



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 288 033**

51 Int. Cl.:  
**A61K 47/10** (2006.01)  
**C07D 498/18** (2006.01)  
**A61K 31/715** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **99959381 .7**  
86 Fecha de presentación : **06.12.1999**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1137439**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **04.10.2001**

54 Título: **Estabilización de las rapamicinas o de los derivados de las rapamicinas.**

30 Prioridad: **07.12.1998 GB 9826882**  
**04.03.1999 GB 9904934**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.12.2007**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.12.2007**

73 Titular/es: **Novartis AG.**  
**Lichtstrasse 35**  
**4056 Basel, CH**

72 Inventor/es: **Navarro, François;**  
**Petit, Samuel y**  
**Stone, Guy**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 288 033 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Estabilización de las rapamicinas o de los derivados de las rapamicinas.

5 La presente invención se relaciona con la estabilización de un ingrediente activo farmacéuticamente sensible a la oxidación, a saber las rapamicinas.

10 La manipulación y almacenamiento particularmente en la forma a granel de los ingredientes activos farmacéuticamente que son sensibles a la oxidación es difícil. Una manipulación especial es necesaria y frecuentemente el ingrediente sensible a la oxidación se almacena en empaque cerrado hermético bajo un gas protector. Las cantidades sustanciales de los estabilizadores se adicionan durante el proceso de formulación de tales ingredientes activos farmacéuticamente.

15 La rapamicina o un derivado de rapamicina tienen aceptables propiedades de estabilidad. Sin embargo, actualmente se ha encontrado que su estabilidad al oxígeno se puede mejorar sustancialmente por la adición de una estabilizante, por ejemplo un antioxidante, durante su etapa de aislamiento.

De acuerdo con la invención, se proporciona

20 1. Un proceso para estabilizar la rapamicina o un derivado de rapamicina que comprende la adición de un antioxidante a la rapamicina purificada o a un derivado de rapamicina, preferiblemente en el inicio de su etapa de aislamiento.

25 Este proceso particularmente es útil para la producción de una rapamicina estabilizada o un derivado de rapamicina en granel. La cantidad de antioxidante puede ser convenientemente hasta el 1%, más preferiblemente de 0.01 a 0.5% (basado en el peso del macrólido). Tal pequeña cantidad se refiere de ahora en adelante como una cantidad catalítica.

Como alternativa a lo anterior, la presente invención también-proporciona:

30 2. Una mezcla, por ejemplo una mezcla a granel, que comprende una rapamicina o un derivado de rapamicina y un anti-oxidante, preferiblemente una cantidad catalítica de estos, preferiblemente en forma sólida.

La mezcla puede estar en la forma de partículas por ejemplo forma cristalizada o amorfa. Puede ser en una condición estéril o sustancialmente estéril, por ejemplo en una condición apropiada para uso farmacéutico.

35 3. Uso de una mezcla según lo definido arriba en 2., en la fabricación de una composición farmacéutica.

40 La rapamicina es un conocido macrólido lactama producible, por ejemplo por *Streptomyces hygroscopicus*. La estructura de la rapamicina se da en Kessler, H. *et al.*; 1993; *Helv. Chim. Acta*, 76: 117. La rapamicina tiene propiedades antibióticas e inmunosupresivas. Los derivados de la rapamicina son conocidos, por ejemplo las rapamicinas 16-O-sustituidas, por ejemplo según lo revelado en WO 94/02136 y WO 96/41807, rapamicinas 40-O-sustituidas, por ejemplo según lo revelado en WO 94/09010, WO 92/05179, WO 95/14023, 94/02136, WO 94/02385 y WO 96/13273. Los derivados de la rapamicina preferidos son por ejemplo las rapamicinas en donde el hidroxilo en la posición 40 de la fórmula A ilustrada en la página 1 de WO 94/09010 se reemplaza por -OR en donde R es hidroxialquilo, hidroxialco-  
45 rapamicina, y el 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-rapamicina.

50 Las ascomicinas, de las cuales FK-506 y la ascomicina son las más conocidas, forman otra clase de macrólidos lactama, muchos de los cuales tienen potente actividad inmunosupresiva y anti-inflamatoria. FK506 es un macrólido lactama producido por *Streptomyces tsukubaensis*. La estructura de FK506 se da en el Appendix to the Merck Index, 11th ed. (1989) como ítem A5. La ascomicina se describe por ejemplo en la USP 3,244,592. La ascomicina, FK506, otro macrólido que ocurre naturalmente, tiene una actividad biológica similar y sus derivados, por ejemplo los análogos y los derivados sintéticos se llaman colectivamente "Ascomicinas". Ejemplos de los análogos o derivados sintéticos son por ejemplo ascomicinas halogenadas, por ejemplo el 33-epi-cloro-33-desoxiascomicina tal como se revela en EP-A-427,680, derivados de tetrahidropirano, por ejemplo como se revelan en EP-A-626,385.

55 Los macrólidos preferidos particularmente son la rapamicina y el 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina.

60 Los antioxidantes preferidos son por ejemplo el 2,6-diter-butil-4-metilfenol (a partir de ahora BHT), la vitamina E o C, siendo particularmente preferido el BHT.

Una mezcla de la invención particularmente preferida es una mezcla de rapamicina o el 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina y 0.2% (basado en el peso del macrólido) del antioxidante, preferiblemente el BHT.

65 El antioxidante se puede adicionar a la rapamicina o al derivado de la rapamicina en el inicio de las etapas de aislamiento, preferiblemente la etapa final de aislamiento, más preferiblemente justo antes de la etapa final de precipitación. El macrólido es preferiblemente en un estado purificado. Se puede disolver en un solvente inerte y el antioxidante se adiciona a la solución resultante, seguido por una etapa de precipitación del macrólido estabilizado, por ejemplo en una forma amorfa o en la forma de cristales. Preferiblemente la mezcla de la invención está en forma amorfa.

## ES 2 288 033 T3

El macrólido estabilizado resultante exhibe sorprendentemente una estabilidad a la oxidación mejorada y a su manipulación y almacenamiento, por ejemplo una forma a granel previo a su tratamiento adicional por ejemplo en una composición galénica, llega a ser mucho más fácil. Es particularmente interesante para los macrólidos en forma amorfa.

El macrólido estabilizado de acuerdo con la invención se puede utilizar como tal para la producción de la formulación galénica deseada. Tales formulaciones se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos en el oficio, que comprenden la adición de uno o más diluentes o excipientes farmacéuticamente aceptables, incluyendo la adición, si se requiere de un estabilizante adicional.

Por consiguiente se proporciona adicionalmente:

4. Una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, una mezcla estabilizada según lo revelado anteriormente, junto con uno o más diluentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

La composición de la invención se puede adaptar para una administración oral, parenteral, tópica (por ejemplo en la piel), ocular, nasal o inhalación (por ejemplo vía pulmonar). Una composición preferida es aquella, para la administración oral, preferiblemente una composición libre de agua cuando el ingrediente activo es un macrólido lactona.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden comprender además excipientes, por ejemplo un lubricante, un agente desintegrante, un surfactante, un portador, un diluyente, un realzador del sabor, etc. Este puede estar en forma líquida, por ejemplo soluciones, suspensiones o emulsiones tal como las microemulsiones, por ejemplo según lo revelado en USP 5,536,729, o en forma sólida, por ejemplo cápsulas, tabletas, grageas, polvos (incluyendo micronizados o de otra manera partículas reducidas), dispersiones sólidas, granulados, etc., por ejemplo según lo revelado en WO 97/03654, o formas semi-sólidas tales como ungüentos, geles, cremas y pastas. Se adaptan preferiblemente para estar en una forma apropiada para una administración oral. Preferiblemente están en forma sólida. Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos, mezclando el macrólido estabilizado de acuerdo con la invención con los ingredientes adicionales bajo agitación; los ingredientes se pueden triturar o moler y si se desea comprimir, por ejemplo en tabletas.

Esta invención es particularmente interesante para las composiciones de rapamicina en forma líquida o sólida. Una composición preferida particularmente es una dispersión sólida, por ejemplo que comprende una rapamicina estabilizada de acuerdo con la invención y un medio portador, por ejemplo un polímero soluble en agua tal como hidroxipropilmetilcelulosa, por ejemplo según lo revelado en WO 97/03654.

Las composiciones de la invención son útiles para las indicaciones según lo conocido para el macrólido que estas contienen, por ejemplo, dosificaciones conocidas. Por ejemplo, cuando el macrólido tiene propiedades inmunosupresivas, por ejemplo la rapamicina o un derivado de la rapamicina, la composición puede ser útil por ejemplo en el tratamiento o prevención de rechazo agudo o crónico allo- o xeno-transplante de órgano o tejido, enfermedades auto-inmunes o condiciones inflamatorias, asma, desórdenes proliferativos, por ejemplo tumores, o desórdenes vasculares hiperproliferativos, preferiblemente en la prevención o tratamiento del rechazo de transplante.

La cantidad de macrólido y de la composición a ser administrada depende de un número de factores, por ejemplo el ingrediente activo utilizado, las condiciones a ser tratadas, la duración del tratamiento etc. Para por ejemplo la rapamicina o la 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, una forma de dosificación diaria apropiada para una administración oral comprende de 0.1 a 10 mg, para ser administrada una vez o en forma dividida.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención

Ejemplo 1

*Cristalización (ejemplo referencia)*

0.5 g de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina amorfa se disolvieron en 2.0 ml de acetato de etilo a 40°C. Se adicionan 5.0 ml de heptano y la solución se hace "lechosa". Después de calentar a 30°C, la solución se hace clara otra vez. Bajo el enfriamiento a 0°C y con el raspado, un aceite cae de la solución. El tubo de prueba se cierra y almacena a 10°C durante la noche. El sólido voluminoso blanco resultante luego se filtra y lava con 0.5 ml de una mezcla de acetato de etilo/hexano (1:2.5) y los cristales resultantes se secan a 40°C bajo 5 mbar por 16 horas. Se obtiene de esta manera el 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina en forma cristalina que tiene un m.p. de 146.5°C.

La cristalización a gran escala se puede realizar como sigue:

250 g de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina amorfo se disuelven en 1.0 l de acetato de etilo bajo argón con agitación lenta. Esta solución se calienta a 30°C y luego durante 45 minutos, se adiciona 1.5 de heptano gota a gota. Se adicionan 0.25 g de semillas de cristales preparadas según lo revelado anteriormente bajo las mismas condiciones en porciones. La mezcla se agita adicionalmente a 30°C durante un periodo de 2 horas y la mezcla de cristalización se enfría a 25°C

## ES 2 288 033 T3

durante 1 hora y luego a 10°C por 30 minutos y se filtra. Los cristales se lavan con 100 ml de una mezcla de acetato de etilo/hexano (2:3). El subsiguiente secado se realiza a 50°C y ca 5 mbar. m.p. 146.5°C

IR en KBr: 3452, 2931, 1746, 1717, 1617, 1453, 1376, 1241, 1191, 1163, 1094, 1072, 1010, 985, 896 cm<sup>-1</sup>.  
5 Estructura individual de rayos X con coordenadas se indica en las Figuras 1 a 3 abajo.

Ejemplo 2

### *Producción del 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina estabilizado*

10 100 g del 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina se disuelven en 600 ml de etanol absoluto. Después de la adición de 0.2 g BHT, la solución resultante se adiciona gota a gota con agitación a 3.0 l de agua en 1 hora. La suspensión resultante se agita por 30 minutos adicionales. La filtración con el lavado subsiguiente (3 x 200 ml de agua/etanol a una relación v/v de 5:1) resulta en un producto blanco húmedo, el cual se seca adicionalmente bajo vacío (1 mbar) a 30°C por  
15 48 horas. El producto seco resultante contiene 0.2% (w/w) de BHT. El producto resultante muestra una estabilidad mejorada en el almacenamiento. La suma de los subproductos y productos de degradación en % después de 1 semana de almacenamiento es como sigue:

20	Compuesto	50°C en frasco abierto
	Ex. 2 (0.2% BHT)	1.49
	Sin BHT	>10

25 El procedimiento del Ejemplo de arriba se puede repetir pero utilizando, como ingrediente activo, la rapamicina.

### **Referencias citadas en la descripción**

30 Esta lista de referencias citadas por el aspirante es únicamente para conveniencia del lector. No forma parte del documento de la Patente Europea. Aún cuando se ha tomado gran cuidado en recopilar las referencias, los errores u omisiones no se pueden excluir y la EPO niega toda la responsabilidad en esta consideración.

### **Documentos de la Patente citados en la descripción**

- 35 • WO 9402136 A
- WO 9641807 A
- WO 9409010 A
- 40 • WO 9205179 A
- WO 9514023 A
- 45 • WO 9402385 A
- WO 9613273 A
- US 3244592 A
- 50 • EP 427680 A
- EP 626385 A
- 55 • US 5536729 A
- WO 9703654 A.

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un proceso de estabilización de la rapamicina o un derivado de la rapamicina que tiene propiedades inmunosupresivas que comprenden
- a. disolver la rapamicina pura o derivado de la rapamicina en un solvente inerte;
  - b. adición de un antioxidante a la solución resultante en una cantidad de hasta 1% basado en el peso de la rapamicina o del derivado de la rapamicina, y
  - c. una etapa de precipitación de la mezcla estabilizada que consiste de la rapamicina o del derivado de la rapamicina y el antioxidante.
- 10
- 15 2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** en que el antioxidante se adiciona en una cantidad de 0.01 a 0.5% basado en el peso de la rapamicina o del derivado de la rapamicina.
3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado** en que el antioxidante se adiciona en una cantidad de 0.2% basado en el peso del derivado de la rapamicina.
- 20 4. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** en que el antioxidante es el 2,6-diter-butil-4-metilfenol.
5. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** en que el derivado de la rapamicina es el 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina.
- 25 6. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 5, **caracterizado** en que el compuesto usado en la etapa a) es el 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina en forma cristalina.
- 30 7. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado** en que la mezcla resultante se aísla en forma de una mezcla sólida.
8. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado** en que la rapamicina estabilizada resultante o el derivado de la rapamicina además se transforma en una composición farmacéutica.

35

40

45

50

55

60

65