

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 477**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/19** (2006.01)

**A61K 31/433** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.07.2008** **E 08781425 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.02.2013** **EP 2178508**

54 Título: **Formulaciones estables de derivado de tiadiazol**

30 Prioridad:

**12.07.2007 US 949268 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**19.04.2013**

73 Titular/es:

**ELI LILLY AND COMPANY (50.0%)**  
**LILLY CORPORATE CENTER**  
**INDIANAPOLIS, IN 46285, US y**  
**KYOWA HAKKO KIRIN CO., LTD. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**KUSANO, HIROKO;**  
**MISHRA, DINESH, SHYAMDEO;**  
**TASHIRO, YOSHIKAZU;**  
**WATANABE, YOSUKE y**  
**ZHUANG, HONG**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 401 477 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**

Formulaciones estables de derivado de tiadiazol

La presente invención proporciona parámetros de formulación y condiciones de fabricación para composiciones farmacéuticas estables que comprenden un derivado de tiadiazol. En particular, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas quiralmente estables que comprenden N-{4-(2,2-dimetil-propionil)-(5R)-5-[(2-etilamino-etanosulfonilamino)-metil]-5-fenil-4,5-dihidro-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-2,2-dimetil-propionamida. Se proporcionan también condiciones de fabricación estables para este compuesto e intermedios.

**Antecedentes de la invención**

El compuesto N-{4-(2,2-dimetil-propionil)-5-[(2-etilamino-etanosulfonilamino)-metil]-5-fenil-4,5-dihidro-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-2,2-dimetil-propionamida se describió primero en la Publicación de Patente Internacional PCT Número WO 03/051854. Una formulación que contiene el compuesto N-{4-(2,2-dimetil-propionil)-5-[(2-etil-amino-etanosulfonilamino)-metil]-5-fenil-4,5-dihidro-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-2,2-dimetil-propionamida se describe en la Publicación de Patente Internacional PCT Número WO 2004/092147. Una formulación que contiene el compuesto N-{4-(2,2-dimetil-propionil)-(5R)-5-[(2-etil-amino-etanosulfonilamino)-metil]-5-fenil-4,5-dihidro-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-2,2-dimetil-propionamida se describe en la Publicación de Patente Internacional PCT Número WO 2006/101102. Este compuesto es útil, por ejemplo, para tratamiento terapéutico de un tumor maligno humano.

Se desean formulaciones estables del compuesto N-{4-(2,2-dimetil-propionil)-(5R)-5-[(2-etilamino-etanosulfonilamino)-metil]-5-fenil-4,5-dihidro-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-2,2-dimetil-propionamida que minimizan la conversión quiral a la forma enantiómera S menos activa para una fabricación reproducible y eficaz y preparación a escala comercial, almacenaje a largo plazo de una forma liofilizada y estabilidad cuando se reconstituye la forma liofilizada y se suministra a un paciente. Sorprendentemente, se descubrieron parámetros de formulación y condiciones de fabricación que proporcionan composiciones farmacéuticas estables que comprenden N-{4-(2,2-dimetil-propionil)-(5R)-5-[(2-etilamino-etanosulfonilamino)-metil]-5-fenil-4,5-dihidro-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-2,2-dimetil-propionamida que minimizan la conversión quiral no deseable a la forma enantiómera S menos activa.

**Sumario de la invención**

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende N-{4-(2,2-dimetil-propionil)-(5R)-5-[(2-etilamino-etanosulfonilamino)-metil]-5-fenil-4,5-dihidro-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-2,2-dimetil-propionamida, un tampón y/o sal seleccionada de tartrato, fosfato, citrato, mesilato, fosfato de sodio y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable en disolución acuosa en la que el pH de dicha composición es menor que 5,4 y mayor que 2,0 o menor que 4,2 y mayor que 2,0 y no contiene más de 2,0% de N-{4-(2,2-dimetil-propionil)-(5S)-5-[(2-etilamino-etanosulfonilamino)-metil]-5-fenil-4,5-dihidro-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-2,2-dimetil-propionamida.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica liofilizada que comprende N-{4-(2,2-dimetil-propionil)-(5R)-5-[(2-etilamino-etanosulfonilamino)-metil]-5-fenil-4,5-dihidro-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-2,2-dimetil-propionamida, un tampón y/o sal seleccionada de tartrato, fosfato, citrato, mesilato, fosfato de sodio y sulfato de sodio y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable en el que cuando diluido con diluyente acuoso proporciona una formulación en disolución con un pH menor que 5,4 y mayor que 2,0 o menor que 4,2 y mayor que 2,0 y no contiene más de 2,0% de N-{4-(2,2-dimetil-propionil)-(5S)-5-[(2-etilamino-etanosulfonilamino)-metil]-5-fenil-4,5-dihidro-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-2,2-dimetil-propionamida.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende N-{4-(2,2-dimetil-propionil)-(5R)-5-[(2-etilamino-etanosulfonilamino)-metil]-5-fenil-4,5-dihidro-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-2,2-dimetil-propionamida y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable en disolución, en el que el pH de dicha composición es menor que 5,4 y mayor que 2,0 o menor que 4,2 y mayor que 2,0 y la temperatura de dicha composición es menor que 40 °C y mayor que 25 °C.

Se divulga en la presente memoria una composición farmacéutica que comprende N-{4-(2,2-dimetil-propionil)-(5R)-5-[(2-etilamino-etanosulfonilamino)-metil]-5-fenil-4,5-dihidro-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-2,2-dimetil-propionamida y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable en disolución, en la que el pH de dicha composición es menor que 8,4 y mayor que 2,0 y la temperatura de dicha composición es menor que 25 °C y mayor que 5 °C o igual a 5 °C.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica liofilizada que comprende N-{4-(2,2-dimetil-propionil)-(5R)-5-[(2-etilamino-etanosulfonilamino)-metil]-5-fenil-4,5-dihidro-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-2,2-dimetil-propionamida y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, en la que el pH de dicha composición cuando se diluye con diluyente acuoso es menor que 5,4 y mayor que 2,0 o menor que 4,2 y mayor que 2,0 y la temperatura de dicha composición es menor que 40 °C y mayor que 25 °C.

**Descripción detallada de la invención**

La presente invención proporciona una composición farmacéutica quiralmente estable que comprende N-{4-(2,2-dimetil-propionil)-(5R)-5-[(2-etilamino-etanosulfonilamino)-metil]-5-fenil-4,5-dihidro-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-2,2-dimetil-propionamida y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable que presenta conversión reducida o ninguna a la forma enantiómera S. Las composiciones farmacéuticas para la presente invención incluyen tanto formas liofilizadas como formas en disolución. Ejemplos de formas en disolución incluyen una forma en disolución lista para liofilización y una forma en disolución reconstituída después de liofilización y lista para administración a un paciente.

Un "portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable" usado en la presente memoria es un medio en general aceptado en la técnica para el suministro de agentes biológicamente activos a los pacientes. Dichos portadores, diluyentes o excipientes se formulan en general según un número de factores dentro del alcance de los expertos en la materia para determinar. Un experto en la materia de preparación de formulaciones puede seleccionar fácilmente los procedimientos apropiados para preparar las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente invención. Véase, por ej., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (A. Gennaro, et. Al., eds., 19ª ed., Mack Publishing Co., 1.995).

Como se usa en la presente memoria, el término "paciente" se refiere a un mamífero que está aquejado, por ejemplo, de un tumor maligno. El paciente más preferido es un ser humano.

Como se usa en la presente memoria, el término "estable" se refiere a una formulación farmacéutica que contiene N-{4-(2,2-dimetil-propionil)-(5R)-5-[(2-etilamino-etanosulfonilamino)-metil]-5-fenil-4,5-dihidro-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-2,2-dimetil-propionamida que presenta conversión reducida o ninguna a la forma enantiómera S y satisface las especificaciones de vida media normativas, definidas, para este compuesto como un producto comercializado.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía sistémica, tal como por vía intravenosa.

Para mejorar la estabilidad quiral de N-{4-(2,2-dimetil-propionil)-(5R)-5-[(2-etilamino-etanosulfonilamino)-metil]-5-fenil-4,5-dihidro-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-2,2-dimetil-propionamida, las composiciones farmacéuticas preferidas implican parámetros de formulación particulares, incluyendo condiciones de pH y/o temperatura particulares. La presente invención implica un intervalo de pH desde menor que 5,4 a mayor que 2,0. Preferiblemente, el intervalo de pH es desde menor que 4,2 a mayor que 2,0. Diversos tampones y/o sales están disponibles para mantener o controlar el intervalo de pH. Dichos tampones y/o sales son preferiblemente tartrato, fosfato, citrato, mesilato, sulfato de sodio y similares. Uno de dichos tampones y/o sales preferibles es fosfato. Más preferiblemente, los tampones y/o sales son fosfato, tartrato y citrato de sodio. Incluso más preferiblemente, el tampón y/o la sal es fosfato de sodio. Aún más preferiblemente, el tampón y/o la sal es tartrato. Cuando se usan estos intervalos de pH, tampones y/o sales, la temperatura preferiblemente es menor que 40°C y mayor que 25°C.

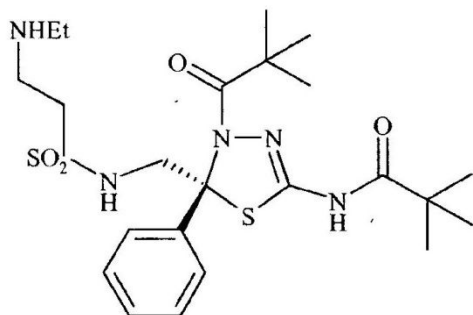
Cuando el intervalo de pH para una composición farmacéutica como se desvela en la presente memoria es desde menor que 8,4 a mayor que 2,0, la temperatura es desde menor que 25°C a mayor que 5°C. Más preferiblemente, la temperatura de una composición farmacéutica con un intervalo de pH de menor que 8,4 a mayor que 2,0 es 5°C.

Las composiciones farmacéuticas que están en disolución previamente a liofilización, se liofilizan y/o diluyen con diluyente acuoso después de liofilización conteniendo N-{4-(2,2-dimetil-propionil)-(5R)-5-[(2-etilamino-etanosulfonilamino)-metil]-5-fenil-4,5-dihidro-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-2,2-dimetil-propionamida contienen preferiblemente no más del 2,0% del enantiómero S menos activo. Más preferiblemente, la composición farmacéutica no contiene más de 1,5% del enantiómero S. Incluso más preferiblemente, la composición farmacéutica no contiene más de 1,0% del enantiómero S. Aún más preferiblemente, la composición farmacéutica no contiene más de 0,5% del enantiómero S. Incluso aún más preferiblemente, la composición farmacéutica no contiene más de 0,3% del enantiómero S. Lo más preferiblemente, la composición farmacéutica no contiene más de 0,2% del enantiómero S.

**Ejemplo de formulación**

El siguiente ejemplo de formulación es ilustrativo y no se pretende limitar el ámbito de la presente invención.

En un vial, se combinan 10 mg de N-{4-(2,2-dimetil-propionil)-(5R)-5-[(2-etilamino-etanosulfonilamino)-metil]-5-fenil-4,5-dihidro-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-2,2-dimetil-propionamida, 6,0 mg de ácido tartárico y 30 mg de manitol. Usando agua para inyección, c. s. para 5,0 ml. Se liofiliza la formulación. Cuando está listo para uso, se reconstituye el contenido del vial con 5,0 ml de agua para inyección. Para esta formulación, la concentración de N-{4-(2,2-dimetil-propionil)-(5R)-5-[(2-etilamino-etanosulfonilamino)-metil]-5-fenil-4,5-dihidro-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-2,2-dimetil-propionamida es 2 mg/ml. El pH de la formulación es aproximadamente 3,0 previamente a liofilización y aproximadamente 3,1 a 3,2 después de reconstitución.

**Composición farmacéutica y estudios de fabricación**

5 Se aísla N-[4-(2,2-dimetil-propionil)-(5R)-5-[(2-etil-amino-etanosulfonilamino)-metil]-5-fenil-4,5-dihidro-[1.3.4]tiadiazol-2-il]-2,2-dimetil-propionamida, por ejemplo, como se proporciona en la Publicación de Patente Internacional PCT Número WO 2006/101102 o utilizando el ensayo de HPLC quiral indicado más adelante.

La estabilidad para N-[4-(2,2-dimetil-propionil)-(5R)-5-[(2-etilamino-etanosulfonilamino)-metil]-5-fenil-4,5-dihidro-[1.3.4]tiadiazol-2-il]-2,2-dimetil-propionamida (el compuesto) se evalúa a 0,1 mg/ml en diversos tampones ajustados desde pH 2 a 8 con diversos agentes de ajuste del pH (por ej., HCl 0,1 y 1 N; NaOH 0,1, 1 y 5 N) y en condiciones de almacenaje diferentes (por ej., 5°C, 25°C y 40°C a 75% de humedad relativa). De ahora en adelante, los 40°C en condición de almacenaje de 75% de humedad relativa se referirá como 40°C. Estos tampones incluyen tartrato 10 mM y 50 mM (40°C), fosfato 10 mM (25 y 40°C), fosfato 50 mM (40°C) y citrato 10 mM (25 y 40°C). Los estudios de estabilidad de la disolución adicionales incluyen citrato 10 mM (pH 8; 5°C, 25°C y 40°C) y NaCl 10 mM, sulfato de sodio 10 mM, mesilato 10 mM, tartrato 10 mM, fosfato 10 mM y citrato 10 mM (pH 8, 40°C). Los estudios de estabilidad liofilizada para N-[4-(2,2-dimetil-propionil)-(5R)-5-[(2-etilamino-etanosulfonilamino)-metil]-5-fenil-4,5-dihidro-[1.3.4]tiadiazol-2-il]-2,2-dimetil-propionamida implican disoluciones que contienen tampón de tartrato 10 mM a pH 3 que se liofiliza y se somete a almacenaje a 5°C, 25°C y 40°C durante 1, 3 y 6 meses. Finalmente, la estabilidad enantiomérica para N-[4-(2,2-dimetil-propionil)-(5R)-5-[(2-etilamino-etanosulfonilamino)-metil]-5-fenil-4,5-dihidro-[1.3.4]tiadiazol-2-il]-2,2-dimetil-propionamida se evalúa cuando se disuelve en diversos disolventes orgánicos y mezclas acuosas/disolvente, incluyendo metanol, etanol, acetonitrilo, acetona, acetato de etilo y etanol al 50% / agua al 50% (todo a 25°C y 40°C) y en 1-octanol (25°C).

La estabilidad aquiral del compuesto se mide usando ensayos HPLC de fase inversa estándar. Las condiciones de operación analítica para análisis de estabilidad aquiral son como sigue: Columna: columna Waters XTerra C18, 150 x 4,6 mm, 3,5 micrómetros; Detector: UV, 290 nm; Caudal: 0,75 ml/min.; Inyección: 10 µl; Temperatura de la Columna: 50°C; Fase Móvil: agua al 50% con TFA al 0,1% / acetonitrilo al 50% con TFA al 0,1%.

La estabilidad enantiomérica se mide con un ensayo HPLC quiral empleando condiciones de separación iónica polar. Esas condiciones incluyen Columna: Chirobiotic T, 150 x 4,6 mm; Detector: UV, 290 nm; Caudal: 0,225 -0,35 ml/min., se ajusta para optimizar la separación quiral; Inyección: 2 µl – 10 µl; Temperatura de la Columna: 45°C; Fase Móvil: TEA al 0,01%, HOAc al 1,0%, agua al 1,0% (DIW) en metanol. La enantioselectividad es muy sensible a la composición de la fase móvil, específicamente la relación ácido:base. Por esta razón, se miden los aditivos TEA y HOAc con precisión y se suministran después mediante pipeta a la fase móvil con agitación.

En tampones de tartrato 10 mM y 50 mM, no se observa conversión quiral del compuesto a pH 4,1; 3,1 y 2,1 durante al menos 96 horas a 40°C y a pH 3,9; 2,9 y 2,0 durante al menos 120 horas a 40°C, respectivamente. Además, durante este estudio en tampón de tartrato 10 mM, el 97,5% del compuesto queda después de pH 6,2 a 96 horas a 40°C y 60,3% del compuesto queda después de pH 8,7 a 96 horas a 40°C.

En tampón de fosfato de sodio 10 mM, no se observa conversión quiral del compuesto a pH 5,4; 3,4 y 2,3 durante al menos 120 horas a 40°C y a pH 5,4; 3,4 y 2,3 durante al menos 120 horas a 25°C. En tampón de fosfato 50 mM, no se observa conversión quiral del compuesto a pH 5,0; 3,3 y 2,2 durante al menos 96 horas a 40°C.

En tampón de citrato 10 mM, no se observa conversión quiral del compuesto a pH 4,2; 3,3 y 2,1 durante al menos 96 horas a 40°C y durante al menos 120 horas a 25°C. En tampón de citrato a pH 6,2 queda el 98,2% del compuesto después de 96 horas a 40°C y queda 99,9% del compuesto después de 120 horas a 25°C.

En tampón de citrato 10 mM a pH 8,4 queda el 95,8% del compuesto después de 24 horas a 25°C y queda el 99,3% del compuesto después de 120 horas a 5°C.

Para formulaciones liofilizadas a pH 3,0, no se observa conversión quiral del compuesto a 1, 3 y 6 meses para condiciones de almacenaje a 5°C, 25°C o 40°C.

En general, N-{4-(2,2-dimetil-propionil)-(5R)-5-[(2-etilamino-etanosulfonilamino)-metil]-5-fenil-4,5-dihidro-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-2,2-dimetil-propionamida es menos estable y, así, se convierte más fácilmente en la forma enantiómera S en acetonitrilo, acetato de etilo y etanol al 50% / agua al 50% que en los otros disolventes que se ensayan.

# REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende N-{4-(2,2-dimetil-propionil)-(5R)-5-[(2-etilamino-etanosulfonilamino)-metil]-5-fenil-4,5-dihidro-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-2,2-dimetil-propionamida, un tampón y/o sal seleccionada de tartrato, fosfato, citrato, mesilato, fosfato de sodio y sulfato de sodio y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable en disolución acuosa en la que el pH de dicha composición es menor que 5,4 y mayor que 2,0 y no contiene más del 2,0% de N-{4-(2,2-dimetil-propionil)-(5S)-5-[(2-etilaminoetanosulfonilamino)-metil]-5-fenil-4,5-dihidro-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropionamida.
2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el tampón y/o la sal está seleccionada de tartrato, citrato y fosfato de sodio.
3. La composición farmacéutica según la reivindicación 2, en la que el tampón y/o la sal es fosfato de sodio.
4. La composición farmacéutica según la reivindicación 2, en la que el tampón y/o la sal es tartrato.
5. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el pH de dicha composición es menor que 4,2 y mayor que 2,0.
6. Una composición farmacéutica liofilizada que comprende N-{4-(2,2-dimetil-propionil)-(5R)-5-[(2-etil-amino-etanosulfonilamino)-metil]-5-fenil-4,5-dihidro-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-2,2-dimetil-propionamida, un tampón y/o una sal seleccionada de tartrato, fosfato, citrato, mesilato, fosfato de sodio y sulfato de sodio y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, en la que cuando diluida con diluyente acuoso proporciona una formulación de disolución con un pH menor que 5,4 y mayor que 2,0 y no contiene más del 2,0% de N-{4-(2,2-dimetil-propionil)-(5S)-5-[(2-etilaminoetanosulfonilamino)-metil]-5-fenil-4,5-dihidro-[1.3.4]tiadiazol-2-il)-2,2-dimetil-propionamida.
7. La composición farmacéutica liofilizada según la reivindicación 6, en la que el tampón y/o la sal está seleccionada de tartrato, citrato y fosfato de sodio.
8. La composición farmacéutica liofilizada según la reivindicación 7, en la que el tampón y/o la sal es fosfato de sodio.
9. La composición farmacéutica liofilizada según la reivindicación 7, en la que el tampón y/o la sal es tartrato.
10. La composición farmacéutica liofilizada según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en la que el pH de la formulación de disolución es menor que 4,2 y mayor que 2,0.