

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 32877 B1**
(51) Cl. internationale : **C07C 215/10; C07C 215/28;
C07C 215/46; A61K 31/137;
A61P 37/02**
(43) Date de publication : **01.12.2011**

(21) N° Dépôt : **33910**
(22) Date de Dépôt : **03.06.2011**
(30) Données de Priorité : **11.11.2008 EP 08168862.4**
(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/EP2009/064889 10.11.2009**
(71) Demandeur(s) : **NOVARTIS AG, LICHTSTRASSE 35 CH-4056 BASEL (CH)**
(72) Inventeur(s) : **MUTZ, Michael ; JORDINE, Guido**
(74) Mandataire : **SABA & CO**

(54) Titre : **COMPOSES ORGANIQUES**
(57) Abrégé : LA PRÉSENTE INVENTION CONCERNE DES SELS, DES POLYMORPHES ET DES HYDRATES DU 2-AMINO-2-[2-(4-ALKYL EN C2-20-PHÉNYL)ÉTHYL]PROPANE-1,3-DIOL, ET LEUR UTILISATION, EN PARTICULIER POUR LE TRAITEMENT OU LA PRÉVENTION DE DIVERSES AFFECTIONS AUTO-IMMUNES.

ABREGE

La présente invention se rapporte à des sels, des polymorphes et des hydrates de 2-amino-2-[2-(4-C₂₋₂₀-alkyl-phényl)éthyl]propane-1,3-diol, et à leur
5 utilisation, tout particulièrement pour le traitement ou la prévention de diverses maladies auto-immunes.

(TRENTE ET UNE PAGES)

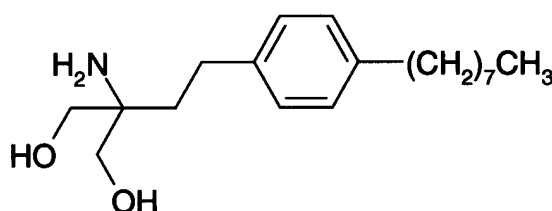
NOVARTIS AG.
P. P. SABA & CO., Casablanca

/

Composés organiques32877
01 DEC 2011

La présente invention se rapporte à des sels, p.ex. des sels cristallins, du composé FTY720, et à leur utilisation.

Les composés 2-amino-2-[2-(4-C₂₋₂₀-alkyl-phényl)éthyl]propane-1,3-diol sont décrits dans EP-A-0 627 406, dont la description est incorporée à la présente par référence. Sur base de l'activité observée, les composés se sont avérés être utiles en tant qu'immunosuppresseurs. De même, les composés peuvent être utiles pour le traitement ou la prévention de diverses maladies auto-immunes, y compris la sclérose en plaques. Un composé particulier dans cette classe est le FTY720 (2-amino-2-[2-(4-octylphényl)éthyl] propane-1,3-diol ; fingolimod), qui peut être obtenu sous forme de la base libre ou d'un sel chlorhydrate. La structure de FTY720 est illustrée ci-dessous :



La présente invention prévoit un sel cristallin de FTY720, caractérisé en ce que le sel est choisi parmi les sels de tartrate, lactate, benzoate, succinate, malonate, acétate et propionate, et en ce que le sel est éventuellement cristallin.

Selon un exemple de réalisation, le sel est choisi parmi les sels de tartrate, lactate, benzoate, succinate et malonate.

Selon un autre exemple de réalisation, le sel est choisi parmi les sels de tartrate, lactate, succinate et malonate.

Selon un exemple de réalisation, le sel est un sel de tartrate.

Selon un exemple de réalisation spécifique, le sel est un sel de tartrate caractérisé par un modèle de diffraction des rayons X sur poudre présentant des pics au niveau d'au moins deux, de préférence d'au moins quatre, et de préférence encore au niveau de chacune, des valeurs 2-thêta suivantes : environ 3,1, 19,3, 21,7, 9,6, 17,2, 6,4, 22,6 et 20,8 degrés 2-thêta. Les pics au niveau desdites valeurs 2-thêta peuvent présenter les intensités relatives suivantes : 3,1 (forte), 19,3 (faible), 21,7

(faible), 9,6 (faible), 17,2 (faible), 6,4 (faible), 22,6 (faible) et 20,8 (faible). Selon un exemple de réalisation particulier, le sel est un sel de tartrate caractérisé par un modèle de diffraction des rayons X sur poudre correspondant substantiellement à celui illustré à la Fig. 1.

5 Selon un exemple de réalisation, le sel est un sel de lactate.

Selon un exemple de réalisation spécifique, le sel est un sel de lactate caractérisé par un modèle de diffraction des rayons X sur poudre présentant des pics au niveau d'au moins deux, de préférence d'au moins quatre, et de préférence encore au niveau de chacune, des valeurs 2-thêta suivantes : 4,3, 8,7, 20,8, 13,1, 10,3, 18,8,
10 8,1, 21,6, 21,9 et 19,6 degrés 2-thêta. Les pics au niveau desdites valeurs 2-thêta peuvent présenter les intensités relatives suivantes : 4,3 (forte), 8,7 (moyenne), 20,8 (moyenne), 13,1 (moyenne), 10,3 (faible), 18,8 (faible), 8,1 (faible), 21,6 (faible), 21,9 (faible) et 19,6 (faible). Selon un exemple de réalisation particulier, le sel est un sel de lactate caractérisé par un modèle de diffraction des rayons X sur poudre
15 correspondant substantiellement à celui illustré à la Fig. 2.

Selon un exemple de réalisation, le sel est un sel de benzoate.

Selon un exemple de réalisation spécifique, le sel est un sel de benzoate caractérisé par un modèle de diffraction des rayons X sur poudre présentant des pics au niveau d'au moins deux, de préférence d'au moins quatre, et de préférence encore
20 au niveau de toutes, les valeurs 2-thêta suivantes : 3,7, 7,5, 18,7, 19,8, 15,2, 19,4, 19,9, 6,0 et 21,9 degrés 2-thêta. Les pics au niveau desdites valeurs 2-thêta peuvent présenter les intensités relatives suivantes : 3,7 (forte), 7,5 (moyenne), 18,7 (faible), 19,8 (faible), 15,2 (faible), 19,4 (faible), 19,9 (faible), 6,0 (faible) et 21,9 (faible). Selon un exemple de réalisation particulier, le sel est un sel de benzoate caractérisé
25 par un modèle de diffraction des rayons X sur poudre correspondant substantiellement à celui illustré à la Fig. 3.

Selon un exemple de réalisation, le sel est un sel de succinate.

Selon un exemple de réalisation spécifique, le sel est un sel de succinate caractérisé par un modèle de diffraction des rayons X sur poudre présentant des pics
30 au niveau d'au moins deux, de préférence d'au moins quatre, et de préférence encore au niveau de toutes, les valeurs 2-thêta suivantes : 3,2, 19,8, 20,7, 23,3, 26,2, 9,8,

19,4, 24,5, 33,4, 26,6 et 22,6 degrés 2-thêta. Les pics au niveau desdites valeurs 2-thêta peuvent présenter les intensités relatives suivantes : 3,2 (forte), 19,8 (moyenne), 20,7 (faible), 23,3 (faible), 26,2 (faible), 9,8 (faible), 19,4 (faible), 24,5 (faible), 33,4 (faible), 26,6 (faible) et 22,6 (faible). Selon un exemple de réalisation particulier, le sel est un sel de succinate caractérisé par un modèle de diffraction des rayons X sur poudre correspondant substantiellement à celui illustré à la Fig. 4.

Selon un exemple de réalisation, le sel est un sel de malonate.

Selon un exemple de réalisation spécifique, le sel est un sel de malonate caractérisé par un modèle de diffraction des rayons X sur poudre présentant des pics au niveau d'au moins deux, de préférence d'au moins quatre, et de préférence encore au niveau de toutes, les valeurs 2-thêta suivantes : 2,5, 5,2, 8,0, 16,2, 17,0, 20,4 degrés 2-thêta. Les pics au niveau desdites valeurs 2-thêta peuvent présenter les intensités relatives suivantes : 2,5 (forte), 5,2 (faible), 8,0 (faible), 16,2 (faible), 17,0 (faible), 20,4 (faible). Selon un exemple de réalisation particulier, celui-ci prévoit un sel de malonate caractérisé par un modèle de diffraction des rayons X sur poudre correspondant substantiellement à celui illustré à la Fig. 5.

Selon un exemple de réalisation, le sel est un sel d'acétate.

Selon un exemple de réalisation spécifique, le sel est un sel d'acétate caractérisé par un modèle de diffraction des rayons X sur poudre présentant des pics au niveau d'au moins deux, de préférence d'au moins quatre, et de préférence encore au niveau de toutes, les valeurs 2-thêta suivantes : 4,8, 8,4, 10,1, 11,5, 15,2, 17,7, 19,3, 20,1, 21,5, 21,9, 24,0, 25,4 degrés 2-thêta. Les pics au niveau desdites valeurs 2-thêta peuvent présenter les intensités relatives suivantes : 4,8 (forte), 8,4 (faible), 10,1 (moyenne), 11,5 (faible), 15,2 (moyenne), 17,7 (faible), 19,3 (faible), 20,1 (faible), 21,5 (faible), 21,9 (faible), 24,0 (faible), 25,4 (moyenne), 30,8 (faible). Selon un exemple de réalisation particulier, celui-ci prévoit un sel d'acétate caractérisé par un modèle de diffraction des rayons X sur poudre correspondant substantiellement à celui illustré à la Fig. 6.

Selon un exemple de réalisation, le sel est un sel de propionate.

Selon un exemple de réalisation spécifique, le sel est un sel de propionate caractérisé par un modèle de diffraction des rayons X sur poudre présentant des pics

au niveau d'au moins deux, de préférence d'au moins quatre, et de préférence encore au niveau de toutes, les valeurs 2-thêta suivantes : 4,8, 8,4, 9,8, 14,7, 16,8, 17,6, 19,7, 20,2, 22,6, 24,8, 29,8 degrés 2-thêta. Les pics au niveau desdites valeurs 2-thêta peuvent présenter les intensités relatives suivantes : 4,8 (forte), 8,4 (faible) , 9,8
5 (moyenne) , 14,7 (faible) , 16,8 (faible), 17,6 (faible), 19,7 (faible), 20,2 (faible), 22,6 (faible), 24,8 (faible), 29,8 (faible). Selon un exemple de réalisation particulier, celui-ci prévoit un sel de propionate caractérisé par un modèle de diffraction des rayons X sur poudre correspondant substantiellement à celui illustré à la Fig. 7.

De façon avantageuse, les diverses formes salines de l'invention peuvent
10 posséder une ou plusieurs propriétés souhaitables comparativement à la forme base libre ou à la forme chlorhydrate de FTY720. Par exemple, les sels peuvent être plus stables et de meilleure qualité que la base libre, tout particulièrement durant le stockage et la distribution. En outre, les sels peuvent présenter un haut degré de dissociation dans l'eau et font ainsi preuve d'une solubilité dans l'eau
15 substantiellement améliorée. Les présents sels peuvent également être avantageux car ils ne présentent pas d'absorption ni de perte d'eau mesurable.

Les formes cristallines peuvent être caractérisées par les pics majeurs d'un spectre de diffraction des poudres aux rayons X, tel qu'illustré dans les Exemples ci-dessous. Les formes cristallines peuvent également différer en ce qui concerne leur
20 stabilité thermodynamique, au niveau de leurs paramètres physiques, tels que le modèle d'absorption dans le cadre d'une spectroscopie infrarouge (IR) ou les signaux de transition de phases dans le cadre d'une calorimétrie à balayage différentiel (DSC). Les sels de la présente invention se présentent, de préférence, sous une forme cristalline substantiellement pure. Le terme « substantiellement pure », tel
25 qu'employé dans la présente comprend une référence aux formes cristallines de plus de 90%, de préférence 95%, de préférence 96%, de préférence 97%, de préférence 98%, de préférence 99% de pureté polymorphe tel que déterminé, par exemple, par diffraction des poudres aux rayons X, à l'aide de la spectroscopie de Raman ou de la spectroscopie IR.

30 Les sels de l'invention peuvent se présenter sous forme de solvates, y compris d'hydrates, et peuvent faire preuve de polymorphisme.

Les sels de la présente invention peuvent être synthétisés à partir de la base libre à l'aide de procédés chimiques conventionnels. En général, ces sels peuvent être préparés en réagissant la forme base libre de FTY720 avec l'acide approprié dans de l'eau ou dans un solvant organique, ou dans un mélange des deux. Dans de nombreux cas, on peut employer un milieu non aqueux, par exemple de l'acétate d'éthyle, de l'éthanol ou de l'isopropanol. Le FTY720 et l'acide sont combinés selon le rapport stœchiométrique souhaité, par exemple 1:1 ou 1:2. Le sel peut ensuite être laissé à cristalliser, ou sa cristallisation peut être induite, ou laissé à former un solide amorphe, éventuellement préalablement à la cristallisation. Le sel solide peut ensuite être séché, p.ex. par réchauffement sous pression réduite. A titre d'exemple, et non à des fins limitatives, les diverses formes salines de l'invention peuvent être obtenues conformément aux procédures données dans les Exemples ci-dessous.

La présente invention prévoit également des préparations pharmaceutiques comprenant un sel cristallin selon l'invention. Une préparation pharmaceutique selon l'invention contient, de préférence, de 0,01 à 20% en poids du sel, de préférence encore de 0,1 à 10%, p.ex. de 0,5 à 5% en poids, sur base du poids total de la préparation.

La préparation pharmaceutique peut consister en une composition pharmaceutique solide sous une forme convenant en vue d'une administration par voie orale, p.ex. un comprimé ou une capsule. La composition peut être fabriquée à l'aide d'un procédé conventionnel, p.ex. en mélangeant un sel d'un selon l'invention avec un véhicule ou diluant pharmaceutiquement acceptable.

Selon un exemple de réalisation particulier, la préparation est une composition pharmaceutique solide comprenant un sel selon l'invention et un polyol. Des compositions de ce type sont décrites dans WO 2004/089341, dont les contenus sont incorporés à la présente par références. Les compositions solides décrites dans cette demande de brevet conviennent tout particulièrement bien en vue de l'administration par voie orale des sels de la présente invention. Les compositions procurent un moyen adéquat d'administration systémique des composés, ne souffrent pas des inconvénients des préparations liquides pour injection ou pour utilisation par voie orale, et présentent de bonnes propriétés physicochimiques et de stockage. Plus

particulièrement, les compositions de la présente invention peuvent faire preuve d'un haut taux d'uniformité au niveau de la distribution du composé à travers la composition, ainsi que d'une haute stabilité. Par conséquent, les compositions peuvent être fabriquées sur un équipement automatisé à haute vitesse, et ne
5 nécessitent pas d'être encapsulées à la main.

Le polyol peut agir en tant que diluant, véhicule, charge ou diluant, et peut adéquatement consister en du mannitol, du maltitol, de l'inositol, du xylitol ou du lactitol, de préférence un polyol substantiellement non-hygroscopique, p.ex. mannitol (D-mannitol). Un polyol unique peut être employé, ou un mélange de deux ou
10 plusieurs polyols, p.ex. un mélange de mannitol et xylitol, p.ex. selon un taux de 1:1 à 4:1.

Selon un exemple de réalisation particulièrement préféré, le polyol est préparé à partir d'une composition lyophilisée, p.ex. une composition de mannitol, présentant une importante aire de surface spécifique. L'utilisation de ce type de
15 composition de mannitol peut favoriser la distribution uniforme du composé à travers le mannitol dans la composition. Une aire de surface plus importante peut être obtenue en employant une préparation de polyol, p.ex. mannitol, consistant en des particules présentant une taille moyenne plus petite et/ou une surface plus brute sur chaque particule. L'utilisation d'un polyol lyophilisé, p.ex. mannitol, p.ex. dont la
20 taille moyenne des particules est de 300 μm ou moins, s'est également avérée améliorer la compressibilité et la solidité des comprimés formés à l'aide de la composition.

De préférence, l'aire de surface simple de la préparation de polyol, p.ex. mannitol, est comprise dans la gamme allant de 1 à 7 m^2/g , p.ex. de 2 à 6 m^2/g ou de
25 3 à 5 m^2/g . La préparation de mannitol peut adéquatement présenter une taille moyenne des particules comprise dans la gamme allant de 100 à 300 μm , p.ex. de 150 à 250 μm et une densité brute comprise dans la gamme allant de 0,4 à 0,6 g/mL , p.ex. de 0,45 à 0,55 g/mL . Une importante aire de surface mannitol est Parateck M200, commercialement disponible auprès de E. Merck.

La composition contient, de préférence, de 75 à 99,99% en poids du polyol, de préférence encore de 85 à 99,9%, p.ex. de 90 à 99,5% en poids, sur base du poids total de la composition.

De préférence, la composition contient également un lubrifiant. Les
5 lubrifiants adéquats comprennent l'acide stéarique, le stéarate de magnésium, le stéarate de calcium, le stéarate de zinc, le palmitostéarate de glycéryle, le stéaryl fumarate de sodium, l'huile de colza, l'huile végétale hydrogénée, telle que l'huile de ricin hydrogénée (p.ex. Cutina® ou Lubriwax® 101), l'huile minérale, le lauryl sulfate de sodium, l'oxyde de magnésium, le dioxyde de silice colloïdale, le fluide à
10 la silicone, le polyéthylèneglycol, l'alcool polyvinylique, le benzoate de sodium, le talc, le poloxamère, ou un mélange de ceux-ci. De préférence, le lubrifiant comprend du stéarate de magnésium, de l'huile de ricin hydrogénée ou de l'huile minérale. Le dioxyde de silice colloïdale et le polyéthylèneglycol sont moins préférés en tant que lubrifiant.

15 La composition contient, de préférence, de 0,01 à 5% en poids d'un lubrifiant, de préférence encore de 1 à 3% en poids, p.ex. environ 2% en poids, sur base du poids total de la composition.

La composition peut comprendre un ou plusieurs autres excipients, tels que des véhicules, des liants ou des diluants. Plus particulièrement, la composition peut
20 comprendre de la cellulose microcristalline (p.ex. Avicel®), de la méthylcellulose, de l'hydroxypropylcellulose, de l'hydroxypropylméthylcellulose, de l'amidon (p.ex. l'amidon de maïs) ou du phosphate dicalcique, de préférence selon une quantité comprise dans la gamme allant de 0,1 à 90% en poids, p.ex. de 1 à 30% en poids, sur base du poids total de la composition. Lorsqu'un liant, p.ex. de la cellulose
25 microcristalline, de la méthylcellulose, de l'hydroxypropylcellulose, de l'hydroxypropylméthylcellulose est employé, il est, de préférence, inclus selon une quantité comprise dans la gamme allant de 1 à 8 %, p.ex. de 3 à 6% en poids, sur base du poids total de la composition. L'utilisation d'un liant accroît la résistance du granule de la préparation, qui est particulièrement importante pour les granulations
30 fines. La préférence est donnée à la cellulose microcristalline et à la méthylcellulose lorsque l'on souhaite obtenir des comprimés particulièrement solides et/ou des temps

de désintégration plus longs. La préférence est donnée à l'hydroxypropylcellulose lorsque l'on souhaite obtenir des temps de désintégration plus rapides. Lorsque approprié, du xylitol peut également être ajouté en tant que liant additionnel, par exemple en plus de la cellulose microcristalline, p.ex. selon une quantité allant
5 jusqu'à 20% en poids du polyol, p.ex. xylitol.

Selon un exemple de réalisation, la composition comprend également un stabilisateur, de préférence du chlorhydrate de glycine ou du bicarbonate de sodium. Le stabilisateur peut être présent selon une quantité comprise dans la gamme allant, p.ex., de 0,1 à 30%, de préférence de 1 à 20% en poids.

10 La composition peut se présenter sous forme d'une poudre, de granules ou d'implants ou d'une forme de dosage unitaire, par exemple sous forme d'un comprimé ou d'une capsule. Les compositions selon la présente invention conviennent bien en vue d'une encapsulation dans une coquille de capsule convenant pour une administration par voie orale, tout particulièrement une coquille de gélatine
15 dure.

De façon alternative, les compositions peuvent être compactées en des comprimés. Les comprimés peuvent éventuellement être enrobés, par exemple avec du talc ou un polysaccharide (p.ex. cellulose) ou avec un revêtement d'hydroxypropylméthylcellulose.

20 Lorsqu'une capsule pharmaceutique consiste en une forme de dosage unitaire, chaque dosage unitaire peut, par exemple, contenir entre environ 0,5 et environ 10 mg d'un sel selon l'invention.

Les compositions selon l'invention peuvent présenter de bonnes caractéristiques de stabilité, tel qu'indiqué par les tests de stabilité standards, par
25 exemple, en présentant une stabilité de la durée de validité allant jusqu'à un, deux ou trois ans, voire plus. Les caractéristiques de stabilité peuvent être déterminées, p.ex. en mesurant les produits de décomposition à l'aide d'une analyse de CLHP suite à une période de stockage d'une durée déterminée, à des températures déterminées, p.ex. 20, 40 ou 60 °C.

30 Les compositions pharmaceutiques de la présente invention peuvent être produites à l'aide de procédés standards, par exemple à l'aide de procédés

conventionnels de mélange, granulation, enrobage de sucre, dissolution ou lyophilisation. Les procédures qui peuvent être employées sont connues dans le domaine, p.ex. celles décrites par L. Lachman et al. *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3^{ème} Ed, 1986, H Sucker et al, *Pharmazeutische Technologie*, 5 Thieme, 1991, *Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis*, 4^{ème} Ed. (Springer Veriag, 1971) et *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 13^{ème} Ed., (Mack Publ., Co., 1970) ou des éditions ultérieures.

Selon un exemple de réalisation, la composition pharmaceutique est produite à l'aide d'un procédé comprenant :

- 10 (a) le mélange d'un sel de l'invention avec un polyol ;
- (b) le broyage et/ou la granulation du mélange obtenu au point (a) ; et
- (c) le mélange du mélange broyé et/ou granulé mixture obtenu au point (b) avec un lubrifiant.

15 A l'aide de ce procédé on obtient une préparation présentant un bon taux d'uniformité du contenu et du mélange (c-à-d une distribution substantiellement uniforme du sel à travers la composition), un bon temps de dissolution et une bonne stabilité.

20 Le sel peut éventuellement être micronisé, et/ou pré-tamisé, p.ex. à l'aide d'un tamis dont la taille des mailles va de 400 à 500 μm , avant l'étape (a) de façon à retirer les grumeaux. L'étape de mélange (a) peut adéquatement comprendre le mélange du sel et du polyol, p.ex. mannitol, dans un mélangeur adéquat, p.ex. pendant 100 à 400 révolutions.

25 Le procédé peut être réalisé en mélangeant les composants à sec. Dans cet exemple de réalisation, l'étape de broyage (b) peut adéquatement comprendre le tamisage du mélange obtenu lors de l'étape (a) à l'aide d'un tamis qui présente, de préférence, des mailles dont la taille va de 400 à 500 μm . L'étape (a) du procédé peut comprendre l'étape de mélange de la quantité totale du sel tout d'abord avec une faible quantité de polyol, p.ex. de 5 à 25% en poids du poids total du polyol, de façon à former un pré-mélange. Par la suite, la quantité restante de polyol est ajoutée au
30 pré-mélange. L'étape (a) peut également comprendre l'étape d'ajout d'une solution de liant, p.ex. méthylcellulose et/ou xylitol, p.ex. une solution aqueuse, au mélange.

De façon alternative, le liant est ajouté au mélange sec et de l'eau est ajoutée lors de l'étape de granulation.

Le mélange broyé obtenu à l'étape (b) peut éventuellement être mélangé une fois de plus avant d'être mélangé avec le lubrifiant. Le lubrifiant, p.ex. stéarate de magnésium, est, de préférence, pré-tamisé, p.ex. à l'aide d'un tamis dont la taille des mailles va de 800 à 900 μm , préalablement au mélange.

De façon alternative, on emploie un procédé de granulation par voie humide. Lors de cet exemple de réalisation, le sel est, de préférence, tout d'abord mélangé à sec avec le polyol souhaité, p.ex. mannitol, et le mélange de polyol/sel obtenu est ensuite mélangé à sec avec un liant, tel que de l'hydroxypropylcellulose ou de l'hydroxypropylméthylcellulose. De l'eau est ensuite ajoutée et le mélange est granulé, p.ex. à l'aide d'un granulateur automatisé. La granulation est ensuite séchée et broyée.

Si souhaité, une quantité supplémentaire de liant peut être ajoutée, lors de l'étape (c), au mélange obtenu lors de l'étape (b).

Le procédé peut comprendre une étape supplémentaire de transformation en comprimés ou d'encapsulation du mélange obtenu lors de l'étape (c), p.ex. dans une capsule en gélatine dure à l'aide d'un dispositif d'encapsulation automatisé. Les capsules peuvent être colorées ou marquées de façon à leur procurer une apparence individuelle et à les rendre reconnaissable d'un seul coup d'œil. L'utilisation de colorants sert à accroître l'apparence ainsi qu'à identifier les capsules. Les colorants qui peuvent être employés en pharmacie comprennent généralement des caroténoïdes, des oxydes de fer et de la chlorophylle. De préférence, les capsules de l'invention sont marquées à l'aide d'un code.

Les sels de l'invention peuvent être utiles :

a) pour le traitement et la prévention du rejet de transplantations d'organes ou de tissus, par exemple pour le traitement de receveurs d'une transplantation du cœur, du poumon, du cœur-poumon combiné, du foie, du rein, du pancréas, de la peau ou de la cornée, et pour la prévention de la maladie du greffon contre l'hôte, tel que cela arrive parfois suite à une transplantation de la moelle osseuse ; tout particulièrement lors du traitement du rejet aigu ou

chronique d'allo- et xéno greffes ou lors de la transplantation des cellules produisant de l'insuline, p.ex. les cellules de îlots pancréatiques ; et

b) pour le traitement et la prévention de maladies auto-immunes ou d'états inflammatoires, p.ex. l'arthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux systémique, la thyroïdite de Hashimoto, la sclérose en plaques, la myasthénie grave, le diabète de type I ou II et les troubles qui y sont associés, l'angéite, l'anémie pernicieuse, le syndrome de Sjogren, l'uvéite, le psoriasis, l'ophtalmopathie de Graves, l'alopécie en aire, et autres, les maladies allergiques, p.ex. l'asthme allergique, la dermatite atopique, la rhinite allergique/conjonctivite, la dermatite allergique de contact, les maladies inflammatoires éventuellement avec des réactions aberrantes sous-jacentes, p.ex. l'affection abdominale inflammatoire, la maladie de Crohn ou la rectocolite ulcéro-hémorragique, l'asthme intrinsèque, les lésions inflammatoires du poumon, les lésions inflammatoires du foie, les lésions glomérulaires inflammatoires, l'athérosclérose, l'ostéoarthrite, la dermatite de contact irritante et d'autres dermatites eczémateuses, la dermatite séborrhéique, les manifestations cutanées de troubles immunologiques, les maladies inflammatoires de yeux, la kératoconjonctivite, la myocardite ou l'hépatite.

Dans le cadre des utilisations données ci-dessus, le dosage requis dépendra bien sûr du mode d'administration, de la maladie particulière à traiter et de l'effet souhaité. En général, des résultats satisfaisants sont indiqués comme étant obtenus à l'aide de dosages journaliers compris entre environ 0,1 et environ 100 mg/kg de poids corporel. Un dosage journalier indiqué pour les grands mammifères, p.ex. les êtres humains, est compris dans la gamme allant d'environ 0,5 mg à 2 000 mg, adéquatement administrés, par exemple, sous forme de doses divisées jusqu'à 4 fois par jour ou sous une forme retard.

Les sels peuvent être administrés par l'intermédiaire de n'importe quelle voie d'administration appropriée, p.ex. par voie orale, par exemple sous forme d'un comprimé ou d'une capsule, par voie topique ou parentérale, par exemple par voie intraveineuse. Les compositions pharmaceutiques comprenant un sel de l'invention en association avec au moins un véhicule ou diluant pharmaceutiquement acceptable

peuvent être fabriquées à l'aide d'un procédé conventionnel de mélange avec un véhicule ou diluant pharmaceutiquement acceptable. Les formes de dosage unitaires destinées à une administration par voie orale contiennent, par exemple, entre environ 0,1 mg et environ 500 mg de substance active.

- 5 Les sels peuvent être administrées en tant qu'ingrédient actif unique ou de pair avec d'autres produits dans le cadre de régimes immunomodulateurs ou de pair avec d'autres agents anti-inflammatoires, p.ex. pour le traitement ou la prévention du rejet aigu ou chronique d'allogreffes ou de troubles inflammatoires ou auto-immuns. Par exemple, ils peuvent être employés en combinaison avec des inhibiteurs de la
- 10 calcineurine, p.ex. la cyclosporine A, la cyclosporine G, FK-506, ABT-281, ASM 981 ; et un inhibiteur de mTOR, p.ex. la rapamycine, la 40-O-(2-hydroxy)éthyl-rapamycine, CCI779, ABT578 ou AP23573 etc. ; des corticostéroïdes ; du cyclophosphamide ; de l'azathioprène ; du méthotrexate ; un autre agoniste du récepteur de S1P, p.ex. FTY 720 ou un de ses analogues ; du leflunomide ou ses
- 15 analogues ; de la mizoribine ; de l'acide mycophénolique ; du mycophénolate mofétil ; de la 15-désoxyspergualine ou ses analogues ; des anticorps monoclonaux immunosuppresseurs, p.ex. les anticorps monoclonaux envers les récepteurs des leucocyte, p.ex., MHC, CD2, CD3, CD4, CD 11a/CD18, CD7, CD25, CD 27, B7, CD40, CD45, CD58, CD 137, ICOS, CD150 (SLAM), OX40, 4-1BB ou leurs
- 20 ligands, p.ex. CD154 ; ou d'autres composés immunomodulateurs, p.ex. une molécule de liaison recombinante possédant au moins une portion du domaine extracellulaire de CTLA4 ou un de ses mutants, p.ex. au moins une portion extracellulaire de CTLA4 ou un de ses mutants uni à une séquence protéique non-CTLA4, p.ex. CTLA4Ig (p.ex. désigné ATCC 68629) ou un de ses mutants, p.ex.
- 25 LEA29Y, ou d'autres inhibiteurs de la molécule d'adhésion, p.ex. les AcM ou les inhibiteurs à faible poids moléculaire comprenant les antagonistes de LFA-1, les antagonistes de la Sélectine et les antagonistes de VLA-4.

Lorsqu'un sel est administré en combinaison avec un autre agent immunomodulateur ou anti-inflammatoire, les dosages de l'agent

30 immunomodulateur ou anti-inflammatoire co-administré dépendront bien sûr du type du co-produit employé, de la maladie à traiter, etc.

La présente invention prévoit donc :

1. Un procédé de traitement ou de prévention du rejet de transplantions d'organes ou de tissus, consistant à administrer à un sujet une quantité thérapeutiquement efficace d'un sel cristallin selon l'invention.
- 5 2. Un procédé de traitement ou de prévention d'une maladie auto-immune ou d'un état inflammatoire, consistant à administrer à un sujet une quantité thérapeutiquement efficace d'un sel cristallin selon l'invention.
3. Un sel selon l'invention, p.ex. un sel cristallin selon l'invention, utilisable en tant que produit pharmaceutique.
- 10 4. Une composition pharmaceutique comprenant un sel selon l'invention, p.ex. un sel cristallin selon l'invention, et un diluant ou véhicule pharmaceutiquement acceptable.
5. L'utilisation d'un sel selon l'invention, p.ex. un sel cristallin selon l'invention dans la préparation d'un médicament, p.ex. dans le cadre d'un procédé décrit ci-
- 15 dessus.
6. Une combinaison pharmaceutique comprenant (a) un sel selon l'invention, p.ex. un sel cristallin selon l'invention et (b) une seconde substance médicamenteuse, ladite seconde substance médicamenteuse convenant dans le cadre de la prévention ou du traitement d'une maladie décrite ci-dessus.
- 20 7. Un procédé tel que défini ci-dessus comprenant la co-administration, p.ex. de façon concomitante ou en séquence, (a) d'un sel cristallin selon l'invention et (b) d'une seconde substance médicamenteuse, ladite seconde substance médicamenteuse convenant dans le cadre de la prévention ou du traitement d'une maladie décrite ci-dessus.

25 Les Exemples qui suivent illustrent l'invention. Dans les Exemples 1 à 29, les références aux Composés A, au FTY720 ou au sel de chlorhydrate de FTY720 doivent être comprises comme incluant une référence à n'importe lequel des différents sels de la présente invention.

Exemple 1

Le Composé A micronisé, p.ex. le sel de chlorhydrate de 2-amino-2-[2-(4-octylphényl)éthyl]propane-1,3-diol (FTY720), est tamisé et 116,7 g du composé tamisé sont mélangés avec 9 683,3 g d'un agent cellulose microcristalline. Le
5 mélange est ensuite broyé dans un dispositif Frewitt MGI (Key International Inc. USA) à l'aide d'un tamis dont la taille des mailles est de 30. Du stéarate de magnésium est tamisé à l'aide d'un tamis dont la taille des mailles est de 20 et 200 g du composé tamisé sont mélangés avec le mélange FTY720 de façon à produire une composition du produit.

10 Le produit est ensuite compacté sur une presse destinée à la formation de comprimés à l'aide d'une matrice de 7 mm de façon à former des comprimés de 120 mg, contenant chacun :

Composé A, p.ex. FTY720 *	1,4 mg
15 Cellulose microcristalline, p.ex. Avicel PH 102	116,2 mg
Stéarate de magnésium	2,4 mg
Total	120 mg

20 * 1 mg du Composé A sous forme libre équivaut à 1,12 mg de FTY720.

Exemple 2

Selon un autre exemple, le procédé de l'Exemple 1 est répété à la différence près que le stéarate de magnésium est remplacé par du Cutina® (huile de ricin
25 hydrogénée).

Exemple 3 : Tartrate de FTY720

Le sel de tartrate est ensuite analysé par diffraction des rayons X sur poudre (XRPD). Dans cet exemple ainsi que dans les Exemples qui suivent, les diagrammes
30 des rayons X ont été enregistrés entre 2° et 35° (2 θ) à l'aide d'un rayonnement Cu K α employant un système de diffraction Scintag X1. Une XRPD à température

variable et à humidité variable est réalisée à l'aide d'un système Scintag XDS 2000 doté d'une unité de contrôle de la température et de l'humidité.

Le diagramme XRPD du tartrate de FTY720 est illustré à la Fig. 1, caractérisé par les pics significatifs donnés ci-dessous :

5

2-thêta (deg)	Espace d (Å)	Intensité rel.
3,1	28,664	Forte
19,3	4,596	Faible
21,7	4,092	Faible
9,6	9,221	Faible
17,2	5,158	Faible
6,4	13,906	Faible
22,6	3,931	Faible
20,8	4,258	Faible

Exemple 4 : Lactate de FTY720

Le diagramme XRPD du lactate de FTY720 est illustré à la Fig. 2, caractérisé par les pics significatifs donnés ci-dessous :

10

2-thêta (deg)	Espace d (Å)	Intensité rel.
4,3	20,493	Forte
8,7	10,183	Moyenne
20,8	4,272	Moyenne
13,1	6,768	Moyenne
10,3	8,587	Faible
18,8	4,717	Faible
8,1	10,878	Faible
21,6	4,102	Faible
21,9	4,051	Faible

19,6	4,527	Faible
------	-------	--------

Exemple 5 : Benzoate de FTY720

Le diagramme XRPD du benzoate de FTY720 est illustré à la Fig. 3, caractérisé par les pics significatifs donnés ci-dessous :

5

2-thêta (deg)	Espace d (Å)	Intensité rel.
3,7	23,816	Forte
7,5	11,762	Moyenne
18,7	4,743	Faible
19,8	4,490	Faible
15,2	5,842	Faible
19,4	4,583	Faible
19,9	4,448	Faible
6,0	14,709	Faible
21,9	4,051	Faible

Exemple 6 : Succinate de FTY720

Le diagramme XRPD du succinate de FTY720 (2 :1) est illustré à la Fig. 4, caractérisé par les pics significatifs donnés ci-dessous :

10

2-thêta (deg)	Espace d (Å)	Intensité rel.
3,2	27,952	Forte
19,8	4,476	Moyenne
20,7	4,294	Faible
23,3	3,810	Faible
26,2	3,403	Faible
9,8	8,986	Faible
19,4	4,571	Faible

24,5	3,626	Faible
33,4	2,681	Faible
26,6	3,354	Faible
22,6	3,929	Faible

Exemple 7 : Malonate de FTY720 (2:1)

La base libre FTY720 (1,63 mmoles) est dissoute dans du i-PrOH (6 ml) à 82 °C. Ensuite, une solution d'acide malonique (0,815 mmole), dans du i-PrOH (1 ml), est ajoutée à 82 °C. Immédiatement après l'ajout, le produit commence à se cristalliser. La suspension est refroidie à température ambiante. Le produit est récolté par filtration et est lavé avec de l'i-PrOH (2 ml). Suite à une étape de séchage à 50 °C, le produit est obtenu sous forme de cristaux blancs selon un rendement de 92,3%.

Dans le cadre d'une procédure alternative, la base libre FTY720 (2,27 mmoles) est dissoute dans de l'acétate d'éthyle (16 ml) à une température comprise entre 88 et 90°C. Ensuite, une solution d'acide malonique (1,14 mmoles) dans de l'acétate d'éthyle (3 ml) est ajoutée à 75 °C, suite à quoi le produit commence à se cristalliser immédiatement après l'ajout. La suspension résultante est refroidie à température ambiante. Le produit est récolté par filtration et est lavé avec de l'acétate d'éthyle (2 ml). Suite à une étape de séchage à 50 °C, le produit (788 mg) est obtenu sous forme de cristaux blancs.

Le diagramme XRPD du malonate de FTY720 est illustré à la Fig. 5, caractérisé par les pics significatifs donnés ci-dessous :

20

2-thêta (deg)	Intensité rel. (%)
2,5	Forte
5,2	Faible
8,0	Faible
16,2	Faible
17,0	Faible
20,4	Faible

Exemple 8 : Acétate de FTY720

La base libre FTY720 (1,63 mmoles) est dissoute dans du i-PrOH (6 ml) à 82°C. Ensuite, une solution d'acide acétique (1,79 éq) dans du i-PrOH (1 ml) est ajoutée à 82°C. La solution claire est refroidie à température ambiante, suite à quoi le produit se cristallise. La suspension résultante est maintenue sous agitation pendant 15 minutes supplémentaires, le produit est récolté par filtration et lavé avec du i-PrOH (4ml). Suite à une étape de séchage à 50°C, le produit brut est obtenu sous forme de cristaux blancs selon un rendement de 83%. Le produit est recristallisé à partir d'un mélange i-PrOH / acide acétique selon un rendement de 90,6%.

10 Dans le cadre d'une procédure alternative, la base libre FTY720 (2,27 mmoles) est dissoutes dans de l'acétate d'éthyle (16 ml) à 88-90°C. Ensuite, une solution d'acide acétique (2,5 éq) dans de l'acétate d'éthyle (3 ml) est ajoutée à 75°C, suite à quoi le produit commence à se cristalliser immédiatement après l'ajout. La suspension résultante est refroidie à température ambiante. Le produit est récolté 15 par filtration et est lavé avec de l'acétate d'éthyle (2 ml). Suite à une étape de séchage à 50 °C, le produit est obtenu sous forme de cristaux blancs selon un rendement de 99,4%.

Le diagramme XRPD de l'acétate de FTY720 est illustré à la Fig. 6, caractérisé par les pics significatifs donnés ci-dessous :

20

2-thêta (deg)	Intensité rel.
4,8	Forte
8,4	Faible
10,1	Moyenne
11,5	Faible
15,2	Moyenne
17,7	Faible
19,3	Faible
20,1	Faible
21,5	Faible
21,9	Faible

2-thêta (deg)	Intensité rel.
24,0	Faible
25,4	Moyenne
30,8	Faible

Exemple 9 : Propionate de FTY720

La base libre FTY720 (1,63 mmoles) est dissoute dans du i-PrOH (6 ml) à 82°C. Ensuite, une solution d'acide propionique (1,79 éq), dans du i-PrOH (1 ml), est ajoutée à 82°C. La solution claire est refroidie à température ambiante, suite à quoi le produit se cristallise. La suspension résultante est maintenue sous agitation pendant 15 minutes supplémentaires, le produit est récolté par filtration et est lavé avec du i-PrOH (2 ml). Suite à une étape de séchage à 50 °C, le produit est obtenu sous forme de cristaux blancs selon un rendement de 68%. Le produit est recristallisé à partir d'un mélange i-PrOH / acide propionique selon un rendement de 90,6%.

Dans le cadre d'une procédure alternative, la base libre FTY720 (2,27 mmoles) est dissoute dans de l'acétate d'éthyle (16 ml) à 88-90°C. Ensuite, une solution d'acide propionique (2,5 éq), dans de l'acétate d'éthyle (3 ml), est ajoutée à 70°C, suite à quoi le produit commence à se cristalliser immédiatement après l'ajout. La suspension résultante est refroidie à température ambiante. Le produit est récolté par filtration et est lavé avec de l'acétate d'éthyle (2 ml). Suite à une étape de séchage à 50 °C, le produit est obtenu sous forme de cristaux blancs selon un rendement de 96,9%.

Le diagramme XRPD de l'acétate de FTY720 est illustré à la Fig. 7, caractérisé par les pics significatifs donnés ci-dessous :

2-thêta (deg)	Intensité rel.
4,8	Forte
8,4	Faible
9,8	Moyenne
14,7	Faible
16,8	Faible

2-thêta (deg)	Intensité rel.
17,6	Faible
19,7	Faible
20,2	Faible
22,6	Faible
24,8	Faible
29,8	Faible

Exemple 10 : Etude de solubilité

Les solubilités des différents sels sont évaluées et sont données dans le tableau ci-dessous (valeurs approx. à 25 °C, g/100 ml %) :

5

Solvant	Base libre	Chlorhydrate	Tartrate	Lactate	Benzoate	Succinate
HCl 0,1N	> 2	> 2				> 2
Eau	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
Acétone	0,52	0,08	0,06	1,3	0,36	0,09
Octanol	1-2	1-2				< 0,1
Acetate d'éthyle	0,45	0,03	0,05	0,31	0,08	0,07
Tampon phosphate pH 6,88	< 0,001	< 0,001				< 0,001

REVENDICATIONS

1. Sel de 2-amino-2-(2-(4-octylphényl)éthyl)propane-1,3-diol (FTY720),
caractérisé en ce que le sel est choisi parmi les sels de tartrate, lactate,
5 benzoate, succinate, malonate, acétate et propionate, le sel étant
éventuellement cristallin.


2. Sel selon la revendication 1, caractérisé en ce que le sel est choisi parmi les
sels de tartrate, lactate, succinate et malonate, le sel étant éventuellement
10 cristallin.

3. Sel selon la revendication 2, caractérisé en ce que le sel est un sel de tartrate,
comprenant éventuellement une forme cristalline caractérisée par un modèle
de diffraction des rayons X sur poudre dont les pics sont à environ 3,1, 19,3,
15 21,7, 9,6, 17,2, 6,4, 22,6 et 20,8 degrés 2-thêta.

4. Sel selon la revendication 2, caractérisé en ce que le sel est un sel de lactate,
comprenant éventuellement une forme cristalline caractérisée par un modèle
de diffraction des rayons X sur poudre dont les pics sont à environ 4,3, 8,7,
20 20,8, 13,1, 10,3, 18,8, 8,1, 21,6, 21,9 et 19,6 degrés 2-thêta.

5. Sel selon la revendication 2, caractérisé en ce que le sel est un sel de
benzoate, comprenant éventuellement une forme cristalline caractérisée par
un modèle de diffraction des rayons X sur poudre dont les pics sont à environ
25 3,7, 7,5, 18,7, 19,8, 15,2, 19,4, 19,9, 6,0 et 21,9 degrés 2-thêta.

6. Sel selon la revendication 2, caractérisé en ce que le sel est un sel de
succinate, comprenant éventuellement une forme cristalline caractérisée par
un modèle de diffraction des rayons X sur poudre dont les pics sont à environ
30 3,2, 19,8, 20,7, 23,3, 26,2, 9,8, 19,4, 24,5, 33,4, 26,6 et 22,6 degrés 2-thêta.

7. Sel selon la revendication 2, caractérisé en ce que le sel est un sel de malonate, comprenant éventuellement une forme cristalline caractérisée par un modèle de diffraction des rayons X sur poudre dont les pics sont à environ 2,5, 5,2, 8,0, 16,2, 17,0, 20,4 degrés 2-thêta.
- 5
8. Sel selon la revendication 1, caractérisé en ce que le sel est un sel d'acétate, comprenant éventuellement une forme cristalline caractérisée par un modèle de diffraction des rayons X sur poudre dont les pics sont à environ 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 degrés 2-thêta.
- 10
9. Sel selon la revendication 1, caractérisé en ce que le sel est un sel de propionate, comprenant éventuellement une forme cristalline caractérisée par un modèle de diffraction des rayons X sur poudre dont les pics sont à environ 4,8, 8,4, 9,8, 14,7, 16,8, 17,6, 19,7, 20,2, 22,6, 24,8, 29,8 degrés 2-thêta.
- 15
10. Sel selon l'une quelconque des revendications précédentes, qui se présente sous une forme cristalline substantiellement pure.
11. Sel selon l'une quelconque des revendications précédentes, utilisable dans le
- 20 cadre d'une thérapie.
12. Sel selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, utilisable pour le traitement ou la prévention du rejet de transplantation d'organes ou de tissus, de maladies auto-immunes ou d'états inflammatoires.
- 25
13. Composition pharmaceutique comprenant un sel selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 de pair avec un véhicule ou un excipient pharmaceutiquement acceptable.
- 30
14. Utilisation d'un sel selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, dans la fabrication d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention du rejet
- 

de transplantation d'organes ou de tissus, de maladies auto-immunes ou d'états inflammatoires.

- 5 15. Procédé de traitement ou de prévention du rejet de transplantation d'organes ou de tissus, de maladies auto-immunes ou d'états inflammatoires chez un patient, qui consiste à administrer une quantité thérapeutiquement efficace d'un sel selon l'une quelconque des revendications 1 à 10.



25

1/7

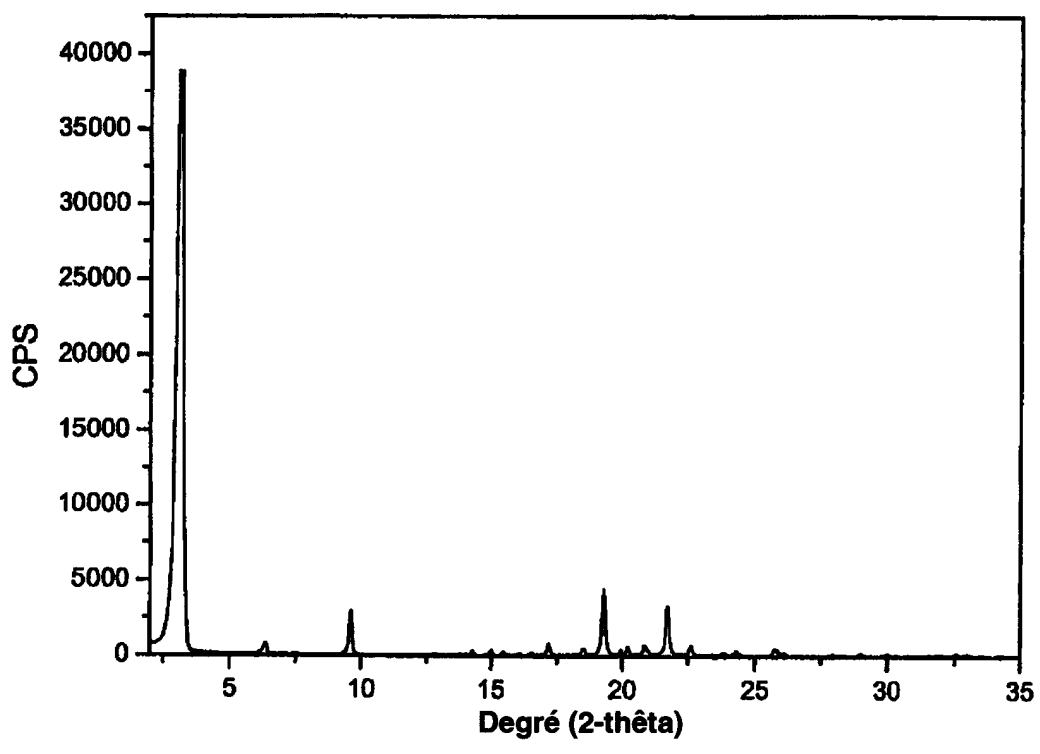


Fig. 1

26

2/7

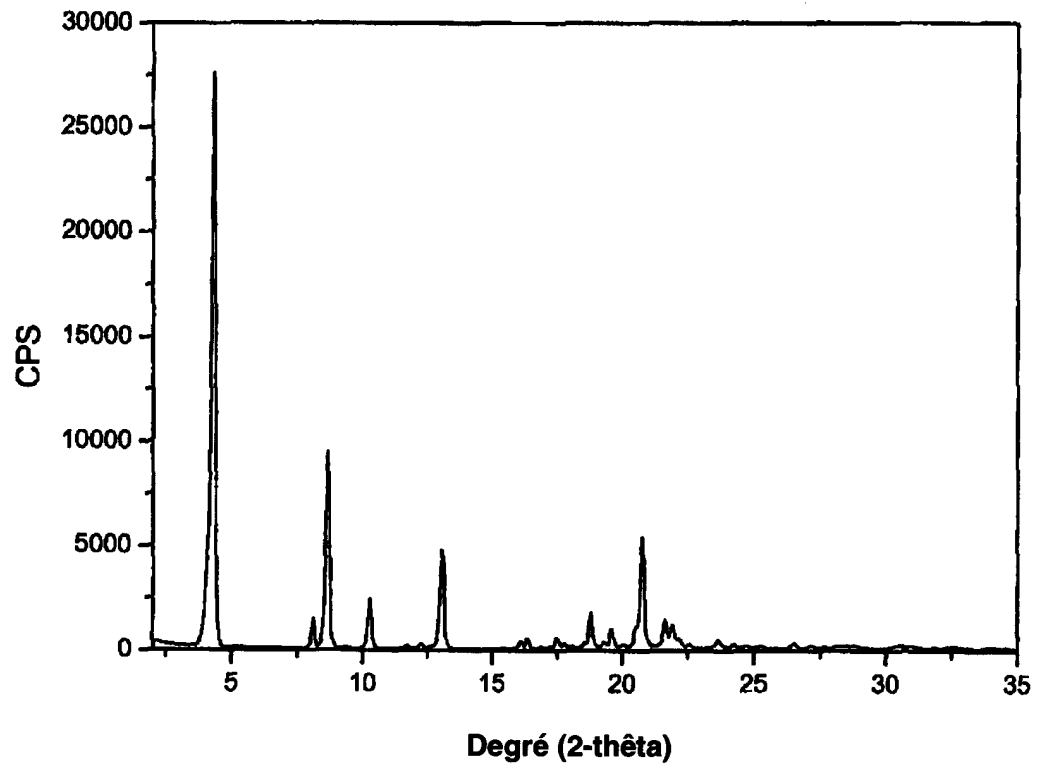


Fig. 2

27

3/7

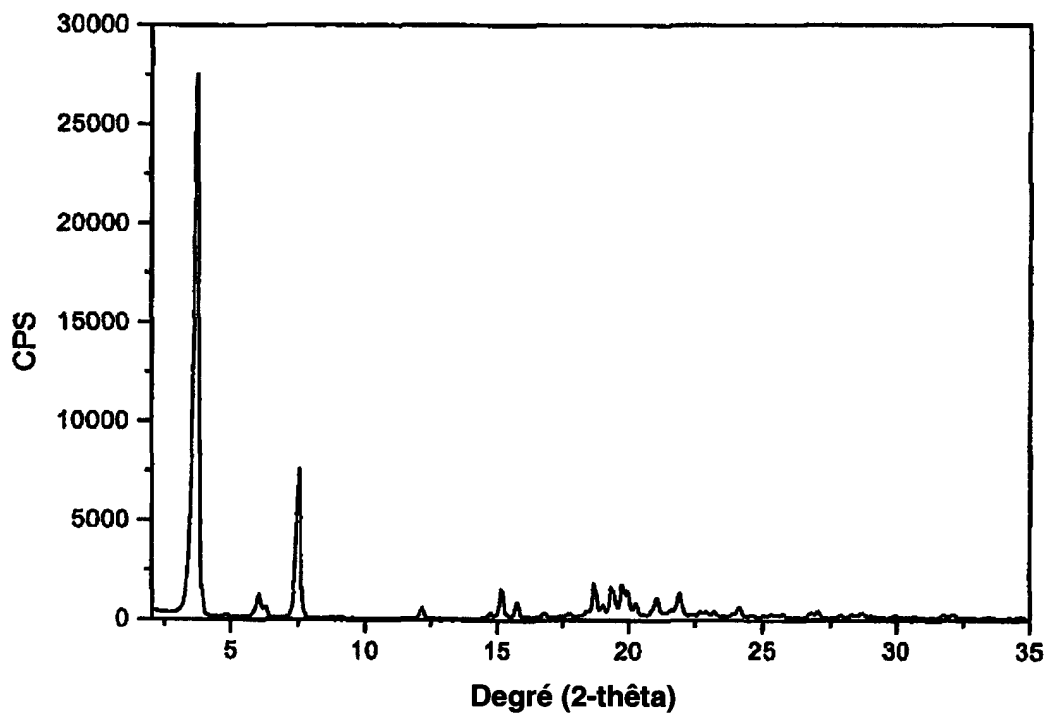


Fig. 3

A

28

4/7

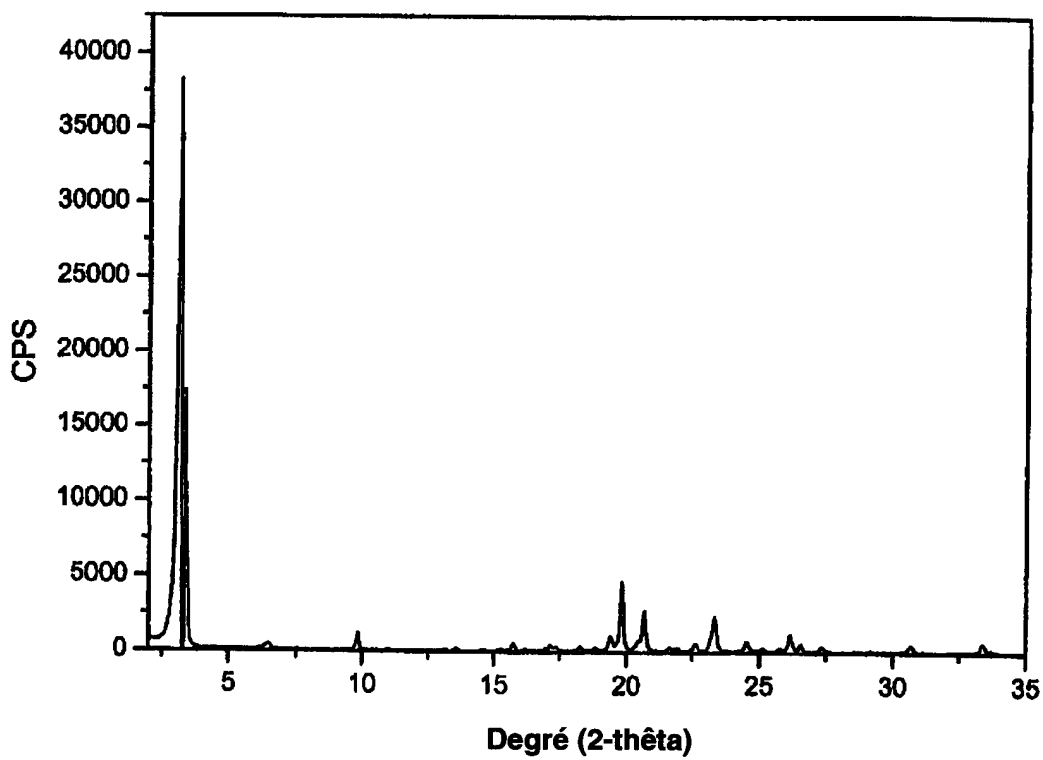


Fig. 4

A

29

5/7

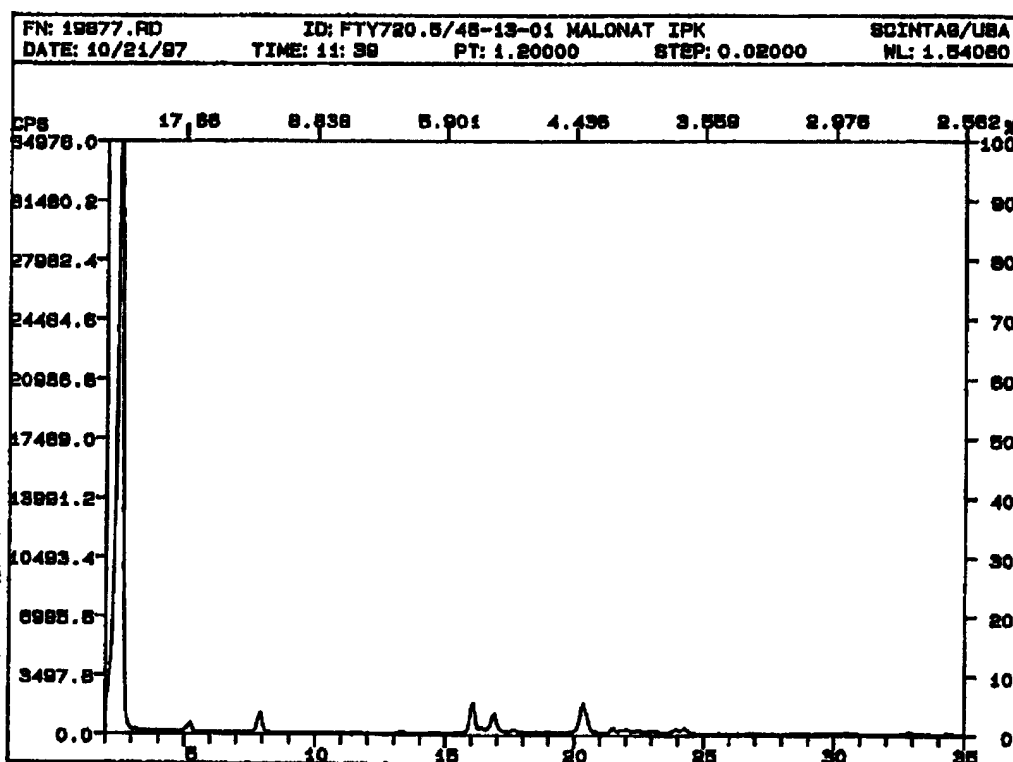


Fig. 5

30

6/7

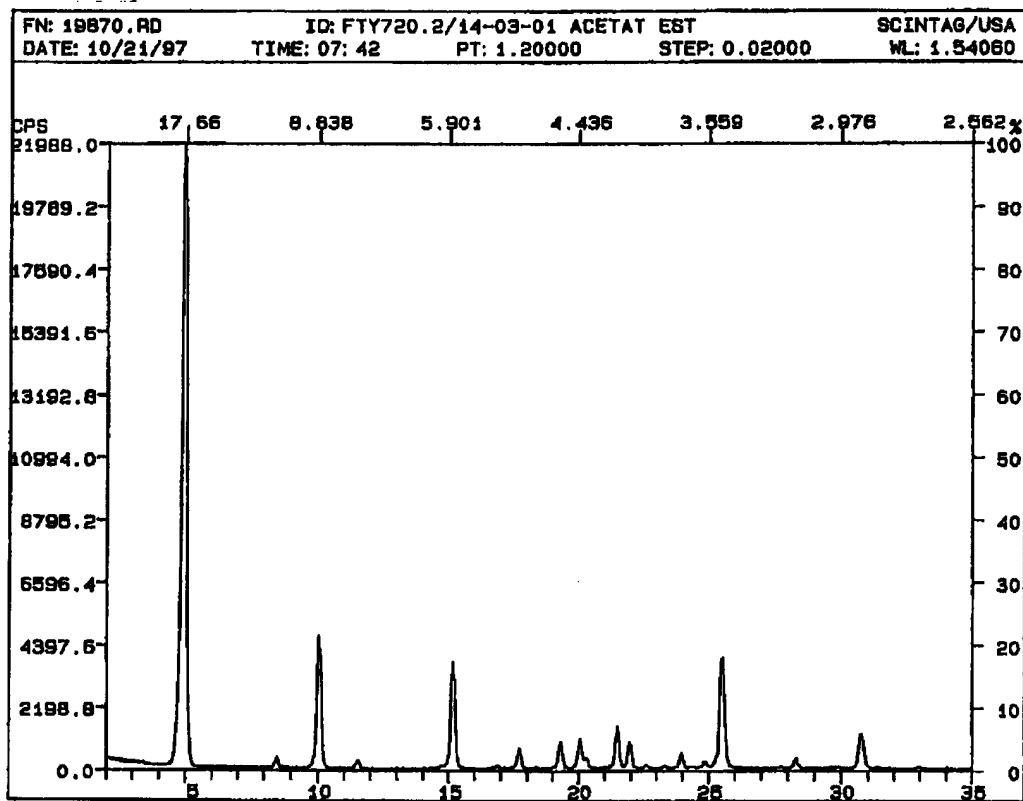


Fig. 6

A

31

7/7

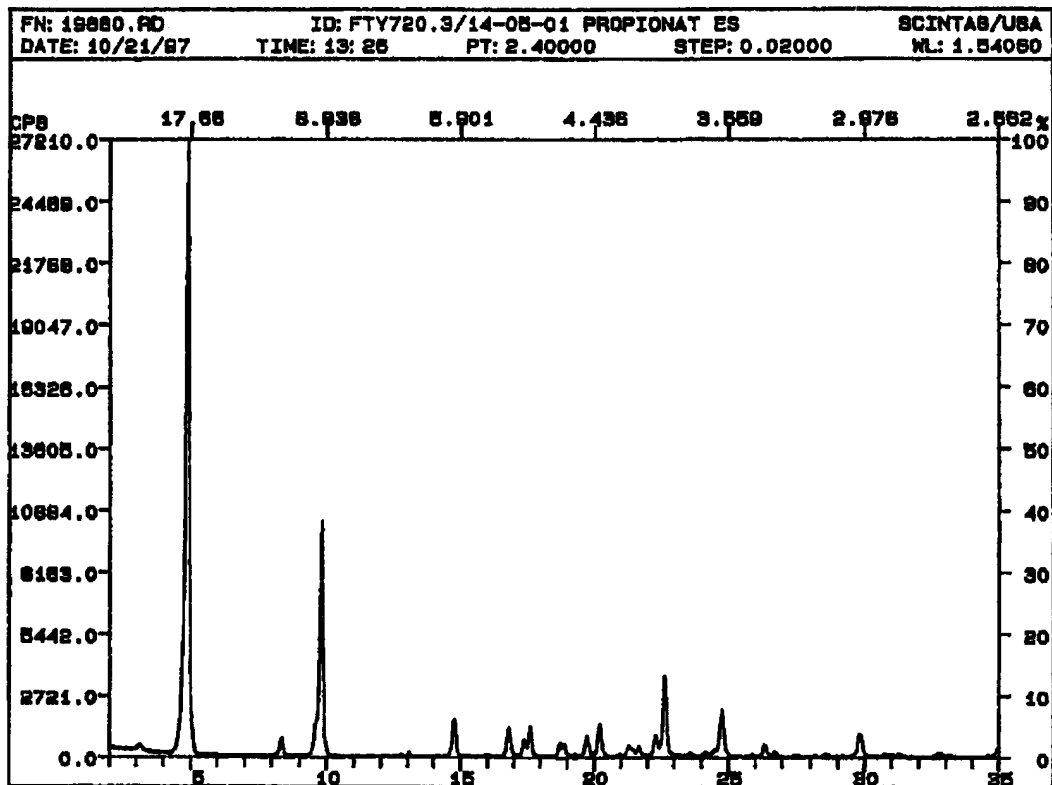


Fig. 7