

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 734 133**

51 Int. Cl.:

**C07C 237/26** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.02.2016 PCT/GB2016/050340**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.08.2016 WO16128760**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.02.2016 E 16706898 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2019 EP 3245187**

54 Título: **Nuevas formas polimórficas de base de minociclina y procedimientos para su preparación**

30 Prioridad:

**13.02.2015 PT 15108223**

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

**04.12.2019**

73 Titular/es:

**HOVIONE SCIENTIA LIMITED (100.0%)  
Loughbeg, Ringaskiddy, Co.  
Cork, IE**

72 Inventor/es:

**MENDES, ZITA;  
CACELA, CONSTANÇA;  
TEN FIGAS, GLORIA y  
FERNANDEZ CASARES, ANA**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 734 133 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

Nuevas formas polimórficas de base de minociclina y procedimientos para su preparación

**Introducción**

5 La presente invención proporciona una nueva forma polimórfica de base de minociclina cristalina, con perfiles de solubilidad mejorados y un log P favorable, y también describe procedimientos para obtener formas polimórficas de base de minociclina cristalina. Estas características hacen que estas nuevas formas polimórficas sean más adecuadas para su uso en formulaciones farmacéuticas.

**Antecedentes de la invención**

10 La minociclina es un miembro de los antibióticos de tetraciclina de amplio espectro, que tiene un espectro más amplio que los otros miembros de este grupo de compuestos.

La minociclina es ampliamente utilizada en terapia, principalmente para tratar el acné y la rosácea en una dosis una vez al día de 100 mg. La minociclina tiene un perfil único de actividad biológica: tiene propiedades antibacterianas y antiinflamatorias.

15 La preparación de minociclina se describe, por ejemplo, en el documento US 3,148,212; US 3,226,436 y US 4,849,136.

En general la minociclina se puede usar como la base *per se* o, por ejemplo, como sal de adición de ácido de la misma. Hasta 2008, la base de minociclina, se conocía sólo en la forma amorfa.

El documento WO2008102161 describe tres formas cristalinas de base de minociclina que son más estables que el producto amorfo previamente conocido.

20 Ahora hemos descubierto nuevas formas cristalinas con un mejor perfil de solubilidad y un log P favorable, y se ha encontrado que estas formas mejoran aún más la biodisponibilidad y facilidad de formulación.

25 En el presente documento, se revela una forma IV de base de minociclina cristalina como se describe en el presente documento. Se caracteriza, en particular, por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos a 8,3; 13,46; 14,1, 21,3;  $16,62 \pm 0,2^\circ 2\theta$ . Puede caracterizarse además por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos a 7,06, 8,3, 10,3, 11,18, 13,46, 14,1, 14,94, 16,62, 20,62, 21,3,  $\pm 0,2^\circ 2\theta$ .

La forma IV de base de minociclina cristalina se caracteriza adecuadamente por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos como se muestra en la Figura 1.

La forma IV de base de minociclina cristalina revelada en el presente documento muestra preferiblemente una endotermia a  $146^\circ\text{C}$  a partir de la señal STDA de un análisis TGA como se describe en la presente memoria.

30 En el presente documento, se revelan sales de adición de ácido de minociclina formadas a partir de, u obtenibles a partir de, la forma IV de base de minociclina cristalina de acuerdo con la invención.

35 En el presente documento, se revela un procedimiento de preparación de una forma IV de base de minociclina y esto se caracteriza preferiblemente porque comprende disolver base de minociclina en una cetona alifática que tiene 8 átomos de carbono o menos, o 6 átomos de carbono o menos, seguido de precipitación de, y opcionalmente aislamiento de, la forma IV. Preferimos utilizar cetonas secundarias alifáticas. Se prefieren las cetonas alifáticas que tienen 4 átomos de carbono. Una cetona alifática preferida es metiletilcetona (MEK).

40 El procedimiento de preparación de la forma IV de base de minociclina revelado en el presente documento se caracteriza preferiblemente por una temperatura de disolución/precipitación de 20 a  $25^\circ\text{C}$ . La solución se agita durante al menos 30 minutos, antes de cualquier aislamiento. La solución puede ser, por ejemplo, agitada hasta 5 horas, o hasta 10 horas, con el fin de aumentar el rendimiento de precipitado.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona una forma V de base de minociclina cristalina caracterizada, en particular, por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos a 5,34, 16,74, 21,06, 23,02,  $22,26 \pm 0,2^\circ 2\theta$ . Se caracteriza además por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos a 2,9, 5,34, 7,9, 12,94, 15,06, 16,74, 18,22, 19,78, 21,06, 22,26, 23,02,  $25,42 \pm 0,2^\circ 2\theta$ .

45 La forma V de base de minociclina cristalina de acuerdo con la invención se caracteriza adecuadamente por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos como se muestra en la Figura 4.

La forma V de base de minociclina cristalina de acuerdo con la invención muestra preferiblemente una endotermia a  $140^\circ\text{C}$  a partir de la señal STDA de un análisis de TGA como se describe en la presente memoria.

50 La invención también proporciona sales de adición de ácido de minociclina formadas a partir de, u obtenibles a partir de la forma V de base de minociclina cristalina de acuerdo con la invención.

La invención también proporciona un procedimiento de preparación de la forma V de base de minociclina de acuerdo con la invención caracterizado por suspender la base de minociclina en 2-metil tetrahidrofurano (THF) y aplicar un perfil de temperatura de termociclado para cristalización, seguido opcionalmente por aislamiento de los cristales.

- 5 Preferiblemente, el perfil de temperatura de termociclado comprende calentar la suspensión tres veces hasta una temperatura de aproximadamente 40 °C (+/- 5 °C) y enfriar cada vez a aproximadamente 5 °C (+/- 5 °C). El perfil de termociclado mostrado en la Figura 8 ilustra un régimen adecuado.

En el presente documento, se revela una composición farmacéutica caracterizada por comprender una forma IV de base de minociclina cristalina, o una sal de adición de ácido de la misma y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 10 La invención también proporciona una composición farmacéutica caracterizada por comprender una forma V de base de minociclina cristalina, o una sal de adición de ácido de la misma, de acuerdo con la invención, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes aceptables, así como los tipos de formulación adecuados para la administración de minociclina, serán conocidos por aquellos familiarizados con esta área técnica.
- 15 La invención también proporciona una composición farmacéutica como se describe en la presente memoria para su uso en medicina. Preferiblemente, la composición farmacéutica se usa como un agente antibacteriano o como un agente antiinflamatorio.

### **Descripción detallada**

- 20 En el presente documento, se describen dos nuevas formas de bases de minociclina cristalinas. Los presentes inventores han encontrado ahora que, de manera sorprendente, la base de minociclina puede proporcionarse en nuevas formas cristalinas estables con biodisponibilidad mejorada y facilidad de formulación.

En el presente documento, se revela la Forma IV polimórfica de base de minociclina cristalina. Esta es una nueva forma de base de minociclina cristalina con biodisponibilidad mejorada y facilidad de formulación.

- 25 La Forma IV de base de minociclina cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X característico mostrado en la Figura 1, un espectro de FTIR (medido por Espectroscopia Infrarroja por Transformada de Fourier) de la Figura 2 y TGA/SDTA (Análisis Termogravimétrico) como se muestra en la Figura 7. La señal SDTA es la diferencia de temperatura entre la temperatura medida directamente en la muestra y la temperatura de referencia del modelo.

- 30 Para la presente invención, los patrones de difracción de rayos X de polvo de alta resolución fueron recolectados en el sistema D8 Advance equipado con un detector de estado sólido LynxEye. La radiación utilizada para recolectar los datos fue  $\text{CuK}\alpha_1$  ( $\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$ ) monocromatada por cristal de germanio. Los patrones se recolectaron en el intervalo de 4 a  $50^\circ 2\theta$ , con un paso en el intervalo de  $0,016^\circ 2\theta$  sin procesamiento adicional. Todos los patrones se tomaron en aproximadamente 295K.

- 35 La recolección de datos se realizó a temperatura ambiente utilizando radiación monocromática  $\text{CuK}\alpha$  en la región  $2\theta$  entre  $1,5^\circ$  y  $41,5^\circ$ , que es la parte más distintiva del patrón XRPD. El patrón de difracción de cada pocillo fue recolectado en dos intervalos  $2\theta$  ( $1,5^\circ \leq 2\theta \leq 21,5^\circ$  para el primer fotograma y  $19,5^\circ \leq 2\theta \leq 41,5^\circ$  para el segundo) con un tiempo de exposición de 90s para cada fotograma. No se aplicó substracción de fondo o suavizado de curva a los patrones de XRPD.

El material portador utilizado durante el análisis de XRPD fue transparente a los rayos X y contribuyó sólo ligeramente al fondo.

- 40 Para la presente invención, la pérdida de masa debida al disolvente o la pérdida de agua de los cristales se determinó mediante TGA/SDTA. La monitorización del peso de la muestra, durante el calentamiento en un instrumento TGA/SDTA851e (Mettler-Toledo GmbH, Suiza), resultó en una curva de peso vs. temperatura. El TGA/SDTA851e fue calibrado para temperatura con indio y aluminio. Las muestras se pesaron en crisoles de aluminio de 100  $\mu\text{l}$  y se sellaron. Los sellos fueron perforados y los crisoles se calentaron en el TGA de 25 a  $300^\circ\text{C}$  a una velocidad de calentamiento de  $10^\circ\text{C min}^{-1}$ . Se utilizó gas  $\text{N}_2$  seco para la purga.
- 45

Para FTIR en la presente invención, los espectros FTIR: 4000 a  $18000 \text{ cm}^{-1}$ . La Forma IV cristalina se caracteriza además por un patrón de difracción de rayos X que tiene picos a 7,06, 8,3, 10,3, 11,18, 13,46, 14,1, 14,94, 16,62, 20,62, 21,3,  $\pm 0,2^\circ 2\theta$  como se representa en la Figura 1. También se caracteriza por un espectro de FTIR como se muestra en la Figura 2 y la señal SDTA del análisis TGA muestra una endotermia a  $146^\circ\text{C}$ .

- 50 Los resultados de XRPD se proporcionan a continuación.

**Tabla de picos XRPD. Forma IV**

ÁNGULO (2θ)	ESPACIADO-D	INTENSIDAD
7,06	12,51	18,99
8,3	10,64	85,38
10,3	8,58	21,8
11,18	7,9	19,28
13,46	6,57	46,64
14,1	6,27	27,28
14,94	5,92	15,2
16,62	5,33	21,33
20,62	4,3	9,24
21,3	4,17	28,75

5 En el presente documento, se revela un procedimiento para la preparación de la Forma IV polimórfica de base de minociclina cristalina, cuyo procedimiento comprende disolver la base de minociclina en metiletilcetona (MEK), seguido de cristalización como Forma IV.

Preferiblemente, el procedimiento comprende disolver la base de minociclina en metiletilcetona enfriando la solución a una temperatura de 30 °C a 35 °C, siendo la temperatura preferida de 20 a 25 °C y aislando la Forma IV de la mezcla de reacción.

10 La Forma IV puede, por ejemplo, también ser obtenida al disolver la base de minociclina en acetonitrilo/alcohol isopropílico (mezcla 50:50) y evaporar.

La Forma IV cristalina se caracteriza además por una Isotherma de Adsorción/Desorción como se muestra en la Figura 3. Esto muestra el cambio de peso contra el cambio en la humedad relativa.

La Forma V de base de minociclina cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X característico mostrado en la Figura 4 y un espectro de FTIR de la Figura 5 y TGA/SDTA como se muestra en la Figura 9.

15 La Forma V cristalina se caracteriza además por un patrón de difracción de rayos X que tiene picos a 2,9, 5,34, 7,9, 12,94, 15,06, 16,74, 18,22, 19,78, 21,06, 22,26, 23,02, 25,42 ± 0,2° 2θ, como se representa en la Figura 4. También se caracteriza por un espectro FTIR representado en la Figura 5. Y la señal STDA del análisis TGA muestra una endotermia a 140 °C.

Los resultados de XRPD se proporcionan a continuación.

20

**Tabla de picos XRPD. Forma V**

ÁNGULO (2θ)	ESPACIADO-D	INTENSIDAD
2,9	30,43	15,6
5,34	16,53	64,63
7,9	11,18	21,42
12,94	6,83	60,3
15,06	5,88	23,17
16,74	5,29	44,26
18,22	4,86	12,36
19,78	4,48	33,21
21,06	4,21	14,73
22,26	3,99	53
23,02	3,86	15,72
25,42	3,5	9,9

En otro aspecto de la invención se proporciona un procedimiento para la preparación de la forma V polimórfica de base de minociclina cristalina que comprende suspender la base de minociclina en 2-metil THF (2-metil tetrahidrofurano) seguido de cristalización como Forma V.

5 Preferiblemente, el procedimiento comprende suspender base de minociclina en 2-metil THF y aplicar un perfil de temperatura de termociclado para la cristalización.

El perfil de temperatura de termociclado comprende preferentemente calentar la solución tres veces a una temperatura de aproximadamente 40 °C y enfriar cada vez a aproximadamente 5 °C.

10 La base de minociclina cristalina en las Formas IV y V, obtenidas mediante los procedimientos descritos anteriormente, tienen un mejor perfil de solubilidad y un log P más favorable que las otras formas cristalinas conocidas.

La Forma V cristalina se caracteriza además por una Isotherma de Adsorción/Desorción como se muestra en la Figura 6. Esto muestra el cambio de peso contra el cambio en la humedad relativa.

15 La solubilidad de las nuevas formas polimórficas IV y V se compara con la Forma III de solubilidad conocida (WO2008102161) y la comparación se muestra en la Tabla 1. Los valores muestran una mejor solubilidad de las nuevas formas polimórficas.

Las mediciones de solubilidad se llevaron a cabo con soluciones tamponadas preparadas a pH = 1,2, pH = 4.5 y pH = 6.8 a una temperatura de 37°C.

Tabla 1 - Solubilidades de formas cristalinas de base de minociclina

Base de minociclina cristalina	pH 1,2 TEMP. 37 °C	pH 4,5 TEMP. 37 °C	pH 6,8 TEMP. 37 °C
Forma IV	0,025g/ml	0,022g/ml	0,0148g/ml
Forma V	0,036g/ml	0,023g/ml	0,0143g/ml
Forma III (WO2008102161)	0,033g/ml	0,018g/ml	0,00398g/ml

20 Los valores de log P (es decir, basados en el coeficiente de partición para la base de minociclina entre las dos fases líquidas, siendo el log P el logaritmo de la proporción de las concentraciones del soluto en las fases líquidas), mostrando la distribución de base de minociclina entre la fase orgánica y acuosa (octanol/agua), se muestran en la Tabla 2. Las nuevas formas polimórficas IV y V son comparadas con la forma conocida III (WO2008102161) en la Tabla 2. Los valores muestran una mejor solubilidad en agua de las nuevas formas polimórficas. Las mediciones de log P se realizaron en octanol/agua a 25°C y a pH = 7,4, con un modo por lotes. Las concentraciones fueron calculadas con base en las lecturas UV a 246 nm.

Tabla 2

MUESTRA	Log P
Forma IV de base de minociclina cristalina	0,05
Forma V de base de minociclina cristalina	0,09
Forma III de base de minociclina cristalina	0,12

30 En la presente invención, se puede usar minociclina como la base *per se* o, por ejemplo, como una sal de adición de ácido del mismo. Preferiblemente, la sal de adición de ácido no es tóxica y puede formarse, por ejemplo, usando ácidos orgánicos o inorgánicos adecuados, por ejemplo, ácido sulfónico, ácido tricloroacético o ácido clorhídrico. Pueden utilizarse otros ácidos adecuados.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención, sin limitarla de ningún modo.

35 **Ejemplo 1. Preparación de la Forma IV de Base de Minociclina Cristalina, no es un ejemplo de la presente invención**

40 En una atmósfera inerte, la base de minociclina (5 g de Forma II como se describe en el documento WO2008102161) se disuelve en metiletilcetona (50 ml) a una temperatura de 20 °C a 25 °C. La solución resultante fue agitada a una temperatura de 20 °C a 25 °C. Después de aproximadamente 30 minutos, la Forma IV de base de minociclina cristalina se precipita a partir de la solución. La suspensión se agita durante aproximadamente 10 horas y el producto se filtra y se seca a vacío a aproximadamente 45°C para producir 3,2 g de base de minociclina cristalina - Forma IV. Se obtuvieron 3,2 g de base de minociclina cristalina - Forma IV.

La nueva Forma IV cristalina muestra una endotermia de aproximadamente 146 °C a partir de la señal SDTA del análisis TGA representado en la Figura 7.

**Ejemplo 2. Preparación de la Forma V de Base de Minociclina Cristalina**

5 En una atmósfera inerte, base de minociclina (5 g de Forma II como se describe en WO2008102161) se añade lentamente a 2 metil THF (50 ml) a una temperatura de 20 °C a 25 °C.

Se obtiene una suspensión y se aplica un perfil de temperatura de termociclado como se muestra en la Figura 8.

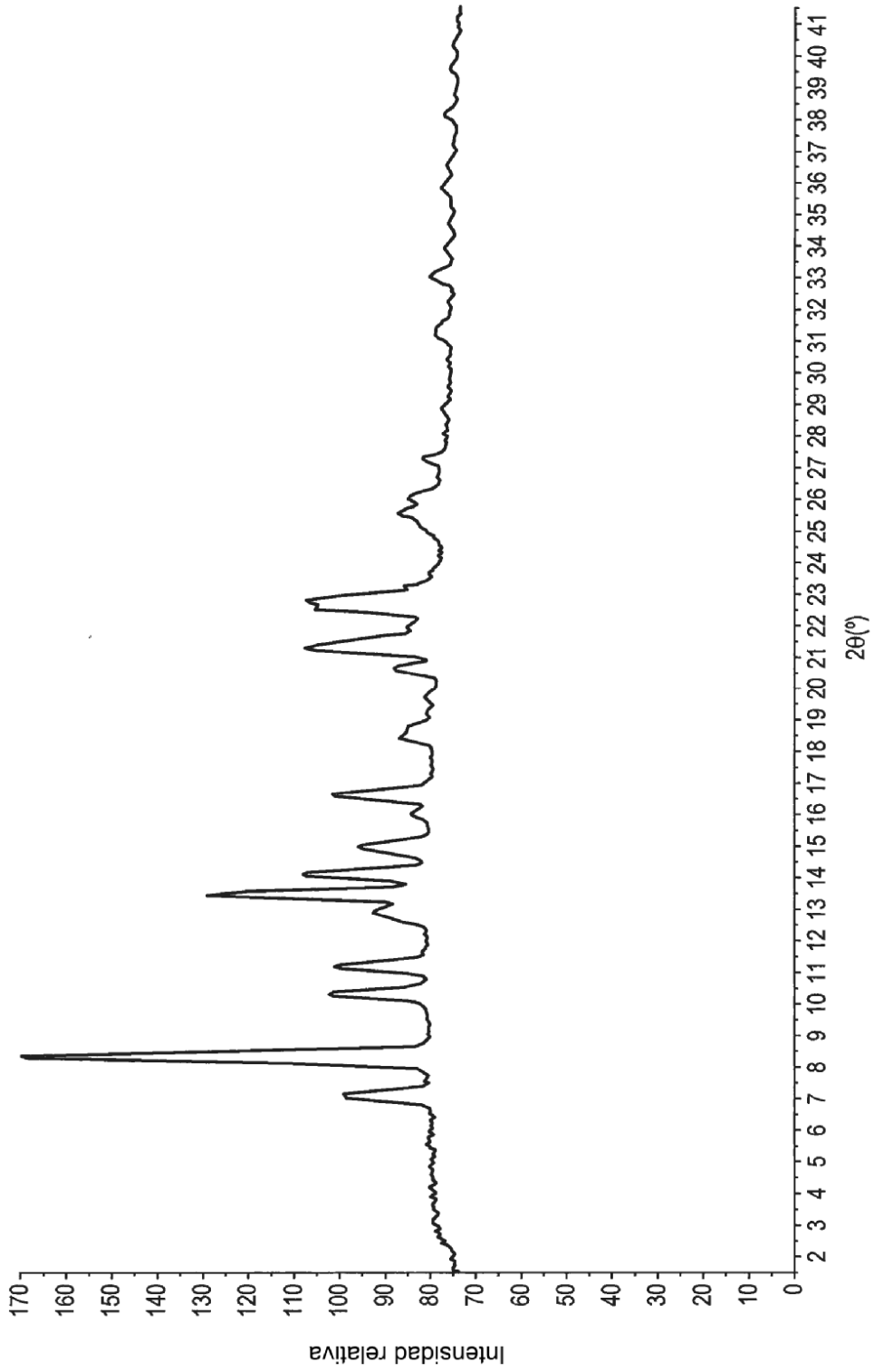
El producto se filtra y se seca a vacío a aproximadamente 45 °C para producir 3,1 g de base de minociclina cristalina - Forma V.

10 La nueva Forma V cristalina muestra una endotermia a aproximadamente 140 °C de la señal SDTA del análisis TGA representado en la Figura 9.

**REIVINDICACIONES**

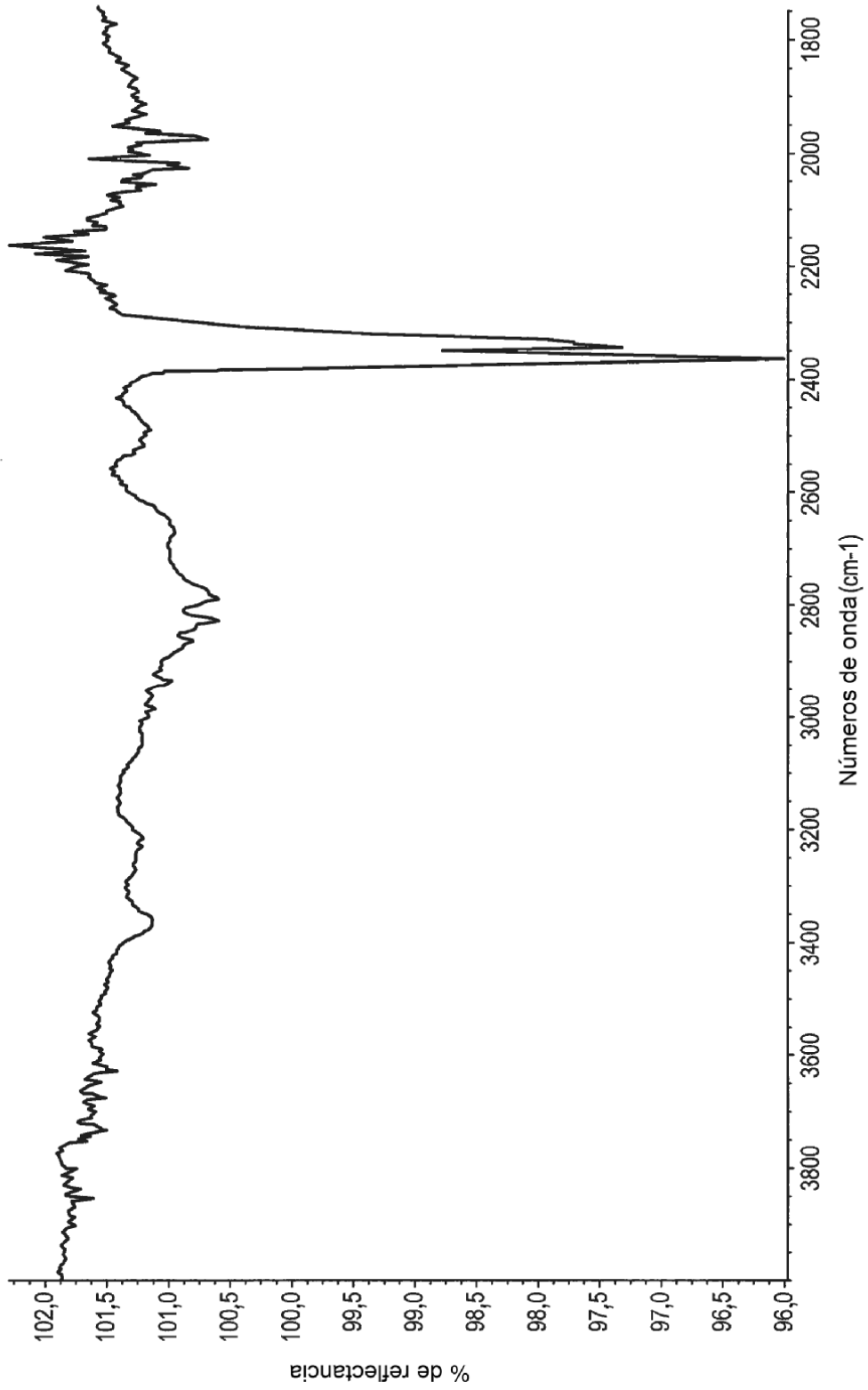
1. Forma V de base de minociclina cristalina **caracterizada por** un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos a 2,9, 5,34, 7,9, 12,94, 15,06, 16,74, 18,22, 19,78, 21,06, 22,26, 23,02, 25,42 ± 0,2° 2θ.
- 5 2. Forma V de base de minociclina cristalina de conformidad con la reivindicación 1, **caracterizada por** un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos como se indica en la Figura 4.
3. Forma V de base de minociclina cristalina de conformidad con la reivindicación 1 o 2, que muestra una endotermia a aproximadamente 140 °C a partir de la señal STDA de un análisis TGA.
4. Una sal de adición de ácido formada a partir de la forma V de base de minociclina cristalina de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
- 10 5. Un procedimiento de preparación de una forma V de base de minociclina de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado por** suspender la base de minociclina en 2-metil tetrahidrofurano (THF) y aplicar un perfil de temperatura de termociclado para la cristalización.
- 15 6. Un procedimiento de preparación de la forma V de base de minociclina de conformidad con la reivindicación 5, **caracterizado porque** el perfil de temperatura de termociclado comprende calentar la suspensión tres veces hasta una temperatura de aproximadamente 40 °C (+/- 5 °C) y enfriar cada vez a aproximadamente 5 °C (+/- 5 °C).
7. Una composición farmacéutica **caracterizada porque** comprende una forma V de base de minociclina, o una sal de adición de ácido de la misma, de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.
8. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 7, que comprende además uno o más excipientes aceptables farmacéuticamente.
- 20 9. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 7, para su uso en medicina.
10. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 7, 8 o 9 para su uso como agente antibacteriano o como agente antiinflamatorio.
11. Uso de la forma V de base de minociclina cristalina de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para formar una sal de adición de ácido de minociclina.

25



**FIG. 1**





**FIG. 2**

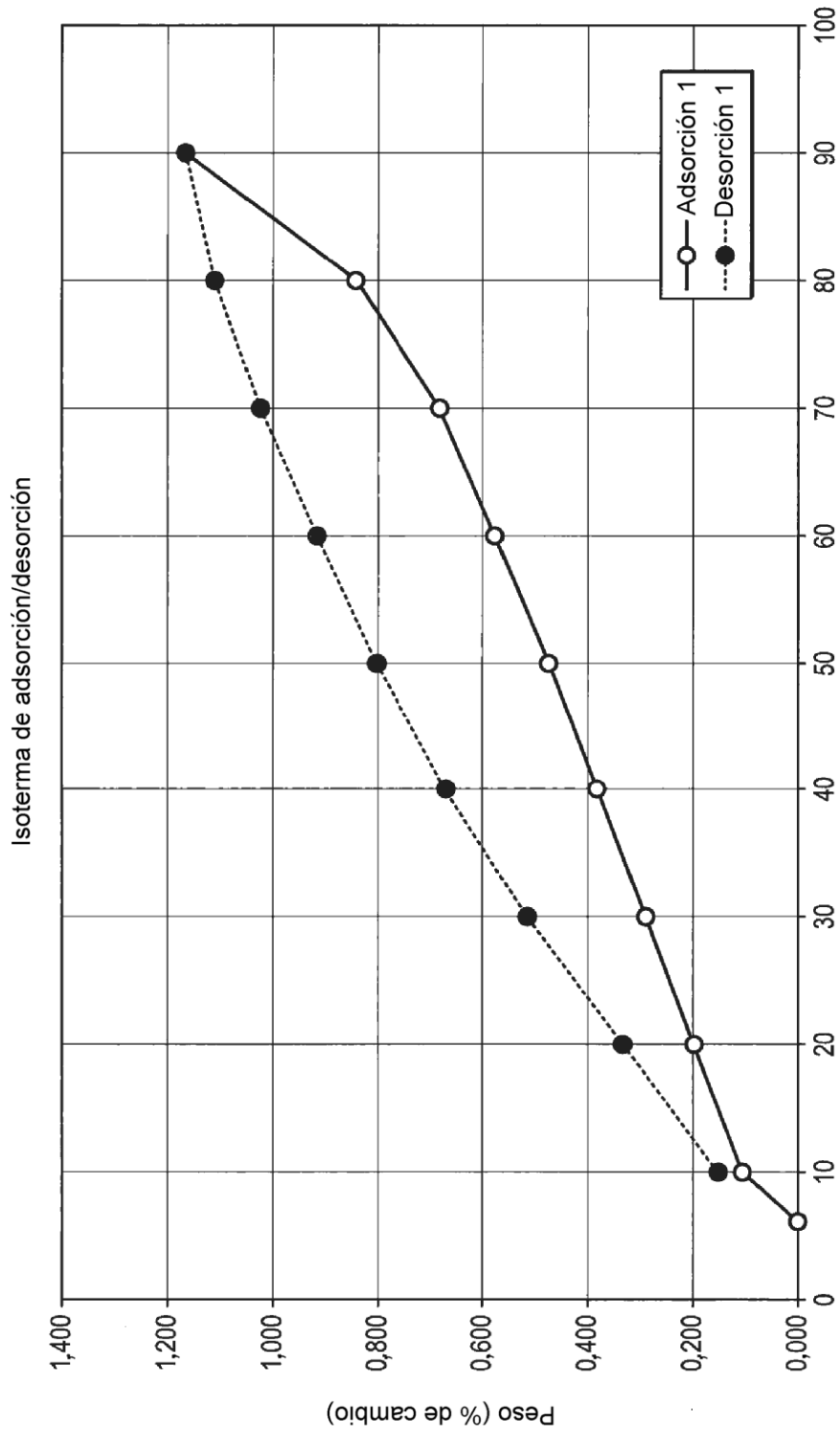
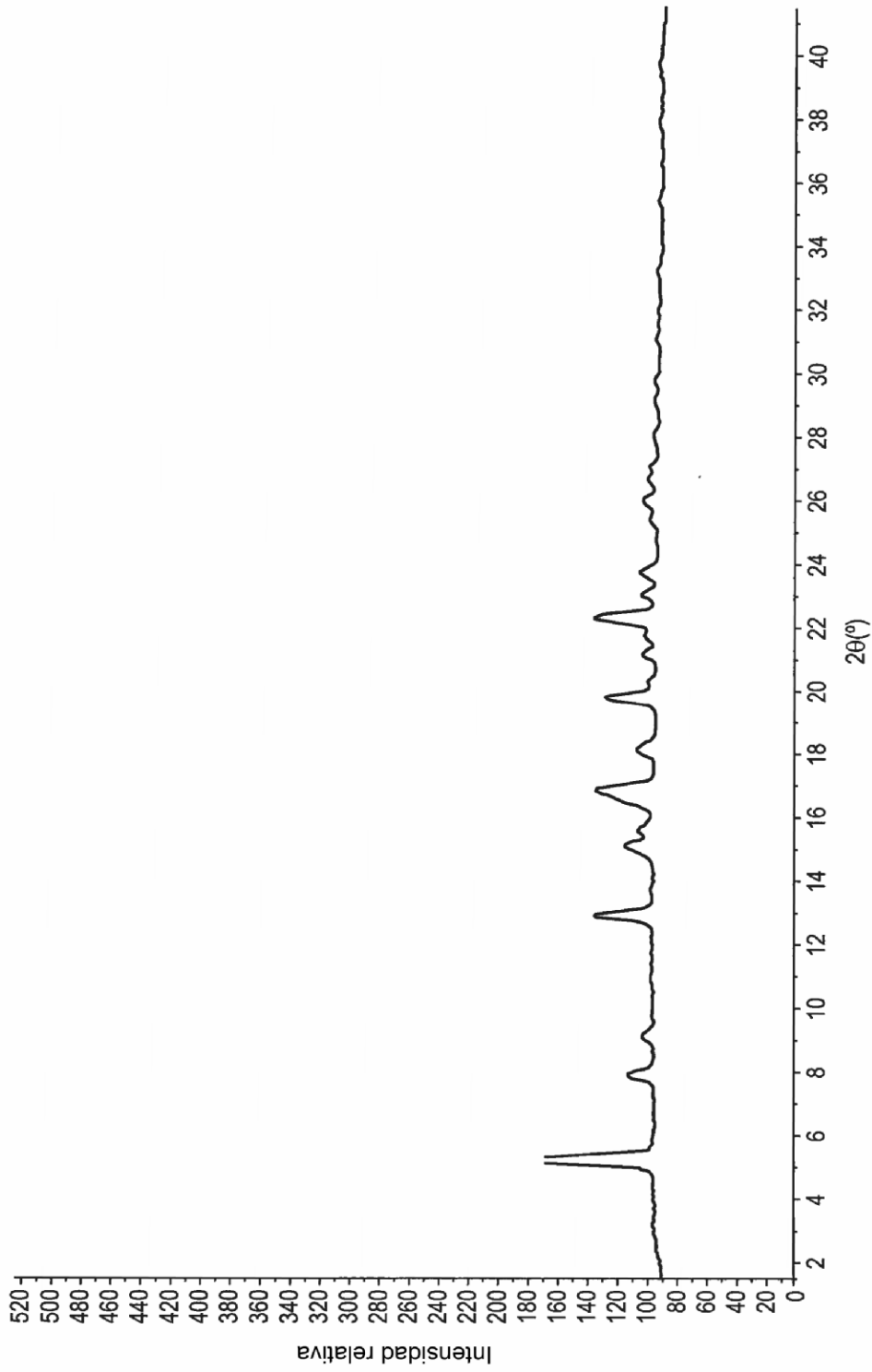
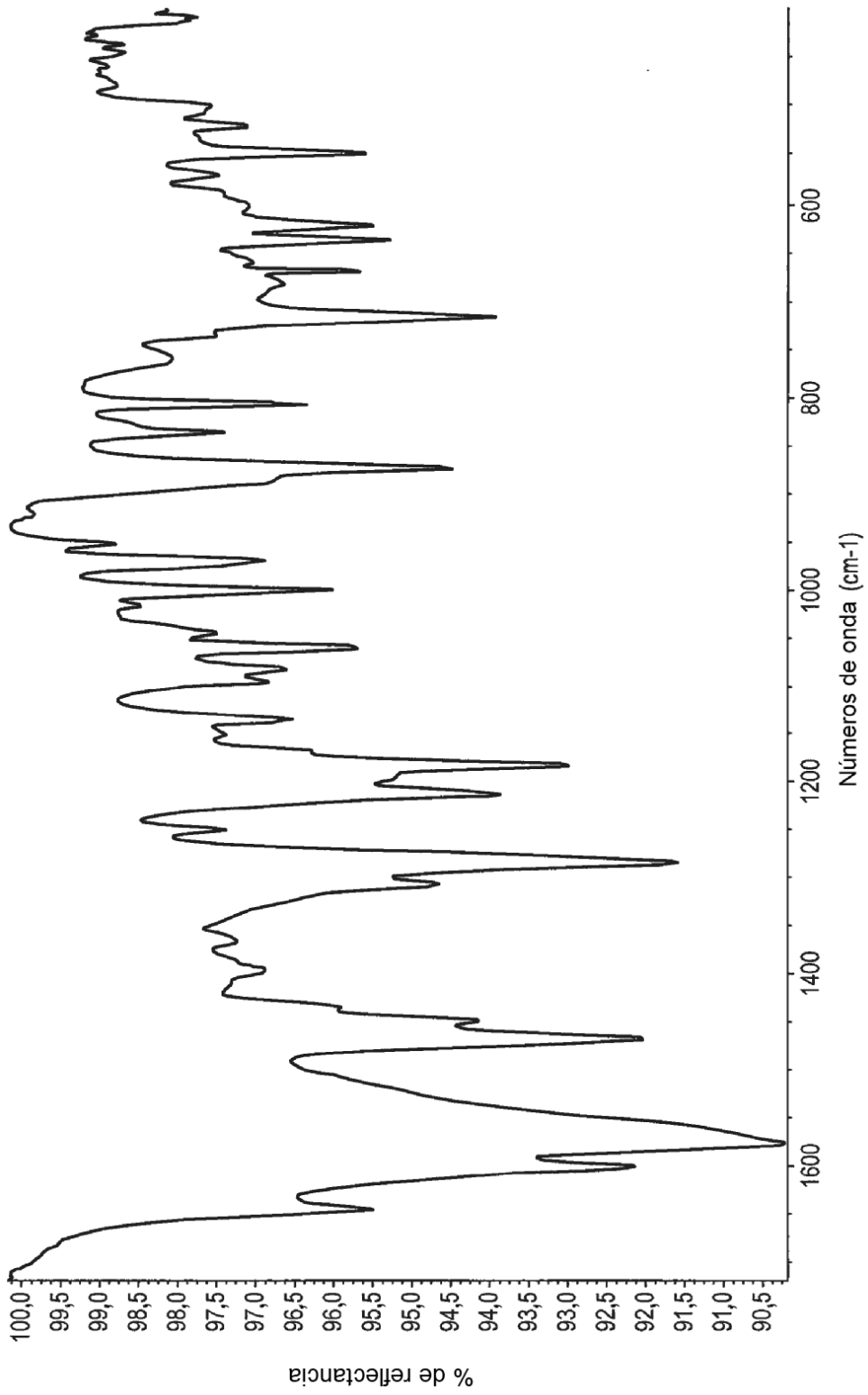


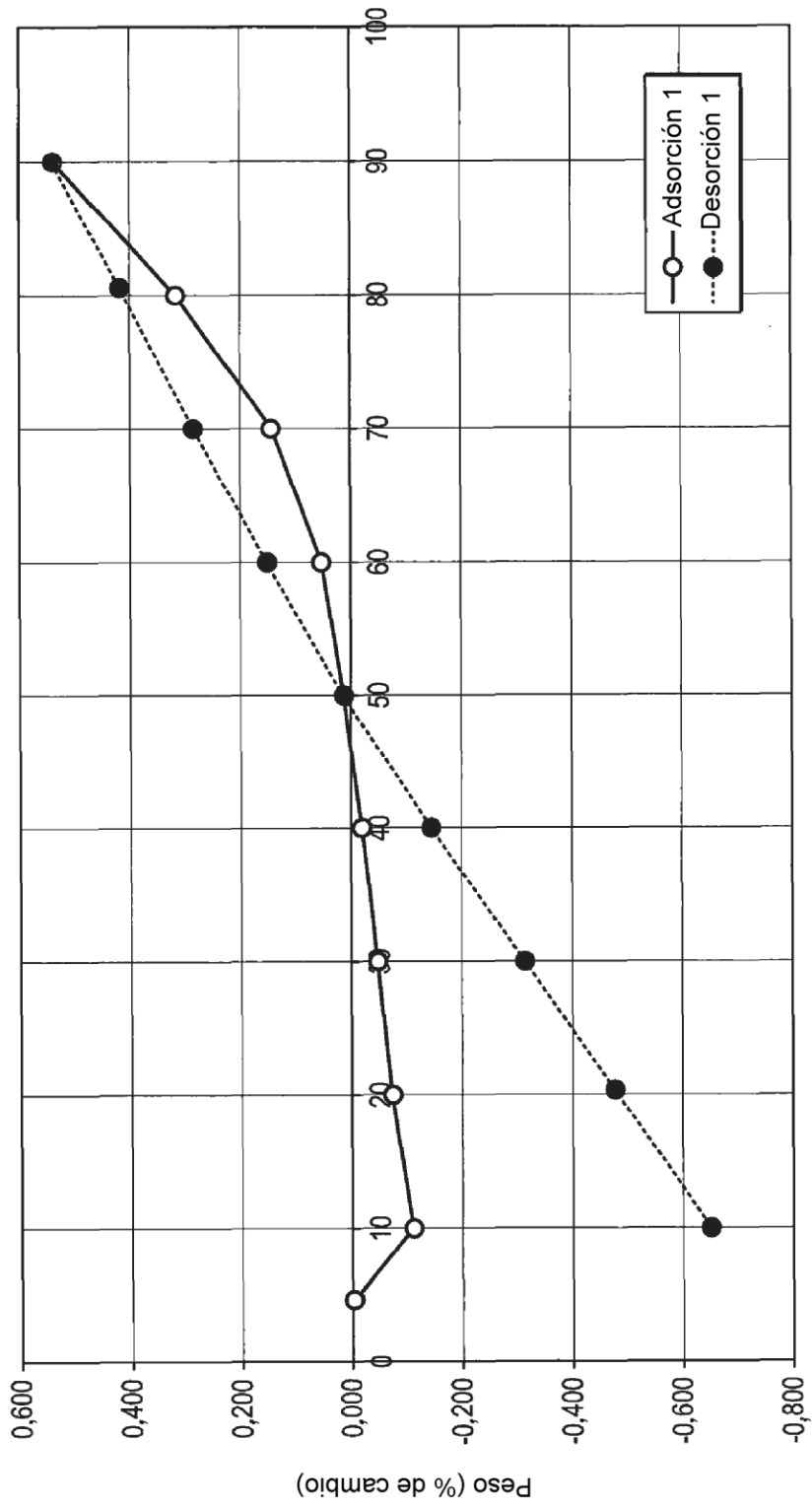
FIG. 3



**FIG. 4**

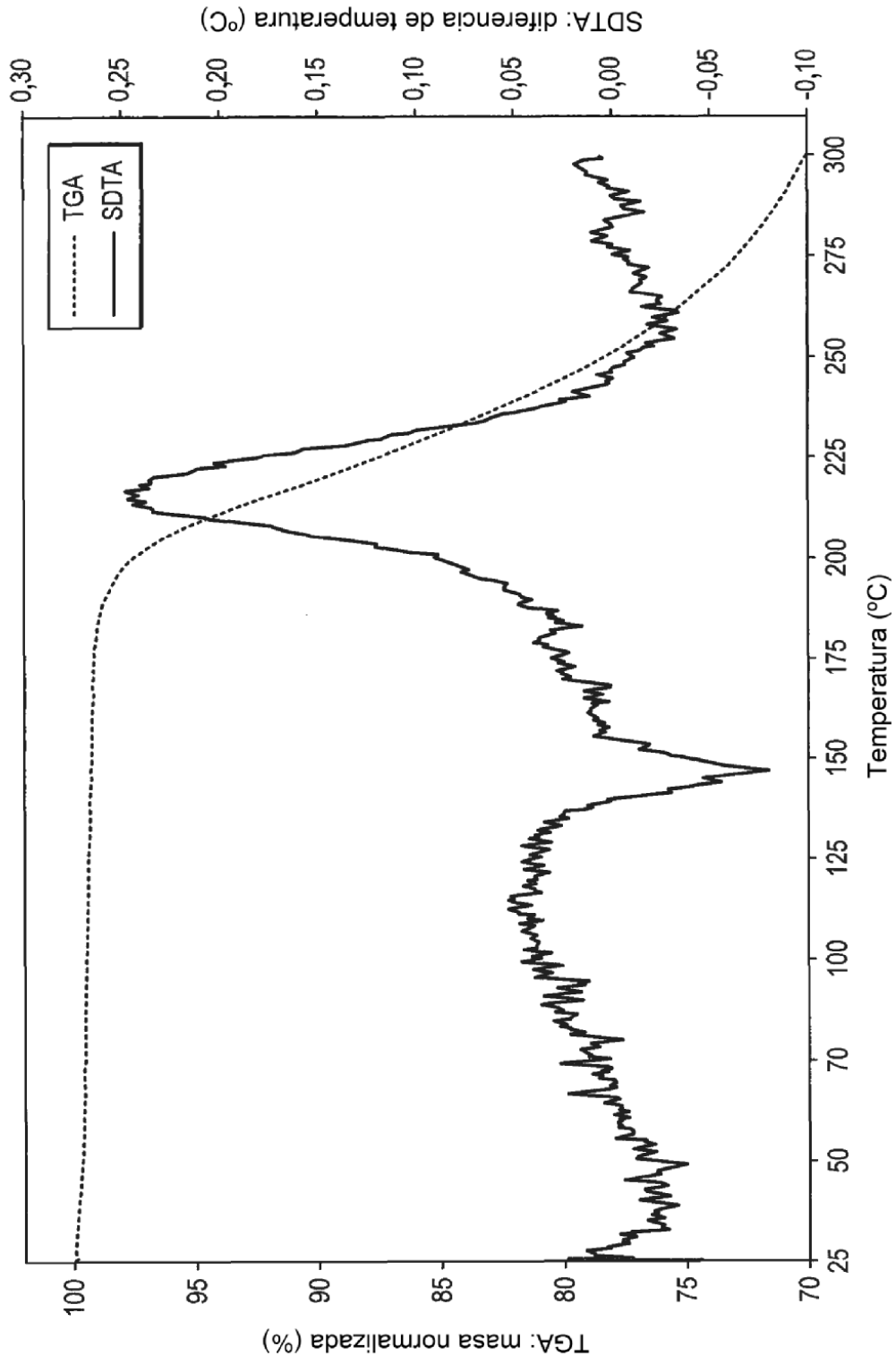


**FIG. 5**



RH Muestra (%)

**FIG. 6**



**FIG. 7**

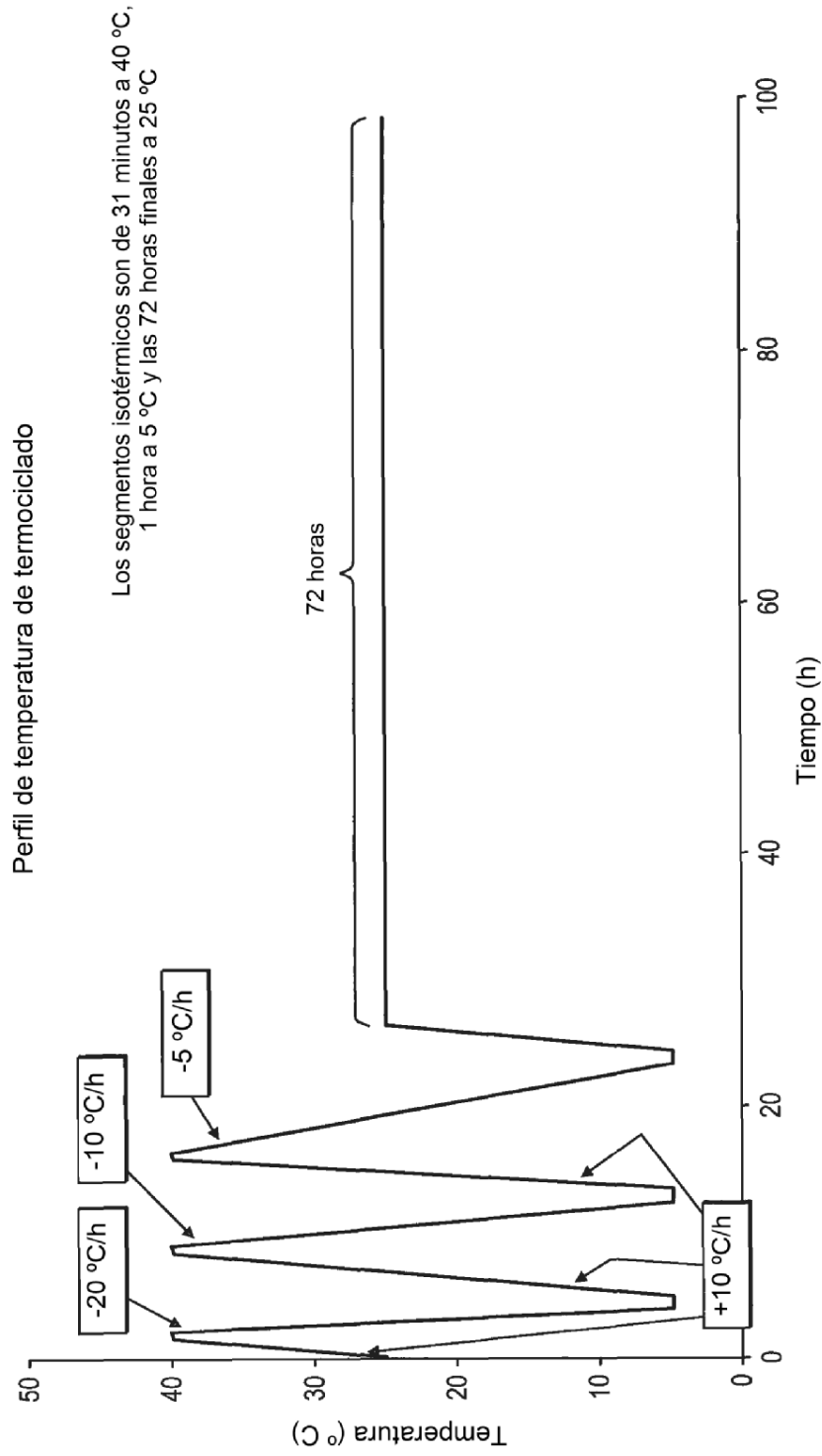


FIG. 8

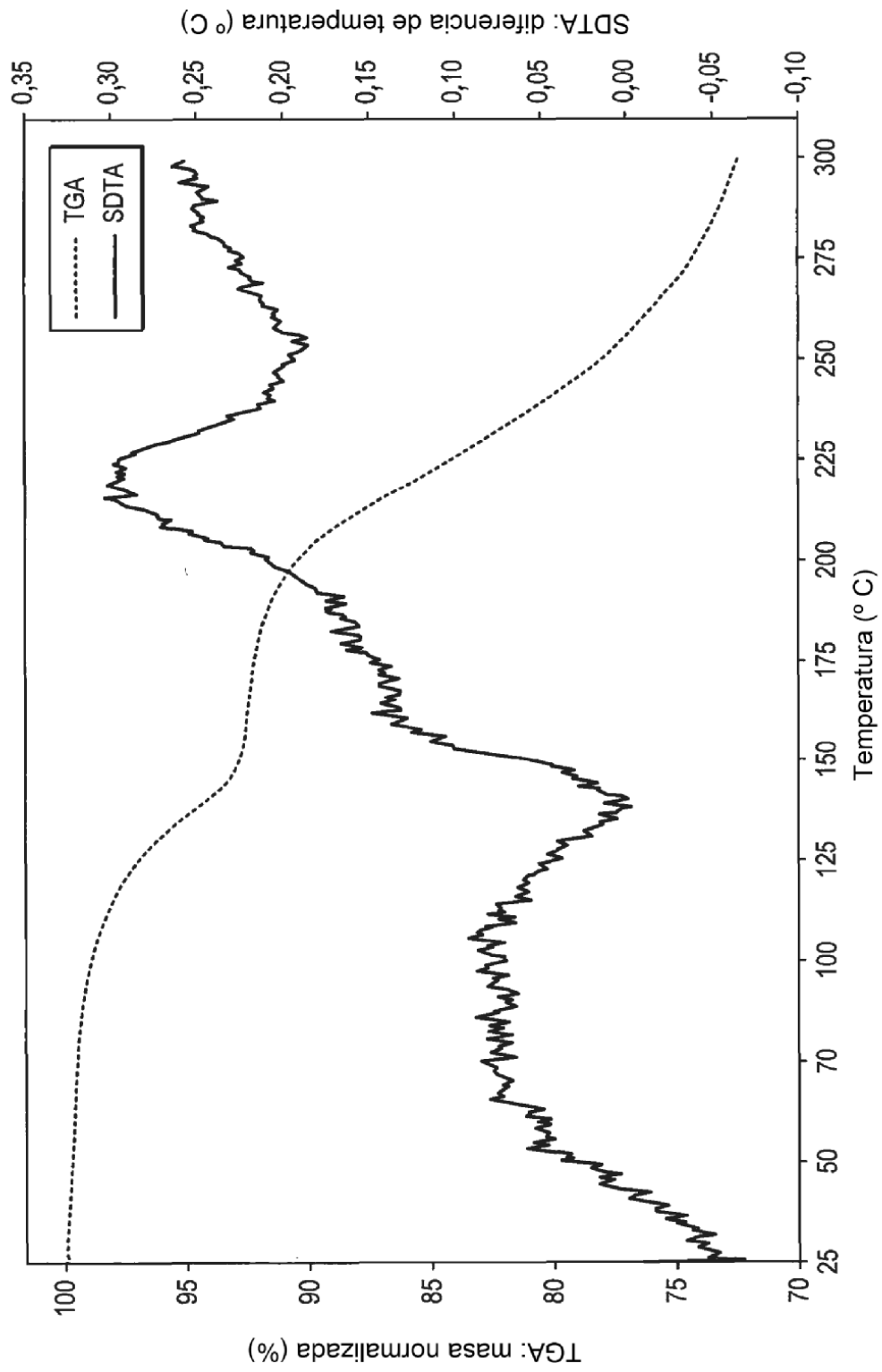


FIG. 9