativo, la base libre de FTY720 (2.27 milimoles) se disolvió en acetato de etilo (16 mililitros) de 88°C a 90°C. Entonces se agregó una solución del ácido propiónico (2.5 equivalentes) en acetato de etilo (3 mililitros) a 70°C, sobre lo cual, el producto se empezó a cristalizar inmediatamente después de la adición. La suspensión resultante se enfrió a temperatura ambiente. El producto se recolectó mediante filtración, y se lavó con acetato de etilo (2 mililitros). Después de secarse a 50°C, el producto se obtuvo como cristales blancos en un 96.9 por ciento de rendimiento.

El diagrama de difracción en polvo de rayos-X (XRPD) del propionato de FTY720 se da en la Figura 7, con los picos significativos que se dan en seguida:

2-Theta (grados)	Intensidad Relativa
4.8	Fuerte
8.4	Débil

	2-Theta (grados)	Intensidad Relativa
	9.8	Media
5	14.7	Débil
	16.8	Débil
	17.6	Débil
	19.7	Débil
10	20.2	Débil
	22.6	Débil
	24.8	Débil
15	29.8	Débil

Ejemplo 10: Estudio de Solubilidad

Se evaluaron las solubilidades de diferentes sales, y se dan en la siguiente tabla (valores aproximados a 25°C, gramos/100 mililitros por ciento):

	Solvente	Base Libre	Clorhidrato	Tartrato	Lactato	Benzoato	Succinato
25	HCl 0.1N	> 2	> 2				> 2

	Solvente	Base Libre	Clorhi- drato	Tar- trato	Lac- tato	Ben- zoato	Succi- nato
5	Agua	0.018	>10	0.036	>10	0.036	0.091
	Etanol	3.68	>7.94	0.07	>7.94	0.97	0.27
	Isopropan ol	2.03	4.51	0.09	2.75	0.35	0.23
10	Acetona	0.52	0.08	0.06	1.3	0.36	0.09
	Octanol	1-2	1-2				< 0.1
	Acetato de etilo	0.45	0.03	0.05	0.31	0.08	0.07
15	regulador de fosfato pH 6.88	< 0.001	< 0.001				< 0.001

20

25

RESUMEN

La presente invención se refiere a sales, polimorfos, e hidratos
de 2-amino-2-[2-(4-alquilo de 2 a 20 átomos de carbono-fenil)-etil]-
5 propano-1,3-diol, y al uso de los mismos, en particular en el
tratamiento o la prevención de diferentes condiciones autoinmunes.

* * * * *

10

15

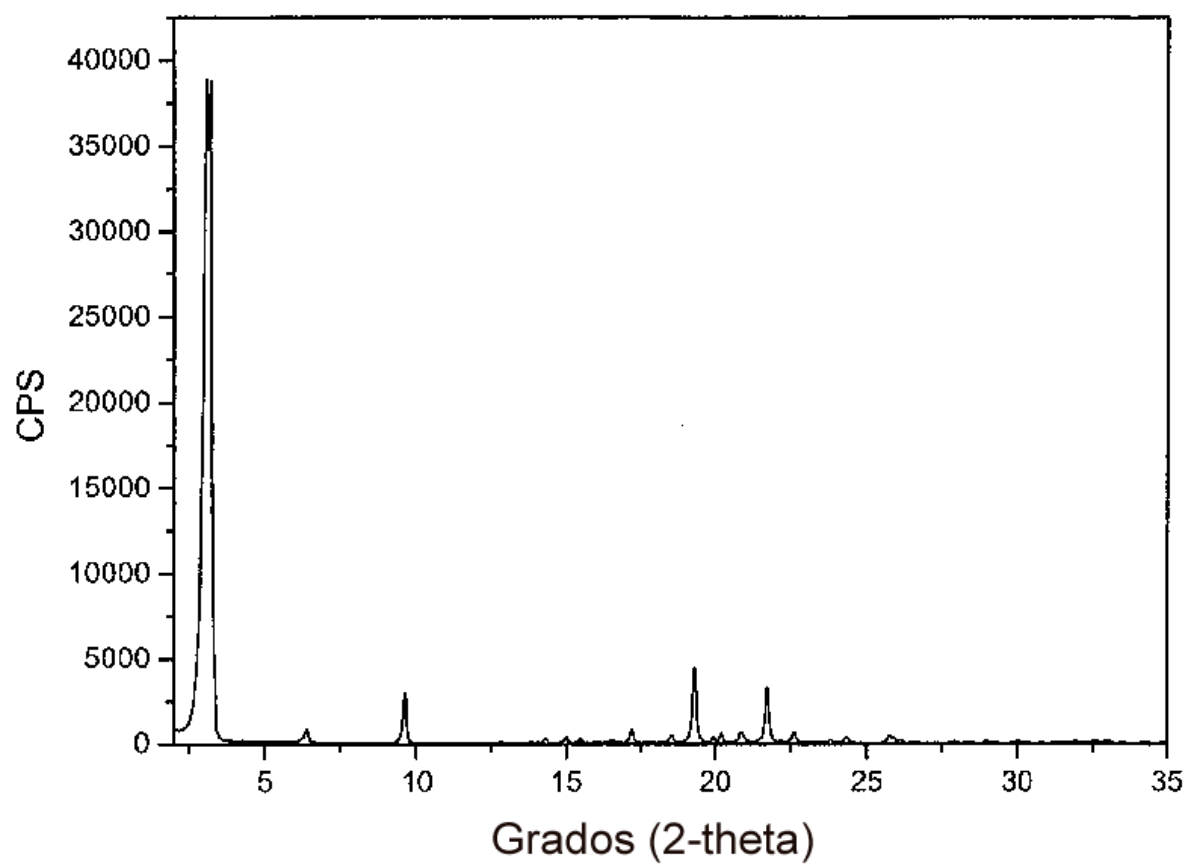
20

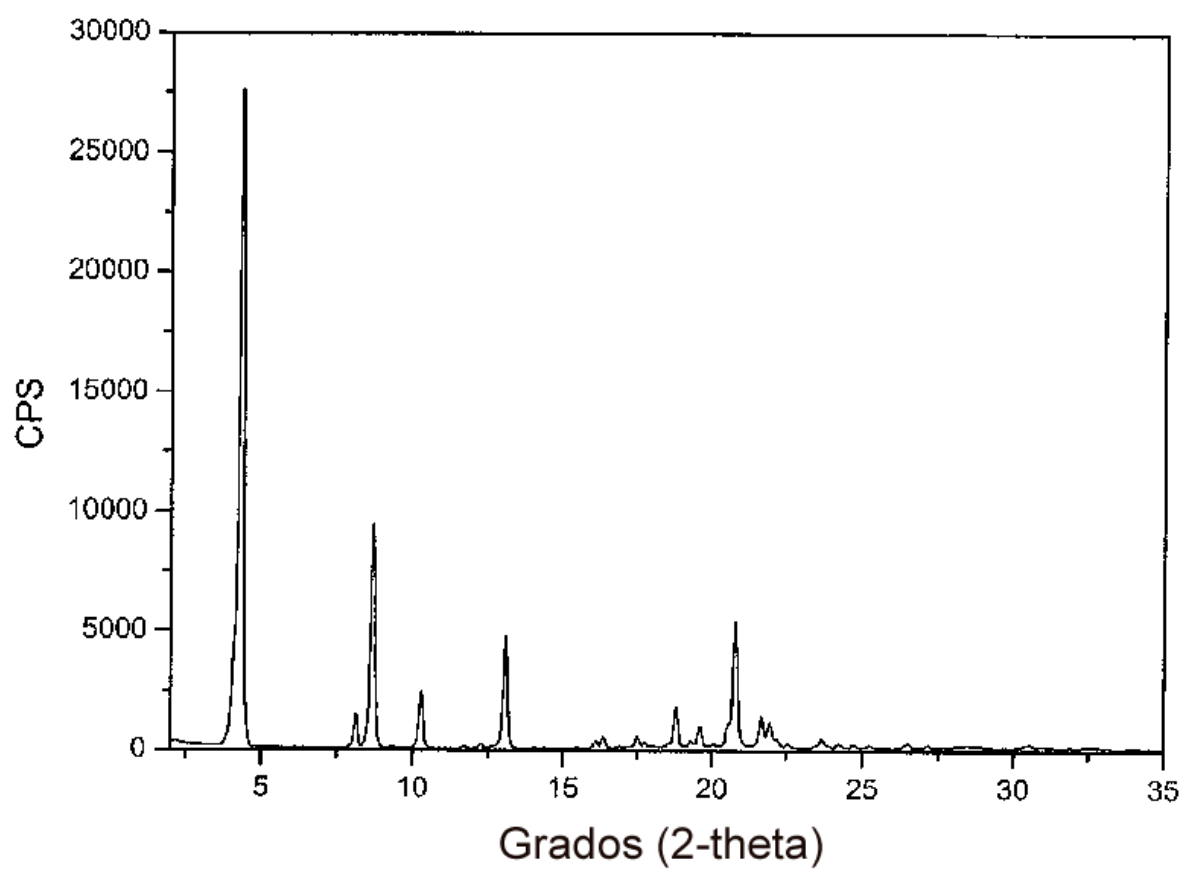
25

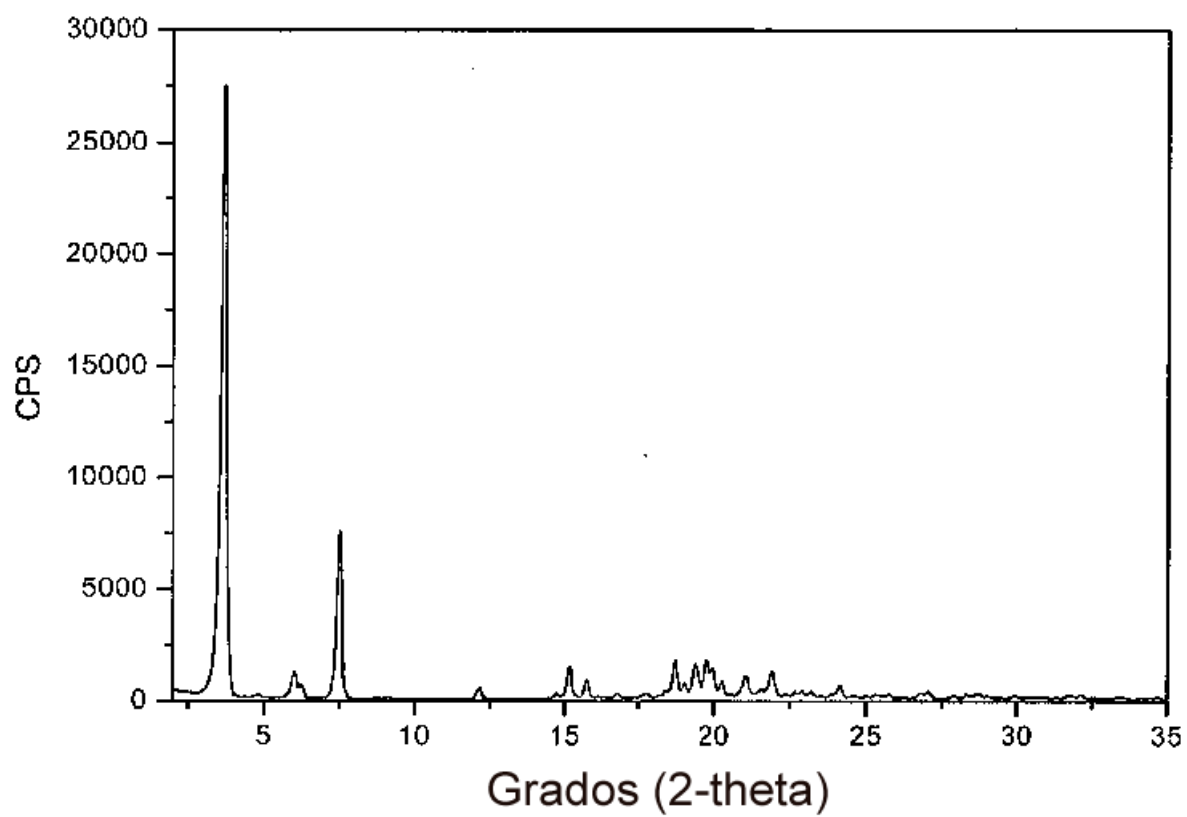
CAPÍTULO REIVINDICATORIO DIVISIONAL

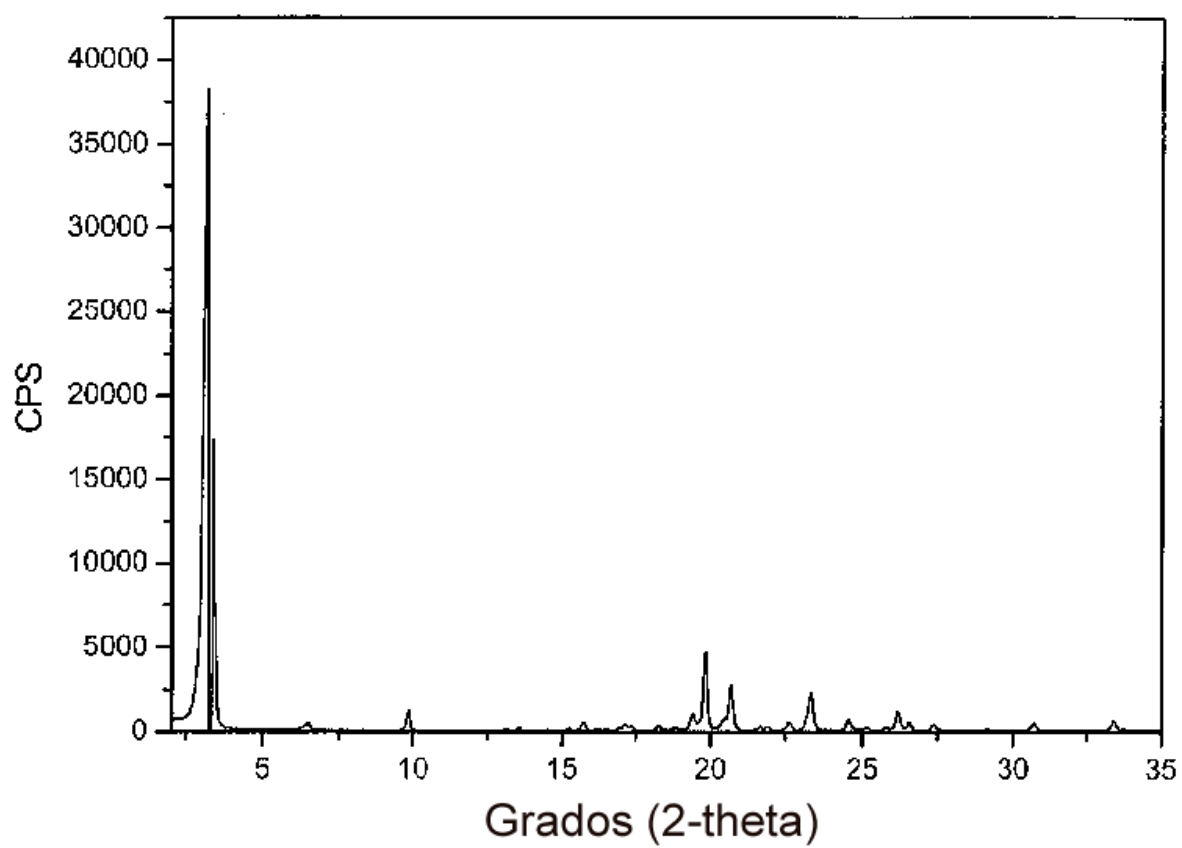
1. Una sal de 2-amino-2-(2-(4-octil-fenil)-etil)-propano-1,3-diol (FTY720), en donde la sal es una sal de tartrato.
2. Una sal de 2-amino-2-(2-(4-octil-fenil)-etil)-propano-1,3-diol (FTY720), en donde la sal es una sal de lactato.
3. Una sal de 2-amino-2-(2-(4-octil-fenil)-etil)-propano-1,3-diol (FTY720), en donde la sal es una sal de benzoato.
4. Una sal de 2-amino-2-(2-(4-octil-fenil)-etil)-propano-1,3-diol (FTY720), en donde la sal es una sal de succinato.
3. Una sal de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la sal es una sal de tartrato, la cual comprende opcionalmente una forma cristalina caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos-X con picos 3.1 (fuerte), 19.3 (débil), 21.7 (débil), 9.6 (débil), 17.2 (débil), 6.4 (débil), 22.6 (débil) y 20.8 (débil) grados 2-theta.
4. Una sal de acuerdo con la Reivindicación 2, en donde la sal es una sal de lactato, la cual comprende opcionalmente una forma cristalina caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos-X con picos 4.3 (fuerte), 8.7 (medio), 20.8 (medio), 13.1 (medio), 10.3 (débil), 18.8 (débil), 8.1 (débil), 21.6 (débil), 21.9 (débil) y 19.6 (débil) grados 2-theta.
5. Una sal de acuerdo con la Reivindicación 3, en donde la sal es una sal de benzoato, la cual comprende opcionalmente una forma cristalina caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos-X con picos 3.7 (fuerte), 7.5 (medio), 18.7 (débil), 19.8 (débil), 15.2 (débil), 19.4 (débil), 19.9 (débil), 6.0 (débil) y 21.9 (débil) grados 2-theta.
6. Una sal de acuerdo con la Reivindicación 4, en donde la sal es una sal de succinato, la cual comprende opcionalmente una forma cristalina caracterizada por un patrón de difracción en polvo de rayos-X con picos 3.2 (fuerte), 19.8 (medio), 20.7 (débil), 23.3 (débil), 26.2 (débil), 9.8 (débil), 19.4 (débil), 24.5 (débil), 33.4 (débil), 26.6 (débil) y 22.6 (débil) grados 2-theta.
10. Una sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, la cual está en forma cristalina.

11. Una composición farmacéutica, la cual comprende una sal de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

**FIG. 1**

**FIG. 2**

**FIG. 3**

**FIG. 4**

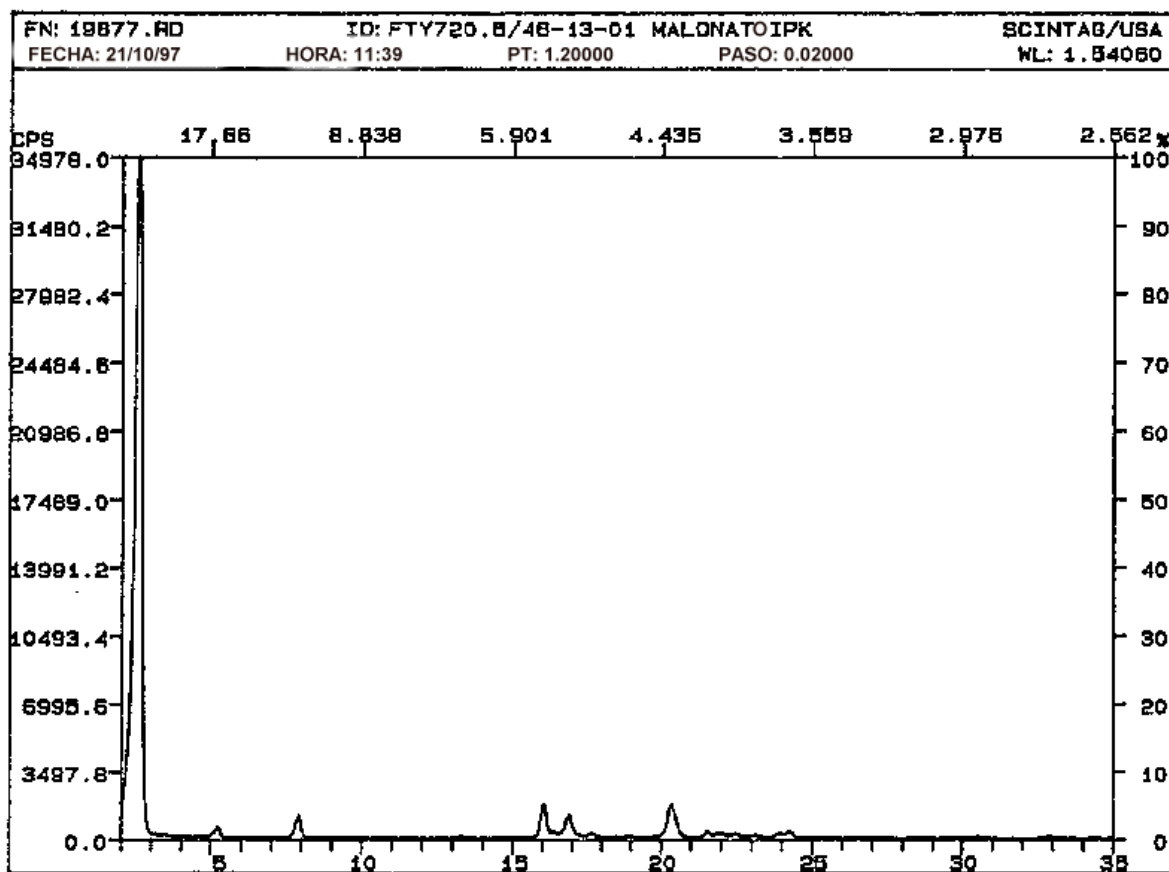


FIG. 5

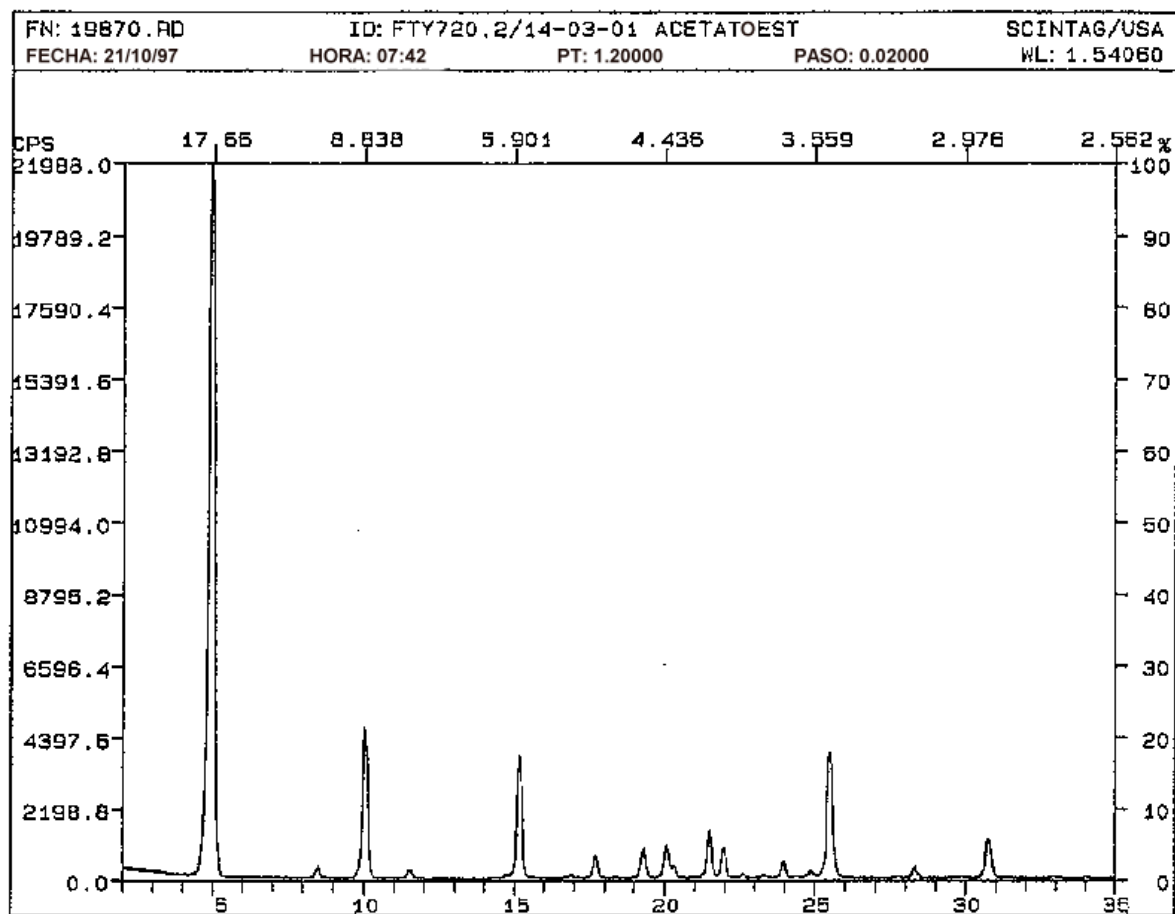


FIG. 6

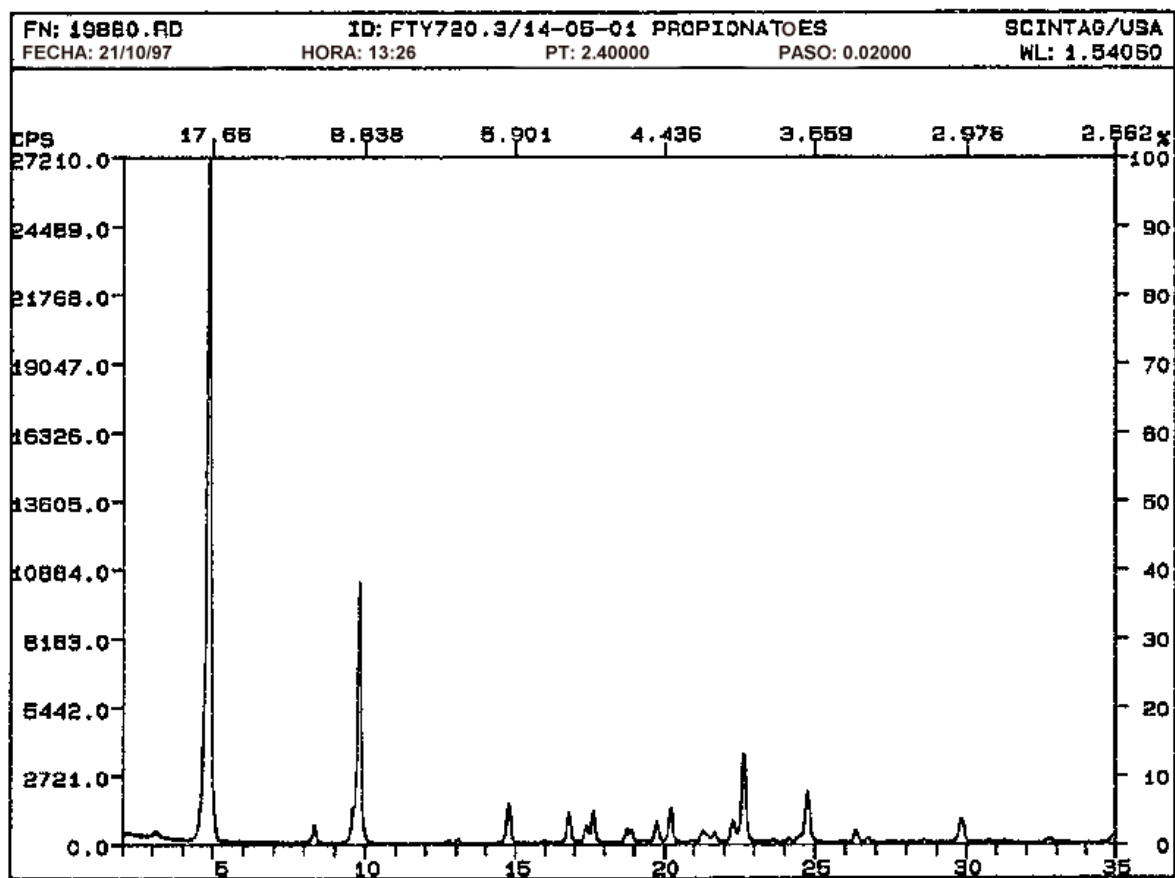


FIG. 7