



República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0620213-6 A2**

(22) Data de Depósito: 19/12/2006  
(43) Data da Publicação: 01/11/2011  
(RPI 2130)



(51) *Int.Cl.:*  
A61K 31/05  
A61K 31/355  
A61K 31/375  
A61K 31/436

(54) **Título:** MÉTODO PARA PREPARAR UMA COMPOSIÇÃO DE RAPAMICINA TENDO POTÊNCIA AUMENTADA.

(30) **Prioridade Unionista:** 20/12/2005 US 60/752189

(73) **Titular(es):** WYETH

(72) **Inventor(es):** Joseph Thomas Rubino, Lynn Phelan, Pooja Gandhi

(74) **Procurador(es):** Momsen, Leonardos & CIA.

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2006048329 de 19/12/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/075621 de 05/07/2007

(57) **Resumo:** MÉTODO PARA PREPARAR UMA COMPOSIÇÃO DE RAPAMICINA TENDO POTÊNCIA AUMENTADA É descrito um método para preparar uma composição de sirolimus com uma maior potência. O método envolve selecionar um composto de rapamicina que tem menos que 1,5% de impurezas de rapamicina oxidativas e hidrolíticas e formular a rapamicina selecionada com um antioxidante e excipientes opcionais.

“MÉTODO PARA PREPARAR UMA COMPOSIÇÃO DE RAPAMICINA  
TENDO POTÊNCIA AUMENTADA”

FUNDAMENTO DA INVENÇÃO

O 42-éster de rapamicina com ácido 3-hidróxi-2-  
5 (hidroximetil)-2-metilpropiônico (CCI-779) tem potencial como um agente antitumoral. Este composto é atualmente conhecido geralmente com o nome comercial de temsirolimus (Wyeth). A preparação e o uso dos hidroxiésteres de rapamicina, incluindo temsirolimus, estão descritos na patente US nºs 5.362.718 e 6.277.983.

10 A forma de dosagem intravenosa inclui uma solução de CCI-779,  $\alpha$ -tocoferol, ácido cítrico e etanol em propilenoglicol. A rapamicina e seus compostos relacionados podem ser suscetíveis à degradação oxidativa e hidrolítica durante a síntese e purificação da substância medicamentosa ou quando formulados como uma forma de dosagem. A oxidação geralmente  
15 inicia-se por meio de peroxidação de carbonos insaturados na região polieno no carbono 1-7 da rapamicina e seus derivados, tal como CCI-779. A peroxidação inicial geralmente continua para formar inúmeros produtos de degradação de óxido, hidróxido e aldeído.

Coletivamente, estes produtos de degradação ou impurezas  
20 estão referidos como produtos de degradação do “grupo II” ou de “oxidativa e hidrolítica” ou impurezas. A presença destas impurezas/produtos de degradação pode catalisar a degradação do medicamento e dessa forma desestabilizar o medicamento quando presentes em quantidades suficientemente grandes.

25 A adição de antioxidantes tanto na substância medicamentosa, durante o processamento, quanto no produto medicamento final pode inibir a degradação causada pelos produtos de degradação ou impurezas. Entretanto, quando estes níveis de degradação/impureza alcançam um valor crítico, degradação adicional do produto de medicamento é difícil de inibir pelos

meios práticos. Esta é especialmente uma limitação para produtos parenterais porque os níveis de antioxidantes e outros estabilizadores usados em uma formulação são com freqüência limitados por motivos de segurança e seus níveis em produtos novos podem ser limitados pela prévia experiência de segurança em humanos. Devido à influência negativa dos produtos de degradação oxidativa/hidrolítica na potência e pureza do produto medicamento, é vantajoso limitar suas quantidades na composição do produto de medicamento final.

A patente US 6.605.613 B2 trata da estabilização dos macrolídeos usando vários antioxidantes. O foco primordial da patente é estabilizar o medicamento durante sua preparação e isolamento final.

Devido à variedade de reações químicas de degradação que ocorrem durante a oxidação e hidrólise dos derivados rapamicina, assim como a capacidade de a rapamicina e compostos relacionados formar vários isômeros, o isolamento e a quantificação dos produtos/impurezas da degradação oxidativa/hidrolítica como substâncias individuais é difícil de se executar. Por esta razão, é freqüentemente necessário quantificar os produtos de degradação oxidativa/hidrolítica como um grupo, em vez de como compostos únicos, individuais.

É necessário que existam métodos alternativos na tecnologia para preparar as composições de rapamicina que tenham menos impurezas de degradação.

## SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Em um aspecto, a presente invenção fornece um método para preparar uma composição de rapamicina tendo maior potência.

Em um outro aspecto, a presente invenção fornece um método para preparar uma composição de rapamicina tendo maior potência pela formulação de um composto de rapamicina tendo não mais que 1,5% de impurezas oxidativas e hidrolíticas de rapamicina com um antioxidante e

excipiente opcionais.

Outros aspectos e vantagens da invenção estarão prontamente aparentes na seguinte descrição detalhada da invenção.

#### DESCRIÇÃO RESUMIDA DOS DESENHOS

5 A figura 1 é um cromatograma LC/UV de uma preparação amostra de temsirolimus exemplar (CCI-779) que é corrigida para solvente.

A figura 2 é um cromatograma LC/MS de uma preparação amostra de temsirolimus exemplar (CCI-779). Mais particularmente, este cromatograma HPLC/MS para produtos de degradação oxidativa / hidrolítica tem uma faixa de tempo em coluna (TIC): m/z 1044,7 à 1076,7.

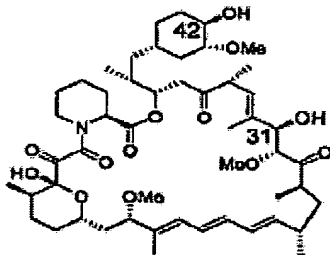
A figura 3 é um gráfico total de produtos de degradação não oxidativos e produtos de degradação oxidativos/hidrolíticos em função do tempo para um produto medicamento parenteral de temsirolimus (CCI-779) preparado com substância medicamentosa que continha 0,5, 1, ou 2% de produtos de degradação iniciais oxidativos/hidrolíticos. Nesta figura, “OD” refere-se à porcentagem (%) de produtos de degradação oxidativos/hidrolíticos inicialmente na substância medicamentosa.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção fornece métodos para preparar as composições de rapamicina tendo uma maior estabilidade. O termo “maior estabilidade”, da forma aqui usada, refere-se a uma composição de rapamicina em que a concentração do composto de rapamicina contido nesta diminui a uma extensão muito inferior com o tempo e tem poucos ou baixos níveis de produtos de degradação, quando comparados às composições de rapamicina na tecnologia. De forma desejável, as composições de rapamicina da presente invenção mostram uma degradação mínima após o armazenamento à 25°C ou 40°C comparada às composições em que as impurezas oxidativas/hidrolíticas no material de partida não são controladas.

Da forma aqui usada, o termo composto de rapamicina define

uma classe de compostos imunossupressores que contém o núcleo de rapamicina básico da forma apresentada a seguir.



Os compostos de rapamicina desta invenção incluem compostos que são química ou biologicamente modificados como derivados do núcleo de rapamicina, retendo ao mesmo tempo ainda as propriedades imunossupressoras. Conseqüentemente, o termo composto de rapamicina inclui rapamicina e ésteres, éteres, carbamatos, oximas, hidrazonas, e hidroxilaminas de rapamicina, assim como rapamicinas em que os grupos funcionais no núcleo de rapamicina foram modificados, por exemplo por meio de redução ou oxidação.

O termo composto de rapamicina também inclui 42- e/ou 31-ésteres e éteres de rapamicina da forma descrita nas seguintes patentes, que estão por meio desta incorporados pela referência: ésteres de alquila (Patente US 4.316.885); ésteres de aminoalquila Patente MS 4.650.803); ésteres fluorinados (Patente US 5.100.883); ésteres de amida (Patente US 5.118.677); ésteres de carbamato (Patente US No. 5.118.678); ésteres de silila (Patente US 5.120.842); aminodiósteres (Patente US 5.162.333); sulfonato e ésteres de sulfato (Patente US 5.177.203); ésteres (Patente US 5.221.670); alcoxiésteres (Patente US 5.233.036); éteres de o-arila, -alquila, -alquenila, e -alquila (Patente US 5.258.389); ésteres de carbonato (Patente US 5.260.300); carbamatos de arilcarbonila e alcooxicarbonila (Patente US 5.262.423); carbamatos (Patente US 5.302.584); hidróxiésteres (Patente US 5.362.718); ésteres impedidos (Patente US 5.385.908); ésteres heterocíclicos (Patente US 5.385.909); ésteres gem-dissubstituídos (Patente US 5.385.910); ésteres aminoalcanóicos (Patente US 5.389.639); ésteres de fosforilcarbarnato

(Patente US 5.391.730); ésteres carbamato (Patente US 5.411.967); ésteres de carbamato (Patente US 5.434.260); ésteres amidino carbamato (Patente US 5.463.048); ésteres de carbamato (Patente US 5.480.988); ésteres de carbamato (Patente US 5.480.989); ésteres de carbamato (Patente US 5.489.680); ésteres N-óxido impedidos (Patente US 5.491.231); ésteres de biotina (Patente US 5.504.091); éteres o-alkila (Patente US 5.665.772); e ésteres de sirolimus PEG (Patente US 5.780.462). A preparação destes ésteres e éteres está descrita nas patentes listadas anteriormente.

Adicionalmente incluídos na definição do termo composto de rapamicina estão os 27-ésteres e éteres de rapamicina, que são discutidos na patente US 5.256.790. Também descritos estão rapamicinas de cetona C-27 em que são reduzidas ao álcool correspondente, que é, por sua vez, convertido em um éster ou éter correspondentes. A preparação destes ésteres e éteres é discutida nas patentes fornecidas anteriormente. Também incluídos estão oximas, hidrazonas, e hidroxilaminas de rapamicina da forma discutida nas patentes US 5.373.014; 5.378.836; 5.023.264; e 5.563.145. A preparação destas oximas, hidrazonas, e hidroxilaminas é tratada nas patentes listadas anteriormente. A preparação do 42-oxirapamicina é discutida na patente US 5.023.263.

O termo composto de rapamicina também refere-se a qualquer combinação das diferentes rapamicinas ou compostos químicos que contêm rapamicina ou qualquer derivado destes.

Exemplos específicos de compostos de rapamicina que podem ser usados na invenção incluem, sem limitações, rapamicina, CCI-779, nor-rapamicina, desoxirapamicina, desmetilrapamicina, desmetoxirapamicina, ou as rapamicinas descritas na publicação de patente US 2006-0135549 (reivindicando prioridade do pedido de patente provisório US 60/637.666) e publicação patente US 2006-013550 A1, (reivindicando prioridade do pedido de patente provisório US 60/638.004), que estão dessa forma incorporados

pela referência, ou sais, pró-drogas, ou metabólitos farmacologicamente aceitáveis destes, entre outros.

O termo “desmetilrapamicina” refere-se à classe de compostos de rapamicina em que faltam um ou mais grupos metila. Exemplos de desmetilrapamicinas que podem ser usados de acordo com a presente invenção incluem 3- desmetilrapamicina (Patente US 6.358.969), 7-O-desmetilrapamicina (Patente US 6.399.626), 17-desmetilrapamicina (Patente US 6.670.168), e 32-O-desmetilrapamicina, entre outros.

O termo “desmetoxisrapamicina” refere-se à classe de compostos de rapamicina em que faltam um ou mais grupos metóxi e inclui, sem limitações, 32- desmetoxisrapamicina.

As composições de rapamicina da invenção incluem o composto de rapamicina em uma quantidade suficiente para tratar as condições e doenças identificadas a seguir. Especificamente, o composto de rapamicina está presente nas composições de rapamicina a cerca de 0,1 a 30% em peso, 0,5 a 25% em peso, 1 a 20% em peso, 5 a 15% em peso, ou 7 a 12% em peso (p/p). De forma desejável, o composto de rapamicina está presente em uma quantidade de 2 a cerca de 500 mg, 5 mg à 250 mg, 10 mg à 100 mg, 15 mg a 50 mg, ou a cerca de 20 mg a 25 mg.

O composto de rapamicina da invenção pode estar em uma forma micronizada ou não-micronizada e também pode incluir formas tautoméricas do composto de rapamicina. A presente invenção também inclui derivados de rapamicina, incluindo, mas sem limitações, ésteres, carbamatos, sulfatos, éteres, oximas, carbonatos, e similares.

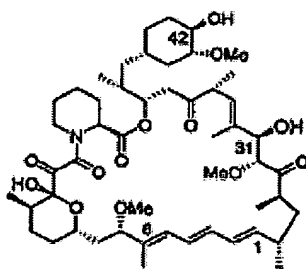
O composto de rapamicina também pode englobar “metabólitos” que são produtos únicos formados pelo processamento da rapamicina pelas células ou paciente. De forma desejável, os metabólitos são formados *in vivo*.

É também desejável que o composto de rapamicina nas

composições da invenção degrade menos que o composto de rapamicina nas composições na tecnologia. Certamente, é mais desejável que a concentração do composto de rapamicina nas composições da presente invenção seja mantida. Entretanto, deseja-se que a concentração do composto de rapamicina nas composições da invenção degrade menos que cerca de 2% após armazenamento por 3-5 meses a 25°C ou 1 mês a 40°C, mais desejável menos que cerca de 1%.

Os inventores descobriram que as composições de rapamicina mais potentes são obtidas quando o composto de rapamicina utilizado nesta continha menos que 1,5% (por exemplo, 0 ou 0,01, 0,01 a 1,5%) de impurezas oxidativas e hidrolíticas no material de partida. Na verdade, utilizando o composto de rapamicina contendo de 0,5 a 1% ou menos de impurezas oxidativas e hidrolíticas, a degradação da rapamicina foi significativamente reduzida ou eliminada. De forma mais desejável, o composto de rapamicina contém menos que cerca de 1%, menos que cerca de 0,5%, menos que cerca de 0,4%, menos que cerca de 0,3%, menos que cerca de 0,2%, ou cerca de 0,1% de impurezas oxidativas. De forma mais desejável, a rapamicina contém menos que cerca de 0,5% de impurezas oxidativas.

O termo “impurezas oxidativas e hidrolíticas de rapamicina”, ou variações deste da forma aqui usada, refere-se a compostos que se formam em composições de rapamicina. As impurezas podem incluir um grupo de compostos de adição de oxigênio envolvendo a região C<sub>1-6</sub> da rapamicina ou seus análogos identificados a seguir. As impurezas podem, portanto, incluir aldeídos, epóxidos, hidróxidos, e combinações destas rapamicinas ou derivados rapamicina. As impurezas também podem incluir fórmulas com anéis abertos de rapamicina ou análogos de rapamicina que contenham as modificações da adição do oxigênio descritas anteriormente para a região C<sub>1-6</sub>.



A presença das impurezas oxidativas e hidrolíticas é tipicamente medida usando-se cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC) com detecção de ultravioleta (UV) ou por espectrometria de massa (MS). Especificamente, as impurezas oxidativas e de degradação podem ser quantificadas usando ou HPLC/UV ou HPLC/MS. Mais especificamente, as impurezas oxidativas e hidrolíticas podem ser quantificadas como uma mistura de materiais co-eluentes sobre uma faixa especificada de tempos de retenção (HPLC/UV). Por exemplo, em uma modalidade, o tempo de retenção do pico do isômero B CCI-779 deveria estar entre 18 e 24 minutos usando uma coluna cromatográfica adequada (por exemplo, uma coluna de fase reversa). Alternativamente, a quantificação analisando a extensão de um oxigênio, dois oxigênios, 3 oxigênios, um oxigênio mais água, e incorporação da água, baseada no m/z do produto de adição, é empregada.

O método da invenção, dessa forma, inclui preparar uma composição de rapamicina selecionando um composto de rapamicina da forma notada anteriormente para o uso nesta. Desejavelmente, o composto de rapamicina tem menos que 1,5% de impurezas de rapamicina oxidativas e hidrolíticas. Após a seleção do composto de rapamicina desejado, este é formulado com um ou mais de um antioxidante.

Antioxidantes que podem ser usados nas composições de rapamicina da presente invenção incluem, mas sem limitações, ácido cítrico, alfa-tocoferol, BHA, BHT (2,6-di-terc-butil-4-metilfenol), monotioglicerol, Vitamina C, e propilgalato. Em uma modalidade, a Vitamina C é o ácido ascórbico. Entretanto, versados na tecnologia podem substituir um sal farmaceuticamente aceitável deste pelo ácido ascórbico. De forma desejável,

o antioxidante é d,l- $\alpha$ -tocoferol. Em uma modalidade, o antioxidante pode ser usado em concentrações variando de 0,0005% em peso a 3% em peso, e desejavelmente de 0,001% em peso a 3% em peso.

As composições de rapamicina da invenção também podem conter excipientes adequados incluindo, sem limitações, polímeros solúveis em água, agentes modificadores de pH, agentes quelantes, agentes tensoativos, materiais de carga, ligantes, desintegrantes, e similares. Qualquer composição de rapamicina dada usada pela invenção pode conter ingredientes múltiplos de cada classe de componente. Por exemplo, algumas composições podem conter um ou mais antioxidantes.

Os agentes modificadores de pH incluem, mas sem limitações, ácido cítrico, citrato de sódio, ácido acético, ácido láctico, HCl diluído, e outros ácidos brandos ou bases capazes de tamponar a solução contendo o composto de rapamicina para um pH em uma variação de cerca de 4 a cerca de 6.

Os agentes quelantes, e outros materiais capazes de se ligar a íons metálicos, podem ser incluídos nas composições de rapamicina da invenção. De forma desejável, o agente quelante aumenta a estabilidade do composto de rapamicina. Em certas modalidades, o componente antioxidante da formulação da invenção pode apresentar atividade quelante. Exemplos de agentes quelantes incluem, sem limitações, ácido cítrico e ácido ascórbico (que podem funcionar tanto como antioxidante clássico quanto como agente quelante nas formulações presentes). Outros agentes quelantes incluem tais materiais quando são capazes de se ligar a íons metálicos em solução, tal como ácido etilenodiaminotetracético (EDTA), seus sais, ou aminoácidos, tal como glicina, que são capazes de aumentar a estabilidade do composto de rapamicina. Tipicamente, os agentes quelantes são usados na extremidade inferior da faixa de concentrações para o componente antioxidante aqui fornecido. Em um exemplo, o ácido cítrico é utilizado em uma concentração

menor que 0,01% p/v. Adicionalmente, tais agentes quelantes podem ser usados em combinação com outros antioxidantes como parte do componente antioxidante da invenção. Por exemplo, uma formulação aceitável pode conter tanto ácido cítrico quanto d,l- $\alpha$ -tocoferol. Concentrações ideais para o antioxidante(s) selecionado podem ser prontamente determinadas por um versado na tecnologia, com base nas informações aqui fornecidas.

Os agentes tensoativos podem incluir polissorbato 80, ésteres ácidos gordurosos de polioxietileno, lauril sulfato de sódio, dodecil sulfato de sódio, sais de ácidos biliares (taurocolato, glicocolato, colato, desoxicolato, etc.) que podem ser combinados com lecitina, vitamina E TPGS, e/ou poloxâmeros. O agente tensoativo pode estar presente nas composições de rapamicina a cerca de 0,5 a 10% em peso, 1 a 8% em peso, ou 3 a 5% em peso (p/p), ou pode estar presente em quantidades da extremidade inferior ou superior destas faixas até cerca de 50% em peso.

Aglutinantes, materiais de carga, e desintegrantes podem incluir sacarose, lactose, celulose microcristalina, croscarmelose de sódio, estearato de magnésio, goma acácia, colesterol, tragacanto, ácido esteárico, gelatina, caseína, lecitina (fosfatídeos), carboximetilcelulose de cálcio, carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose, hidroximetilcelulose, hidroxipropilcelulose, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, celulose não-cristalina, álcool cetoestearílico, álcool cetílico, cetila, cera de ésteres, dextratos, dextrina, lactose, dextrose, monoleato de glicerila, monoestearato de glicerila, palmitoestearato de glicerila, alquil éteres de polioxietileno, glicóis polietileno, derivados de óleo de rícino polioxietileno, estearatos polioxietileno, e álcool polivinílico.

Polímeros tipicamente solúveis em água incluem, sem limitações, polivinilpirrolidona (PVP), hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), polietilenoglicol (PEG), e ciclodextrina ou misturas destes. Desejavelmente, o polímero solúvel em água é o PVP e tem um peso molecular entre 2,5 e 60

quilodaltons.

As composições de rapamicina aqui descritas podem ser formuladas em qualquer forma adequada para a via de distribuição desejada usando uma quantidade farmacologicamente efetiva do composto de rapamicina. Por exemplo, as composições da invenção podem ser distribuídas por vias, tais como oral, dérmica, transdérmica, intrabronquial, intranasal, intravenosa, intramuscular, subcutânea, parenteral, intraperitoneal, vaginal, retal, sublingual, intracraniana, epidural, intratraqueal, ou por liberação sustentada.

Formulações orais adequadas para as composições de rapamicina podem ser preparadas da forma descrita para CCI-779, da forma descrita na publicação de patente internacional WO 15 2004/026280 e pedido de publicação de patente US 2004-0077677 A1, que estão por meio desta incorporados pela referência. Em uma modalidade, a composição contém de 0,1 a 30% em peso, 0,5 a 25% em peso, 1 a 20% em peso, 5 a 15% em peso, ou 7 a 12% em peso (p/p) de um composto de rapamicina e 0,001% em peso a 1% em peso, 0,01% em peso a 1% em peso, ou 0,1% em peso a 0,5% em peso (p/p) de um antioxidante. As composições podem opcionalmente conter de 0,5 a 50% em peso, 1 a 40% em peso, 5 a 35% em peso, 10 a 25% em peso, ou 15 a 20% em peso (p/p) de um polímero solúvel em água e 0,5 a 10% em peso, 1 a 8% em peso, ou 3 a 5% em peso (p/p) de um agente tensoativo. Entretanto, outras modalidades podem conter mais, ou menos, destes componentes.

Formulações orais podem incluir qualquer forma oral convencionalmente usada, incluindo comprimidos, cápsulas, formas bucais, pastilhas, comprimidos e suspensões ou soluções líquidas orais. Cápsulas podem conter misturas do composto de rapamicina com materiais de carga inertes e/ou diluentes, tais como amidos farmacologicamente aceitáveis (por exemplo, amido de milho, batata ou de tapioca), açúcares, agentes adoçantes

artificiais, celuloses em pó, tais como celuloses cristalina e microcristalina, farinhas, gelatinas, gomas, etc. Formulações de comprimidos úteis podem ser feitas pela compressão convencional, métodos de granulação úmida ou granulação seca e utilizar diluentes farmacologicamente aceitáveis, agentes aglutinantes, lubrificantes, desintegrantes, agentes modificadores de tensão superficial (incluindo agentes tensoativos), agentes de suspensão ou estabilizadores, incluindo, sem limitações, estearato de magnésio, ácido esteárico, talco, lauril sulfato de sódio, celulose microcristalina, carboximetilcelulose cálcio, polivinilpirrolidona, gelatina, ácido algínico, goma de acácia, goma xantana, citrato de sódio, silicatos complexados, carbonato de cálcio, glicina, dextrina, sacarose, sorbitol, fosfato de dicálcio, sulfato de cálcio, lactose, caulim, manitol, cloreto de sódio, talco, amidos secos e açúcar em pó. Agentes modificadores de tensão superficial podem incluir agentes modificadores de tensão superficial não-iônicos e aniônicos.

Exemplos representativos de agentes modificadores de tensão superficial incluem, sem limitações, poloxâmero 188, cloreto de benzalcônio, estearato de cálcio, álcool cetosteárico, cera emulsificadora cetomacrogol, ésteres de sorbitano, dióxido de silicone coloidal, fosfatos, dodecilsulfato de sódio, silicato de alumínio e magnésio, e trietanolamina. Formulações orais aqui podem utilizar formulações de liberação de atraso ou em tempo padrões para alterar a absorção da rapamicina. A formulação oral também pode incluir água ou um suco de fruta, contendo solubilizantes ou emulsificantes apropriados da forma necessária.

Em alguns casos, pode ser desejável administrar a composição de rapamicina diretamente pelas vias aéreas na forma de um aerossol.

As composições de rapamicina também podem ser administradas parenteral ou intraperitonealmente. Soluções ou suspensões do composto de rapamicina na forma de uma base livre ou um sal farmacologicamente aceitável podem ser preparadas em água adequadamente

misturada com um agente tensoativo, tal como hidroxipropilcelulose. Dispersões também podem ser preparadas em glicerol, polietileno glicóis líquidos e misturas destes em óleos. Sob condições normais de uso e armazenamento, as preparações contêm um conservante para prevenir o  
5 crescimento de microrganismos.

As formas farmacêuticas adequadas para uso injetável incluem soluções aquosas estéreis ou dispersões e pós estéreis para a preparação extemporânea de dispersões ou soluções injetáveis estéreis. Em todos os casos, a fórmula deve ser estéril e deve ser fluida até o ponto em que  
10 apresente fácil aplicação em seringas. Esta deve ser estável sob condições de produção e armazenamento e deve ser conservada contra a ação contaminante de microrganismos, tais como bactérias e fungos. O veículo pode ser um solvente ou um meio de dispersão contendo, por exemplo, água, etanol, poliol (por exemplo, glicerol, propilenoglicol e propilenoglicol líquido), misturas  
15 adequadas destes, e óleos vegetais.

Formulações injetáveis particularmente adequadas contendo o composto de rapamicina podem ser preparadas em uma maneira similar à descrita na publicação de patente internacional WO 2004/011000 e pedido de publicação de patente US 2004-0167152 A1, que estão por meio desta  
20 incorporados pela referência. Nesta modalidade, a formulação injetável usada na invenção fornece uma composição de rapamicina concentrada em co-solvente contendo um solvente parenteralmente aceitável e um antioxidante da forma descrita anteriormente e uma formulação parenteral contendo um composto de rapamicina, um co-solvente parenteralmente aceitável, um  
25 antioxidante, um solvente diluente, e um agente tensoativo. Por exemplo, um solvente parenteralmente aceitável pode incluir um solvente não alcoólico, um solvente alcoólico, ou misturas destes. Exemplos de solventes não alcoólicos adequados incluem, sem limitações, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, ou misturas destes. Exemplos de solvente alcoólico incluem, sem limitações, um

ou mais álcoois como o componente solvente alcoólico da formulação. Exemplos de solventes úteis nas formulações da invenção incluem, sem limitações, etanol, propilenoglicol, polietilenoglicol 300, polietilenoglicol 400, polietilenoglicol 600, polietilenoglicol 1000, ou misturas destes.

5 Adicionalmente, o etanol e o propilenoglicol podem ser combinados para produzir um produto menos inflamável. Os últimos dois co-solventes são particularmente desejáveis porque a degradação por meio de oxidação e segmentação da lactona ocorre em uma menor extensão para os co-solventes. Maiores quantidades de etanol na mistura geralmente resultam em uma  
10 estabilidade química melhor. Uma concentração de 30 a 100% v/v de etanol na mistura é desejável.

A estabilidade do composto de rapamicina no co-solvente alcoólico parenteralmente aceitável pode ser aumentada pela adição de um antioxidante à formulação. Geralmente, a formulação parenteral usada na  
15 invenção conterá um componente(s) antioxidante em uma concentração de 0,001% a 3% p/v ou 0,01% a 0,1% p/v, de um co-solvente concentrado, embora concentrações menores ou maiores possam ser desejadas. Dos antioxidantes, o d,l- $\alpha$ -tocoferol é particularmente desejável e é usado em uma concentração de 0,01 a 0,1% p/v com uma concentração de 0,075% p/v do  
20 concentrado co-solvente sendo acima de tudo desejável.

Espera-se que os sistemas de dosagem variem de acordo com a via de administração. Por exemplo, as dosagens para administração oral são com frequência mais que cinco a dez vezes maiores que dosagens para a administração intravenosa (i.v.). Em uma modalidade, uma dosagem do  
25 composto de rapamicina pode ser cerca de 2 a 500 mg/dia, 5 mg/dia a 75 mg/dia, 10 mg/dia a 50 mg/dia, 15 mg/dia a 35 mg/dia, ou cerca de 20 mg/dia a 25 mg/dia para um adulto. Entretanto, esta dosagem pode ser ajustada para cima ou para baixo por um versado na tecnologia, dependendo da indicação que está sendo tratada, do tamanho do paciente e de outros fatores que são

conhecidos pelos versados na tecnologia.

Em certas modalidades das formulações parenterais usadas na invenção, a precipitação do composto de rapamicina em diluição com soluções de infusão aquosas ou sangue é prevenida por meio do uso de um agente tensoativo contido na solução diluente. O mais importante componente do diluente é um agente tensoativo parenteralmente aceitável. Um agente tensoativo particularmente desejável é o polissorbato 20 ou polissorbato 80. Entretanto, um versado na tecnologia pode prontamente selecionar outros agentes tensoativos adequados entre os sais ácidos biliares (taurocolato, glicocolato, colato, desoxicolato, etc.) que são opcionalmente combinados com lecitina. Alternativamente, óleos vegetais etoxilados, tal como um óleo de rícino peguilado (por exemplo, tal como óleo de rícino PEG-35 que é vendido, por exemplo, com o nome comercial Cremophor EL, BASF), vitamina E succinato propilenoglicol tocoferol (Vitamina E TGPS), e copolímeros blocos polioxietileno-polioxipropileno podem ser usados no diluente como um agente tensoativo, tanto quanto outros membros da família polissorbato, tais como polissorbato 20 ou 60. Outros componentes do diluente podem incluir água, etanol, polietilenoglicol 300, polietileno 400, polietileno 600, polietileno 1000, ou combinações contendo um ou mais polietilenoglicóis, propilenoglicol e outros co-solventes parenteralmente aceitáveis ou agentes para ajustar a osmolaridade da solução, tais como cloreto de sódio, lactose, manitol ou outros açúcares parenteralmente aceitáveis, polióis e eletrólitos. Espera-se que o agente tensoativo inclua pelo menos 5% p/v, pelo menos 10% p/v, ou pelo menos 5% p/v da solução diluente. Desejavelmente, o agente tensoativo incluirá de 2 a 100% p/v, 5 a 80% p/v, 10 a 75% p/v, ou 15 a 60% p/v da solução diluente.

Uma formulação parenteral usada na invenção pode ser preparada na forma de uma única solução ou, desejavelmente, pode ser preparada na forma de um co-solvente concentrado contendo o composto de

rapamicina, um solvente alcoólico, e um antioxidante, que é subseqüentemente combinado com um diluente que contém um solvente diluente e um agente tensoativo adequado. Antes do uso, o co-solvente concentrado é misturado com um diluente compreendendo um solvente diluente, e um agente tensoativo. Quando o composto de rapamicina é preparado na forma de um co-solvente concentrado de acordo com esta invenção, o concentrado pode conter concentrações do composto de rapamicina de 0,05 mg/ml, de 2,5 mg/ml, de 5 mg/ml, de 10 mg/ml ou de 25 mg/ml até a aproximadamente 50 mg/ml. O concentrado pode ser misturado com o diluente para aproximadamente 1 parte de concentrado para 1 parte de diluente, para formar formulações parenterais tendo concentrações do composto de rapamicina de 1 mg/ml, de 5 mg/ml, de 10 mg/ml, de 20 mg/ml, superiores a aproximadamente 25 mg/ml. Por exemplo, a concentração do composto de rapamicina na formulação parenteral pode ser de cerca de 2,5 a 10 mg/ml. Esta invenção também compreende o uso de formulações tendo menores concentrações do composto de rapamicina no co-solvente concentrado, e formulações em que uma parte do concentrado é misturada com partes maiores que 1 parte do diluente, por exemplo, concentrado:diluente em uma proporção de cerca de 1:1,5, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5 ou 1:9 v/v e então, para as formulações do composto de rapamicina parenterais tendo uma concentração do composto de rapamicina abaixo dos menores níveis inferiores de detecção. Tipicamente, o antioxidante pode incluir de cerca de 0,0005 a 0,5% p/v da formulação. O agente tensoativo pode, por exemplo, incluir de cerca de 0,5% a cerca de 10% p/v da formulação. O solvente alcoólico pode, por exemplo, incluir de cerca de 10% a cerca de 90% p/v da formulação.

As formulações parenterais usadas nesta invenção podem ser usadas para produzir uma forma de dosagem que é adequada para administração ou por injeção direta ou pela adição a fluidos de infusão

estéreis para infusão intravenosa.

Administrações transdérmicas incluem todas as administrações sobre a superfície do corpo e os revestimentos internos das passagens corporais incluindo tecidos epiteliais e mucosas. Tais administrações podem ser realizadas usando os compostos presentes, ou sais farmacologicamente aceitáveis destes, em loções, cremes, espumas, adesivos, suspensões, soluções, e supositórios (retal e vaginal). Administração transdérmica pode ser realizada por meio do uso de um adesivo transdérmico contendo o composto ativo e um veículo que é inerte ao composto ativo, é atóxico à pele, e permite a distribuição do agente para absorção sistêmica na corrente sangüínea através da pele. O veículo pode ter inúmeras formas, tais como cremes e pomadas, pastas, géis, e dispositivos oclusivos. Os cremes e pomadas podem ser líquidos viscosos ou emulsões semi-sólidas ou do tipo óleo em água ou água em óleo. As pastas comprimidas com pós absorventes dispersos em vaselina ou vaselina hidrofílica contendo o ingrediente ativo também podem ser adequadas. Uma variedade de dispositivos oclusivos pode ser usada para distribuir o ingrediente ativo dentro da corrente sangüínea, tal como uma membrana semipermeável cobrindo um reservatório contendo o ingrediente ativo com ou sem um veículo, ou uma matriz contendo o ingrediente ativo. Outros dispositivos oclusivos são conhecidos na literatura.

Formulações de supositórios podem ser feitas de materiais tradicionais, incluindo manteiga de cacau, com ou sem a adição de ceras para alterar o ponto de fusão dos supositórios, e glicerina. Bases de supositórios solúveis em água, tais como polietilenoglicóis de vários pesos moleculares, podem também ser usadas.

O composto de rapamicina da invenção pode ser formulado para qualquer via de distribuição e veículo adequados e reunido na forma de um estojo de partes.

Deste modo, as composições de rapamicina da invenção

podem ser úteis como um agente antineoplásticos, e portanto, no tratamento de tumores sólidos, incluindo sarcomas e carcinomas; e mais particularmente contra astrocitomas, câncer de próstata, câncer de mama, câncer de cólon, câncer de células pequenas do pulmão, e câncer ovariano; e leucemia/linfoma das células T em adultos. As composições contendo o composto de rapamicina são também usadas no tratamento ou inibição de rejeição de enxertos tais, como rim, coração, fígado, pulmão, medula óssea, pâncreas (células da ilhota), córnea, intestino delgado, e aloenxertos de pele, e xenoenxerto da válvula do coração; no tratamento ou inibição do enxerto versus doença no paciente; no tratamento ou inibição de doenças autoimunes tais como lupus, artrite reumatóide, diabetes melito, miastenia gravis, e esclerose múltipla; e doenças de inflamação tais como psoríase, dermatite, eczema, seborréia, doença inflamatória do intestino, inflamação pulmonar (incluindo asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, enfisema, síndrome do sofrimento respiratório agudo, bronquite, e similares) e uveíte ocular; leucemia/linfoma em células T adultas; infecções fúngicas; doenças vasculares hiperproliferativas tal como restenose; aterosclerose vascular de transplante; e doença cardiovascular, doença vascular cerebral, e doença vascular periférica, tais como doença da artéria coronária, doença cerebrovascular, arteriosclerose, aterosclerose, arteriosclerose não ateromatosa, ou dano da parede vascular de eventos celulares comandados por dano mediado pelo sistema imune, e inibindo a demência de acidente vascular ou de múltiplos infartos.

Os seguintes exemplos são somente ilustrativos e não se destinam a limitar a presente invenção.

### EXEMPLOS

#### Exemplo 1: Procedimentos gerais para avaliação das impurezas oxidativas presentes nas amostras CCI-779

As impurezas oxidativas e hidrolíticas em uma amostra CCI-

779 podem ser quantificadas como uma mistura dos materiais co-eluentes sobre uma faixa especificada de tempos de retenção. O método usado é um procedimento de HPLC/UV gradiente de fase reversa. As condições cromatográficas estão descritas a seguir.

5 **Tabela 1: Condições Cromatográficas (HPLV/UV) para a Determinação dos Produtos de Degradação Oxidativa/Hidrólise**

Parâmetro do método	Requisitos												
Especificação da coluna	Ultracarb™ ODS(30), 150 x 4,6 mm, tamanho das partículas 5µm												
Fase móvel	Fase móvel A 50% acetonitrila: 50% água Fase móvel B: 80% acetonitrila: 20% água												
Gradiente	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Tempo</th> <th>% de fase móvel B</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>40</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>60</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>60,1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>75</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	Tempo	% de fase móvel B	0	0	40	100	60	100	60,1	0	75	0
Tempo	% de fase móvel B												
0	0												
40	100												
60	100												
60,1	0												
75	0												
Temperatura da coluna	45°C												
Vazão	1,5 ml/minuto												
Detecção	UV, 225 nm												
Volume de injeção	50 µL												
Solvente da amostra	300 ml água: 700 ml acetonitrila: 0,5 ml ácido acético												
Preparação da amostra	2,0 ml de amostra são transferidos para um frasco volumétrico de 25 ml e diluída para um volume com o solvente amostra												
Calibração	A quantidade de produtos de degradação da oxidação/hidrólise é determinada pela comparação das áreas de pico apropriadas na preparação da amostra cromatográfica pela área total do CCI-779 e seus compostos relacionados. A área entre RRTa 0,13 à 0,81 é uma medida dos produtos da degradação da oxidação/hidrólise. O limite relatado foi de 0,05% a. RRT= Tempo de retenção relativo. Tempo de retenção do isômero B usado como ponto de referência												
Preparações de adequabilidade do sistema	20 µg/ml de padrão de referência Temsirolimus no solvente da amostra (solução A) 1 µg/ml do padrão de referência Temsirolimus no solvente da amostra. (solução B) 2 mg/ml de um lote controle de Temsirolimus no solvente da amostra.												
Adequabilidade do sistema													
Branco do solvente da amostra	Nenhum pico de interferência entre 4-19 minutos												
Sinal de ruídos (Solução B)	S/N >10												
Tempo de Retenção CCI-779	18 a 24 minutos												

Isômero B (Solução A)	$\geq 2.000$
Pratos teóricos CCI-779 Isômero B (Solução A)	$\leq 2,0$
Fator cauda CCI-779 Isômero B (Solução A)	$\leq 10\%$
%CV (amostras de controle do substrato branco)	$\geq 100$
%RSD (6 injeções padrão):	$\leq 6,0\%$

**Tabela 2**

Com referência à tabela 1 anterior, a seguinte tabela fornece detalhes adicionais relacionados aos gradientes usados com a fase móvel A (MP-A) e a fase móvel B (MP-B). Durante a “mudança linear”, o gradiente muda para uma velocidade uniforme. Durante a “retenção isocrática”, a fase solvente fica constante. Durante a “mudança de etapa” é introduzida uma mudança gradual no solvente.

Tempo (min)	% MP-A	% MP-B	Comentários
0	100	0	Condições iniciais
40	0	100	Mudança Linear
60	0	100	Retenção Isocrática
60,1	100	0	Mudança de etapa
75	100	0	Equilibrar para próxima injeção

Como uma alternativa para o HPLC/UV, o CCI-779 na amostra foi quantificado analisando a extensão de um oxigênio, dois oxigênios, 3 oxigênios, um oxigênio mais água, e incorporação da água, com base no m/z do produto de adição.

**Tabela 3**

Condições de espectrométricas de massa Cromatográfica (HPLC/MS) para a determinação dos produtos de degradação oxidativa/hidrolítica

Parâmetros do Método	Requisitos
Especificação da Coluna	C18, 3 $\mu\text{m}$ ou 5 $\mu\text{m}$ , 150 x 2,0 mm mantida à 45°C
Fase Móvel	<p><u>Fase Móvel A</u>: Misturar 95 volumes de água com 5 volumes de acetonitrila e 0,1 de volume de ácido fórmico.</p> <p><u>Fase Móvel B</u>: Misturar 5 volumes de água com 95 volumes de acetonitrila e 0,1 de volume de ácido fórmico.</p>

	Gradiente:	Tempo(min)	%B
Gradiente	0	30	
	6	30	
	46	76	
	47	100	
	57	100	
	Reequilibrar nas condições iniciais por 13 minutos		
Velocidade de Fluxo	0,2 ml/min		
Deteção	Espectrometria de Massa		
Modo de Ionização	Eletrodispersão Negativa		
Monitoramento de íon único	1014,7z, 1044,7 m/z, 1046,71046m/z, 1060,7m/z, 1062,7 m/z e 1076,7m/z		
Solvente da amostra	Acetonitrila (API) 30:70:0,5 (água:acetonitrila:ácido acético V:V:V) para produto medicamento		
Padrão	60 µg/ml, 50 µg/ml, 40 µg/ml, 30 tg/ml, 10 ug/ml, 4 pg/ml e 1 µg/ml de Temrapamicina de 1R,2R-di-hidroxi-la		
Calibração	Calcular a reta de regressão quadrática relacionada às áreas de pico (y) do pico Temsirolimus de 1R,2R-di-hidroxi-la em cromatogramas de preparação padrão para a concentração do valor correspondente de padrão de referência (x). Conectar o ponto padrão inferior ao original.		
Preparação Controle	Preparação Temsirolimus na concentração de cerca de 2 mg/ml.		
Adequabilidade do sistema			
Ajuste de checagem	deve passar para a faixa de m/z 800-1.100		
Tempo de retenção 1R, 2R, di-hidroxi-la temsirolimus (30 µg/ml padrão)	10.000		
Fator de cauda 1R, 2R, di-hidroxi-la temsirolimus (30 µg/ml padrão)	≤ 2,0		
Sinal para ruído (1 µg/ml padrão)	≥ 10		
R <sup>2</sup> para a regressão quadrática	≥ 0,990		

### Exemplo 2 - Níveis variados de impurezas

Neste exemplo, três composições de rapamicina, cada uma das quais contém 2,5% de CCI 779, 0,075% de d,l-alfa-tocoferol, 0,0025% de ácido cítrico anidro, 39,5% de álcool desidratado, e q.s. de propilenoglicol, com níveis variáveis de impurezas oxidativas, foram monitoradas por um período de cerca de 3 a 5 meses para determinar suas estabilidades em várias temperaturas e umidades. Os lotes continham cerca de 0,5%, cerca de 1% e cerca de 2% de impurezas oxidativas/hidrolíticas, respectivamente.

Alíquotas da fórmula foram subdivididas em frascos de vidro, tampadas, seladas e armazenadas a 5°C, 25°C/60% de umidade relativa (RH),

ou 40°C/75% de RH. Amostras foram monitoradas por (i) aparência e descrição, (ii) umidade, (iii) concentração, compostos relacionados totais (não oxidativos), (iv) impurezas oxidativas/hidrolíticas, e (v) conteúdo de  $\alpha$ -tocoferol. Os dados ilustram que para as amostras contendo inicialmente cerca de 0,5% de impurezas houve um pequeno aumento na degradação total (não oxidativa) e a degradação oxidativa/hidrolítica após 1 mês a 40°C. Após 3 e 5 meses a 25°C, a formulação estava estável, por exemplo, a potência manteve-se a mesma como na degradação total.

Para a amostra contendo inicialmente cerca de 1% de impurezas houve um aumento nos produtos de degradação oxidativa/hidrolítica de cerca de 1,94% após três meses. Esta tendência continuou por 5 meses a 25°C, com aumentos nos produtos de degradação total não oxidativa e oxidativa/hidrolítica para 1,65 e 2,3% respectivamente.

Para a amostra contendo inicialmente cerca de 2% de impurezas, a degradação total não oxidativa e a degradação oxidativa/hidrolítica aumentaram após 1 mês a 40°C/75% de RH para 8 e 4,3% respectivamente. Após três meses, tanto a degradação total não oxidativa quanto os produtos de degradação oxidativa/hidrolítica aumentaram para as amostras a 25°C/60% de RH para 3,3 e 4,2% respectivamente. A Figura 3 ilustra o efeito inicial dos níveis de produtos de degradação oxidativa/hidrolítica que contribuíram para a entrada da matéria-prima do medicamento na estabilidade de CCI-779 após 1 e 3 meses de armazenamento.

Em resumo, descobriu-se que concentrações iniciais muito altas de impurezas oxidativas/hidrolíticas afetaram adversamente a estabilidade das amostras CCI-779. Na verdade, a grande estabilidade das amostras contendo CCI-779 ocorreu quando a concentração inicial das impurezas oxidativas na composição de rapamicina foi de 0,5% ou menos. Portanto, reduzir as impurezas oxidativas iniciais significativamente aumenta a

vida útil do produto formulado CCI-779.

### Exemplo 3 – Variação da concentração de $\alpha$ -tocoferol

Para adicionalmente investigar o efeito das impurezas oxidativas nas composições de rapamicina, estudos foram conduzidos variando as concentrações de  $\alpha$ -tocoferol nas composições de rapamicina.

Amostras de CCI-779 contendo 0,2%, 0,5% e 1% de d,l-  $\alpha$  - tocoferol (Eisai) foram colocadas em frascos de vidro silicados de 2 ml e tampados com rolhas West Teflon Faced 4432/50 de 13 mm. O efeito das concentrações de  $\alpha$ -tocoferol aumentadas nas composições de rapamicina foi monitorado por 1 mês a 40°C. As amostras foram armazenadas perpendicularmente a cerca de 5°C ou cerca de 40°C.

Após 1 mês a 40°C, os dados ilustraram que em todas as amostras a concentração de  $\alpha$ -tocoferol caiu significativamente. Entretanto, para as amostras contendo 0,2% e 0,5% de  $\alpha$ -tocoferol, a concentração das impurezas oxidativas manteve-se essencialmente imutável, por exemplo, a concentração das impurezas oxidativas não aumentou. Entretanto, houve uma perda completa de potência das amostras devido à formação de outros produtos de degradação.

Para as amostras contendo 1% de  $\alpha$ -tocoferol, a presença das impurezas oxidativa aumentou drasticamente para 8,42%.

Em resumo, o aumento da concentração de  $\alpha$  -tocoferol nas amostras para 0,2 e 0,5% diminuiu o desenvolvimento de impurezas oxidativas, porém não inibiu a degradação do CCI-779 por meio de outros mecanismos quando os níveis de impurezas oxidativas foram de 3% ou mais. Como indicado no exemplo anterior, a inibição das impurezas não oxidativas foi controlada limitando a quantidade inicial de impurezas oxidativa/hidrolítica na substância medicamentosa.

Todos os documentos listados nesta especificação estão por meio desta incorporados pela referência. Embora a invenção tenha sido

descrita com referência a modalidades particulares, percebe-se que as modificações podem ser feitas sem fugir do espírito da invenção. Pretende-se que tais modificações caiam no escopo das reivindicações anexadas.

## REIVINDICAÇÕES

1. Método para preparar uma composição de rapamicina tendo potência aumentada, caracterizado pelo fato de que o dito método compreende as etapas de:

5                   - selecionar um composto de rapamicina tendo menos que 1,5% de impurezas de rapamicina oxidativas e hidrolíticas; e

                  formular a rapamicina selecionada com um antioxidante e excipientes opcionais.

10               2. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a etapa de seleção compreende triar a rapamicina em um ensaio de cromatografia líquida de alto desempenho.

15               3. Método, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o antioxidante é selecionado do grupo que consiste em  $\alpha$ -tocoferol, vitamina C, 2,6-di-terc-butil-4-metilfenol e misturas destes.

                  4. Método, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o antioxidante é o  $\alpha$ -tocoferol.

20               5. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que a rapamicina selecionada tem menos que 0,5% de impurezas oxidativas.

                  6. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que a rapamicina selecionada é formulada para distribuição parenteral.

25               7. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que a rapamicina selecionada é formulada como um concentrado líquido.

                  8. Método, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que a rapamicina selecionada é formulada com d,l- $\alpha$ -tocoferol, ácido cítrico anidro, álcool desidratado e propilenoglicol.

9. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que a rapamicina selecionada é formulada para distribuição oral.

10. Método para preparar uma composição de rapamicina tendo potência aumentada, caracterizado pelo fato de que dito método compreende as etapas de:

- selecionar um composto de rapamicina tendo menos que 1,5% de impurezas de rapamicina oxidativas e hidrolíticas;

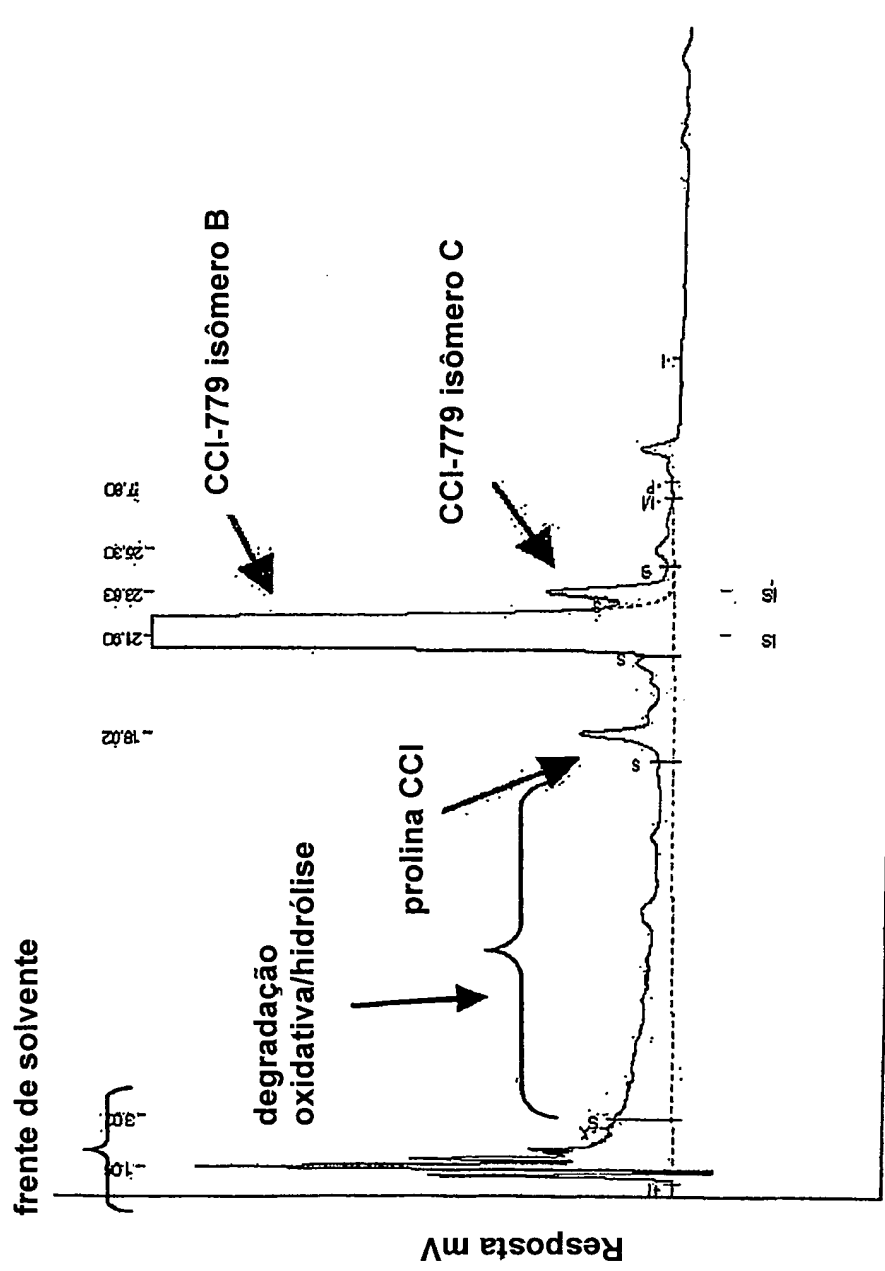
10 - formular a rapamicina selecionada com pelo menos dois antioxidantes e excipientes opcionais.

11. Método, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que pelo menos um dos antioxidantes é uma vitamina C ou 2,6-di-terc-butil-4-metilfenol.

12. Método, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que os ditos pelo menos dois antioxidantes são vitamina C e 2,6-di-terc-butil-4-metilfenol.

13. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que a dita rapamicina é selecionada do grupo que consiste em rapamicina e CCI-779.

FIG. 1



MSD1 1061, EIC=1044.7:1076.7 (CHEMSTOR\9058234\A642624\TB000011.D) API-ES, Neg, SIM, Frag: 200, "negativo.sc"

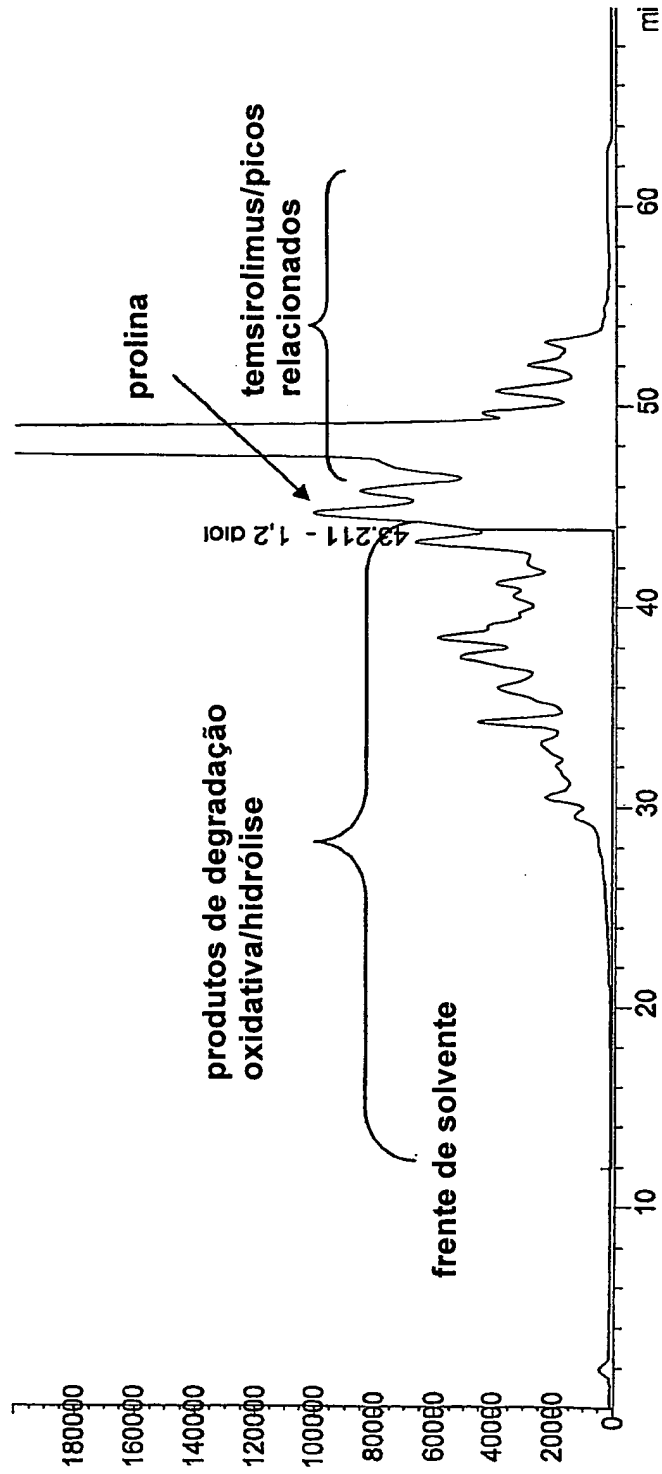
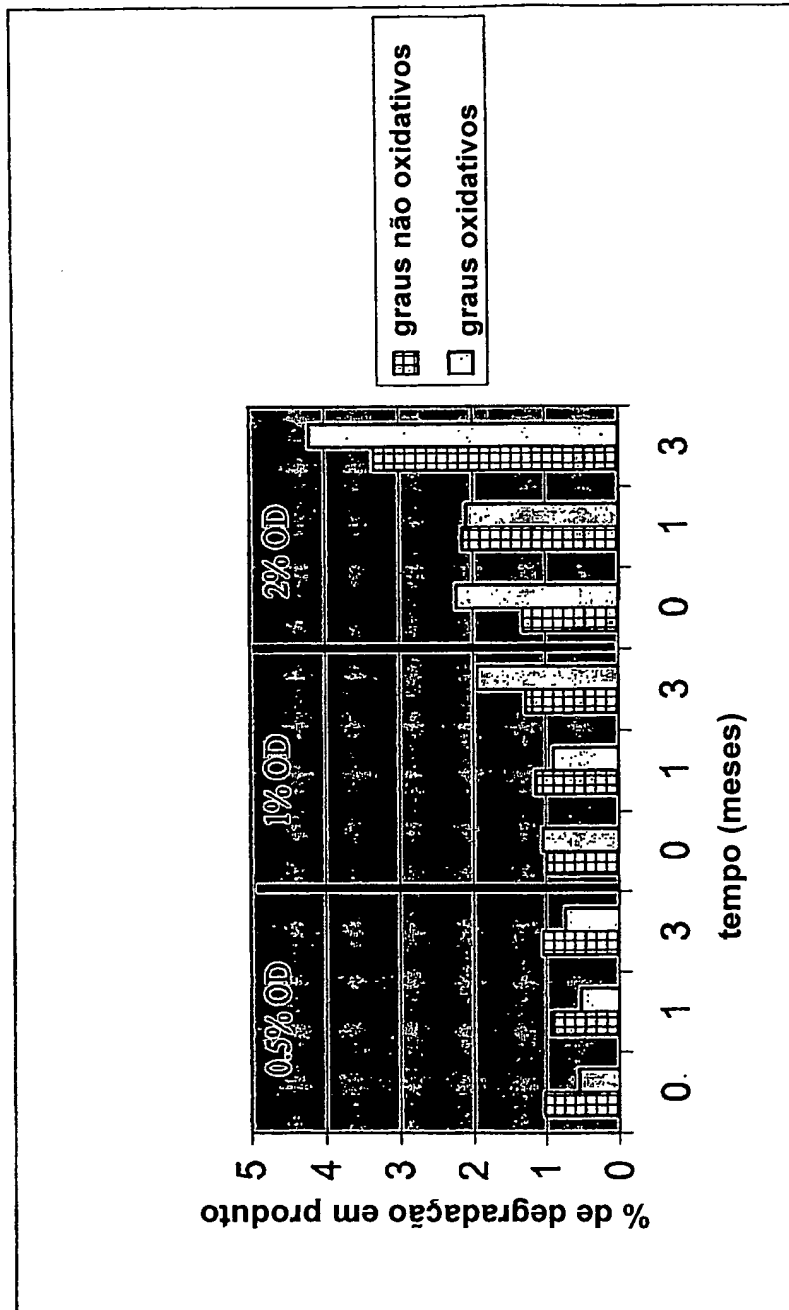


FIG. 2

FIG. 3



RESUMO

“MÉTODO PARA PREPARAR UMA COMPOSIÇÃO DE RAPAMÍCINA TENDO POTÊNCIA AUMENTADA”

5 É descrito um método para preparar uma composição de sirolimus com uma maior potência. O método envolve selecionar um composto de rapamicina que tem menos que 1,5% de impurezas de rapamicina oxidativas e hidrolíticas e formular a rapamicina selecionada com um antioxidante e excipientes opcionais.