



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

06-27353

21. EXPEDIENTE N° 06-27353

54. TÍTULO "42-ESTER DE RAPAMICINA AMORFO CON ACIDO 3-HIDROXI-2-
(HIDROXIMETIL)-2-METILPROPIONICO Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE
LOS CONTIENEN"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/436, C07D 498/18, A61P 37/06

71. SOLICITANTE WYETH

DOMICILIO MADISON, ESTADO DE NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE
AMERICA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LOREDA RICAURTE
T.P 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 17 MAR 2006

OK

PETITORIO


Industria y Comercio
 SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación: 0602/53 00000000 Faltos: 179
 Fecha (000): 2006-03-17 17:01:42
 Trámite: 011 PCT-PAIENT JAS FASE NACI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 0000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
 PCT**

ENTRADA EN FASE NACIONAL = 03-04-2006

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

**SOLICITANTE
 (71)**

Nombre: **WYETH**Dirección: Five Giralda Farms, Madison,
NJ 07940, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Madison, Estado de
 New Jersey; Estados Unidos de América.
 Lugar de Constitución: Estado de Delaware,
 Estados Unidos de América
 Teléfono: 3264270 Fax: 6069701
 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

**REPRESENTANTE
 O APODERADO**

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá- Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701
 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

**INVENTOR(ES)
 (72)**

Nombre: **BENJAMIN, Eric, J.; ASHRAF, Muhammad y JAIN, Ashwinkumar.**Dirección: 3211 Morris Farm Drive, Jamestown, NC 27282; 67 Boulevard,
Elmwood Park, NJ 07407 y 75 New Clarkstown Road, Manuet, NY 10954.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/026591Fecha: 16/08/04Publicación Internacional No. WO 2005/023254 A1Fecha: 17/03/05

⑥

Título(54) 42-ESTER DE RAPAMICINA AMORFO CON ACIDO 3-HIDROXI-2-(HIDROXIMETIL)-2-METILPROPIONICO Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN

⑦

Clasificación Internacional (51)

A61K 31/436, C07D 498/18, A61P 33/06

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐

US

03/09/03

60/499,789

⑨

Comprobante de Pago No. 06-18,331Fecha: 7 de Marzo de 2006

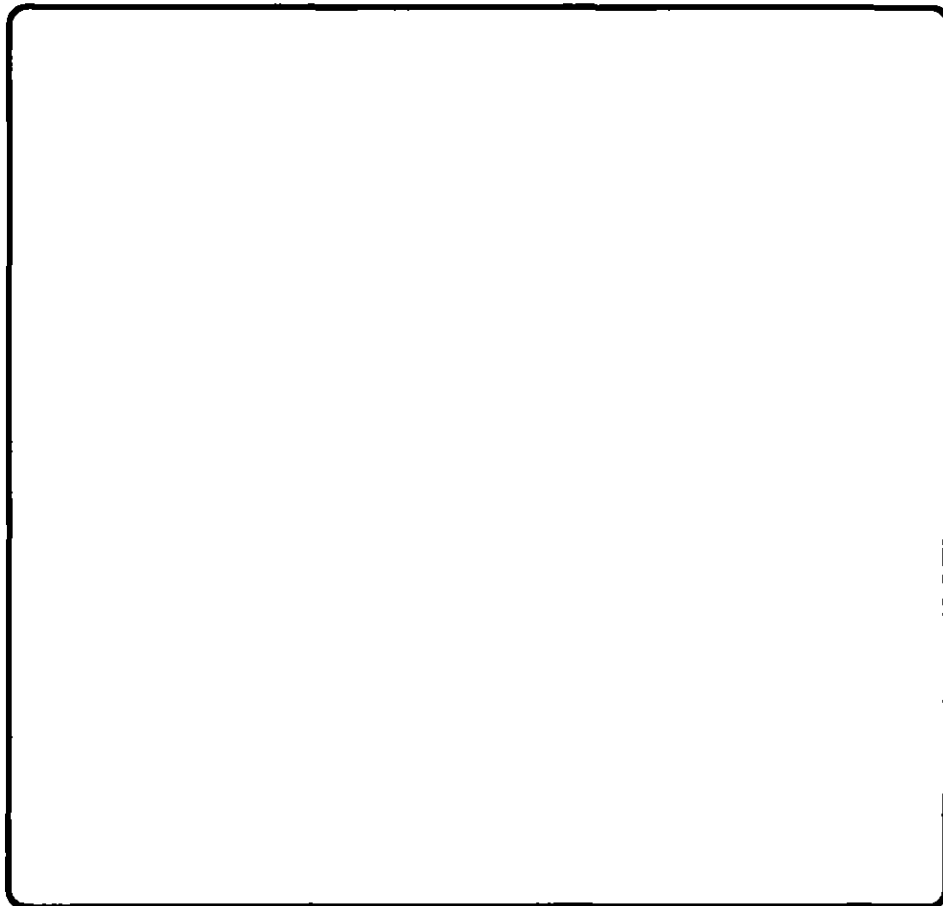
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud Internacional. (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, Información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en Fase Internacional con su traducción, Anexo Explicativo de Modificaciones a las Reivindicaciones y opinión escrita de la autoridad de búsqueda Internacional con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén, T.P. 53.215

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06427353 00000000 Folios: 179
Fecha (H): 2006-03-17 17:01:42
Tramite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NNCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 18,331
FECHA : MARZO 7 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	39309449	07/03/2006	5,816,000.

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

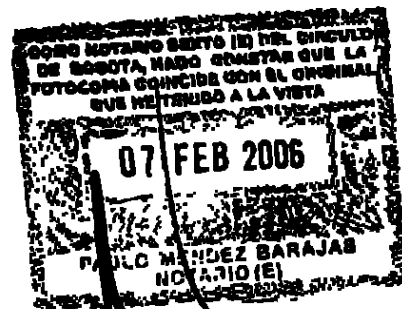
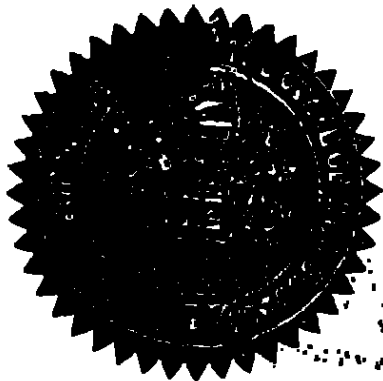
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MARILYN L MITCHELL
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MARILYN L MITCHELL, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 7TH DAY OF OCTOBER 2004
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A210247
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Los abajo firmados, WYETH, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América.

con domicilio en Five Giralda Farms, Madison,
Estado de New Jersey 07940,
Estados Unidos de América

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistirse, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado :

The undersigned, WYETH, a corporation organized and existing under the laws of State of Delaware, United States of America.

domiciled at Five Giralda Farms, Madison,
State of New Jersey 07940,
United States of America

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments; to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit and to the best of their knowledge and belief.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this: 6th day of October 2004
Wyeth

William H. Calnan
Assistant Secretary

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

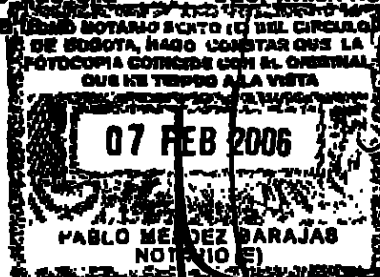
Estados Unidos de América
Estado de New Jersey {ss
Condado de Morris

Hoy 6 de Octubre de 2004 compareció
William H. Calnan, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es

de WYETH la compañía nombrada en el documento
que antecede, una sociedad debidamente organizada
y existente conforme a las leyes del Estado de
Delaware, Estados Unidos de América, domiciliada
en la ciudad de Madison, Condado de Morris,
Estado de New Jersey, Estados Unidos de América,
legalmente constituida para un período de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social;
conforme a las leyes del Estado de Delaware,
Estados Unidos de América; que el declarante está
autorizado por dicha Compañía para conferir este
poder, que el sello estampado por él al pie de tal
poder, en nombre y en representación de la
expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que
el objeto para el cual se confiere este Instrumento
está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
Incorporación firmados en Madison, Estado de New
Jersey, con fecha 4 Febrero, 1926, y
certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).



NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America
State of New Jersey {ss
County of Morris

On this 6th day of October 2004, personally
came, William H. Calnan
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing Instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the

Assistant Secretary of WYETH the company named
within, a Corporation organized and existing under
the laws of State of Delaware, United States of
America, domiciled at the City of Madison, County of
Morris, State of New Jersey, United States of
America, legally constituted for a period of tenure not
yet expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of State of Delaware, United
States of America; that the deponent is authorized by
said Company to confer this power of attorney, that
the seal affixed hereunto by the deponent in the
name and on behalf of said Corporation is the
corporate seal thereof; and that the purpose for which
this Instrument is granted is included within the
corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
Wilmington, Delaware U.S.A. under date of
February 4, 1926, and hereby certifies that under the
laws of said State the foregoing acknowledgment is
sufficient proof that the facts therein contained are
true, which he attests.

Marilyn L. Mitchell

MARILYN L. MITCHELL
NOTARY PUBLIC, STATE OF NEW JERSEY
My Commission Expires February 6, 2005

6

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-11-09-582
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.

Certificado Notarial (sociedad), documento también escrito en inglés y en español.

Marilyn L. Mitchell
Notario Público, Estado de New Jersey
Mi Comisión Expira el 6 de febrero de 2005

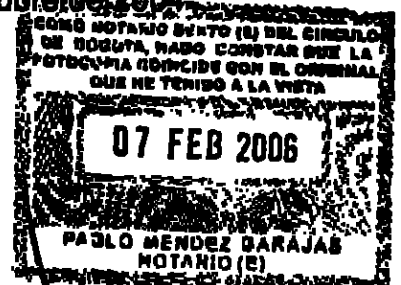
APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por Marilyn L. Mitchell
3. actuando como Notario Público de New Jersey
4. lleva el sello/estampilla de Marilyn L. Mitchell, Notario

CERTIFICADO

5. en Trenton, New Jersey
 6. el día 7 de octubre de 2004
 7. por John E McCormac, CPA, Tesorero de New Jersey
 8. No. A210247
 9. Sello/Estampilla
 10. Firma: (ilegible)
- Hay un sello dorado.



Traducido según mi mejor saber y entender, este día 9 de noviembre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

6

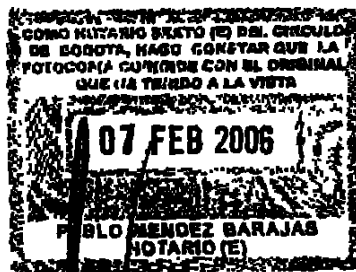
MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

283161
Anita Escobar
CITA PARA APARECER EN EL
DOCUMENTO QUE SE EMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 NOV 10 P 20:40

400
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.



FOLIO 7 PARA PUBLICAR.

FOLIOS 8 Y 9 PARA TARJETERO.

2006.06.30.

X

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente AM-101383 PCT	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/US2004/026591	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 16/08/2004	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 03/09/2003
Solicitante WYETH		
Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional. Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de <u>4</u> hojas. ☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.		
1. Base del reporte a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem. ☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)). b. ☐ Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, ver casilla 1. 2. ☐ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Recuadro II). 3. ☐ Falta unidad de invención (ver Recuadro III). 4. Respecto al título, ☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante. ☒ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así: 42-ESTER DE RAPAMICINA AMORFO CON ACIDO 3-HIDROXI-2-(HIDROXIMETIL)-2-METILPROPIONICO Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN 5. Respecto al resumen, ☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante. ☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad. 6. Respecto a los dibujos, a. la figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. _____ ☐ como lo sugirió el solicitante. ☐ como lo sugirió la Autoridad, porque el solicitante no sugirió una figura. ☐ como lo sugirió la autoridad, porque esta figura caracteriza mejor a la invención- b. ☒ Ninguna de las figuras se publicará en el resumen.		

8

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL Solicitud Internacional No. PCT/US2004/026591																			
A. CLASIFICACION DE MATERIA IPC7 A61K 31/436 C07D498/18 A61P37/06 Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI																			
B. CAMPOS BUSCADOS Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación) IPC7 C07D Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados																			
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados) EPO-Interno, Base CHEM ABS, Base BEILSTEIN																			
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES <table border="1"> <thead> <tr> <th>Categoría *</th> <th>Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes</th> <th>Relevante a la reivindicación No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 01/23395 A (AMERICAN HOME PROD)</td> <td>1-26,78</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>5 de abril de 2001 (2001-04-05) ejemplo 5</td> <td>1-80</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>US 5 362 718 A (LEONE CHRISTINA L ET AL)</td> <td>1-26,78</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>8 de noviembre de 1994 (1994-11-08) ejemplo 11</td> <td>1-80</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 2003/008835 A1 (HAEBERLIN BARBARA ET AL) 9 de enero de 2003 (2003-01-09) documento completo</td> <td>1-80</td> </tr> </tbody> </table>		Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.	X	WO 01/23395 A (AMERICAN HOME PROD)	1-26,78	Y	5 de abril de 2001 (2001-04-05) ejemplo 5	1-80	X	US 5 362 718 A (LEONE CHRISTINA L ET AL)	1-26,78	Y	8 de noviembre de 1994 (1994-11-08) ejemplo 11	1-80	Y	US 2003/008835 A1 (HAEBERLIN BARBARA ET AL) 9 de enero de 2003 (2003-01-09) documento completo	1-80
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.																	
X	WO 01/23395 A (AMERICAN HOME PROD)	1-26,78																	
Y	5 de abril de 2001 (2001-04-05) ejemplo 5	1-80																	
X	US 5 362 718 A (LEONE CHRISTINA L ET AL)	1-26,78																	
Y	8 de noviembre de 1994 (1994-11-08) ejemplo 11	1-80																	
Y	US 2003/008835 A1 (HAEBERLIN BARBARA ET AL) 9 de enero de 2003 (2003-01-09) documento completo	1-80																	
☐ En el recuadro C se enumeran más documentos. ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.																			
* Categorías especiales de documentos citados: 'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia 'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) 'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios 'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada 'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención 'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo 'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica 'Z' documento miembro de la misma familia de patentes																			
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 17 de Enero de 2005	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 25/01/2005																		
Nombre y dirección de correo de ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Funcionario autorizado Grassi, D																		

9

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/026591

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda		Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 0123395	A	05-04-2001	AT 233269 T	15-03-2003
			AU 7718200 A	30-04-2001
			BR 0014433 A	11-06-2002
			CA 2385461 A1	05-04-2001
			CN 1402731 T	12-03-2003
			CZ 20021136 A3	12-06-2002
			DE 60001510 D1	03-04-2003
			DE 60001510 T2	02-10-2003
			DK 1216251 T3	16-06-2003
			EA 4331 B1	29-04-2004
			EP 1216251 A2	26-06-2002
			ES 2189768 T3	16-07-2003
			HK 1044774 A1	30-05-2003
			HU 0202609 A2	28-12-2002
			JP 2003510329 T	18-03-2003
			NO 20021360 A	19-03-2002
			NZ 517644 A	26-09-2003
			PL 354461 A1	12-01-2004
			SI 1216251 T1	30-06-2003
			WO 0123395 A2	05-04-2001
			ZA 200201918 A	09-06-2003
US 5362718	A	08-11-1994	AT 234307 T	15-03-2003
			AU 679854 B2	10-07-1997
			AU 2247495 A	10-11-1995
			BR 9507323 A	30-09-1997
			CA 2187024 A1	26-10-1995
			CN 1149296 A , B	07-05-1997
			CZ 9603052 A3	13-08-1997
			DE 69529897 D1	17-04-2003
			DE 69529897 T2	06-11-2003
			DK 763039 T3	05-05-2003
			EP 1266899 A2	18-12-2002
			EP 0763039 A1	19-03-1997
			ES 2191704 T3	16-09-2003
			HK 1011352 A1	13-06-2003
			HU 77410 A2	28-04-1998
			IL 113179 A	15-06-1998
			JP 9512018 T	02-12-1997
			NZ 283988 A	28-07-1998
			PL 316948 A1	17-02-1997
			PT 763039 T	30-06-2003
			RU 2134267 C1	10-08-1999
			SI 763039 T1	31-08-2003
			SK 133096 A3	09-04-1997
			WO 9528406 A1	26-10-1995
			ZA 9503090 A	14-10-1996
US 2003008835	A1	09-01-2003	US 2003211160 A1	13-11-2003
			AT 258429 T	15-02-2004
			AU 706174 B2	10-06-1999
			AU 6615296 A	18-02-1997
			BE 1009856 A5	07-10-1997
			BR 9609537 A	23-02-1999
			CA 2225960 A1	06-02-1997
			CA 2426956 A1	06-02-1997
			CN 1195289 A , B	07-10-1998
			CZ 9800091 A3	15-04-1998

12

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/026591

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
US 2003008835 A1	DE	69631422 D1	04-03-2004
	DE	69631422 T2	04-11-2004
	DK	839028 T3	01-06-2004
	WO	9703654 A2	06-02-1997
	EP	1281400 A2	05-02-2003
	EP	0839028 A2	06-05-1998
	ES	2215195 T3	01-10-2004
	FR	2736550 A1	17-01-1997
	HK	1016081 A1	16-08-2002
	HU	9900391 A2	28-06-1999
	IL	122905 A	06-07-2003
	IT	RM960501 A1	12-01-1998
	JP	11509223 T	17-08-1999
	JP	2004002457 A	08-01-2004
	NO	980081 A	08-01-1998
	NO	20025089 A	18-01-1998
	NZ	313633 A	28-05-1999
	PL	324502 A1	25-05-1998
	RU	2159107 C2	20-11-2000
	SI	839028 T1	30-06-2004
	SK	4498 A3	06-05-1998
	SK	283572 B6	11-09-2003
	TR	9800045 T1	21-05-1998
	US	6197781 B1	06-03-2001
	US	6004973 A	21-12-1999

PCT

11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference AM-101383PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/US2004/026591	International filing date (day/month/year) 16/08/2004	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 03/09/2003
Applicant WYETH		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the International search was carried out on the basis of the International application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ The International search was carried out on the basis of a translation of the International application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the International application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box II).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box III).

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

AMORPHOUS RAPAMYCIN 42-ESTER WITH 3-HYDROXY-2-(HYDROXYMETHYL)-2-METHYLPROPIONIC ACID AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THE SAME

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this International search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

- b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract.

11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/026591A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/436 C07D498/18 A61P37/06

12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/23395 A (AMERICAN HOME PROD) 5 April 2001 (2001-04-05)	1-26,78
Y	example 5	1-80
X	US 5 362 718 A (LEONE CHRISTINA L ET AL) 8 November 1994 (1994-11-08)	1-26,78
Y	example 11	1-80
Y	US 2003/008835 A1 (HAEBERLIN BARBARA ET AL) 9 January 2003 (2003-01-09) the whole document	1-80

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 January 2005

Date of mailing of the international search report

25/01/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Grassi, D

15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US2004/026591

13

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0123395	A	05-04-2001	AT 233269 T 15-03-2003
			AU 7718200 A 30-04-2001
			BR 0014433 A 11-06-2002
			CA 2385461 A1 05-04-2001
			CN 1402731 T 12-03-2003
			CZ 20021136 A3 12-06-2002
			DE 60001510 D1 03-04-2003
			DE 60001510 T2 02-10-2003
			DK 1216251 T3 16-06-2003
			EA 4331 B1 29-04-2004
			EP 1216251 A2 26-06-2002
			ES 2189768 T3 16-07-2003
			HK 1044774 A1 30-05-2003
			HU 0202609 A2 28-12-2002
			JP 2003510329 T 18-03-2003
			NO 20021360 A 19-03-2002
			NZ 517644 A 26-09-2003
			PL 354461 A1 12-01-2004
			SI 1216251 T1 30-06-2003
			WO 0123395 A2 05-04-2001
			ZA 200201918 A 09-06-2003
US 5362718	A	08-11-1994	AT 234307 T 15-03-2003
			AU 679854 B2 10-07-1997
			AU 2247495 A 10-11-1995
			BR 9507323 A 30-09-1997
			CA 2187024 A1 26-10-1995
			CN 1149296 A, B 07-05-1997
			CZ 9603052 A3 13-08-1997
			DE 69529897 D1 17-04-2003
			DE 69529897 T2 06-11-2003
			DK 763039 T3 05-05-2003
			EP 1266899 A2 18-12-2002
			EP 0763039 A1 19-03-1997
			ES 2191704 T3 16-09-2003
			HK 1011352 A1 13-06-2003
			HU 77410 A2 28-04-1998
			IL 113179 A 15-06-1998
			JP 9512018 T 02-12-1997
			NZ 283988 A 28-07-1998
			PL 316948 A1 17-02-1997
			PT 763039 T 30-06-2003
			RU 2134267 C1 10-08-1999
			SI 763039 T1 31-08-2003
			SK 133096 A3 09-04-1997
			WO 9528406 A1 26-10-1995
			ZA 9503090 A 14-10-1996
US 2003008835	A1	09-01-2003	US 2003211160 A1 13-11-2003
			AT 258429 T 15-02-2004
			AU 706174 B2 10-06-1999
			AU 6615296 A 18-02-1997
			BE 1009856 A5 07-10-1997
			BR 9609537 A 23-02-1999
			CA 2225960 A1 06-02-1997
			CA 2426956 A1 06-02-1997
			CN 1195289 A, B 07-10-1998
			CZ 9800091 A3 15-04-1998

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US2004/026591 14

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2003008835 A1		DE 69631422 D1	04-03-2004
		DE 69631422 T2	04-11-2004
		DK 839028 T3	01-06-2004
		WO 9703654 A2	06-02-1997
		EP 1281400 A2	05-02-2003
		EP 0839028 A2	06-05-1998
		ES 2215195 T3	01-10-2004
		FR 2736550 A1	17-01-1997
		HK 1016081 A1	16-08-2002
		HU 9900391 A2	28-06-1999
		IL 122905 A	06-07-2003
		IT RM960501 A1	12-01-1998
		JP 11509223 T	17-08-1999
		JP 2004002457 A	08-01-2004
		NO 980081 A	08-01-1998
		NO 20025089 A	18-01-1998
		NZ 313633 A	28-05-1999
		PL 324502 A1	25-05-1998
		RU 2159107 C2	20-11-2000
		SI 839028 T1	30-06-2004
		SK 4498 A3	06-05-1998
		SK 283572 B6	11-09-2003
		TR 9800045 T1	21-05-1998
		US 6197781 B1	06-03-2001
		US 6004973 A	21-12-1999

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional

17 de Marzo de 2005 (17.03.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2005/023254 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes: A61K 31/436,
C07D 498/18, A61P 37/06

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2004/026591

(22) Fecha de Registro Internacional: 16 de Agosto de 2004
(16.08.2004)

(25) Idioma de registro:

Inglés

(26) Idioma de Publicación:

Inglés

(30) Información de Prioridad:

60/499,789 3 de septiembre de 2003 (03.09.2003) US

(71) Solicitante (para todos los Estados designados, excepto
US): WYETH [US/US]; Five Giralda Farms, Madison,
NJ 07940 (US).

(72) Inventores; y

(73) Inventores/Solicitantes (para US solamente): BENJAMIN,
Eric, J [US/US]; 3211 Morris Farm Drive, Jamestown,
NC 27282 (US). ASHRAF, Muhammad [PK/US]; 67
Boulevard, Elmwood Park, NJ 07407 (US). JAIN,
Ashwinkumar [IN/US]; 75 New Clarkstown Road,
Manuet, NY 10954 (US).

(81) Estados Designados (a menos que se indique de otra manera para toda
clase de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera para toda
clase de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiática
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Europea (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT,
LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

- Con reporte de Búsqueda Internacional
- antes de la expiración del límite de tiempo para modificar
las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de
recibo de modificaciones

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase a "Las Notas
Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada
edición regular de la Gaceta PCT.

(74) Agente: KODROFF, Cathy, A.; Howson and Howson,
321 Norristown Road, Suite 200, Spring House Corporate
Center, P.O. Box 457, Spring House, Pennsylvania 19477
(US).

(54) Título: 42-ESTER DE RAPAMICINA AMORFO CON ACIDO 3-HIDROXI-2-(HIDROXIMETIL)-2- METILPROPIONICO Y
COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN

(57) Resumen: La presente invención proporciona una forma amorfa de 42-éster de rapamicina con ácido 3-hidroxi-2-
(hidroximetil)-2-metilpropiónico. Esta invención también proporciona procedimientos para preparar la forma amorfa y
composiciones farmacéuticas que contienen dicha forma amorfa.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
17 March 2005 (17.03.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/023254 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/436, C07D 498/18, A61P 37/06

(21) International Application Number:
PCT/US2004/026591

(22) International Filing Date: 16 August 2004 (16.08.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/499,789 3 September 2003 (03.09.2003) US

(71) Applicant (for all designated States except US): WYETH
[US/US]: Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(72) Inventors: and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BENJAMIN, Eric, J. [US/US]: 3211 Morris Farm Drive, Jamestown, NC 27282 (US). ASHRAR, Muhammad [PK/US]: 67 Boulevard, Elmwood Park, NJ 07407 (US). JAIN, Ashwinkumar [IN/US]: 75 New Clarkstown Road, Manuet, NY 10954 (US).

(74) Agent: KODROFF, Cathy, A.: Howson and Howson, 321 Norristown Road, Suite 300, Spring House Corporate Center, P.O. Box 457, Spring House, Pennsylvania 19477 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limits for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: AMORPHOUS RAPAMYCIN 42-ESTER WITH 3-HYDROXY-2-(HYDROXYMETHYL)-2-METHYLPROPIONIC ACID AND ITS PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THE SAME

(57) Abstract: The present invention provides an amorphous form of rapamycin 42-ester with 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropionic acid. This invention also provides processes for preparing the amorphous form and pharmaceutical compositions including the amorphous form

WO 2005/023254 A1

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU
TRADUCCION**

REIVINDICACIONES

1. Una forma amorfa de 42-éster de rapamicina con
ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico,
5 caracterizada porque tiene las siguientes características:

a) un patrón de pico de difracción de rayos X que
comprende un halo amplio en 2θ de aproximadamente 17° , y

b) un termograma de calorimetría de exploración
diferencial que carece del pico endotérmico de
10 aproximadamente 164° para el 42-éster de rapamicina
cristalina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-
metilpropiónico.

2. La forma amorfa de conformidad con la
reivindicación 1, caracterizada porque tiene un tiempo de
15 retención en cromatografía líquida de alta resolución de
aproximadamente 21 minutos bajo las siguientes condiciones:

(i) una temperatura de aproximadamente 45°C ,

(ii) un caudal de aproximadamente 1 ml/minuto,

(iii) una longitud de onda de detección de
20 aproximadamente 280 nm,

(iv) una columna ODS-AM YMC Pack^{MS} de 150 mm x 4.6
mm que comprende partículas de 3 μ ,

(v) una primera fase móvil que comprende una
solución de acetato de amonio a un pH de aproximadamente 3.8,
25 acetonitrilo y dioxano en una proporción molar de

aproximadamente 80:52:68, y

(vi) una segunda fase móvil que comprende una solución de acetato de amonio a un pH de aproximadamente 3.8, acetonitrilo y dioxano en una proporción molar de
5 aproximadamente 20:34:46.

3. La forma amorfa de conformidad con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizada porque es por lo menos 3 veces más soluble en un solvente de disolución en comparación con el 42-éster de rapamicina
10 cristalina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico.

4. La forma amorfa de conformidad con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizada porque es por lo menos 3.5 veces más soluble en un solvente de
15 disolución que comprende lauril sulfato de sodio en comparación con el 42-éster de rapamicina cristalina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico.

5. La forma amorfa del 42-éster de rapamicina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico,
20 caracterizada porque se puede obtener por evaporación de un alcohol a partir de una muestra líquida que comprende 42-éster de rapamicina cristalina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico y alcohol.

6. La forma amorfa de conformidad con la
25 reivindicación 5, caracterizada porque el alcohol es un

alcohol deshidratado.

7. La forma amorfa de conformidad con la reivindicación 5 ó la reivindicación 6, caracterizada porque el alcohol es etanol, metanol o isopropanol.

5 8. La forma amorfa de conformidad con la reivindicación 7, caracterizada porque el alcohol es etanol.

9. La forma amorfa de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, caracterizada porque el alcohol se evapora a una temperatura de por lo menos
10 aproximadamente 20°C.

10. La forma amorfa de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada porque el alcohol se evapora a una temperatura de aproximadamente 25 a aproximadamente 50°C.

15 11. La forma amorfa de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10, caracterizada porque la muestra comprende además hidroxianisol butilado.

12. La forma amorfa de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 11, caracterizada porque la
20 muestra comprende además hidroxitolueno butilado.

13. Una forma amorfa de 42-éster de rapamicina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico caracterizada porque se puede obtener al precipitar la forma amorfa de una muestra líquida utilizando un solvente
25 precipitante, en donde la muestra líquida comprende 42-éster

21

de rapamicina cristalina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico y un solvente de disolución.

14. La forma amorfa de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque el solvente de
5 disolución comprende un alcohol o éter.

15. La forma amorfa de conformidad con la reivindicación 14, caracterizada porque el alcohol es etanol, metanol o isopropanol.

16. La forma amorfa de conformidad con la
10 reivindicación 14, caracterizada porque el éter es dietiléter.

17. La forma amorfa de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, caracterizada porque el solvente precipitante es agua o un alcano.

15 18. La forma amorfa de conformidad con la reivindicación 17, caracterizada porque el alcano es n-heptano.

19. La forma amorfa de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 18, caracterizada porque la precipitación se realiza a una temperatura en o por debajo de
20 aproximadamente 50°C.

20. La forma amorfa de conformidad con la reivindicación 19, caracterizada porque la precipitación se realiza a una temperatura en o por debajo de la temperatura ambiente.

25 21. La forma amorfa de conformidad con la

24

22

reivindicación 20, caracterizada porque la temperatura es de aproximadamente 5°C.

22. Una forma amorfa de 42-éster de rapamicina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico, caracterizada porque se puede obtener al moler 42-éster de rapamicina cristalina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico.

23. La forma amorfa de conformidad con la reivindicación 22, caracterizada porque los picos 20 del patrón de difracción de rayos X de las muestras que comprenden 42-éster de rapamicina cristalina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico disminuyen en intensidad con respecto al tiempo conforme se muele el 42-éster de rapamicina cristalina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico.

24. La forma amorfa de conformidad con la reivindicación 22, caracterizada porque el termograma de calorimetría de exploración diferencial de la forma amorfa carece de un pico de endotermia a aproximadamente 164°C.

25. Una forma de 42-éster de rapamicina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico caracterizada porque tiene un patrón de difracción de rayos X que se selecciona del grupo que consiste de la figura 3A y la figura 3B.

26. Una forma de 42-éster de rapamicina con ácido

23

3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico caracterizada porque tiene un termograma de calorimetría de exploración diferencial que se selecciona del grupo que consiste de la figura 5 y 6.

5 27. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende una forma amorfa de 42-éster de rapamicina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico y un portador farmacéuticamente aceptable.

10 28. Un equipo caracterizado porque comprende: (i) una forma amorfa de 42-éster de rapamicina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico; y (ii) un portador adecuado para administración a un sujeto mamífero.

15 29. Un método para preparar una composición farmacéutica caracterizado porque comprende una forma amorfa de 42-éster de rapamicina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico, caracterizado porque comprende combinar los componentes:

- 20 (i) una forma amorfa de 42-éster de rapamicina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico,
- (ii) un quelante metálico,
- (iii) un ajustador de pH,
- (iv) un tensioactivo,
- (v) por lo menos un material de relleno,
- (vi) un aglutinante,
- 25 (vii) un desintegrante, y

(viii) un lubricante.

30. El método de conformidad con la reivindicación 29, caracterizado porque el quelante metálico es ácido edético, ácido málico o ácido fumárico.

5 31. El método de conformidad con la reivindicación 29, caracterizado porque el quelante metálico es ácido edético.

32. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 29 a 31, caracterizado porque el ajustador
10 de pH comprende ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido fumárico o ácido málico.

33. El método de conformidad con la reivindicación 32, caracterizado porque el ajustador de pH es ácido cítrico.

34. El método de conformidad con cualquiera de las
15 reivindicaciones 29 a 33, caracterizado porque el tensioactivo comprende un compuesto que comprende un polisorbato, un compuesto que comprende un éster de sorbitano, un poloxámero o lauril sulfato de sodio.

35. El método de conformidad con la reivindicación
20 34, caracterizado porque el tensioactivo es lauril sulfato de sodio.

36. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 29 a 35, caracterizado porque el relleno es lactosa anhidra, celulosa microcristalina, manitol, fosfato
25 de calcio, almidón pregelatinizado o sacarosa.

37. El método de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado porque el material de relleno comprende lactosa anhidra.

38. El método de conformidad con la reivindicación 5 36 o la reivindicación 37, caracterizado porque el relleno comprende celulosa microcristalina.

39. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 29 a 38, caracterizado porque el aglutinante comprende povidona, hidroxipropilmetilcelulosa, 10 carboximetilcelulosa o gelatina.

40. El método de conformidad con la reivindicación 39, caracterizado porque el aglutinante es povidona.

41. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 29 a 40, caracterizado porque el 15 desintegrante comprende croscarmelosa de sodio, un almidón, glicolato de almidón de sodio, almidón pregelatinizado o crospovidona.

42. El método de conformidad con la reivindicación 41, caracterizado porque el desintegrante es croscarmelosa de 20 sodio.

43. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 29 a 42, caracterizado porque el lubricante comprende estearato de magnesio, ácido esteárico o estearil fumarato de sodio.

25 44. El método de conformidad con la reivindicación

43, caracterizado porque el lubricante comprende estearato de magnesio.

45. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 29 a 44, caracterizado porque los
5 componentes se combinan en seco y se comprimen en una forma adecuada para administración a un sujeto mamífero.

46. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 29 a 44, caracterizado porque los componentes son granulados en seco y se comprimen en una
10 forma adecuada para administración a un sujeto mamífero.

47. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 29 a 44, caracterizado porque los componentes se granulan en húmedo y se comprimen en una forma adecuada para administración a un sujeto mamífero.

15 48. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 45 a 47, caracterizado porque la forma administrable es una tableta o capleta.

49. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 29 a 44, caracterizado porque los
20 componentes se agregan a una forma adecuada para administración a un sujeto mamífero.

50. El método de conformidad con la reivindicación 49, caracterizado porque la forma es una cápsula.

51. El método de conformidad con la reivindicación
25 49, caracterizado porque la forma es una suspensión líquida.

27

52. Un método para preparar una composición farmacéutica que comprende una forma amorfa de 42-éster de rapamicina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico, caracterizado porque comprende las etapas de:

- a) combinar (i) una forma amorfa de 42-éster de rapamicina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico, (ii) ácido edético y (iii) ácido cítrico;
- b) combinar lauril sulfato de sodio, una primera porción de lactosa anhidra, povidona y una primera porción de croscarmelosa de sodio;
- c) combinar el producto de (b) con el producto de (a);
- d) combinar una segunda porción de lactosa anhidra y una segunda porción de croscarmelosa de sodio con el producto de (c);
- e) combinar el producto de (d); y
- f) combinar el producto de (e) con estearato de magnesio.

53. El método de conformidad con la reivindicación 52, caracterizado porque el producto de la etapa (b) se hace pasar a través de un tamiz.

54. Un método para tratar o inhibir rechazos de transplante, enfermedad de hospedero versus injerto, enfermedades autoinmunes, tumores sólidos o enfermedades

vasculares hiperproliferativas caracterizado porque se utiliza una cantidad farmacéuticamente eficaz de una forma amorfa de 42-éster de rapamicina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico.

5 55. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende una forma amorfa de 42-éster de rapamicina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico caracterizada porque comprende:

(i) una forma amorfa de 42-éster de rapamicina con
10 ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico,

(ii) un quelante metálico,

(iii) un ajustador de pH,

(iv) un tensioactivo,

(v) por lo menos un material de relleno,

15 (vi) un aglutinante,

(vii) un desintegrante, y

(viii) un lubricante.

56. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 55, caracterizada porque el quelante
20 metálico comprende ácido edético, ácido málico o ácido fumárico.

57. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 56, caracterizada porque el quelante metálico es ácido edético.

25 58. La composición farmacéutica de conformidad con

cualquiera de las reivindicaciones 55 a 57, caracterizado porque el ajustador de pH comprende ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido fumárico o ácido málico.

59. La composición farmacéutica de conformidad con
5 la reivindicación 58, caracterizada porque el ajustador de pH es ácido cítrico.

60. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 55 a 59, caracterizada el tensioactivo se selecciona de un polisorbato, un éster de
10 sorbitano, un poloxámero o lauril sulfato de sodio.

61. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 60, caracterizada porque el tensioactivo es lauril sulfato de sodio.

62. La composición farmacéutica de conformidad con
15 cualquiera de las reivindicaciones 55 a 61, caracterizada porque el material de relleno comprende lactosa anhidra, celulosa microcristalina, manitol, fosfato de calcio, almidón pregelatinizado o sacarosa.

63. La composición farmacéutica de conformidad con
20 la reivindicación 62, caracterizado porque el material de relleno comprende lactosa anhidra.

64. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 62 ó 63, caracterizado porque el material de relleno comprende celulosa microcristalina.

25 65. La composición farmacéutica de conformidad con

cualquiera de las reivindicaciones 55 a 64, caracterizada porque el aglutinante comprende povidona, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa o gelatina.

66. La composición farmacéutica de conformidad con
5 la reivindicación 65, caracterizada porque el aglutinante es povidona.

67. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 55 a 66, caracterizada porque el desintegrante comprende croscarmelosa de sodio, un
10 almidón, glicolato de almidón de sodio, almidón pregelatinizado o crospovidona.

68. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 67, caracterizada porque el desintegrante es croscarmelosa de sodio.

15 69. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 55 a 68, caracterizada porque el lubricante comprende estearato de magnesio, ácido esteárico o estearil fumarato de sodio.

70. La composición farmacéutica de conformidad con
20 la reivindicación 69, caracterizada porque el lubricante comprende estearato de magnesio.

71. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 55 a 70, caracterizada porque los componentes se combinan en seco y se comprimen en
25 una forma adecuada para administración a un sujeto mamífero.

72. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 55 a 70, caracterizada porque los componentes se granulan en seco y se comprimen en una forma adecuada para administración a un sujeto mamífero.

5 73. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 55 a 70, caracterizada porque los componentes se granulan en húmedo y se comprimen en una forma adecuada para administración a un sujeto mamífero.

10 74. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 71 ó 73, caracterizada porque la forma administrable es una tableta o capleta.

15 75. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 55 a 70, caracterizada porque los componentes se agregan a una forma adecuada para administración a un sujeto mamífero.

76. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 75, caracterizada porque la forma es una cápsula.

20 77. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 75, caracterizada porque la forma es una suspensión líquida.

25 78. El uso de una forma amorfa de 42-éster de rapamicina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico en la preparación de un medicamento para

administración de un mamífero para tratar o inhibir rechazos de transplante, enfermedad de hospedero versus injerto, enfermedades autoinmunes, tumores sólidos o enfermedades vasculares hiperproliferativas.

5 79. Una forma amorfa micronizada de 42-éster de rapamicina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico caracterizada porque se prepara al micronizar 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico en un molino de chorro.

10 80. La forma amorfa micronizada, de conformidad con la reivindicación 79, caracterizada porque el molino de chorro es un molino Trost, un molino de energía fluida MC o un molino de chorro espiral Alpine^{MR} AS.

What is Claimed Is:

1. An amorphous form of rapamycin 42-ester with 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropionic acid having the following characteristics:
 - (a) an X-ray diffraction peak pattern comprising a broad halo at 2θ of about 17° ; and
 - (b) a differential scanning calorimetry thermogram lacking the endotherm peak of about 164° for crystalline rapamycin 42-ester with 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropionic acid.
2. The amorphous form according to claim 1, having a high performance liquid chromatography retention time of about 21 minutes under the following conditions:
 - (i) a temperature of about 45°C ,
 - (ii) a flow rate of about 1 mL/minutes,
 - (iii) a detection wavelength of about 280 nm,
 - (iv) a 150 mm x 4.6 mm YMC Pack® ODS-AM column comprising 3μ particles,
 - (v) a first mobile phase comprising an ammonium acetate solution at a pH of about 3.8, acetonitrile, and dioxane at a molar ratio of about 80:52:68, and
 - (vii) a second mobile phase comprising an ammonium acetate solution at a pH of about 3.8, acetonitrile, and dioxane at a molar ratio of about 20:34:46
3. The amorphous form according to claim 1 or claim 2, which is at least 3 times more soluble in a dissolving solvent than crystalline rapamycin 42-ester with 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropionic acid.
4. The amorphous form according to claim 1 or claim 2, which is at least 3.5 times more soluble in a dissolving solvent comprising sodium lauryl sulfate than crystalline rapamycin 42-ester with 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropionic acid.

5. An amorphous form of rapamycin 42-ester with 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropionic acid obtainable by evaporating an alcohol from a liquid sample comprising crystalline rapamycin 42-ester with 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropionic acid and said alcohol
6. The amorphous form according to claim 5, wherein said alcohol is a dehydrated alcohol.
7. The amorphous form according to claim 5 or claim 6, wherein said alcohol is ethanol, methanol, or isopropanol.
8. The amorphous form according to claim 7, wherein said alcohol is ethanol.
9. The amorphous form according to any one of claims 5 to 8, wherein said alcohol is evaporated at a temperature of at least about 20°C.
10. The amorphous form according to claim 9, wherein said alcohol is evaporated at a temperature of about 25 to about 50°C.
11. The amorphous form according to any one of claims 5 to 10, wherein said sample further comprises butylated hydroxyanisole.
12. The amorphous form according to any one of claims 5 to 11, wherein said sample further comprises butylated hydroxytoluene.
13. An amorphous form of rapamycin 42-ester with 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropionic acid obtainable by precipitating said amorphous form from a liquid sample using a precipitating solvent, wherein said liquid sample comprises crystalline rapamycin 42-ester with 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropionic acid and a dissolving solvent.

14. The amorphous form according to claim 13, wherein said dissolving solvent comprises an alcohol or ether.

15. The amorphous form according to claim 14, wherein said alcohol is ethanol, methanol or isopropanol.

16. The amorphous form according to claim 14, wherein said ether is diethyl ether.

17. The amorphous form according to any one of claims 13 to 16, wherein said precipitating solvent is water or an alkane.

18. The amorphous form according to claim 17, wherein said alkane is n-heptane.

19. The amorphous form according to any one of claims 13 to 18, wherein precipitating is performed at a temperature at or below about 50°C.

20. The amorphous form according to claim 19, wherein precipitating is performed at a temperature at or below room temperature.

21. The amorphous form according to claim 20, wherein said temperature is about 5°C.

22. An amorphous form of rapamycin 42-ester with 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropionic acid obtainable by grinding crystalline rapamycin 42-ester with 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropionic acid.

23. The amorphous form according to claim 22, wherein the 2θ peaks of the X-ray diffraction pattern of samples comprising said crystalline rapamycin 42-ester with 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropionic acid decrease in intensity

over time as said crystalline rapamycin 42-ester with 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropionic acid is ground.

24. The amorphous form according to claim 22, wherein the differential scanning calorimetry thermogram of said amorphous form lacks an endotherm peak at about 164 °C.

25. A form of rapamycin 42-ester with 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropionic acid having an X-ray diffraction pattern selected from the group consisting of Figure 3A and Figure 3B.

26. A form of rapamycin 42-ester with 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropionic acid having a differential scanning calorimetry thermogram selected from the group consisting of Figure 5 and Figure 6.

27. A pharmaceutical composition comprising an amorphous form of rapamycin 42-ester with 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropionic acid and a pharmaceutically acceptable carrier.

28. A kit comprising (i) an amorphous form of rapamycin 42-ester with 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropionic acid; and (ii) a carrier suitable for administration to a mammalian subject.

29. A method of preparing a pharmaceutical composition comprising an amorphous form of rapamycin 42-ester with 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropionic acid, comprising combining the components:

- (i) an amorphous form of rapamycin 42-ester with 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropionic acid,
- (ii) a metal chelator,
- (iii) a pH adjuster,
- (iv) a surfactant,
- (v) at least one filler,

- (vi) a binder,
- (vii) a disintegrant, and
- (viii) a lubricant.

30. The method according to claim 29, wherein said metal chelator is edetic acid, malic acid, or fumaric acid.

31. The method according to claim 29, wherein said metal chelator is edetic acid.

32. The method according to any one of claims 29 to 31, wherein said pH adjuster comprises citric acid, ascorbic acid, fumaric acid, or malic acid.

33. The method according to claim 32, wherein said pH adjuster is citric acid.

34. The method according to any one of claims 29 to 33, wherein said surfactant comprises a compound comprising a polysorbate, a compound comprising a sorbitan ester, poloxamer, or sodium lauryl sulfate.

35. The method according to claim 34, wherein said surfactant is sodium lauryl sulfate.

36. The method according to any one of claims 29 to 35, wherein said filler is anhydrous lactose, microcrystalline cellulose, mannitol, calcium phosphate, pregelatinized starch, or sucrose.

37. The method according to claim 36, wherein said filler comprises anhydrous lactose.

38. The method according to claim 36 or claim 37, wherein said filler comprises microcrystalline cellulose.

39. The method according to any one of claims 29 to 38, wherein said binder comprises povidone, hydroxypropylmethylcellulose, carboxymethylcellulose, or gelatin.

40. The method according to claim 39, wherein said binder is povidone.

41. The method according to any one of claims 29 to 40, wherein said disintegrant comprises croscarmellose sodium, a starch, sodium starch glycolate, pregelatinized starch or crospovidone.

42. The method according to claim 41, wherein said disintegrant is croscarmellose sodium.

43. The method according to any one of claims 29 to 42, wherein said lubricant comprises magnesium stearate, stearic acid, or sodium stearyl fumarate.

44. The method according to claim 43, wherein said lubricant comprises magnesium stearate.

45. The method according to any one of claims 29 to 44, wherein said components are dry blended and compressed into a form suitable for administration to a mammalian subject.

46. The method according to any one of claims 29 to 44, wherein said components are dry granulated and compressed into a form suitable for administration to a mammalian subject.

47. The method according to any one of claims 29 to 44, wherein said components are wet granulated and compressed into a form suitable for administration to a mammalian subject.

48. The method according to any one of claims 45 to 47, wherein said administrable form is a tablet or caplet.

49. The method according to any one of claims 29 to 44, wherein said components are added to a form suitable for administration to a mammalian subject.

50. The method according to claim 49, wherein said form is a capsule.

51. The method according to claim 49, wherein said form is a liquid suspension.

52. A method of preparing a pharmaceutical composition comprising an amorphous form of rapamycin 42-ester with 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropionic acid, comprising the steps of:

- (a) combining an (i) amorphous form of rapamycin 42-ester with 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropionic acid (ii) edetic acid, and (iii) citric acid;
- (b) combining sodium lauryl sulfate, a first portion of anhydrous lactose, povidone, and a first portion of croscarmellose sodium;
- (c) combining the product of (b) with the product of (a);
- (d) combining a second portion of anhydrous lactose and a second portion of croscarmellose sodium with the product of (c);
- (e) blending the product of (d); and
- (f) combining the product of (e) with magnesium stearate.

53. The method according to claim 52, wherein the product of step (b) is passed through a screen.

54. A method of treating or inhibiting transplantation rejections, graft vs. host disease, autoimmune diseases, solid tumors, or hyperproliferative vascular diseases using a pharmaceutically effective amount of an amorphous form of rapamycin 42-ester with 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropionic acid.

55. A pharmaceutical composition comprising an amorphous form of rapamycin 42-ester with 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropionic acid, comprising:

- (i) an amorphous form of rapamycin 42-ester with 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropionic acid,
- (ii) a metal chelator,
- (iii) a pH adjuster,
- (iv) a surfactant,
- (v) at least one filler,
- (vi) a binder,
- (vii) a disintegrant, and
- (viii) a lubricant.

56. A pharmaceutical composition according to claim 55, wherein said metal chelator comprises edetic acid, malic acid or fumaric acid.

57. A pharmaceutical composition according to claim 56, wherein said metal chelator is edetic acid.

58. A pharmaceutical composition according to any one of claims 55 to 57, wherein said pH adjuster comprises citric acid, ascorbic acid, fumaric acid, or malic acid.

59. A pharmaceutical composition according to claim 58, wherein said pH adjuster is citric acid.

60. A pharmaceutical composition according to any one of claims 55 to 59, wherein said surfactant selected from a polysorbate, a sorbitan ester, poloxamer, or sodium lauryl sulfate.

61. A pharmaceutical composition according to claim 60, wherein said surfactant is sodium lauryl sulfate.

62. A pharmaceutical composition according to any one of claims 55 to 61, wherein said filler comprises anhydrous lactose, microcrystalline cellulose, mannitol, calcium phosphate, pregelatinized starch or sucrose.

63. A pharmaceutical composition according to claim 62, wherein said filler comprises anhydrous lactose.

64. A pharmaceutical composition according to claim 62 or 63, wherein said filler comprises microcrystalline cellulose.

65. A pharmaceutical composition according to any one of claims 55 to 64, wherein said binder comprises povidone, hydroxypropylmethylcellulose, carboxymethylcellulose, or gelatin.

66. A pharmaceutical composition according to claim 65, wherein said binder is povidone.

67. A pharmaceutical composition according to any one of claims 55 to 66, wherein said disintegrant comprises croscarmellose sodium, a starch, sodium starch glycolate, pregelatinized starch or crospovidone.

68. A pharmaceutical composition according to claim 67, wherein said disintegrant is croscarmellose sodium.

69. A pharmaceutical composition according to any one of claims 55 to 68, wherein said lubricant comprises magnesium stearate, stearic acid, or sodium stearyl fumarate.

70. A pharmaceutical composition according to claim 69, wherein said lubricant comprises magnesium stearate.

71. A pharmaceutical composition according to any one of claims 55 to 70, wherein said components are dry blended and compressed into a form suitable for administration to a mammalian subject.

72. A pharmaceutical composition according to any one of claims 55 to 70, wherein said components are dry granulated and compressed into a form suitable for administration to a mammalian subject.

73. A pharmaceutical composition according to any one of claims 55 to 70, wherein said components are wet granulated and compressed into a form suitable for administration to a mammalian subject.

74. A pharmaceutical composition according to any one of claims 71 or 73 wherein said administrable form is a tablet or caplet.

75. A pharmaceutical composition according to any one of claims 55 to 70, wherein said components are added to a form suitable for administration to a mammalian subject.

76. A pharmaceutical composition according to claim 75, wherein said form is a capsule.

77. A pharmaceutical composition according to claim 75, wherein said form is a liquid suspension.

78. The use of an amorphous form of rapamycin 42-ester with 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropionic acid in the preparation of a medicament for administration of a mammal for treating or inhibiting transplantation rejections, graft vs. host disease, autoimmune diseases, solid tumors, or hyperproliferative vascular diseases.

43

79. A micronized amorphous form of rapamycin 42-ester with 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropionic acid prepared by micronizing amorphous rapamycin 42-ester with 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropionic acid in a jet mill.

80. The micronized amorphous form according to claim 79, wherein said jet mill is a Trost mill, an MC Fluid energy mill, or an AlpineTM AS spiral jet mill.

44

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

24

De la
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Para:

ver forma PCT/ISA/220

PCT

OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Regla 43bis.1)

		Fecha de envío por correo (día/mes/año) ver forma PCT/ISA/210 (segunda página)																									
Registro de referencia del solicitante o agente ver forma PCT/ISA/220		PARA FUTURAS ACCIONES Ver el párrafo 2 a continuación																									
Solicitud Internacional No. PCT/US2004/026591	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 16.08.2004	Fecha de prioridad (día/mes/año) 03.09.2003																									
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC A61K31/436, C07D498/18, A61P37/06																											
Solicitante WYETH																											
1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table><tr><td>☒</td><td>Casilla No. I</td><td>Bases del Reporte</td></tr><tr><td>☐</td><td>Casilla No. II</td><td>Prioridad</td></tr><tr><td>☒</td><td>Casilla No. III</td><td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.</td></tr><tr><td>☐</td><td>Casilla No. IV</td><td>Falta de unidad de invención</td></tr><tr><td>☒</td><td>Casilla No. V</td><td>Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación.</td></tr><tr><td>☐</td><td>Casilla No. VI</td><td>Ciertos documentos citados</td></tr><tr><td>☐</td><td>Casilla No. VII</td><td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td></tr><tr><td>☐</td><td>Casilla No. VIII</td><td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td></tr></table> 2. ACCIONES FUTURAS Si se hace una demanda para examen preliminar internacional, esta opinión generalmente será considerada como una opinión escrita de la Autoridad Examinadora Preliminar ("IPEA"). Sin embargo, esto no aplica cuando el solicitante escoge una Autoridad diferente a ésta para que sea la IPEA y la IPEA escogida le ha notificado a la Oficina Internacional de conformidad con la Regla 66.1bis(b) que no se considerarán las opiniones escritas de esta Autoridad Examinadora Preliminar. Si esta opinión es, según se estipula anteriormente, considerada una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la IPEA una respuesta escrita junto, cuando sea apropiado, con modificaciones, antes de la fecha de expiración de tres meses desde la fecha de envío por correo de la Forma PCT/ISA/220 o antes de la fecha de expiración de 22 meses desde la fecha de prioridad, la que expire más tarde. Para opciones futuras, ver la Forma PCT/ISA/220 3. Para detalles adicionales, ver las notas a la Forma PCT/ISA/220				☒	Casilla No. I	Bases del Reporte	☐	Casilla No. II	Prioridad	☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.	☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención	☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación.	☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados	☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
☒	Casilla No. I	Bases del Reporte																									
☐	Casilla No. II	Prioridad																									
☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.																									
☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención																									
☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación.																									
☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados																									
☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																									
☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																									
Nombre y dirección de correo de ISA: European Patent Office D-80298 Munich Tel +49 89 2399 - O Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Funcionario Autorizado Grassi, D Teléfono No. +49 89 2399-8499																									

24

Casilla No. I Bases de la opinión

1. Respecto al idioma, esta opinión se ha establecido según la solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo bajo este ítem.
☐ Esta opinión se ha establecido según una traducción del idioma original al siguiente idioma, que es el idioma de una traducción proporcionada para la búsqueda internacional (bajo las Reglas 12.3 y 23.1(b)).
2. Respecto a cualquier nucleótido y/o secuencia aminoácida revelada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido según:
 - a. tipo de material:
☐ un listado de secuencia
☐ tabla(s) relacionada con el listado de secuencia
 - b. formato de material:
☐ en formato escrito
☐ en formato legible por computador
 - c. tiempo de presentación/suministro:
☐ contenido en la solicitud internacional según se registró
☐ registrada junto con la solicitud internacional en formato legible por computador
☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad para la búsqueda.
3. ☐ Además, en el caso en que más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla relacionada con ello se haya registrado o proporcionado, las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a aquella en la solicitud según se presentó o no va más allá de la solicitud según se registró, según lo apropiado, fueron suministradas.
4. Comentarios adicionales:

46

OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/026591

Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial

Las preguntas de si la invención reivindicada parece ser novedosa, comprender un paso inventivo (ser no obvia) o ser aplicable industrialmente no se han examinado respecto a:

- ☐ toda la solicitud internacional,
☒ reivindicaciones Nos. 54

porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. (con respecto a la aplicabilidad industrial) se relacionan con la siguiente materia objeto que no requiere un examen preliminar internacional (*especifique*):
ver hoja separada

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique los elementos particulares a continuación*) de dichas reivindicaciones Nos. son tan poco claros que no se podría formar una opinión significativa (*especifique*):

☐ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones Nos. son sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no se podría formar una opinión significativa.

☐ no se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional para toda la solicitud o para dichas reivindicaciones Nos.

☐ El nucleótido y/o lista de secuencia aminoácida no cumple con el estándar proporcionado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:

la forma escrita

☐ no se ha proporcionado

☐ no cumple con el estándar

el formato legible por computador

☐ no se ha proporcionado

☐ no cumple con el estándar

☐ las tablas relacionadas con el nucleótido y/o lista de secuencia aminoácida, si están en formato legible por computador únicamente, no cumplen con los requerimientos técnicos proporcionados en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

☐ Ver la hoja separada para más detalles.

47

47

**OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE
BUSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/026591

Casilla No. V Afirmación razonada bajo la Regla 43 bis. 1 (a)(i) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones	29-53,55-77,79,80
	No: Reivindicaciones	1-28,54,78
Nivel inventivo (IS)	Si: Reivindicaciones	
	No: Reivindicaciones	1-80
Aplicabilidad industrial (IA)	Si: Reivindicaciones	1-53,55-80
	No: Reivindicaciones	

**2. Citaciones y explicaciones
ver hoja separada**

48

Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1: US-A-5 362 718
- D2: WO 01/23395
- D3: US 2003/8835

Re Item III

La reivindicación 54 se relaciona con la materia objeto que esta Autoridad considera que está cubierta por la disposición de la Regla 67.1(iv) PCT. Por consiguiente, no se formulará ninguna opinión respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

- 1) La materia objeto de las presentes reivindicaciones 1-28, 54 y 78 no es nueva (Artículo 33(2) PCT).
 - 1.1) D1 revela la preparación de la presente éster de rapamicina (CCI-779). En el ejemplo 11 de D1, una solución del compuesto en EtOAc es lavado (NaHCO_3 y NaCl), secado (MgSO_4) y evaporado para que dé un sólido aceitoso amarillo. Dicho sólido aceitoso es una forma amorfa de CCI-779 y destruye la novedad de las presentes reivindicaciones 1-26 y 78.
 - 1.1a) El producto anteriormente mencionado luego es purificado por cromatografía instantánea (cf. ejemplo 11 de D1; 3X EtOAc).

En vista de la enseñanza de la presente solicitud de que CCI-779 amorfo puede ser preparado 'evaporando un solvente que se disuelve de una solución que contiene CCI-779 y un solvente que se disuelve' (cf. página 5, líneas 25-29), debe asumirse que aún el producto purificado obtenido en D1 cae dentro de las presentes reivindicaciones 1-26.
 - 1.2) D2 revela la preparación de la presente éster de rapamicina (CCI-779). En el ejemplo 5 de D2 (métodos A y B) una solución del compuesto en EtOAc es lavado (NaHCO_3 y NaCl), secado (Na_2SO_4) y evaporado para dar una espuma color beige. La espuma parece ser una forma amorfa y destruye la novedad de las presentes reivindicaciones 1-26 y 78.
 - 1.2a) El producto anteriormente mencionado es luego purificado por cromatografía instantánea para dar un sólido blanco (cf. ejemplo 5 de D2; 30% de acetona en heptano).

En vista de la enseñanza de la presente solicitud de que CCI-779 amorfo puede ser preparado 'evaporando un solvente que se disuelve de una solución que contiene CCI-779 y un solvente que se disuelve' (cf. página 5, líneas 25-29), debe asumirse que aún los productos purificados obtenidos en D2 caen dentro de las presentes reivindicaciones 1-26.

- 1.3) Mientras el solicitante no haya mostrado que los productos finales de los métodos anteriormente mencionados de D1 y D2 producen una forma cristalina y no una forma amorfa de CCI-779, las presentes reivindicaciones 27, 28 y 54 igualmente no son consideradas como novedosas.
- 2) La materia objeto de las presentes reivindicaciones 29-53, 55-77, 79 y 80 no comprende un paso inventivo (Artículo 33(3) PCT).

La técnica anterior más cercana está representada por D1 o D2 que revelan CCI-779.

El problema técnico es visto en la disposición de una forma alternativa de CCI-779 que tiene solubilidad mejorada, tasa de disolución y biodisponibilidad.

El documento D3 se relaciona con composiciones farmacéuticas de rapamicina con alta biodisponibilidad (cf. [7]). Las composiciones farmacéuticas están en forma de dispersiones sólidas que comprenden rapamicina y un portador. En D3, CCI-779 no está mencionado específicamente pero el término 'rapamicina' es usado para rapamicina y sus análogos y derivados estructuralmente similares y por consiguiente también comprende CCI-779 (cf. [4]). El medio portador comprende un polímero soluble en agua, preferiblemente un derivado de celulosa tal como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hydroxipropilmetilcelulosa ftalato, o polivinilpirrolidona (PVP) (cf. [16]). Las composiciones de D3 se obtienen disolviendo o suspendiendo la rapamicina y el medio portador en un solvente o mezcla de solvente. Los alcoholes son solventes apropiados para uso en la preparación de dispersión de sólidos, por ejemplo metanol, etanol, o isopropanol; ésteres, v.g. etilacetato; éteres, v.g. dietil éter, cetonas, v.g. acetona; o hidrocarburos halogenados, v.g. dicloroetano. Una mezcla de solventes convenientes es una mezcla de etanol/acetona que tiene una proporción de peso a acetona desde alrededor de 1:10 hasta alrededor de 10:1, por ejemplo 1:5 a 5:1 (cf. [39]).

El medio portador puede además comprender rellenos tales como lactosa o celulosa microcristalina; uno o más tenso activos, como sodio laurilsulfato; desintegrantes como croscarmelosa de sodio; lubricantes, como estearato de magnesio; y antioxidantes y/o estabilizadores como hidroxitolueno butilado, ácido fumárico o ácido malónico (cf. [23-35]).

**OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
(HOJA SEPARADA)**

**Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/026591**

Típicamente, las soluciones sólidas de D3 son tamizadas y molidas (cf. [40, 43] y ejemplos).

En la dispersión sólida de D3, la rapamicina es una forma amorfa o sustancialmente amorfa y está físicamente ligada al medio portador (cf. [12]).

Por consiguiente, la persona experta en la técnica que se enfrenta al problema anteriormente mencionado usaría CCI-779 para la preparación de una dispersión sólida de conformidad con D3. Considerando que las presentes reivindicaciones que se refieren a una forma amorfa de CCI-779 comprenden composiciones de CCI-779 con otras ingredientes (cf. página 6, líneas 6-61), la materia objeto de las reivindicaciones 28, 55-77, 79 y 80 debe ser considerada como obvia en vista de la combinación de D1 o D2 con D3.

Los métodos de preparación de conformidad con las reivindicaciones 29-53 sólo comprenderían un paso inventivo si los productos obtenidos cumplen con el requerimiento.

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing

(day/month/year)

see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 belowInternational application No.
PCT/US2004/028591International filing date (day/month/year)
16.08.2004Priority date (day/month/year)
03.09.2003International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
A61K31A36, C07D498/18, A61P37/08Applicant
WYETH

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 68.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80289 Munich
Tel: +49 89 23699 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 23699 - 4465

Authorized Officer

Grassi, D

Telephone No. +49 89 2369-8499



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**International application No.
PCT/US2004/026591

Box No. 1 Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
☐ a sequence listing
☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
☐ in written format
☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:
☐ contained in the international application as filed.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2004/026591

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 54

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. (with respect to industrial applicability) relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

the computer readable form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	29-53,55-77,79,80
	No: Claims	1-28,54,78
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-80
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-53,55-80
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Reference is made to the following documents:

- D1: US-A-5 362 718
- D2: WO 01/23395
- D3: US 2003/8835

Re Item III

Claim 54 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

- 1) The subject-matter of present claims 1-28, 54 and 78 is not new (Article 33(2) PCT).
 - 1.1) D1 discloses the preparation of the present rapamycin ester (CCI-779). In example 11 of D1, a solution of the compound in EtOAc is washed (NaHCO₃ and NaCl), dried (MgSO₄) and evaporated to give a yellow oily solid. The said oily solid is in amorphous form of CCI-779 and destroys the novelty of the present claims 1-26 and 78.
 - 1.1a) The above mentioned product is then purified by flash chromatography (cf. example 11 of D1; 3X EtOAc).

In view of the teaching of the present application that amorphous CCI-779 can be prepared by 'evaporating a dissolving solvent from a solution containing CCI-779 and a dissolving solvent' (cf. page 5, lines 25-29), it must be assumed that even the purified product obtained in D1 falls within the present claims 1-26.
 - 1.2) D2 discloses the preparation of the present rapamycin ester (CCI-779). In example 5 of D2 (methods A and B) a solution of the compound in EtOAc is washed (NaHCO₃ and NaCl), dried (Na₂SO₄) and evaporated to give a beige color foam. The foam appears to be an amorphous form and destroys the novelty of the present claims 1-26 and 78.
 - 1.2a) The above mentioned product is then purified by flash chromatography to give a white solid (cf. example 5 of D2; 30% acetone in heptane).

In view of the teaching of the present application that amorphous CCI-779 can be prepared by 'evaporating a dissolving solvent from a solution containing CCI-779 and a dissolving solvent' (cf. page 5, lines 25-29), it must be assumed that even the purified products obtained in D2 fall within the present claims 1-26.

- 1.3) As long as the applicant has not shown that the end products of the above mentioned methods of D1 and D2 yield a crystalline and not an amorphous form of CCI-779, the present claims 27, 28 and 54 are also not regarded as novel.
- 2) The subject-matter of claims 29-53, 55-77, 79 and 80 does not involve an inventive step (Article 33(3) PCT).

The closest prior art is represented by D1 or D2 disclosing CCI-779.

The technical problem is seen in the provision of an alternative form of CCI-779 having improved solubility, dissolution rate and bioavailability.

The document D3 relates to pharmaceutical compositions of rapamycin with high bioavailability (cf. [7]). The pharmaceutical compositions are in the form of solid dispersions comprising rapamycin and a carrier. In D3, CCI-779 is not specifically mentioned but the term 'rapamycin' is used for rapamycin and its structurally similar analogues and derivatives and consequently also encompasses CCI-779 (cf. [4]). The carrier medium comprises a water-soluble polymer, preferably a cellulose derivative such as hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), hydroxypropylmethylcellulose phthalate, or polyvinylpyrrolidone (PVP) (cf. [16]). The compositions of D3 are obtained by dissolving or suspending the rapamycin and carrier medium in a solvent or solvent mixture. Suitable solvents for use in preparing solid dispersion are alcohols, for example methanol, ethanol, or isopropanol; esters, e.g. ethylacetate; ethers, e.g. diethyl ether, ketones, e.g. acetone; or halogenated hydrocarbons, e.g. dichloroethane. A convenient solvent mixture is an ethanol/acetone mixture having a weight ratio of ethanol to acetone of between about 1:10 to about 10:1, for example 1:5 to 5:1 (cf. [39]). The carrier medium may further comprise fillers such as lactose or microcrystalline cellulose; one or more surfactants, as sodium laurylsulfate; disintegrants as crosscarmellose sodium; lubricants, as magnesium stearate; and antioxidants and/or stabilisers as butylated hydroxytoluene, fumaric acid or malonic acid (cf. [23-35]).

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2004/026591

Typically the solid solutions of D3 are sieved and milled (cf. [40, 43] and examples).

In the solid dispersion of D3, the rapamycin is in amorphous or substantially amorphous form and is physically bound to the carrier medium (cf. [12]).

Consequently, the skilled in the art faced with the above mentioned problem would use CCI-779 for the preparation of a solid dispersion according to D3.

Considering that the present claims referring to an amorphous form of CCI-779 encompass compositions of CCI-779 with other ingredients (cf. page 6, lines 6-61), the subject-matter of the claims 28, 55-77, 79 and 80 must be regarded as obvious in view of the combination of D1 or D2 with D3.

The methods of preparation according to claims 29-53 would only involve an inventive step if the products obtained fulfilled the said requirement.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

42-ESTER DE RAPAMICINA AMORFO CON ACIDO 3-HIDROXI-2-
(HIDROXIMETIL)-2-METILPROPIONICO Y COMPOSICIONES
FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN

5 **RESUMEN. OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION**

La presente invención proporciona una forma amorfa
de 42-éster de rapamicina con ácido 3-hidroxi-2-
(hidroximetil)-2-metilpropiónico. Esta invención también
10 proporciona procedimientos para preparar la forma amorfa y
composiciones farmacéuticas que contienen dicha forma amorfa.

15

20

25

30

16

42-ESTER DE RAPAMICINA AMORFO CON ACIDO 3-HIDR XI-2-
(HIDROXIMETIL)-2-METILPROPIONICO Y COMPOSICIONES
FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN

5

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Esta invención se relaciona con una forma soluble novedosa de 42-éster de rapamicina y ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico.

El 42-éster de rapamicina cristalino con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico (CCI-779) tiene poca solubilidad lo que lleva a una disolución lenta de la forma cristalina sólida, típicamente las formas de dosificación sólidas orales incluyen tabletas, en solventes fisiológicamente aceptables.

15

La disolución y absorción de 42-éster de rapamicina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico se ha informado que se ha mejorado por la formación de dispersiones sólidas con sistemas portadores utilizando técnica de coprecipitación, secado por aspersión, uso de nanopartículas y métodos de granulación en húmedo. No obstante, aunque la técnica ha determinado que la rapamicina puede estar en forma cristalina o amorfa, el 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico nunca ha sido preparado, aislado y/o

20

25 caracterizado previamente.

Dado que el 42-éster de rapamicina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico es un compuesto terapéuticamente activo, es muy deseable obtener 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico que tenga características mejoradas de solubilidad, velocidad de disolución y biodisponibilidad.

SUMARIO DE LA INVENCION

En un aspecto, la presente invención proporciona 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico. La forma amorfa presenta solubilidad aumentada con respecto a la forma cristalina y por lo tanto es útil para una diversidad de propósitos que incluyen para uso en composiciones farmacéuticas.

En otro aspecto, la presente invención proporciona métodos para preparar 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que contienen 42-éster de rapamicina amorfo y ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico.

En otro aspecto adicional, la presente invención proporciona equipos que contienen 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico.

Otros aspectos y ventajas de la presente invención se describen adicionalmente en la siguiente descripción detallada de las modalidades preferidas de la misma.

15

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Las figura 1A a 1D son patrones de difracción de rayos X (XRD, por sus siglas en inglés) de 42-éster de rapamicina cristalina y molida en un molino de bolas, amorfo, con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico. La figura 1A es un patrón XRD de 42-éster de rapamicina cristalina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico. Las figuras 1B a D son patrones XRD de 42-éster de rapamicina molida en un molino de bolas con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico que se obtiene después de molido durante 20 minutos, 40 minutos y 60 minutos.

La figura 2 es una gráfica que compara la velocidad de disolución de tabletas que contienen 42-éster de rapamicina amorfo y cristalina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico en una solución de lauril sulfato de sodio (SLS, por sus siglas en inglés) 0.4%. Las tabletas que contienen 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico se representan por cuadros y las tabletas que contienen 42-éster de rapamicina cristalina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico están representadas por triángulos.

Las figuras 3A a B son patrones de XRD de 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-

metilpropiónico. La figura 3A es un patrón de XRD de 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico preparado por evaporación. La figura 3B es un patrón de XRD de 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico preparado por precipitación.

La figura 4 es un termograma de calorimetría de exploración diferencial (DSC, por sus siglas en inglés) de 42-éster de rapamicina cristalina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico.

La figura 5 es un termograma de DSC de 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico preparada por evaporación.

La figura 6 es un termograma de DSC de 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico preparada por precipitación.

La figura 7 es un termograma de DSC de 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico preparado por molido en molino de bolas durante 60 minutos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico. El 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico se aísla y

69

caracteriza por cromatografía líquida de alta resolución (CLAR), difracción de rayos X (XRD, por sus siglas en inglés) y calorimetría de exploración diferencial (DSC, por sus siglas en inglés).

5 El 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico de la presente invención resuelve las deficiencias del 42-éster de rapamicina cristalina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico. La forma amorfa es por lo menos 3 veces más
10 solubles que la forma cristalina.

Lo siguiente proporcionará ventajas adicionales del 42-éster de rapamicina amorfo con el ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico así como métodos de obtención y utilización del mismo.

15 I. Definiciones

El término "solvente de disolución" significa describir un solvente que es capaz de disolver un sólido. Como se utiliza en la presente, el solvente de disolución incluye cualquier solvente que es capaz
20 de disolver 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico, 42-éster de rapamicina cristalina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico o una combinación de 42-éster de rapamicina, amorfa y cristalina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-
25 metilpropiónico.

7

El término "precipitación" significa la descripción de un procedimiento mediante el cual una forma sólida de un compuesto se precipita a partir de una solución que contiene un compuesto disuelto. Como se utiliza en la presente, la
5 precipitación significa describir la precipitación de 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico a partir de una solución de 42-éster de rapamicina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico en un solvente de disolución.

10 El término "solvente de precipitación" significa la descripción de un solvente que es capaz de precipitar un compuesto disuelto en una solución. Como se utiliza en la presente, el solvente de precipitación describe un solvente que precipita 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-
15 metilpropiónico a partir de un solvente de disolución. Los solventes de precipitación pueden incluir solventes que son miscibles con el solvente de disolución que contiene el compuesto disuelto. De manera alternativa, el solvente de precipitación puede incluir un solvente que es inmiscible con el solvente de disolución que
20 contenga al compuesto disuelto. En una modalidad, el solvente de precipitación es agua. En otra modalidad, el solvente de precipitación es un alcano. Un ejemplo de un alcano adecuado es n-heptano. Sin embargo, se puede seleccionar otros alcanos adecuados o combinaciones de cualquiera de los solventes de
25 precipitación individuales indicados en lo anterior.

El término "evaporación" significa la descripción de un procedimiento por medio del cual se forma una forma sólida de un compuesto al evaporar un solvente a partir de una solución.

5 El término "moler" significa describir un procedimiento por medio del cual se muele una forma sólida de un compuesto utilizando técnicas conocidas por aquellos expertos en la técnica y que incluyen las técnicas que se establecen en R. W. Lee et al., Particle Size Reduction en
10 "Water Insoluble Drug Formulation", Rong Liu, Ed., Interpharm Press Co., Denver, CO: 473-392 (2000). Como se utiliza en la presente, el molido describe un proceso de molido de 42-éster de rapamicina cristalina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico para producir 42-éster de rapamicina amorfo con ácido
15 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico utilizando un aparato conocido en la técnica, que incluye recipientes de molido, entre otros. No obstante, el tipo de aparato de molido no es una limitación para la presente invención.

El término "temperatura ambiente" significa la
20 descripción de una temperatura de aproximadamente 23 a aproximadamente 25°C. Sin embargo, una persona experta en la técnica comprenderá con facilidad que la temperatura ambiente específica puede variar en base en las condiciones utilizadas durante la formación de la forma amorfa y de las condiciones
25 ambientales.

El término "estable", como se utiliza en la presente significa la descripción de un compuesto que se descompone en menos de aproximadamente 10% con respecto a períodos de tiempo prolongados. En una modalidad, el término estable describe un compuesto que se descompone en menos de aproximadamente 6%. En otra modalidad, el término estable describe un compuesto que se descompone en menos de aproximadamente 3%. En una modalidad adicional, el término estable describe un compuesto el cual se descompone en menos de aproximadamente 0.7%. En otra modalidad adicional, el término estable describe un compuesto el cual se descompone en menos de aproximadamente 0.4%.

El término "período de tiempo prolongado", como se utiliza en la presente, se refiere a un período de por lo menos 1 ó 2 semanas, durante el cual los compuestos de la invención son estables. De manera deseable, los compuestos de la invención son estables durante aproximadamente 6 a aproximadamente 12 meses. No obstante, una persona experta en la técnica puede ser capaz de determinar con facilidad el período de tiempo durante el cual son estables los compuestos de la invención.

II. Métodos para preparar 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico

En un aspecto, la presente invención proporciona métodos para preparar 42-éster de rapamicina amorfo con ácido

3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico. Típicamente, la forma amorfa se prepara a partir de 42-éster de rapamicina cristalina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico. Tales procedimientos incluyen evaporación, precipitación y molido, entre otras técnicas. No obstante, el proceso particular utilizado para producir 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico no es una limitación para la presente invención.

10 (A) Evaporación

De acuerdo con la presente invención, el 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico se puede preparar al evaporar un solvente de disolución a partir de una solución que contiene 42-éster de rapamicina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico y un solvente de disolución.

El 42-éster de rapamicina cristalina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico se combina con un solvente de disolución para formar una solución que contiene 42-éster de rapamicina cristalina disuelta con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico. El solvente de disolución típicamente es un alcohol o un éter y puede ser deshidratado o puede contener agua. Por ejemplo, los alcoholes adecuados incluyen alcohol, metanol e isopropanol. En una modalidad particularmente deseable, el solvente de

disolución es etanol. En otra modalidad particularmente deseable, el solvente de disolución es dietiléter.

Otros componentes se agregan opcionalmente a la solución que contiene el solvente de disolución y la forma cristalina antes de la evaporación, tales como compuestos que evitan la descomposición de 42-éster de rapamicina con ácido 3-hidroxí-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico. Por ejemplo, se pueden agregar antioxidantes y estabilizantes a la solución que contiene el solvente de disolución y la forma cristalina.

10 En una modalidad, los antioxidantes que se pueden agregar a la solución incluyen hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado, entre otros. En otra modalidad, los estabilizantes que se pueden agregar a la solución incluyen ácido etilendiamino acético, palmitato de ascorbilo y vitamina E.

15 Después de la adición del 42-éster de rapamicina cristalina con ácido 3-hidroxí-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico y otros componentes opcionales al solvente de disolución, la solución se mezcla durante por lo menos aproximadamente 1 minuto. Típicamente, la solución se mezcla

20 durante aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 2 horas. Una persona experta en la técnica será capaz con facilidad de determinar el tipo de mezclado utilizado así como el período de tiempo que se requiere para mezclar el solvente de disolución con 42-éster de rapamicina cristalina y ácido 3-

25 hidroxí-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico.

El solvente de disolución se evapora de la solución en o por debajo de las temperaturas que no promueven la descomposición de las formas amorfa o cristalina. Una persona experta en la técnica será capaz de determinar la temperatura
5 necesaria para evaporación en base en las propiedades del solvente de disolución. En una modalidad, el solvente de disolución se evapora a una temperatura de por lo menos aproximadamente 20°C. En una modalidad adicional, el solvente de disolución se evapora a una temperatura de aproximadamente
10 25 a aproximadamente 50°C. En otra modalidad, el solvente de disolución se evapora a una temperatura de aproximadamente 25 a aproximadamente 30°C.

También se puede utilizar vacío para facilitar la evaporación del solvente de disolución. Se utilizan en la
15 presente invención vacíos que tienen presiones de menos de aproximadamente 1 atmósfera (atm) para evaporar el solvente de disolución. De manera alternativa, el solvente de disolución se evapora de la solución a presiones atmosféricas de aproximadamente 1 atm. En una modalidad, la evaporación se
20 realiza utilizando presiones menores de aproximadamente 1 atm. En otra modalidad, la evaporación se realiza utilizando presiones que se obtienen por el uso de un evaporador giratorio e incluyen vacíos de aproximadamente 0.02 atm.

Se puede mantener el vacío por períodos de tiempo
25 cortos o más prolongados con el fin de remover compuestos

70

volátiles no deseados que incluyen solventes de solución atrapados o residuales, o agua. Una persona experta en la técnica puede ser capaz de determinar con facilidad la cantidad de tiempo que se requiere para evaporar el solvente
5 de disolución atrapado o residual, o el agua. En una modalidad, el vacío se mantiene durante por lo menos 8 horas. En otra modalidad, el vacío se mantiene durante aproximadamente 8 horas a aproximadamente 7 días.

El 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-
10 hidroxí-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico se forma al evaporar un alcohol de una muestra líquida que contiene 42-éster de rapamicina cristalina con ácido 3-hidroxí-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico y el alcohol.

(B) Precipitación

15 En una modalidad alternativa, se obtiene por precipitación el 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxí-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico. Especialmente, la forma amorfa se precipita al agregar un solvente de precipitación a una solución que contiene 42-éster de
20 rapamicina cristalina con ácido 3-hidroxí-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico y un agente de disolución.

El 42-éster de rapamicina cristalina con ácido 3-hidroxí-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico se disuelve en un solvente de disolución. En una modalidad, el solvente de
25 disolución es un alcohol o éter. En una modalidad adicional,

el solvente de disolución es un alcohol. Tal alcohol puede ser un alcohol deshidratado o puede contener agua. Los alcoholes adecuados pueden incluir etanol, metanol e isopropanol. En una modalidad particularmente deseable, el solvente de disolución es etanol. En otra modalidad, el solvente de disolución puede ser un éter. En una modalidad particularmente deseable, el éter es dietiléter.

Después de la adición de 42-éter de rapamicina cristalina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico al solvente de disolución, la solución se mezcla por lo menos aproximadamente 1 minuto. Típicamente, la solución es una mezcla de durante aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 2 horas. Una persona experta en la técnica podrá ser capaz con facilidad de determinar el tipo de mezclado utilizado así como el período de tiempo que se requiere para mezclar el solvente de disolución con el 42-éter de rapamicina cristalina y ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico.

Después de un período de tiempo adecuado, se precipita la forma amorfa de la solución utilizando un solvente de precipitación. La forma amorfa típicamente es insoluble en el solvente de precipitación o insoluble en una mezcla de solvente de disolución/solvente de precipitación a la temperatura utilizada durante la precipitación.

73

Una persona experta en la técnica puede ser capaz de determinar con facilidad el solvente de precipitación necesario para precipitar el 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico a
5 partir del solvente de disolución dependiendo de la temperatura, presión y solvente de disolución particulares que se utilicen. No obstante, cualquiera de los solventes de precipitación indicados en lo anterior puede ser utilizado en la presente invención.

10 De esta manera, la forma amorfa es precipitada de la muestra a, o por debajo de una temperatura que permite la precipitación de la forma amorfa. Una persona experta en la técnica será capaz de determinar la temperatura particular que se requiere para facilitar la precipitación de la forma
15 amorfa y tomar en consideración el solvente de disolución particular y el solvente de precipitación utilizado. En una modalidad, la precipitación se realiza a una temperatura en o por debajo de aproximadamente 50°C. En otra modalidad, la precipitación se realiza a una temperatura en o por debajo de
20 aproximadamente la temperatura ambiente. En una modalidad adicional, la precipitación se realiza a una temperatura de aproximadamente 5°C.

Una vez formado, el 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico se
25 puede aislar utilizando técnicas conocidas por aquellos

74

74

expertos en la técnica que incluyen filtración, decantación, centrifugación y cromatografía, entre otras. Típicamente se utiliza la filtración para aislar la muestra amorfa precipitada.

Una vez precipitada, se puede utilizar vacío para
5 remover compuestos volátiles residuales o atrapados que incluyen un solvente disolución residual atrapado o agua. Se pueden utilizar en la presente invención vacíos que tengan presiones menores de aproximadamente 1 atmósfera (atm). Preferiblemente se utilizan vacíos desde aproximadamente 0.2
10 hasta aproximadamente 0.8 atm.

Tales vacíos se pueden mantener por períodos de tiempo cortos o más prolongados. Una persona experta en la técnica puede ser capaz de determinar con facilidad la cantidad de tiempo que se requiere para evaporar cualquier solvente
15 de disolución residual o atrapado, o agua. En una modalidad se mantiene el vacío durante por lo menos aproximadamente 8 horas. En otra modalidad, el vacío se mantiene durante por lo menos aproximadamente 2 días. En una modalidad adicional el vacío se mantiene durante aproximadamente 2 días a aproximadamente 7 días.

20 Los vacíos se pueden mantener a temperaturas para promover la separación de cualquier solvente de resolución residual o atrapado, o agua. En una modalidad se pueden utilizar temperaturas de aproximadamente la temperatura ambiente. En otra modalidad se pueden utilizar temperaturas
25 desde aproximadamente 5°C hasta aproximadamente 25°C.

77

75

El 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico por lo tanto se obtiene al precipitar la forma amorfa a partir de una muestra líquida utilizando un solvente precipitante, en donde la muestra líquida contiene 42-éster de rapamicina cristalina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico y un solvente de disolución.

(C) Molido

En un aspecto adicional, el 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico se puede obtener al moler 42-éster de rapamicina cristalina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico.

Se pueden utilizar varios aparatos para moler 42-éster de rapamicina cristalina molida con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico y se pueden seleccionar por una persona experta en la técnica. Tal aparato puede incluir recipientes de molido, molinos de bolas, molinos de energía fluida, entre otros. Una persona experta en la técnica puede ser capaz con facilidad de determinar los aparatos y condiciones de molido adecuadas para uso en la presente invención. No obstante, el uso de un aparato de molido particular no es una limitación para la presente invención.

Típicamente, el 42-éster de rapamicina cristalina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico se coloca en un recipiente de molido y se muele la forma

76

76

cristalina. La cantidad de tiempo de molido dependerá de la cantidad de 42-éster de rapamicina cristalina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico colocado en el recipiente de molido y el recipiente de molido particular que se utilice. Si desea unirse a teoría alguna, los inventores han descubierto que el progreso de molido con respecto al tiempo, se incrementa la cantidad de 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico. En una modalidad, se puede moler el 42-éster de rapamicina cristalina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico durante por lo menos aproximadamente 20 minutos. En otra modalidad, la forma cristalina se muele durante por lo menos aproximadamente 40 minutos. En una modalidad adicional, la forma cristalina se muele durante por lo menos aproximadamente 60 minutos.

El 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico se puede obtener al moler 42-éster de rapamicina cristalina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico.

III. Caracterización de 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico

La caracterización del 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico y la diferenciación de la misma a partir del 42-éster de rapamicina cristalina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-

77

77

metilpropiónico se lleva a cabo utilizando técnicas conocidas por aquellos expertos en el arte. Específicamente, se puede llevar a cabo la verificación de que el 42-éster de rapamicina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico está presente después de
5 evaporación, precipitación o molido utilizando técnicas que incluyen punto de fusión, espectroscopia infrarroja (IR), espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) y análisis de espectro de masas (EM), análisis de combustión, espectroscopia Raman, análisis de elementos constitutivos y cromatografía que
10 incluye cromatografía líquida de alta resolución.

La naturaleza amorfa del 42-éster de rapamicina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico también se puede confirmar utilizando técnicas utilizadas por aquellos expertos en el arte e incluyen calorimetría de exploración
15 diferencial (DSC) y difracción de rayos X (XRD).

(A) Identificación utilizando espectroscopia

Se puede utilizar CLAR para verificar que el producto obtenido por evaporación, precipitación o molido como se indica en lo anterior es 42-éster de rapamicina con
20 ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico. Especialmente, la cromatografía de CLAR de la muestra amorfa puede ser sustancialmente similar a la cromatografía de CLAR de la forma cristalina. De manera deseable, la cromatografía de CLAR de la forma amorfa es idéntica a la cromatografía de
25 CLAR de la forma cristalina.

78

La cromatografía de CLAR de la forma amorfa también puede contener picos adicionales que corresponden a impurezas que se pueden identificar fácilmente por una persona experta en la técnica. No obstante, una persona experta en la técnica
5 puede comprender con facilidad que la presencia de impurezas no interfiere con la identificación de la forma amorfa.

Se utilizan una diversidad de condiciones de CLAR para obtener la cromatografía de CLAR y se pueden determinar fácilmente por una persona experta en la técnica y no son una
10 limitación de la presente invención. Tales condiciones de CLAR incluyen variaciones en la temperatura de la columna, caudal, longitud de onda de detección, tipo de columna, tamaño de columna y fase móvil, entre otros. En una modalidad, las condiciones de CLAR incluyen una temperatura
15 de aproximadamente 45°C, un caudal de aproximadamente 1.0 milímetros (ml)/minuto, una longitud de onda de detección de aproximadamente 280 nanómetros (nm) y una columna ODS-AM YMC Pack^{MR} en fase inversa de 150 milímetros (mm) x 4.6 mm que contiene partículas ODS de 3 micrómetros (μ). También se
20 puede utilizar una diversidad de fases móviles en la presente invención para obtener una cromatografía por CLAR de la forma amorfa. En una modalidad, la fase móvil incluye una solución de acetato de amonio, acetonitrilo, dioxano o una combinación de los mismos. En una modalidad, la fase móvil incluye una
25 solución que contiene una solución de acetato de amonio a un

pH de aproximadamente 3.8, acetonitrilo y dioxano en una proporción molar de aproximadamente 80:52:68. En otra modalidad, la fase móvil incluye una solución que tiene una solución de acetato de amonio a un pH de aproximadamente 3.8,
5 acetonitrilo y dioxano en una proporción molar de aproximadamente 20:34:46. También se pueden utilizar combinaciones de las fases móviles indicadas antes.

La cromatografía por CLAR para 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-
10 metilpropiónico por lo tanto se obtiene y se comprada con una cromatografía de CLAR conocida de la forma cristalina. Típicamente, el 42-éster de rapamicina cristalino con el ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico tiene un tiempo de retención de aproximadamente 21 minutos utilizando
15 las condiciones indicadas antes.

Mediante la utilización de las condiciones de CLAR como se indica en lo anterior se obtiene la cromatografía por CLAR de 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico. Se obtiene un tiempo de
20 retención de aproximadamente 21 minutos para la forma amorfa. La cromatografía de CLAR de la forma amorfa después se compara con una CLAR de la forma cristalina utilizando las mismas condiciones de CLAR. En la presente invención, el tiempo de retención para la forma amorfa es idéntico al tiempo de retención de aproximadamente 21
25 minutos para la forma cristalina.

Después de verificación de que el 42-éster de rapamicina con el ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico está presente después de evaporación, precipitación o molido, se confirma la naturaleza amorfa de la misma utilizando XRD y DSC.

(B) Identificación utilizando difracción de rayos X

Se utilizan las técnicas de difracción de rayos X (XRD) para distinguir formas amorfas de formas cristalinas. Como lo conocen aquellos expertos en la técnica, los compuestos cristalinos producen patrones de XRD que contienen picos no ásperos. Los compuestos amorfos no obstante generalmente producen patrones de XRD que contienen picos amplios y poco definidos. Típicamente, se utilizan técnicas de difracción de XRD en polvo para identificar compuestos amorfos.

Por lo tanto, se utiliza XRD en la presente invención para distinguir 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico a partir de la forma cristalina. El patrón de XRD en polvo del 42-éster de rapamicina cristalina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico se obtiene en la presente invención, pero también está disponible fácilmente para aquellos expertos en la técnica. Véase el patrón de XRD con los datos para 42-éster de rapamicina cristalina con ácido 3-

hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico en la figura 1A. Como lo saben aquellos expertos en la técnica, un patrón de XRD en polvo típico de la forma cristalina contiene varios picos ásperos de intensidad variable en aproximadamente 8°, aproximadamente 9°, aproximadamente 11°, aproximadamente 15°, aproximadamente 16°, aproximadamente 18°, aproximadamente 19° y aproximadamente 20°.

El patrón XRD en polvo del 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico obtenido como se describe en la presente por lo tanto se obtiene utilizando técnicas cristalográficas de rayos X conocidas por aquellos expertos en la técnica. En una modalidad, el patrón de XRD de 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico incluye un pico amplio o aureola. En otra modalidad, el patrón XRD de la forma amorfa contiene un halo amplio. En una modalidad adicional, el patrón XRD de la forma amorfa contiene un halo amplio a 2θ de aproximadamente 17°.

También pueden estar presentes otros picos en el patrón XRD del 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico y que corresponden a impurezas en la muestra. Los otros picos típicamente corresponden a cantidades menores de 42-éster de rapamicina cristalina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico aún presente en la muestra.

Además de caracterizar la forma amorfa, se utiliza XRD para supervisar la formación de 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico. Típicamente, se obtienen las muestras en
5 diversas etapas durante la evaporación, precipitación y molido, y se obtienen los patrones de XRD a partir de los mismos. En una modalidad, las muestras se extraen en diversas etapas durante el molido y se obtiene el patrón XRD de los mismos. En otra modalidad, las muestras en solventes de
10 disolución se extraen a diversos intervalos, 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico sólido precipitado y se obtienen los patrones de difracción XRD de los mismos. En una modalidad adicional, las muestras en solvente de disolución se extraen a diversos
15 intervalos, se evapora el solvente de disolución y se obtiene el patrón de difracción XRD del 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico.

Los inventores han descubierto que los picos 2θ de los patrones XRD de las muestras que se obtienen de molido de
20 42-éster de rapamicina cristalina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico disminuyen en intensidad con respecto al tiempo conforme se muele el 42-éster de rapamicina cristalina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico.

(C) Identificación utilizando calorimetría de
25 exploración diferencial

Las técnicas de calorimetría de exploración diferencial (DSC) también se utilizan para distinguir el 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico de la forma cristalina. Una
5 persona experta en la técnica puede ser capaz con facilidad de determinar las condiciones necesarias para obtener un termograma de DSC. Están disponibles una variedad de termógrafos DSC para aquellos expertos en la técnica e incluyen un calorímetro de exploración diferencial TA, de
10 nitrógeno gaseoso seco o de purga de gas, y un incremento de temperatura a una velocidad de 5°C/min, entre otros instrumentos y condiciones.

El termograma de DSC de 42-éster de rapamicina cristalina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-
15 metilpropiónico se conoce por aquellos expertos en la técnica y se caracteriza por una endotermia de fusión súbita a aproximadamente 164°C, por lo que se ilustra la naturaleza cristalina del compuesto. El termograma de DSC de la forma cristalina también puede incluir picos que corresponden a los
20 productos de degradación e incluyen endotermias de aproximadamente 173° a aproximadamente 178°C.

Los termogramas DSC de 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico preparados de acuerdo con la presente invención por
25 evaporación, precipitación y molido que carecen de un pico

endotérmico de aproximadamente 164°C, el cual está presente en el patrón XRD para la forma cristalina. La carencia de este pico confirma la naturaleza amorfa de la muestra. El termograma DSC de la forma amorfa preparada por evaporación y precipitación también puede incluir endotermias de degradación a aproximadamente 43°C, 105°C, 173°C y 176-177°C. Si desea unirse a teoría alguna, la endoterma a 43°C corresponde a un solvente de disolución residual, típicamente etanol y/o agua.

El termograma por DSC del 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico preparado por precipitación también incluye una exoterma de aproximadamente 109°C.

El termograma de DSC de la forma amorfa preparada por molido puede incluir endotermias de aproximadamente 52°C, 105°C, 155°C y 173-177°C y una exoterma en aproximadamente 127°C. Sin desear unirse a teoría alguna, los inventores han determinado que las endotermias a 176-177° corresponden a producto de degradación. Los inventores también han determinado que conforme progresa el molido, el punto de fusión del 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico que corresponde a la endoterma a 164°C se desplaza a 155°C.

En una modalidad, el 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico por lo tanto se puede preparar para tener un patrón con un pico de

difracción de rayos X que contiene un halo amplio en 2θ de aproximadamente 17° , un termograma de calorimetría por exploración diferencial que carece del pico de endotermia de aproximadamente 164° para 42-éster de rapamicina cristalina
5 con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico y una cromatografía por el cromatógrafo líquido de alta resolución característico para 42-éster de rapamicina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico.

IV. Solubilidad del 42-éster de rapamicina amorfo con ácido
10 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico

El 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico preparado de acuerdo con la presente invención tiene varias ventajas sobre la forma cristalina. En un aspecto, el 42-éster de rapamicina
15 amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico tiene una solubilidad mayor que la forma cristalina.

El 42-éster de rapamicina sólido con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico, ya sea en forma cristalina o amorfa, se agrega a los solventes de disolución
20 para dicha disolución. En una modalidad, el 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico se obtiene como un sólido por evaporación, precipitación o molido como se indica en lo anterior, y opcionalmente es presionada a través de una pantalla para reducir
25 adicionalmente el tamaño de las partículas del sólido.

Como se conoce por aquellos expertos en la técnica, la micronización también es útil para moler finamente o reducir el tamaño de las partículas de un sólido. El 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-
5 metilpropiónico se puede micronizar utilizando técnicas conocidas por los expertos en el arte. Una persona experta en la técnica puede ser capaz con facilidad de seleccionar un aparato para micronización que incluye molinos de chorro, entre otros. Los ejemplos de molino de chorro conocidos en la
10 técnica incluyen los molinos Trost^{MR}, molinos de energía MC Fluid^{MR} y molinos de chorro espiral Alpine^{MR} AS, entre otros.

La solubilidad del 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico se puede medir al disolver muestras separadas de las formas
15 cristalina y amorfa en un agente de disolución. Después se puede comparar la solubilidad de estas muestras. Se pueden utilizar una diversidad de solventes para determinar la solubilidad de la sustancia amorfa y se pueden seleccionar por una persona experta en la técnica. En una modalidad, el
20 solvente disuelve uno o ambos del 42-éster de rapamicina amorfo y cristalina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico. En una modalidad adicional, el solvente es agua. En otra modalidad, el solvente es una solución que contiene agua y ácido cítrico. En una modalidad adicional, el
25 solvente es una solución que contiene agua, ácido cítrico y

ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) o lauril sulfato de sodio (SLS, por sus siglas en inglés). En otra modalidad adicional, el solvente es una solución de agua y ácido cítrico 0.005 M ajustada a un pH de aproximadamente 4.6. En 5 una modalidad adicional, el solvente es un amortiguador de citrato que contiene EDTA, opcionalmente ajustado a un pH de aproximadamente 4.6. En otra modalidad, el solvente es un amortiguador de citrato que contiene SLS 0.2%.

La solubilidad del 42-éster de rapamicina amorfo 10 con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico también se puede incrementar al incrementar los períodos de tiempo de mezclado de la forma cristalina en el solvente de disolución o al moler el mismo. Una persona experta en la técnica puede comprender con facilidad la cantidad de tiempo 15 requerido para facilitar la disolución del 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico en el solvente de disolución. En una modalidad, el 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico se disuelve en un 20 solvente durante por lo menos aproximadamente 0.5 horas. En otra modalidad, el 42-éster de rapamicina amorfo con el ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico se disuelve en un solvente durante aproximadamente 0.5 horas a aproximadamente 72 horas. En una modalidad adicional, el 42- 25 éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-

(hidroximetil)-2-metilpropiónico se disuelve en un solvente durante a aproximadamente 24 a aproximadamente 48 horas.

Las muestras de 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico también se
5 pueden comprimir en tabletas, como se discute con detalle en lo siguiente. Dichas tabletas que contienen la misma muestran una mayor velocidad de disolución en comparación con las tabletas que contienen 42-éster de rapamicina cristalina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico (figura
10 1). En una modalidad, las tabletas que contienen 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico son 1.5 veces más solubles que las tabletas que contienen la forma cristalina.

Típicamente, el 42-éster de rapamicina amorfo con
15 ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico es estable a temperaturas de hasta aproximadamente 5°C.

V. Composiciones que contienen 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico

Las composiciones que contienen 42-éster de
20 rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico también se pueden preparar de acuerdo con la presente invención. Tales composiciones se preparan al combinar 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico y un portador
25 farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones que se describen en la presente contienen 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico se pueden formular en cualquier forma adecuada para la vía de administración deseada utilizando una cantidad farmacéuticamente eficaz de 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico. Por ejemplo, las composiciones de la invención se pueden suministrar por una ruta tal como oral, dérmica, transdérmica, intrabronquial, intranasal, intravenosa, intramuscular, subcutánea, parenteral, intraperitoneal, intranasal, vaginal, rectal, sublingual, intracraneal, epidural, intratraqueal o por liberación sostenida. Preferiblemente, la administración es oral.

La composición de tableta de dosificación oral de esta invención también se puede utilizar para constituir tabletas de dosificación oral que contienen derivados de 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico que incluyen, pero que no se limitan a ésteres, carbamatos, sulfatos, éteres, oximas, carbonatos y similares los cuales son conocidos por aquellos expertos en la técnica.

Una cantidad farmacéuticamente eficaz de 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico puede variar en base en uno o varios

compuestos específicos, el modo de suministro, la gravedad de la condición que es tratada y cualquier otro ingrediente activo utilizado en la composición. El régimen de dosificación también se puede ajustar para proporcionar la
5 respuesta terapéutica óptima. Se pueden suministrar diariamente varias dosis divididas, por ejemplo en dosis divididas 2 a 4 veces al día, o una dosis única se puede suministrar. La dosis no obstante puede reducirse o aumentarse proporcionalmente como lo indiquen las exigencias
10 de la situación terapéutica. En una modalidad, la administración es en una base diaria, semanal o mensual. En otra modalidad, el suministro es un suministro diario. No obstante, se pueden disminuir o aumentar las dosificaciones diarias en base en el suministro periódico.

15 El 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico se puede combinar con uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables que incluyen, sin limitación, portadores sólidos y líquidos los cuales son compatibles con las composiciones de
20 la presente invención. Tales portadores incluyen adyuvantes, jarabes, elixires, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, tensioactivos, agentes granulantes, agentes desintegrantes, emolientes, quelantes de metal, ajustadores de pH, tensioactivos, materiales de relleno, desintegrantes y
25 combinaciones de los mismos, entre otros. En una modalidad,

el 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico se combina con quelantes de metal, ajustadores de pH, tensioactivos, materiales de relleno, desintegrantes, lubricantes y aglutinantes.

5 Los adyuvantes pueden incluir, sin limitación, agentes saborizantes, agentes colorantes, conservadores y antioxidantes suplementarios, los cuales pueden incluir vitamina E, ácido ascórbico, hidroxitolueno butilado (BHT, por sus siglas en inglés) e hidroxianisol butilado (BHA, por
10 sus siglas en inglés).

Los aglutinantes pueden incluir, sin limitación, celulosa, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilcelulosa, ftalato de
15 hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina, celulosa no cristalina, polipropilpirrolidona, polivinilpirrolidona (povidona, PVP), gelatina, goma arábica y goma acacia, polietilenglicoles, almidón, azúcares tales como sacarosa, caolín, dextrosa y lactosa, colesterol,
20 tragacanto, ácido esteárico, gelatina, caseína, lecitina (fosfátidos), alcohol cetosteárilico, alcohol cetílico, ceras de ésteres de cetilo, dextratos, dextrina, monooleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, polioxietilenaalquiléteres, derivados de
25 polioxietileno aceite de ricino, estearatos de

polioxietileno, alcohol polivinílico y gelatina, entre otros. En una modalidad, el aglutinante es povidona, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa o gelatina. En otra modalidad el aglutinante es povidona.

5 Los lubricantes pueden incluir estearato de magnesio, ácidos silícico anhidro ligero, talco, ácido esteárico, lauril sulfato de sodio y estearil fumarato de sodio, entre otros. En una modalidad, el lubricante es estearato de magnesio, ácido esteárico o estearil fumarato de
10 sodio. En otra modalidad, el lubricante es estearato de magnesio.

Los agentes granulantes pueden incluir, sin limitación, dióxido de silicio, celulosa microcristalina, almidón, carbonato de calcio, pectina, crospovidona y
15 poliplasdon, entre otros.

Los agentes desintegrantes o los desintegrantes pueden incluir croscarmelosa de sodio, almidón, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa sustituida, bicarbonato de sodio, fosfato de calcio, citrato de calcio,
20 glicolato de almidón de sodio, almidón pregelatinizado o crospovidona, entre otros. En una modalidad, el desintegrante es croscarmelosa de sodio.

Los emolientes pueden incluir, sin limitación, alcohol estearílico, aceite de mink, alcohol cetílico, alcohol oleílico, laurato de isopropilo, polietilenglicol,
25

6

aceite de oliva, petrolato, ácido palmítico, ácido oleico y miristato de miristilo.

Los tensioactivos pueden incluir polisorbatos, ésteres de sorbitano, poloxámero o lauril sulfato de sodio.

5 En una modalidad, el tensioactivo es lauril sulfato de sodio.

Los quelantes de metal pueden incluir agentes quelantes fisiológicamente aceptables que incluyen ácido edético, ácido málico o ácido fumárico. En una modalidad, el quelante metálico es ácido edético.

10 También se pueden utilizar ajustadores de pH para ajustar el pH de una solución que contiene 42-éster de rapamicina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico de aproximadamente 24 a aproximadamente 6. En una modalidad, el pH de una solución que contiene 42-éster de rapamicina
15 con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico se ajusta a un pH de aproximadamente 4.6. Los ajustadores de pH pueden incluir agentes fisiológicamente aceptables que incluyen ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido fumárico o ácido málico y sales de los mismos. En una modalidad, el ajustador de pH es ácido cítrico.

20 Los materiales de relleno que se puedan utilizar de acuerdo con la presente invención incluyen lactosa anhidra, celulosa microcristalina, manitol, fosfato de calcio, almidón pregelatinizado o sacarosa. En una modalidad, el material de relleno es lactosa anhidra. En otra modalidad, el material de
25 relleno es celulosa microcristalina.

En una modalidad, las composiciones que contienen 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico se administran oralmente en tableta, capleta o cápsula, microcápsulas, polvo dispersable, gránulos, suspensiones, jarabes, elíxires y aerosoles. De manera deseable, cuando las composiciones contienen 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico se administran oralmente, se administran por medio de tabletas o cápsulas duras o rellenas con líquido.

10 En otra modalidad, las composiciones que contienen el 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico se pueden suministrar por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, parenteral e intraperitoneal en forma de soluciones, suspensiones, y 15 dispersiones inyectables estériles y polvos los cuales son fluidos hasta el grado en que exista fragilidad para suministro por medio de una jeringa. Tales composiciones inyectables son estériles y estables bajo condiciones de fabricación y almacenamiento, y están libres de acción de los 20 contaminantes de microorganismos tales como bacterias y hongos.

En una modalidad adicional, las composiciones que contienen 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico se pueden suministrar por 25 vía rectal en forma de un supositorio convencional.

7

95

En otra modalidad, las composiciones que contienen 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico se pueden suministrar vaginalmente en forma de un supositorio convencional, crema, 5 gel, anillo o dispositivo intrauterino (IUD) recubierto.

En otra modalidad, las composiciones que contienen 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico se pueden suministrar por vía intranasal o intrabronquial en forma de un aerosol.

10 También se contempla que las composiciones de esta invención que contienen 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico se puedan coadministrar con uno o más agentes adicionales que incluyen agentes quimioterapéuticos que impidan el rechazo.

15 Los requerimientos de dosificación de 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico pueden variar en base en la gravedad de los síntomas presentados y el sujeto particular de quien se trate. Una persona experta en la técnica será capaz con 20 facilidad de determinar la cantidad de 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico requerido. En una modalidad, se administran aproximadamente 0.5 a aproximadamente 75 mg. En una modalidad adicional, se administran aproximadamente 1 a aproximadamente 25 mg. En 25 otra modalidad, se administran aproximadamente 0.5 a

96

aproximadamente 10 mg, particularmente cuando se utiliza en combinación con otro agente. En una modalidad adicional se administran aproximadamente 2 a aproximadamente 5 mg. En otra modalidad adicional se administran aproximadamente 5 a 5 aproximadamente 15 mg.

El tratamiento se puede iniciar con dosificaciones de 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico menores que las dosis requeridas para producir un efecto deseado y generalmente 10 menores que la dosis óptima de 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico. Posteriormente, se puede incrementar la dosificación hasta que se alcance el efecto óptimo bajo las circunstancias. Las dosificaciones precisas se determinarán por el médico quien 15 administra en base en la experiencia con el sujeto individual que es tratado. En general, las composiciones de esta invención son administradas de manera además deseable a una concentración que generalmente proporciona resultados eficaces sin provocar ningún efecto secundario dañino o 20 perjudicial.

VI. Métodos de preparación de composiciones administrables que contienen 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico.

En un aspecto, la presente invención incluye 25 métodos para preparar una composición farmacéutica que

contiene 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico. La composición se puede administrar a un sujeto mamífero por varias rutas diferentes como se indica en lo anterior y de manera deseable se
5 administra oralmente en forma sólida o líquida.

Las formas sólidas incluyen tabletas, cápsulas y capletas, que contienen 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico se pueden formar al combinar la forma amorfa con uno o más componentes
10 descritos antes. En una modalidad, los componentes de la composición se combinan en seco o húmedo. En otra modalidad, los componentes se granulan en seco. En una modalidad adicional, los componentes se suspenden o disuelven en un líquido o se agregan a una forma adecuada para administración
15 a un sujeto mamífero.

Se pueden formar formas líquidas que contienen 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico al disolver o suspender la forma amorfa en un líquido adecuado para administración a un
20 sujeto mamífero.

En una modalidad, los métodos para preparar una composición farmacéutica que contiene 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico incluyen combinar 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-
25 hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico, un quelante

metálico, un ajustador de pH, un tensioactivo, un material de relleno, un aglutinante, un desintegrante y un lubricante.

En otra modalidad, los métodos de preparación de una composición farmacéutica que contiene 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico incluyen combinar 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico, un quelante metálico, un ajustador de pH, un tensioactivo, una primera porción de por lo menos un material de relleno, un aglutinante, una primera porción de un desintegrante, una segunda porción de por lo menos un material de relleno, una segunda porción de un desintegrante y un lubricante.

En una modalidad adicional, los métodos para preparar una composición farmacéutica que contiene 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico incluyen combinar 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico, ácido edético, ácido cítrico, lauril sulfato de sodio, lactosa anhidra, povidona, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio.

En otra modalidad adicional, los métodos para preparar una composición farmacéutica que contiene 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico incluyen combinar 42-éster de rapamicina

amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico, ácido edético, ácido cítrico, lauril sulfato de sodio, una primera porción de lactosa anhidra, povidona, una primera porción de croscarmelosa de sodio, una segunda
5 porción de lactosa anhidra, una segunda porción de croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio.

En otra modalidad adicional, los métodos de preparación de una composición farmacéutica que contiene 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-
10 (hidroximetil)-2-metilpropiónico incluyen las etapas de: (a) combinar una forma amorfa de 42-éster de rapamicina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico, un quelante metálico, y un ajustador de pH; (b) combinar un tensioactivo, una primera porción de por lo menos un material de relleno,
15 un aglutinante y una primera porción de un desintegrantes; (c) combinar el producto de (b) con el producto de (a); (d) combinar una segunda porción de por lo menos un material de relleno y una segunda porción de un desintegrante con el producto de (c); (e) combinar el producto de (d); y (f)
20 combinar el producto de (e) con un lubricante. El producto de la etapa (b) opcionalmente se puede hacer pasar a través de un dispositivo para separar grumos grandes, por ejemplo una criba.

En otra modalidad adicional, los métodos para
25 preparar una composición farmacéutica que contiene 42-éster

100

de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico incluyen las etapas de: (a) combinar una forma amorfa de 42-éster de rapamicina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico, ácido edético y ácido cítrico; (b) combinar lauril sulfato de sodio, una primera porción de lactosa anhidra, povidona y una primera porción de croscarmelosa de sodio; (c) combinar el producto de (b) con el producto de (a); (d) combinar una segunda porción de lactosa anhidra y una segunda porción de croscarmelosa de sodio con el producto de (c); (e) combinar el producto de (d); y (f) combinar el producto de (e) con estearato de magnesio.

La presente invención también proporciona equipos o empaques de composiciones farmacéuticas diseñadas para uso en la presente invención. Los equipos de la presente invención pueden incluir una forma amorfa de 42-éster de rapamicina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico y un portador adecuado para administración a un sujeto mamífero, como se discute en lo anterior.

VII. Métodos de utilización de 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico.

El 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico se puede utilizar en el tratamiento o prevención de una diversidad de

100

condiciones conocidas por aquellos expertos en la técnica en donde se sabe que la forma cristalina trata o evita.

El 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico por lo tanto posee
5 actividades inmunosupresoras, antirrechazo, antimicóticas, antiinflamatorios, antitumorales y antiproliferativas.

Por lo tanto, se puede utilizar la forma amorfa para tratar o inhibir el rechazo de transplante que incluye riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, páncreas,
10 córnea, intestino delgado, haloinjertos cutáneos y xenoinjertos de válvula cardíaca. La forma amorfa también se puede utilizar para tratar o inhibir encefalomiелitis alérgica, artritis y trastornos vasculares hiperproliferativos que incluyen restenosis, aterosclerosis y
15 enfermedad inflamatoria cardíaca. La enfermedad de leucemia de linfocitos T/linfoma en adultos, el rechazo inverso, la inflamación ocular y las infecciones micóticas también pueden ser tratadas utilizando 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-
20 metilpropiónico. La forma amorfa también puede ser utilizada adicionalmente para tratar o inhibir tumores sólidos que incluyen sarcomas y carcinomas que incluyen astrocitomas, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de pulmón de células pequeñas y
25 cáncer de ovario. También se pueden tratar o evitar las

1a

enfermedades autoinmunes que incluyen lupus, artritis reumatoide, diabetes mellitus, miastenia grave y esclerosis múltiple utilizando 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico, 5 preparados de acuerdo con la presente invención. Adicionalmente, las enfermedades de inflamación que incluyen psoriasis, dermatitis, excema, seborrea, enfermedad de intestino inflamatorio, inflamación pulmonar que incluye asma, enfermedad pulmonar 10 obstructiva crónica, enfisema, síndrome de malestar respiratorio agudo, bronquitis y uveítis ocular también se puede tratar o inhibir utilizando la forma amorfa de 42-éster de rapamicina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico.

15 Los regímenes de dosificación apropiados se pueden determinar fácilmente en base en la información que se proporciona en la presente.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar la invención y no limitan el alcance de la 20 misma. Una persona experta en la técnica apreciará que aunque se indican en los siguientes ejemplos reactivos y condiciones y condiciones específicas, se pueden realizar modificaciones las cuales están incluidas para ser abarcadas por el espíritu y alcance de la invención.

25

EJEMPL S

EJEMPLO 1 - PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 42-ÉSTER DE RAPAMICINA AMORFO CON ÁCIDO 3-HIDROXI-2-(HIDROXIMETIL)-2-METILPROPIÓNICO

5 A. Procedimiento para preparar 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico por evaporación utilizando hidroxitolueno butilado e hidroxianisol butilado.

El 42-éster de rapamicina cristalino con 0.5 g de
10 ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico, 0.063 g de hidroxitolueno butilado (BHT) y 0.125 g de hidroxianisol butilado (BHA) se disuelven en 15 ml de etanol deshidratado. Se evapora el alcohol a presión reducida utilizando un evaporador giratorio y una temperatura constante de aproximadamente
15 25 a aproximadamente 30°C mediante el uso de un baño maría. El material sólido evaporado (lote A1) se mantiene durante la noche bajo vacío para eliminar el etanol residual.

El material seco después se hace pasar a través de un tamiz de malla #80 y se analiza utilizando difracción de rayos X
20 (XRD) y calorimetría de exploración diferencial (DSC).

B. Procedimiento para preparar 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico por evaporación.

Se disuelve el 42 éster de rapamicina cristalina
25 con 0.5 g de ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-

metilpropiónico y 2 ml de etanol deshidratado. El alcohol después se evapora a temperaturas reducidas utilizando un evaporador giratorio a una temperatura constante de aproximadamente 25 a aproximadamente 30°C utilizando un baño
5 maría. Los materiales evaporados se mantienen a presiones reducidas durante la noche para eliminar el etanol residual.

El material seco (lote B1) después se hace pasar a través de un tamiz malla #80 y se analiza utilizando XRD y DSC.

C. Procedimiento para preparar 42-éster de rapamicina
10 amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico

Se disuelven cantidades variables del 42-éster de rapamicina cristalina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico en cantidades variables de etanol como se establece en la tabla 1. Las soluciones resultantes después
15 se mantienen a temperatura ambiente (lotes C1-C3) o se enfrían a temperaturas inferiores a la temperatura ambiente (lotes C4 y C5) utilizando agua fría a una temperatura de aproximadamente 0°C durante aproximadamente 40 minutos. A cada una de estas soluciones se agrega agua y los sólidos
20 precipitan de las soluciones. Los sólidos que precipitan se recolectan por filtración y se secan a presiones reducidas, a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 a aproximadamente 7 días.

105

Tabla 1

No. de lote	Tamaño del lote (g)	Temperatura	Volumen de etanol (ml)	Volumen de agua (ml)	Rendimiento (%)
5 C1	0.20	Temperatura ambiente	4	20	75
C2	1.00	Temperatura ambiente	6	100	No determinado
C3	1.00	Temperatura ambiente	6	40	82
10 C4	4.50	8°C	25	150	94
C5	20.0	9°C	90	200	90

D. Procedimiento para preparar 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilprópiónico por molido

El 42-éster de rapamicina cristalina con 1.416 g de ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilprópiónico se muele en un molino mezclador Retsch^{MR} (tipo MM2) con un recipiente de molido de 25 ml y 2 esferas de acero inoxidable que tienen diámetros de 12 mm, a una velocidad de molido de 40 revoluciones por minuto (rpm). Las muestras molidas se retiran de XRD y análisis DSC a los 20 (lote D1), 40 (lote D2) y 60 minutos (lote D3).

de

**EJEMPLO 2 - MICRONIZACIÓN DEL 42-ÉSTER DE RAPAMICINA AMORFO
CON ÁCIDO 3-HIDROXI-2-(HIDROXIMETIL)-2-METILPROPIÓNICO**

La micronización del 42-éster de rapamicina amorfo con 15.0 g de ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico se realiza utilizando un molino Trost^{MR} (molino de chorro) a una presión de entrada de nitrógeno de aproximadamente 2076 kPa (40 libras por pulgada cuadrada (psi)), con una velocidad de alimentación de aproximadamente 1 g/min para proporcionar el 42-éster de rapamicina amorfo micronizada con 10.3 g de ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico.

EJEMPLO 3 - ANÁLISIS DE ESPECTRO DEL 42-ÉSTER DE RAPAMICINA AMORFO CON ÁCIDO 3-HIDROXI-2-(HIDROXIMETIL)-2-METILPROPIÓNICO

Se obtiene una cromatografía de CLAR del 42-éster de rapamicina amorfo con muestras de ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico por evaporación, precipitación y molido como se indica en el ejemplo 1.

Las condiciones de CLAR incluyen una temperatura de columna de aproximadamente 45°C, un caudal de aproximadamente 1.0 ml/min, una longitud de onda de detección de aproximadamente 280 nanómetros (nm), una columna ODS-AM YMC Pack^{MR} de 150 milímetros (mm) x 4.6 mm que contiene partículas de 3 µ, una primera fase móvil que contiene una solución de acetato de amonio a un pH de aproximadamente 3.8, acetonitrilo y dioxano en una proporción molar de aproximadamente 80:52:68 y una segunda fase móvil que contiene una solución de acetato de amonio a un pH de

aproximadamente 3.8, acetonitrilo y dioxano en una proporción molar de aproximadamente 20:34:46.

Las cromatografías de CLAR de las muestras amorfas se comparan con la cromatografía de CLAR de una muestra de 42-éster de rapamicina cristalina con material de ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico utilizando las mismas condiciones indicadas antes. Se observa un tiempo de retención de aproximadamente 21 minutos para el 42-éster de rapamicina amorfo con el material de ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico.

EJEMPLO 4 - CARACTERIZACIÓN DEL 42-ÉSTER DE RAPAMICINA AMORFO CON ÁCIDO 3-HIDROXI-2-(HIDROXIMETIL)-2-METILPROPIÓNICO

Se obtiene un patrón de XRD y termogramas DSC para el 42-éster de rapamicina amorfo con el ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico. Los patrones de XRD se obtienen de acuerdo con la presente invención utilizando un equipo Philipps[®] Expert BW-3040 disponible comercialmente de un instrumento de difracción de rayos X. Los termogramas de DSC se obtienen de acuerdo con la presente invención utilizando un equipo disponible comercialmente de Differential Scanning Calorimeter.

A. Difracción por rayos X (XRD)

(i) 42-éster de rapamicina cristalina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico

El patrón de XRD de 42-éster de rapamicina cristalina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-

metilpropiónico se obtiene y presenta picos característicos en el patrón XRD en 2θ de aproximadamente 8° , aproximadamente 9° , aproximadamente 11° , aproximadamente 15° , aproximadamente 16° , aproximadamente 17° , aproximadamente 18° y
5 aproximadamente 20° (figura 1A).

(ii) 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico

El patrón XRD del 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico preparado
10 por evaporación y precipitación muestra que los picos cristalinos característicos para el 42-éster de rapamicina cristalina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico iguales no están presente en el patrón de difracción de rayos X para la forma amorfa.

15 Específicamente, el patrón XRD del 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico preparado por evaporación de solvente (lote A1) o por precipitación (lote C1) muestra un pico amplio de 2θ de aproximadamente 17° (figura 3A y 3B).

20 Además, los patrones XRD del 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico preparados por molido (lotes D1-D3) muestran una disminución marcada en los picos cristalinos característicos con un tiempo de molido cada vez mayor (figuras 1B-1D y tabla 2).

25 Específicamente, conforme se incrementa el tiempo de molido,

109

desaparecen los picos correspondientes al 42-éster de rapamicina cristalina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico y de esta manera se ilustra la formación del 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico.

Tabla 2

Lote	Picos de difracción de rayos X a 2θ(°)
cristalino	7.8, 9.0, 9.8, 10.1, 11.0, 11.3, 12.7, 13.3, 14.8, 15.2, 16.0, 17.2, 17.6, 18.1, 18.3, 19.0, 19.8, 21.1, 21.8, 22.1, 23.5, 25.0, 25.6, 26.6, 27.1 y 28.5
D1	7.8, 8.8, 9.7, 10.0, 10.8, 11.3, 12.5, 13.3, 15.0, 15.5, 16.2, 17.2, 18.2, 19.1, 19.9, 21.1, 22.0, 22.2, 23.6, 25.0, 26.7, 27.3 y 28.8
D2	7.8, 9.0, 9.3, 10.8, 11.2, 12.8, 13.2, 15.0, 15.3, 16.0, 17.6, 18.2, 19.9, 21.1 y 24.9
D3	8.0, 9.1, 11.2, 12.8, 13.7, 15.4 y 16.5
A1	17
C1	17

B. Calorimetría de exploración diferencial (DSC)

(i) 42-éster de rapamicina cristalina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico.

El termograma de DSC del 42-éster de rapamicina cristalina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-

109

metilpropiónico se caracteriza por una endoterminia de fusión súbita a 163.98°C, endoterminia la cual indica la naturaleza cristalina del 42-éster de rapamicina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico (figura 4). El termograma de DSC también incluye una endoterminia de producto de degradación a 178.25°C.

(ii) 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico preparada por evaporación.

10 El termograma de DSC del 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico preparada por el método de evaporación en etanol (lote B1) muestra una endoterminia amplia a 43.30°C. Sin desear unirse a teoría alguna, los inventores han establecido la hipótesis de que esta endoterminia amplia a 43.30°C probablemente se deba a etanol residual y agua (figura 5). El termograma por DSC también muestra una endoterminia pequeña a 105.18°C. También se observa posibles endoterminias de degradación de producto en el termograma DSC a 173.24°C y 176.50°C.

20 La endoterminia de fusión característica a 163.98°C para la forma cristalina no está presente en el termograma DSC para el 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico, por lo que indica la presencia del 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico.

25

116

(iii) 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico preparada por precipitación

El termograma por DSC del 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico preparado por precipitación (lote C1) muestra una endoterma amplia a aproximadamente 43.30°C, lo cual probablemente se debe a etanol residual y agua (figura 6) como se indica en lo anterior. El termograma DSC también muestra una endoterma pequeña a 105.18°C. También se observan endotermias de los posibles productos de degradación en el termograma DSC a 173.24°C y 176.50°C.

La endoterma de punto de fusión característico a 163.98°C para la forma cristalina no está presente en el termograma DSC, por lo que indica la presencia de 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico.

(iv) 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico preparado por molido.

El termograma DSC del 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico por molido durante 60 minutos (lote D3) muestra una intensidad disminuida y un desplazamiento de la endoterma cristalina desde 163.98°C hasta 155.17°C. De esta manera, este

274

112

desplazamiento indica una disminución sustancial en la cristalinidad de la muestra (figura 7).

EJEMPLO 5- SOLUBILIDAD DEL 42-ÉSTER DE RAPAMICINA AMORFO CON ÁCIDO 3-HIDROXI-2-(HIDROXIMETIL)-2-METILPROPIÓNICO

5 A. Solubilidad en amortiguador

Se determinó la solubilidad de 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico (lote C4) y 42-éster de rapamicina cristalina micronizada con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico en una solución de ácido cítrico.

Las muestras separadas que contienen 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico (lote C3) (9.1 mg) y 42-éster de rapamicina cristalina micronizada con 41.0 mg de ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico se agregan a frascos de centelleo que contienen 10 g de una solución de ácido cítrico 0.005M que contiene EDTA 0.001%. Las soluciones se mezclan y mantienen a temperatura ambiente y un pH de aproximadamente 4.6. Después los frascos se agitan en un agitador giratorio durante 24 h.

Se extraen muestras de 2 ml tanto de las soluciones amorfas como cristalinas en intervalos de tiempo seleccionados (0, 0.5, 3, 5 y 24 h) se filtran a través de un filtro de 0.2 µm y se analizan a temperatura ambiente utilizando cromatografía líquida de alta resolución (CLAR)

1/5

(tabla 1). Se calcula la solubilidad de las muestras utilizando los datos que se proporcionan en el cromatógrafo de CLAR y las técnicas utilizadas por aquellos expertos en la técnica y se proporcionan en la tabla 3.

5 Se calcula la solubilidad 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico durante un período de 24 horas y se encuentra que es de aproximadamente 1.88 µg/ml a 25°C, lo cual es 3 veces mayor que la de 42-éster de rapamicina cristalina con ácido 3-
10 hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico. En vista de esto, la disolución del 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico de este modo es más rápida que la forma cristalina micronizada.

Tabla 3

15

Tiempo (horas)	Solubilidad (µg/ml)	
	lote C3 amorfo	Forma cristalina
0	0	0
0.5	0.66	0.26
3	0.77	0.29
5	0.79	0.23
24	1.88	0.61

20

B. Solubilidad en solución tensioactiva

Se determinó la solubilidad de 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-
25 metilpropiónico (lote C4) y 42-éster de rapamicina cristalina

micronizada con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico en una solución de tensioactivo.

Una solución de ácido cítrico 0.005M que contiene lauril sulfato de sodio 0.2% y EDTA de calcio 0.001% se
5 ajusta a un pH de aproximadamente 4.73.

Se agregan muestras separadas que contienen 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico (lote C4) (60 mg) y 42-éster de rapamicina cristalina micronizada con ácido 3-hidroxi-2-
10 (hidroximetil)-2-metilpropiónico (60 mg) a frascos de centelleo que contienen 10 g de la solución de ácido cítrico/SLS. Las soluciones después se mezclan, se mantienen a temperatura ambiente y se agitan en un agitador giratorio durante aproximadamente 24 a aproximadamente 48 horas.

15 Se extraen muestras de 2 ml de las soluciones tanto amorfa como cristalina a las 24 y 48 h, se filtran a través de un filtro de 0.2 μm y se analizan a temperatura ambiente utilizándose cromatografía líquida de alta resolución (CLAR) (tabla 4). Las solubilidades de las muestras después se
20 calculan utilizando los datos que se proporcionan en la cromatografía de CLAR y las técnicas utilizadas por aquellos expertos en el arte, y se proporcionan en la tabla 4.

Tabla 4

Producto	Solubilidad (mg/ml)	
	24 h	48 h
Amorfo (lote C4)	2.17	2.24
Cristalino micronizado	0.64	0.64

Se calcula que la solubilidad del 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico en la solución de tensioactivo SLS durante un período de 24 horas es de aproximadamente 2.17 mg/ml a 25°C, lo cual es aproximadamente 3.5 veces mayor que la del 42-éster de rapamicina cristalina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico.

En vista de lo anterior, la disolución del 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico en solución de tensioactivo también es más rápida en comparación con la forma cristalina micronizada.

EJEMPLO 6 - ESTABILIDAD DE 42-ÉSTER DE RAPAMICINA AMORFO CON ÁCIDO 3-HIDROXI-2-(HIDROXIMETIL)-2-METILPROPIÓNICO

Se determina la estabilidad de 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico a diversas temperaturas por períodos de tiempo especificados.

Se preparan muestras de aproximadamente 200 mg de 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-

(hidroximetil)-2-metilpropiónico, por evaporación (lote A1) o precipitación (lote C4), y se agregan a frascos de vidrio para CLAR, los frascos se cubren con papel Kim Wipes^{MR} (Fisher Scientific) y el papel Kim Wipes^{MR} se ata al cuello de los
5 frascos utilizando un alambre.

Las muestras de 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico por evaporación y el 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico preparado por
10 precipitación después se colocan en frascos de centelleo de vidrio más grandes que contienen aproximadamente 1 g de desecante de sulfato de calcio anhidro. Los frascos de centelleo exteriores se tapan, se sellan con Parafilm y se colocan en cámaras de estabilidad. Una cámara de estabilidad
15 se mantiene a una temperatura de aproximadamente 5°C a aproximadamente 10-20% de humedad relativa (RH) y la otra cámara de estabilidad se mantiene a una temperatura de aproximadamente 40°C a aproximadamente 75% de RH.

Las muestras de 42-éster de rapamicina amorfo con
20 ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico preparadas por precipitación después se colocan en frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) de 4 ml que contienen aproximadamente 2 g de desecante de sulfato de calcio anhidro. Las botellas de HDPE se sellan utilizando sellos de
25 inducción por calor y se cierran utilizando tapones de

119

117

plástico. Se coloca una botella en una cámara de estabilidad a aproximadamente 5°C, se coloca una botella en una cámara de estabilidad aproximadamente a la temperatura ambiente y la tercera botella se coloca en una cámara de estabilidad a 5 aproximadamente 40°C a una RH de aproximadamente 75%.

Las muestras de 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico preparado por evaporación se extraen a la 1 y 2 semanas (tabla 5). Las muestras de 42-éster de rapamicina amorfo con muestras de 10 ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico preparado por precipitación se extraen a la 1 semana y se analizan (tabla 6).

Tabla 5

15	Inicial	Fuerza = 98.33%, Imp total = 0.46%, SLI = 0.19%				
		5°C			40°C/75% de RH	
		Fuerza	Imp total	SLI*	Fuerza	Imp total
		(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
	1 semana	95.20	5.07	3.91	94.16	5.15
20	2 semanas	92.56	4.42	3.74	90.55	4.60

120

Tabla 6

Condición	Tiempo	Fuerza (%)	Imp total (%)	SLI (%)	SECO (%)
	Inicial	97.93	0.41	0.20	ND
RT	1 semana	97.49	0.37	0.12	ND
5°C	1 semana	98.71	0.44	0.15	ND
40°C/75% RH	1 semana	91.36	0.70	0.32	0.04

5

10

Estos datos ilustran que las muestras de 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico preparado por precipitación y evaporación son estables.

EJEMPLO 7 - PREPARACIÓN DE TABLETAS QUE CONTIENEN 42-ÉSTER DE RAPAMICINA AMORFO CON ÁCIDO 3-HIDROXI-2-(HIDROXIMETIL)-2-METILPROPIÓNICO

15

20

25

Se preparan 0.008 g de ácido edético, 0.021 g de ácido cítrico anhidro y una combinación de 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico por precipitación (lote A1) y se mezcla geométricamente en un papel para formar una mezcla combinada previamente. Se hacen pasar 2.841 g de SLS, 17.356 g de lactosa anhidra, 16.521 g de povidona y aproximadamente 75% de una mezcla que contiene celulosa microcristalina (MCC) PH 112, 35.049 g de NF y 3.165 g de croscarmelosa de sodio, y se hacen pasar a través de un tamiz de malla #20. Esta mezcla tamizada después se combina con la mezcla combinada

previamente que contiene 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico y se transfiere a un mezclador en V. El 25% remanente de MCC y la mezcla de croscarmelosa de sodio se agrega al mezclador V y
5 se combina durante 5 minutos. Se agregan 0.397 g de estearato de magnesio a la mezcla combinada y se combinan durante 2 minutos adicionales.

La mezcla final se comprime en tabletas de 625 mg (dureza 14-17 kilopond (kp)) utilizando una herramienta con
10 forma de capleta de 0.25 x 0.71" en una máquina para tabletear B2 Stokes^{MR}.

Se obtiene la CLAR de cada muestra como se indica en lo anterior utilizando una temperatura de aproximadamente 45°C, un caudal de aproximadamente 1.0 ml/minuto, una
15 longitud de onda de detección de aproximadamente 280 nm, una columna de fase inversa ODS-AM YMC Pack^{MR} de 150 mm x 4.6 mm que contiene partículas de ODS de 3 µ, una primera fase móvil de una solución de acetato de amonio a un pH de aproximadamente 3.8,
20 acetonitrilo y dioxano en una proporción molar de aproximadamente 80:52:68, y una segunda fase móvil de una solución de acetato de amonio a un pH de aproximadamente 3.8, acetonitrilo y dioxano en una proporción molar de aproximadamente 20:34:46. Se observa un pico a un tiempo de
25 retención de aproximadamente 21 minutos.

Todas las publicaciones mencionadas en esta especificación se incorporan en la presente como referencia en este documento. Aunque la invención se ha descrito con referencia a una modalidad preferida particularmente, se
5 apreciará que se pueden realizar modificaciones sin apartarse del espíritu de la invención. Se pretende que tales modificaciones se encuentren dentro del alcance de las reivindicaciones anexas.

REIVINDICACIONES

1. Una forma amorfa de 42-éster de rapamicina con
ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico,
5 caracterizada porque tiene las siguientes características:

- a) un patrón de pico de difracción de rayos X que comprende un halo amplio en 2θ de aproximadamente 17° , y
- b) un termograma de calorimetría de exploración diferencial que carece del pico endotérmico de
10 aproximadamente 164° para el 42-éster de rapamicina cristalina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico.

2. La forma amorfa de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque tiene un tiempo de
15 retención en cromatografía líquida de alta resolución de aproximadamente 21 minutos bajo las siguientes condiciones:

- (i) una temperatura de aproximadamente 45°C ,
- (ii) un caudal de aproximadamente 1 ml/minuto,
- (iii) una longitud de onda de detección de
20 aproximadamente 280 nm,
- (iv) una columna ODS-AM YMC Pack^{MR} de 150 mm x 4.6 mm que comprende partículas de 3 μ ,
- (v) una primera fase móvil que comprende una solución de acetato de amonio a un pH de aproximadamente 3.8,
25 acetonitrilo y dioxano en una proporción molar de

122

aproximadamente 80:52:68, y

(vi) una segunda fase móvil que comprende una solución de acetato de amonio a un pH de aproximadamente 3.8, acetonitrilo y dioxano en una proporción molar de
5 aproximadamente 20:34:46.

3. La forma amorfa de conformidad con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizada porque es por lo menos 3 veces más soluble en un solvente de disolución en comparación con el 42-éster de rapamicina
10 cristalina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico.

4. La forma amorfa de conformidad con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizada porque es por lo menos 3.5 veces más soluble en un solvente de
15 disolución que comprende lauril sulfato de sodio en comparación con el 42-éster de rapamicina cristalina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico.

5. La forma amorfa del 42-éster de rapamicina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico,
20 caracterizada porque se puede obtener por evaporación de un alcohol a partir de una muestra líquida que comprende 42-éster de rapamicina cristalina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico y alcohol.

6. La forma amorfa de conformidad con la
25 reivindicación 5, caracterizada porque el alcohol es un

122

alcohol deshidratado.

7. La forma amorfa de conformidad con la reivindicación 5 ó la reivindicación 6, caracterizada porque el alcohol es etanol, metanol o isopropanol.

5 8. La forma amorfa de conformidad con la reivindicación 7, caracterizada porque el alcohol es etanol.

9. La forma amorfa de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, caracterizada porque el alcohol se evapora a una temperatura de por lo menos
10 aproximadamente 20°C.

10. La forma amorfa de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada porque el alcohol se evapora a una temperatura de aproximadamente 25 a aproximadamente 50°C.

15 11. La forma amorfa de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10, caracterizada porque la muestra comprende además hidroxianisol butilado.

12. La forma amorfa de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 11, caracterizada porque la
20 muestra comprende además hidroxitolueno butilado.

13. Una forma amorfa de 42-éster de rapamicina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico caracterizada porque se puede obtener al precipitar la forma amorfa de una muestra líquida utilizando un solvente
25 precipitante, en donde la muestra líquida comprende 42-éster

de rapamicina cristalina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico y un solvente de disolución.

14. La forma amorfa de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque el solvente de
5 disolución comprende un alcohol o éter.

15. La forma amorfa de conformidad con la reivindicación 14, caracterizada porque el alcohol es etanol, metanol o isopropanol.

16. La forma amorfa de conformidad con la
10 reivindicación 14, caracterizada porque el éter es dietiléter.

17. La forma amorfa de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, caracterizada porque el solvente precipitante es agua o un alcano.

15 18. La forma amorfa de conformidad con la reivindicación 17, caracterizada porque el alcano es n-heptano.

19. La forma amorfa de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 18, caracterizada porque la precipitación se realiza a una temperatura en o por debajo de
20 aproximadamente 50°C.

20. La forma amorfa de conformidad con la reivindicación 19, caracterizada porque la precipitación se realiza a una temperatura en o por debajo de la temperatura ambiente.

25 21. La forma amorfa de conformidad con la

125

reivindicación 20, caracterizada porque la temperatura es de aproximadamente 5°C.

22. Una forma amorfa de 42-éster de rapamicina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico, caracterizada porque se puede obtener al moler 42-éster de rapamicina cristalina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico.

23. La forma amorfa de conformidad con la reivindicación 22, caracterizada porque los picos 20 del patrón de difracción de rayos X de las muestras que comprenden 42-éster de rapamicina cristalina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico disminuyen en intensidad con respecto al tiempo conforme se muele el 42-éster de rapamicina cristalina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico.

24. La forma amorfa de conformidad con la reivindicación 22, caracterizada porque el termograma de calorimetría de exploración diferencial de la forma amorfa carece de un pico de endoterma a aproximadamente 164°C.

25. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende una forma amorfa de 42-éster de rapamicina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico y un portador farmacéuticamente aceptable.

26. Un método para preparar una composición

126

farmacéutica caracterizado porque comprende una forma amorfa de 42-éster de rapamicina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico, caracterizado porque comprende combinar los componentes:

- 5 (i) una forma amorfa de 42-éster de rapamicina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico,
- (ii) un quelante metálico,
- (iii) un ajustador de pH,
- (iv) un tensioactivo,
- 10 (v) por lo menos un material de relleno,
- (vi) un aglutinante,
- (vii) un desintegrante, y
- (viii) un lubricante.

27. El método de conformidad con la reivindicación

15 26, caracterizado porque el quelante metálico es ácido edético, ácido málico o ácido fumárico.

28. El método de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado porque el quelante metálico es ácido edético.

20 29. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 26 a 28, caracterizado porque el ajustador de pH comprende ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido fumárico o ácido málico.

30. El método de conformidad con la reivindicación

25 29, caracterizado porque el ajustador de pH es ácido cítrico.

31. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 26 a 30, caracterizado porque el tensioactivo comprende un compuesto que comprende un polisorbato, un compuesto que comprende un éster de sorbitano, un poloxámero o lauril sulfato de sodio.

32. El método de conformidad con la reivindicación 31, caracterizado porque el tensioactivo es lauril sulfato de sodio.

33. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 26 a 32, caracterizado porque el relleno es lactosa anhidra, celulosa microcristalina, manitol, fosfato de calcio, almidón pregelatinizado o sacarosa.

34. El método de conformidad con la reivindicación 33, caracterizado porque el material de relleno comprende lactosa anhidra.

35. El método de conformidad con la reivindicación 33 o la reivindicación 34, caracterizado porque el relleno comprende celulosa microcristalina.

36. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 26 a 35, caracterizado porque el aglutinante comprende povidona, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa o gelatina.

37. El método de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado porque el aglutinante es povidona.

38. El método de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones 26 a 37, caracterizado porque el desintegrante comprende croscarmelosa de sodio, un almidón, glicolato de almidón de sodio, almidón pregelatinizado o crospovidona.

5 39. El método de conformidad con la reivindicación 38, caracterizado porque el desintegrante es croscarmelosa de sodio.

 40. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 26 a 39, caracterizado porque el lubricante
10 comprende estearato de magnesio, ácido esteárico o estearil fumarato de sodio.

 41. El método de conformidad con la reivindicación 40, caracterizado porque el lubricante comprende estearato de magnesio.

15 42. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 26 a 41, caracterizado porque los componentes se combinan en seco y se comprimen en una forma adecuada para administración a un sujeto mamífero.

 43. El método de conformidad con cualquiera de las
20 reivindicaciones 26 a 41, caracterizado porque los componentes son granulados en seco y se comprimen en una forma adecuada para administración a un sujeto mamífero.

 44. El método de conformidad con cualquiera de las
25 reivindicaciones 26 a 41, caracterizado porque los componentes se granulan en húmedo y se comprimen en una forma

adecuada para administración a un sujeto mamífero.

45. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 42 a 44, caracterizado porque la forma administrable es una tableta o capleta.

5 46. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 26 a 41, caracterizado porque los componentes se agregan a una forma adecuada para administración a un sujeto mamífero.

10 47. El método de conformidad con la reivindicación 46, caracterizado porque la forma es una cápsula.

48. El método de conformidad con la reivindicación 46, caracterizado porque la forma es una suspensión líquida.

15 49. Un método para preparar una composición farmacéutica que comprende una forma amorfa de 42-éster de rapamicina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico, caracterizado porque comprende las etapas de:

20 a) combinar (i) una forma amorfa de 42-éster de rapamicina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico, (ii) ácido edético y (iii) ácido cítrico;

 b) combinar lauril sulfato de sodio, una primera porción de lactosa anhidra, povidona y una primera porción de croscarmelosa de sodio;

25 c) combinar el producto de (b) con el producto de (a);

130

d) combinar una segunda porción de lactosa anhidra y una segunda porción de croscarmelosa de sodio con el producto de (c);

e) combinar el producto de (d); y

5 f) combinar el producto de (e) con estearato de magnesio.

50. El método de conformidad con la reivindicación 49, caracterizado porque el producto de la etapa (b) se hace pasar a través de un tamiz.

10

51. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende una forma amorfa de 42-éster de rapamicina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico caracterizada porque comprende:

15 (i) una forma amorfa de 42-éster de rapamicina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico,

(ii) un quelante metálico,

(iii) un ajustador de pH,

(iv) un tensioactivo,

20 (v) por lo menos un material de relleno,

(vi) un aglutinante,

(vii) un desintegrante, y

(viii) un lubricante.

52. La composición farmacéutica de conformidad con
25 la reivindicación 51, caracterizada porque el quelante

133

metálico comprende ácido edético, ácido málico o ácido fumárico.

53. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 52, caracterizada porque el quelante
5 metálico es ácido edético.

54. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 51 a 53, caracterizado porque el ajustador de pH comprende ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido fumárico o ácido málico.

10 55. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 54, caracterizada porque el ajustador de pH es ácido cítrico.

56. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 51 a 55, caracterizada el
15 tensioactivo se selecciona de un polisorbato, un éster de sorbitano, un poloxámero o lauril sulfato de sodio.

57. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 56, caracterizada porque el tensioactivo es lauril sulfato de sodio.

20 58. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 51 a 57, caracterizada porque el material de relleno comprende lactosa anhidra, celulosa microcristalina, manitol, fosfato de calcio, almidón pregelatinizado o sacarosa.

25 59. La composición farmacéutica de conformidad con

132

la reivindicación 58, caracterizado porque el material de relleno comprende lactosa anhidra.

60. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 58 ó 59, caracterizado porque el material
5 de relleno comprende celulosa microcristalina.

61. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 51 a 60, caracterizada porque el aglutinante comprende povidona, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa o gelatina.

10 62. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 61, caracterizada porque el aglutinante es povidona.

63. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 51 a 62, caracterizada
15 porque el desintegrante comprende croscarmelosa de sodio, un almidón, glicolato de almidón de sodio, almidón pregelatinizado o crospovidona.

64. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 63, caracterizada porque el desintegrante
20 es croscarmelosa de sodio.

65. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 51 a 64, caracterizada porque el lubricante comprende estearato de magnesio, ácido esteárico o estearil fumarato de sodio.

25 66. La composición farmacéutica de conformidad con

132

la reivindicación 65, caracterizada porque el lubricante comprende estearato de magnesio.

67. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 51 a 66, caracterizada porque los componentes se combinan en seco y se comprimen en una forma adecuada para administración a un sujeto mamífero.

68. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 51 a 66, caracterizada porque los componentes se granulan en seco y se comprimen en una forma adecuada para administración a un sujeto mamífero.

69. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 51 a 66, caracterizada porque los componentes se granulan en húmedo y se comprimen en una forma adecuada para administración a un sujeto mamífero.

70. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 67 ó 69, caracterizada porque la forma administrable es una tableta o capleta.

71. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 51 a 66, caracterizada porque los componentes se agregan a una forma adecuada para administración a un sujeto mamífero.

72. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 71, caracterizada porque la forma es una cápsula.

139

73. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 71, caracterizada porque la forma es una suspensión líquida.

74. Una forma amorfa micronizada de 42-éster de rapamicina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico caracterizada porque se prepara al micronizar 42-éster de rapamicina amorfo con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico en un molino de chorro.

75. La forma amorfa micronizada, de conformidad con la reivindicación 74, caracterizada porque el molino de chorro es un molino Trost, un molino de energía fluida MC o un molino de chorro espiral Alpine^{MR} AS.

22

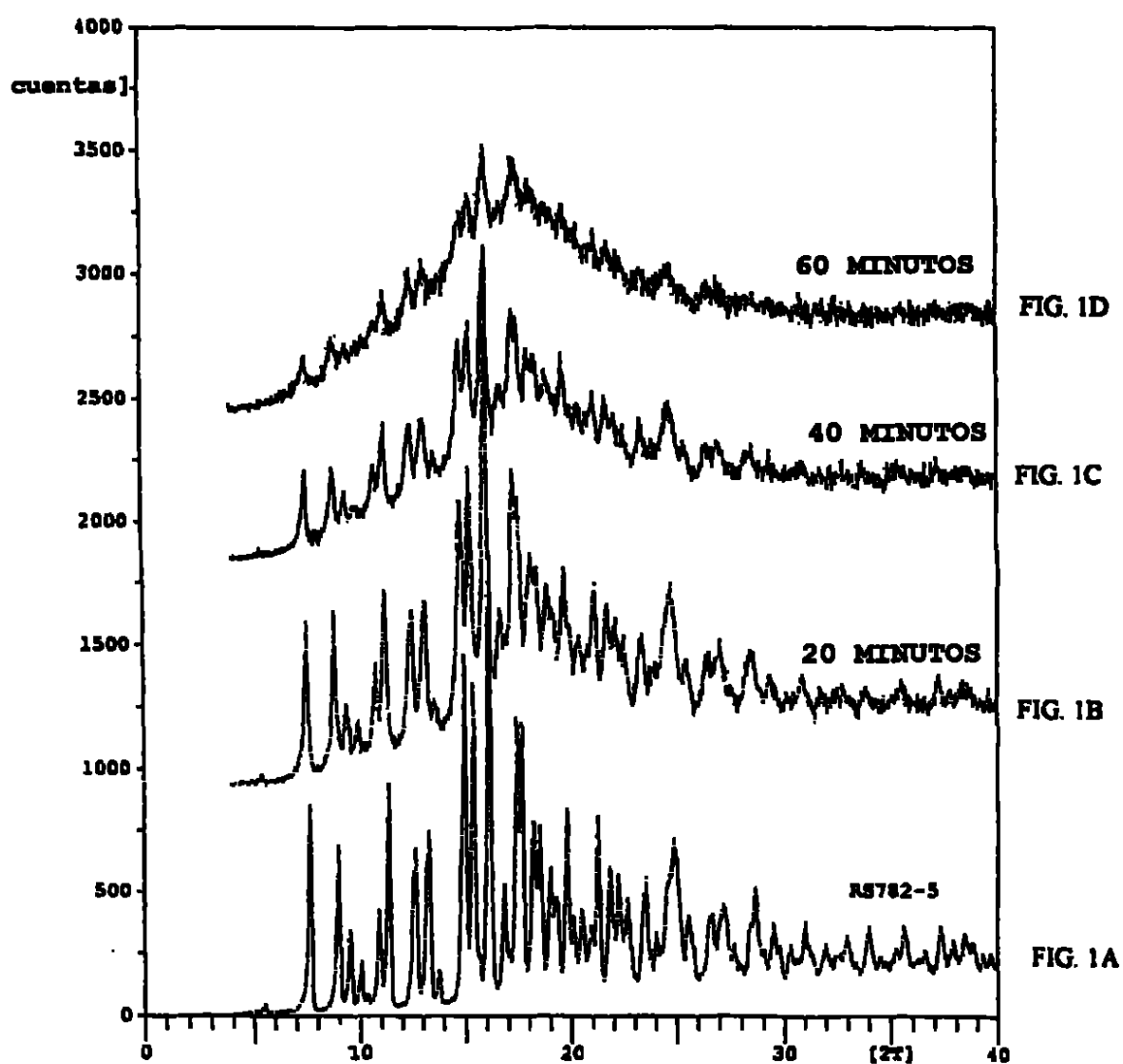


FIG. 1

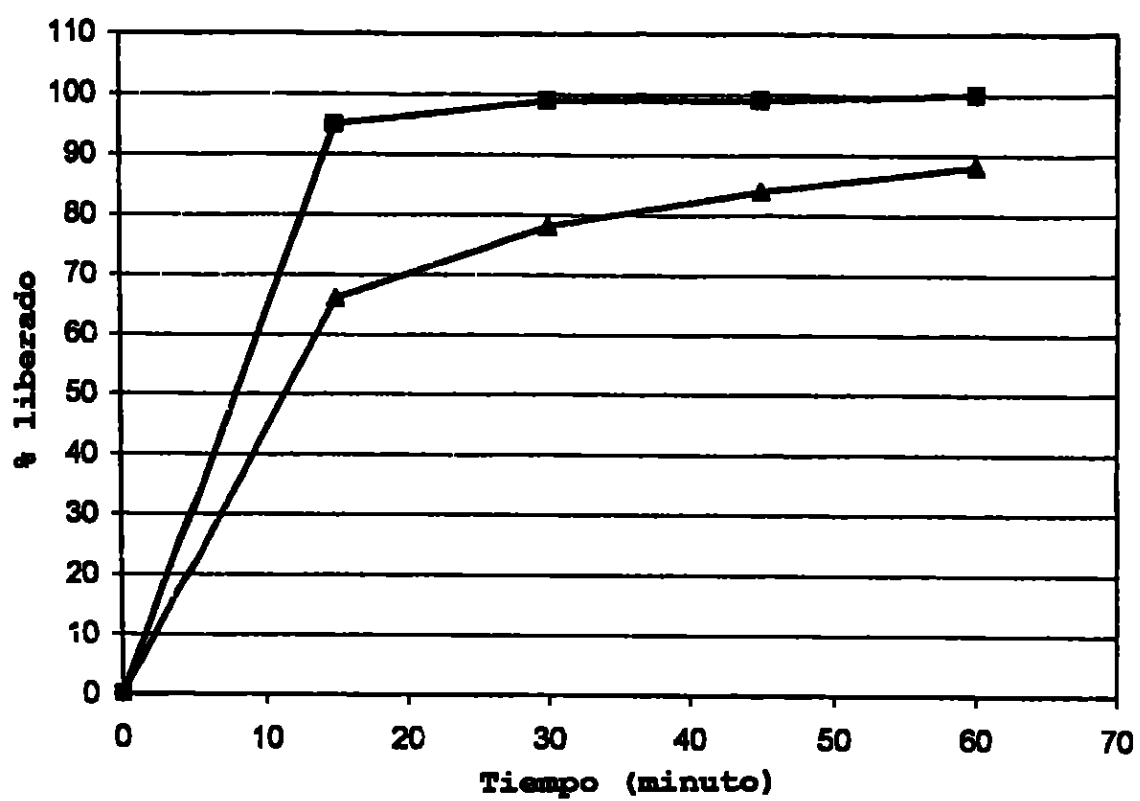
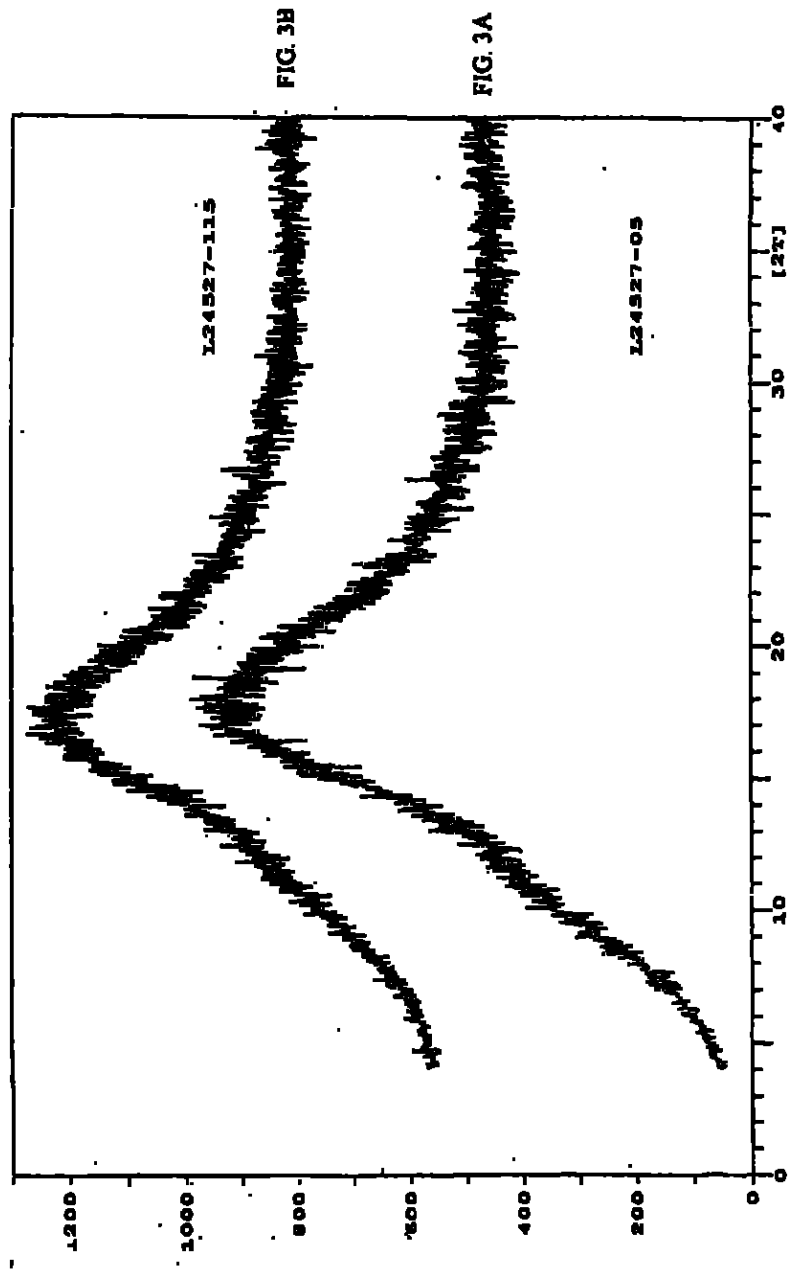


FIG. 2



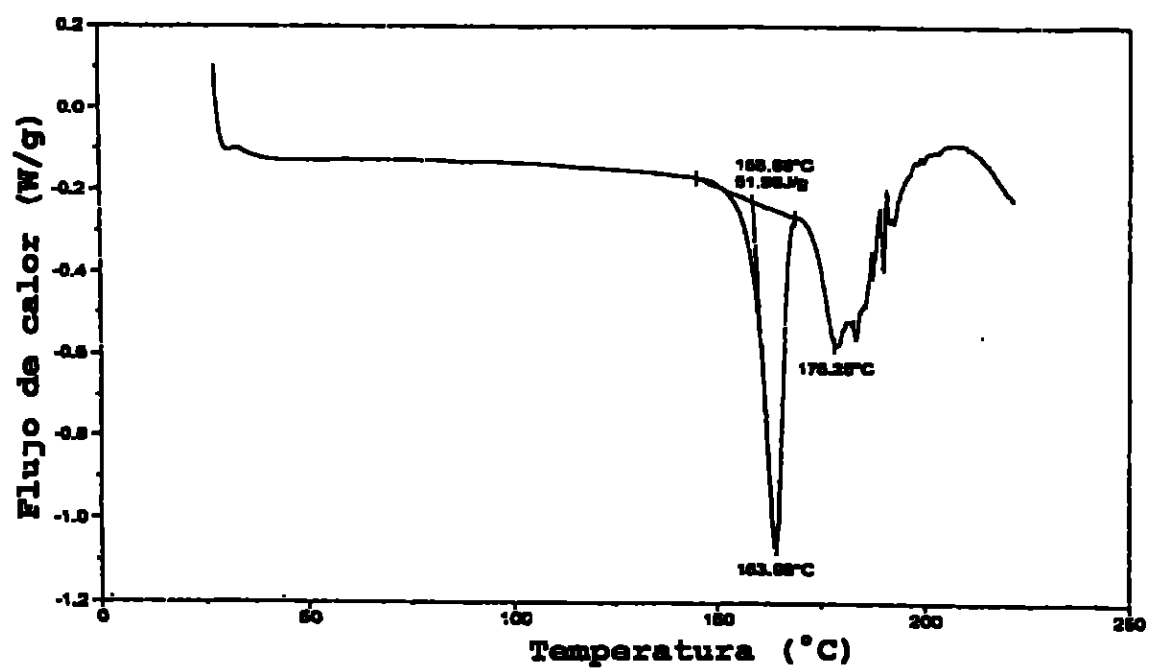


FIG. 4

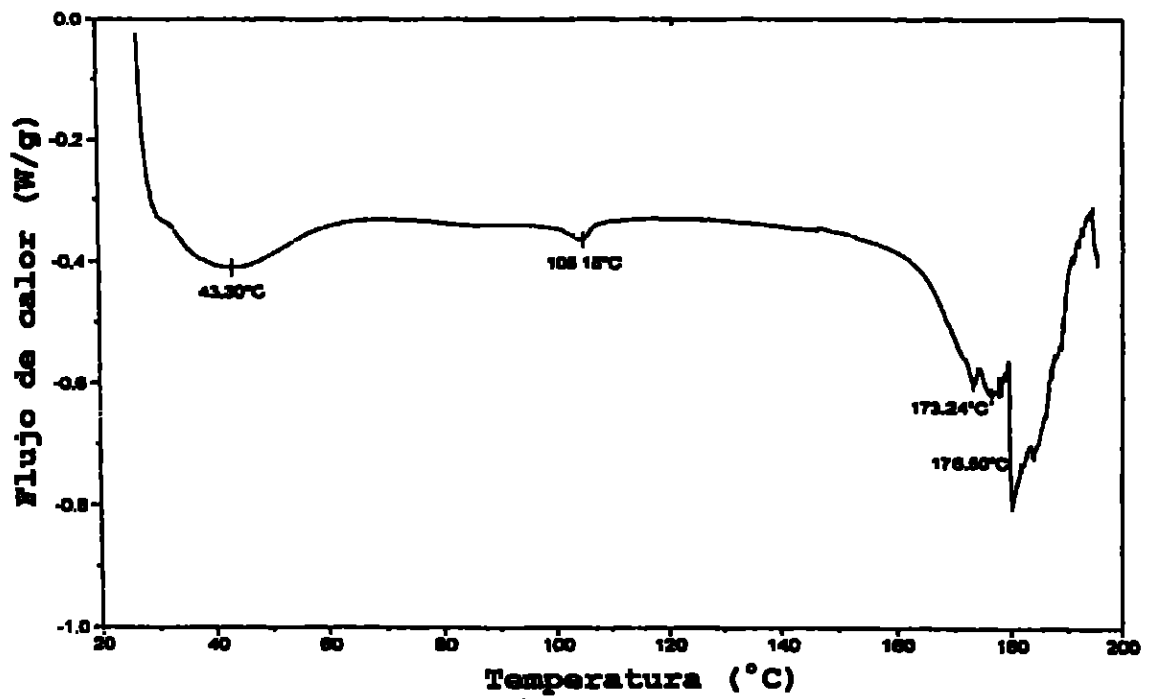


FIG. 5

140

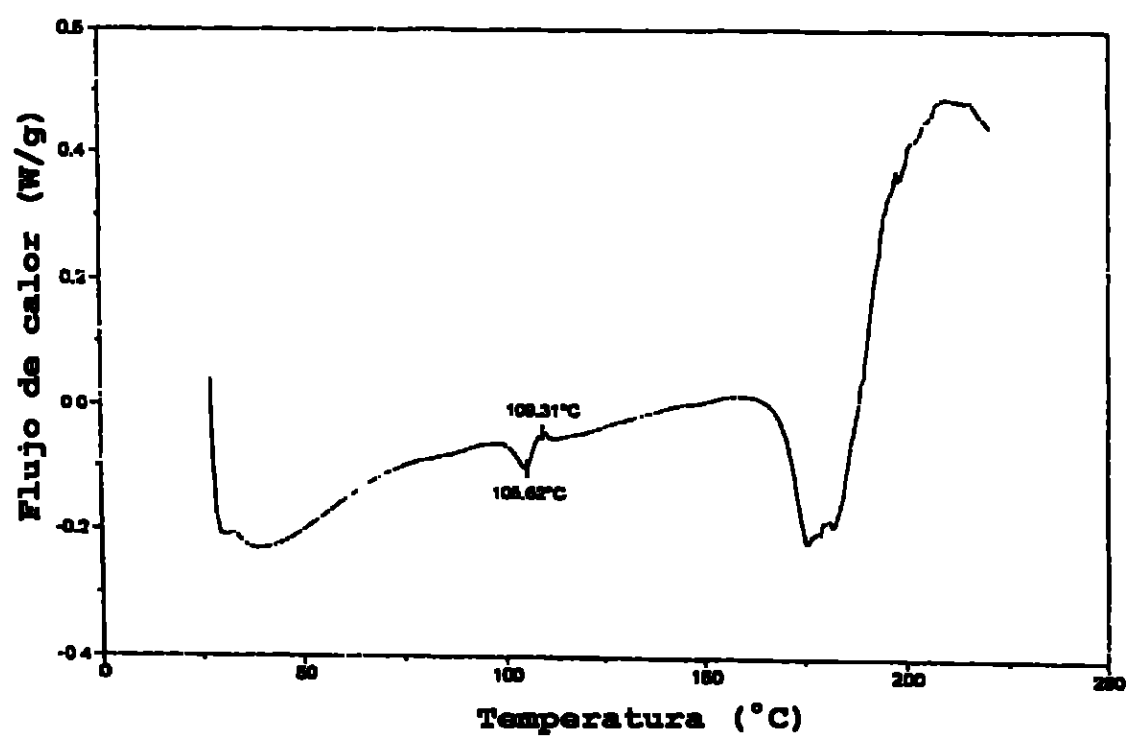


FIG. 6

14

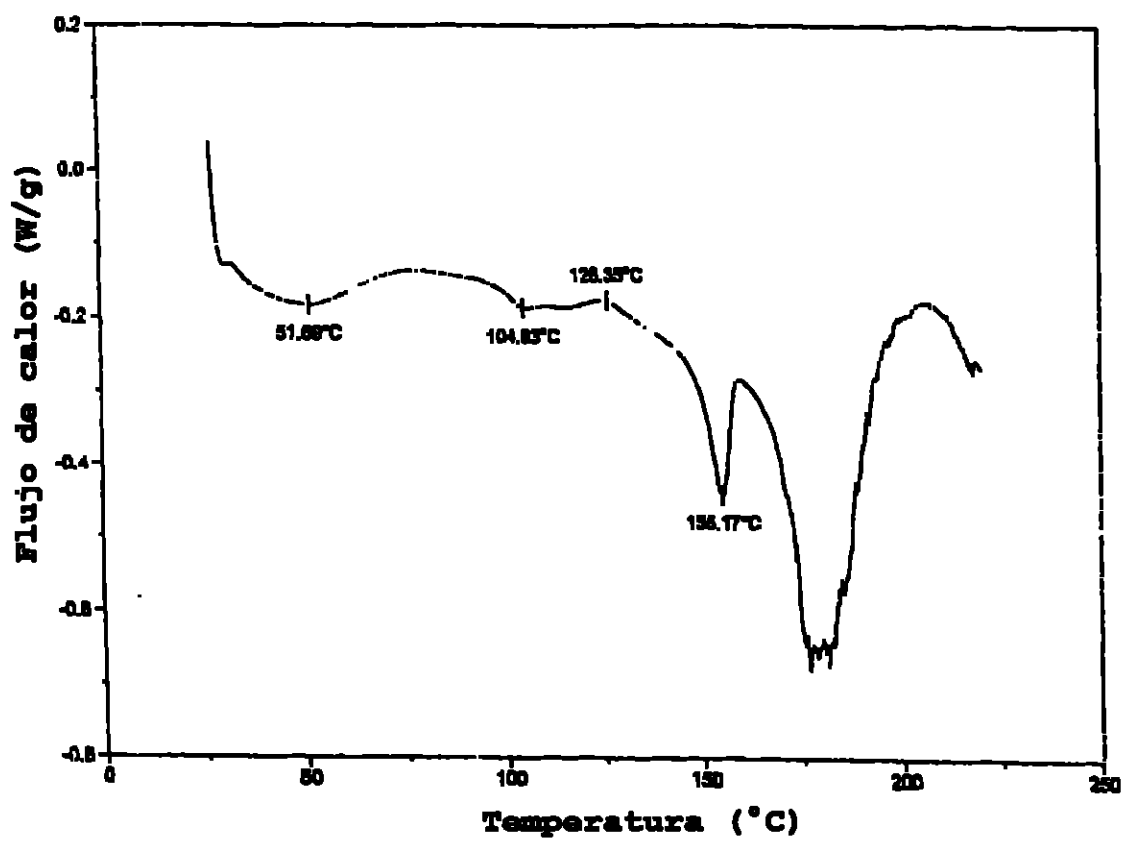


FIG. 7

TRADUCCION OFICIAL No. 2006-03-13-192
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por Melody L Marsden
3. actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de Melody L Marsden, Notario, Condado de Montgomery, Commonwealth de Pennsylvania

Certificado

5. en Harrisburg, Pennsylvania
6. el día 15 de febrero de 2006
7. por Pedro A. Cortés, Secretario del Commonwealth de Pennsylvania
8. No. 200606541
9. Sello/Estampilla
Sello dorado.
10. Firma: (ilegible)
Pedro A. Cortés

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 8177/06 MINJUSTICIA
0851
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

428759
Anita Escobar
CUBA FIRMA APROVECHA EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 MAR 16 P 12:24

UUD
JEFE DE DELEGACIONES
BOGOTÁ D.C.

32

**Estado de Pennsylvania
Condado de Montgomery**

El 10 de febrero de 2006, certifico que el documento adjunto/precedente es una fotocopia verdadera, exacta, completa e inalterada hecha por Sandra Weiss de un documento de Cesión ejecutado por el Cedente nombrado, Eric J. Benjamin el 2 de junio de 2004.

**(firma: ilegible)
Notario Público**

Commonwealth de Pennsylvania

**Sello Notarial
Melody L. Marsden, Notario Público
Lower Gwyned Twp. Condado de Montgomery
Mi Comisión Expira el 26 de julio de 2008**

Sello Notarial

16A

Expediente No. AM-101383L1

Patente

Cesión de Invención

En consideración del pago por parte del CESIONARIO al CEDENTE de una causa contractual adecuada, el recibo de la cual se reconoce por el presente, CEDENTE:

(1) Nombre Completo del Inventor: Eric J. Benjamin
Residencia: 3211 Morris Farm Drive, Jamestown, North Carolina, 27282
Ciudadanía: EU

(2) Nombre Completo del Inventor: Muhammad Ashraf
Residencia: 67 Boulevard, Elmwood Park, New Jersey, 07407
Ciudadanía: Pakistán

(3) Nombre Completo del Inventor: Ashwinkumar Jain
Residencia: 75 New Clarkstown Road, Nanuet, New York, 10954
Ciudadanía: India

mediante el presente vende, cede y transfiere al CESIONARIO:

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey, 07940

y a los sucesores, cesionarios y representantes legales del CESIONARIO todo derecho, título e interés para los Estados Unidos y sus posesiones territoriales y

12

en todos los países extranjeros, incluyendo todos los derechos para reivindicar prioridad, en y de la invención llamada:

**42-ESTER DE RAPAMICINA AMORFO CON ÁCIDO 3-HIDROXI-2-
(HIDROXIMETIL)-2-METIL PROPIÓNICO Y COMPOSICIONES
FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN**

e inventada por el CEDENTE y los siguientes inventores adicionales, si hubiese:

y la cual se encuentra en la Solicitud Provisional de los EU, No. 60/499.789 presentada el: 3 de septiembre de 2003

[también marque si la solicitud(es) extranjera también se está cediendo]

☒ y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero,

la fecha de presentación y número de solicitud de dicha solicitud de los EU cuando se conozca, para ser insertados anteriormente, incluyendo el derecho de reivindicar prioridad, incluyendo cualquiera y todas las mejoras reveladas ahí, y en y para todas las Patentes de Invención que se obtengan para dicha invención por la solicitud anteriormente mencionada o cualquiera provisional, no provisional, continuación, divisional, renovación o sustituto de la misma presentada subsiguientemente, y en cuanto a Patentes de Invención cualquier reexpedición o re-examen de la misma.

El CEDENTE por el presente conviene que ninguna cesión, venta, acuerdo o gravamen ha sido hecho o se hará o se celebrará que entre en conflicto con esta cesión.

El CEDENTE autoriza al CESIONARIO para hacer solicitudes por y para recibir Patentes de Invención para dicha invención en cualquiera de dichos países en su propio nombre o en el nombre del CEDENTE, a su elección.

El CEDENTE conviene y acuerda ejecutar o procurar cualquier aseguramiento posterior necesario del título sobre dicha invención y cualquier Patente de Invención que pueda expedirse por lo tanto y, en cualquier momento, a solicitud y a expensas del CESIONARIO entregar cualquier testimonio en cualquier interferencia, litigio o procedimiento relacionado con ello y a ejecutar todos los documentos que sean necesarios o deseables para perfeccionar el título sobre dicha invención o cualquier Patente de Invención que pueda otorgarse para ello al CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales, y que, en cualquier momento, a solicitud y a expensas del CESIONARIO ejecutar cualquier continuación, continuación en parte, divisional, renovación o sustituto de la misma, y en cuanto a Patentes de Invención y reexpedición o reexamen de las mismas, o cualquier otra solicitud adicional de Patentes de Invención para dicha invención o parte de la misma, todas las solicitudes y Patentes de Invención que se expidan por el presente se ceden al CESIONARIO, y hará todos los juramentos o declaraciones legales y hará todos los actos legales requeridos para procurar las mismas, sin más compensación, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales.

El CEDENTE autoriza y solicita al Comisionado de Patentes para que expida cualquiera y todas las Patentes de Invención de los Estados Unidos para dicha invención, que resulte de cualquiera de las solicitudes anteriormente mencionadas a su CESIONARIO.

(firma: ilegible)

6 - 2- 2004

Eric J. Benjamin

Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Carolina del Norte)

Condado de Guilford) ss:

El día 2 de junio de 2004, Eric J. Benjamin compareció personalmente ante mí, quien sé que es la persona descrita en y quien ejecutó el instrumento anterior, y reconoció que él/ella ejecutó el mismo, de su propia voluntad y para los fines ahí expresados.

"Sello Oficial"
Notario Público, Carolina del Norte
Condado de Guilford
Vanessa McDade
Mi Comisión Expira el 7/25/2007

(firma: ilegible)

Notario Público

Muhammad Ashraf

Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de _____)

Condado de _____) ss:

27

148

Fecha

Estado de _____)
 Condado de _____) ss:

Notario Público

129

**Departamento de Comercio de los Estados Unidos
Oficina de Patentes y Marcas
Subsecretario y Comisionado de Patentes y Marcas
Washington, D.C. 20231**

29 de junio de 2004

PTAS

700094782A

**HOWSON AND HOWSON
CATHY A. KODROFF
SPRING HOUSE CORPORATE CENTER
BOX 457
SPRING HOUSE, PA 19477**

**OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS
NOTIFICACION DE REGISTRO DE UN DOCUMENTO DE TRASPASO**

EL DOCUMENTO ADJUNTO HA SIDO REGISTRADO POR LA DIVISION DE TRASPASOS DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS. UNA COPIA MICROFILMADA COMPLETA ESTA DISPONIBLE EN LA OFICINA DE BUSQUEDA DE TRASPASOS BAJO EL REEL Y FRAME CUYAS REFERENCIAS SE MENCIONAN MAS ADELANTE.

POR FAVOR REVISE TODA LA INFORMACION CONTENIDA EN ESTA NOTIFICACION. LA INFORMACION QUE CONTIENE ESTA NOTIFICACION DE REGISTRO REFLEJA LOS DATOS QUE FIGURAN EN EL SISTEMA DE TRASPASOS DE PATENTES Y MARCAS. SI USTED ENCUENTRA ERRORES O TIENE PREGUNTAS RELACIONADAS CON ESTA NOTIFICACION, PUEDE

7/3

COMUNICARSE CON EL EMPLEADO CUYO NOMBRE FIGURA EN ESTA NOTIFICACION EN EL TELEFONO 703-308-9723. POR FAVOR ENVIE LAS SOLICITUDES DE CORRECCION A: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, ASSIGNMENT DIVISION, BOX ASSIGNMENTS, CG-4, 1213 JEFFERSON DAVIS HWY, SUITE 320, WASHINGTON, D.C. 20231.

FECHA DE REGISTRO: 06/28/2004 REEL /FRAME: 014789/0107

NUMERO DE PAGINAS: 5

RESUMEN: TRASPASO DEL INTERES DEL CEDENTE (VER EL DOCUMENTO PARA DETALLES.)

CEDENTE:

BENJAMIN, ERIC J.

FECHA DEL DOCUMENTO: 06/02/2004

CESIONARIO:

WYETH

FIVE GIRALDA FARMS

MADISON, NEW JERSEY 07940

NUMERO DE SERIE: 60499789

FECHA DE PRESENTACION: 09/03/2003

PATENTE NUMERO:

FECHA DE EXPEDICION:

TITULO: 42-ESTER DE RAPAMICINA AMORFO CON ÁCIDO 3-HIDROXI-2-(HIDROXIMETIL)-2-METIL PROPIÓNICO Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 15 de marzo de 2006, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177 DE 1989 MINISTERIO DE JUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

APOSTILLE**(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)**

1. Country : United States Of America
2. This public document has been signed by **MELODY L MARSDEN**
3. acting in the capacity of **NOTARY PUBLIC**
4. bears the seal/stamp **MELODY L MARSDEN, NOTARY PUBLIC, MONTGOMERY COUNTY, COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA**
5. at Harrisburg, Pennsylvania
6. The 15th day of February, 2008
7. by Pedro A. Cortés, Secretary of the Commonwealth of Pennsylvania
8. No : 200606541
9. Seal/Stamp
10. Signature

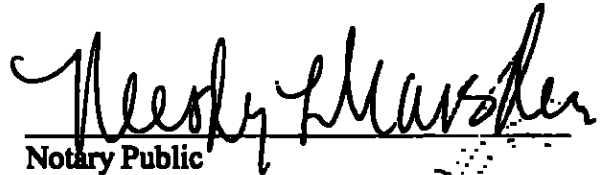
Certified

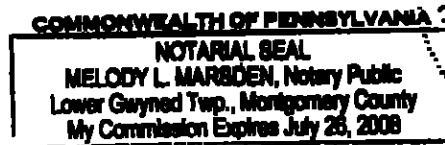
Pedro A. Cortés

State of Pennsylvania

County of Montgomery

On February 10, 2006, I certify that the preceding/attached document is a true,
exact, complete and unaltered photocopy made by Sandra Weiss of an Assignment document
executed by the named Assignor, Eric J. Benjamin on June 2, 2004,


Notary Public



153

Assignment of Invention

In consideration of the payment by ASSIGNEE to ASSIGNOR of good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged,
ASSIGNOR:

(1) Full Name of Inventor: Eric J. Benjamin
Residence: 3211 Morris Farm Drive, Jamestown, North Carolina, 27282
Citizenship: US

(2) Full Name of Inventor: Muhammad Ashraf
Residence: 67 Boulevard, Elmwood Park, New Jersey, 07407
Citizenship: Pakistan

(3) Full Name of Inventor: Ashwinkumar Jain
Residence: 75 New Clarkstown Road, Nanuet, New York, 10954
Citizenship: India

hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE:

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey, 07940

152

154

and the successors, assigns and legal representatives of the ASSIGNEE the entire right, title and interest for the United States and its territorial possessions and in all foreign countries, including all rights to claim priority, in and to the invention entitled:
AMORPHOUS RAPAMYCIN 42-ESTER WITH 3-HYDROXY-2-(HYDROXYMETHYL)-2-METHYLPROPIONIC ACID AND ITS PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

and invented by ASSIGNOR and the following additional inventors, if any:

and which is found in U.S. Provisional Application No. 60/499,789 filed on: September 3, 2003

[also check if foreign application(s) is(are) also being assigned]

☒ and any legal equivalent thereof in a foreign country,

the date of filing and application number of said U.S. application when known, to be inserted above, including the right to claim priority, including any and all improvements disclosed therein, and in and to all Letters Patent to be obtained for said invention by the above application or any subsequently filed provisional, nonprovisional, continuation, divisional, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patent any reissue or re-examination thereof.

ASSIGNOR hereby covenants that no assignment, sale, agreement or encumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this assignment.

ASSIGNOR authorizes ASSIGNEE to make applications for and to receive Letters patent for said invention in any of said countries in its own name, or in ASSIGNOR's name, at its election.

ASSIGNOR covenants and agrees to execute or procure any further necessary assurance of the title to said invention and any Letters Patent which may issue therefore and to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE deliver any testimony in any interference, litigation or proceeding related thereto and execute all papers that may be necessary or desirable to perfect the title to said invention or any Letters Patent which may be granted therefore in ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives, and that to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE execute any continuation, continuation-in-part, divisional, renewal or substitute thereof, and as to Letters Patent and reissue or re-examination thereof, or any other additional applications of Letters Patent for said invention or any part thereof, all of which applications and any Letters Patent issuing thereon are hereby assigned to ASSIGNEE, and will make all rightful oaths or declarations, and do all lawful acts requisite for procuring the same therein, without further compensation, but at the expense of ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives.

154

ASSIGNOR authorizes and requests the Commissioner of Patents to issue any and all Letters Patent of the United States for said invention, resulting from any of the aforesaid applications to its ASSIGNEE.

Eric J Benjamin
Eric J. Benjamin

6-2-2004
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of North Carolina
County of Guilford ss:

On the 2nd day of June 2004, Eric J. Benjamin personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.



Vanessa McDade
Notary Public

Muhammad Ashraf

Date

ACKNOWLEDGMENT

State of _____ }
County of _____ } ss:

On the _____ day of _____ 2004, Muhammad Ashraf personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

Notary Public

Ashwinkumar Jain

Date

ACKNOWLEDGMENT

State of _____ }
County of _____ } ss:

On the _____ day of _____ 2004, Ashwinkumar Jain personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

Notary Public



157
UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
Patent and Trademark Office
ASSISTANT SECRETARY AND COMMISSIONER
OF PATENTS AND TRADEMARKS
Washington, D.C. 20231



JUNE 29, 2004

PTAS

* 700094782*

HOWSON & HOWSON
CATHY A. KODROFF
SPRING HOUSE CORPORATE CENTER
BOX 457
SPRING HOUSE, PA 19477

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT DIVISION OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE MICROFILM COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE EMPLOYEE WHOSE NAME APPEARS ON THIS NOTICE AT 703-308-9723. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, ASSIGNMENT DIVISION, BOX ASSIGNMENTS, CG-4, 1213 JEFFERSON DAVIS HWY, SUITE 320, WASHINGTON, D.C. 20231.

RECORDATION DATE: 06/28/2004

REEL/FRAME: 014789/0107
NUMBER OF PAGES: 5

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNOR'S INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).

ASSIGNOR:

BENJAMIN, ERIC J.

DOC DATE: 06/02/2004

ASSIGNEE:

WYETH
FIVE GIRALDA FARMS
MADISON, NEW JERSEY 07940

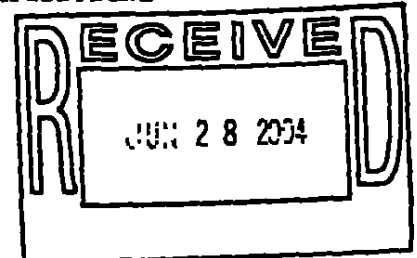
SERIAL NUMBER: 60499789

FILING DATE: 09/03/2003

PATENT NUMBER:

ISSUE DATE:

TITLE: AMORPHOUS RAPAMYCIN 42-ESTER WITH 3-HYDROXY-2-(HYDROXYMETHYL)-2
METHYLPROPIONIC ACID AND ITS PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS



162

TRADUCCION OFICIAL No. 2006-03-13-191
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por Melody L Marsden
3. actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de Melody L Marsden, Notario, Condado de Montgomery, Commonwealth de Pennsylvania

Certificado

- | | |
|---|---------------------------------|
| 5. en Harrisburg, Pennsylvania | 6. el día 15 de febrero de 2006 |
| 7. por Pedro A. Cortés, Secretario del Commonwealth de Pennsylvania | |
| 8. No. 200606542 | |
| 9. Sello/Estampilla | 10. Firma: (ilegible) |
| Sello dorado. | Pedro A. Cortés |

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 1177/00 MONTGOMERY
NITA ESCOBAR DE TAMAYO

[Handwritten mark]

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

4 28 758
Anita Escobar
CITA PARA PRESENTAR
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 MAR 16 P 12:24
CULO
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

Estado de Pennsylvania
Condado de Montgomery

El 10 de febrero de 2006, certifico que el documento adjunto/precedente es una fotocopia verdadera, exacta, completa e inalterada hecha por Sandra Weiss de un documento de Cesión ejecutado por los Cedentes nombrados, Muhammad Ashraf el 3 de junio de 2004 y Ashwinkumar Jain el 3 de junio de 2004

(firma: ilegible)
Notario Público

Commonwealth de Pennsylvania

Sello Notarial
Melody L. Marsden, Notario Público
Lower Gwyned Twp. Condado de Montgomery
Mi Comisión Expira el 26 de julio de 2008

Sello Notarial

Cesión de Invención

En consideración del pago por parte del CESIONARIO al CEDENTE de una causa contractual adecuada, el recibo de la cual se reconoce por el presente, CEDENTE:

(1) Nombre Completo del Inventor: Eric J. Benjamin
Residencia: 3211 Morris Farm Drive, Jamestown, North Carolina, 27282
Ciudadanía: EU

(2) Nombre Completo del Inventor: Muhammad Ashraf
Residencia: 67 Boulevard, Elmwood Park, New Jersey, 07407
Ciudadanía: Pakistán

(3) Nombre Completo del Inventor: Ashwinkumar Jain
Residencia: 75 New Clarkstown Road, Nanuet, New York, 10954
Ciudadanía: India

mediante el presente vende, cede y transfiere al CESIONARIO:

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey, 07940

y a los sucesores, cesionarios y representantes legales del CESIONARIO todo derecho, título e interés para los Estados Unidos y sus posesiones territoriales y

en todos los países extranjeros, incluyendo todos los derechos para reivindicar prioridad, en y de la invención llamada:

**42-ESTER DE RAPAMICINA AMORFO CON ÁCIDO 3-HIDROXI-2-
(HIDROXIMETIL)-2-METIL PROPIÓNICO Y COMPOSICIONES
FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN**

e inventada por el CEDENTE y los siguientes inventores adicionales, si hubiese:

y la cual se encuentra en la Solicitud Provisional de los EU, No. 60/499.789 presentada el: 3 de septiembre de 2003

[también marque si la solicitud(es) extranjera también se está cediendo]

☒ y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero,

la fecha de presentación y número de solicitud de dicha solicitud de los EU cuando se conozca, para ser insertados anteriormente, incluyendo el derecho de reivindicar prioridad, incluyendo cualquiera y todas las mejoras reveladas ahí, y en y para todas las Patentes de Invención que se obtengan para dicha invención por la solicitud anteriormente mencionada o cualquiera provisional, no provisional, continuación, divisional, renovación o sustituto de la misma presentada subsiguientemente, y en cuanto a Patentes de Invención cualquier reexpedición o re-examen de la misma.

El CEDENTE por el presente conviene que ninguna cesión, venta, acuerdo o gravamen ha sido hecho o se hará o se celebrará que entre en conflicto con esta cesión.

El CEDENTE autoriza al CESIONARIO para hacer solicitudes por y para recibir Patentes de Invención para dicha invención en cualquiera de dichos países en su propio nombre o en el nombre del CEDENTE, a su elección.

El CEDENTE conviene y acuerda ejecutar o procurar cualquier aseguramiento posterior necesario del título sobre dicha invención y cualquier Patente de Invención que pueda expedirse por lo tanto y, en cualquier momento, a solicitud y a expensas del CESIONARIO entregar cualquier testimonio en cualquier interferencia, litigio o procedimiento relacionado con ello y a ejecutar todos los documentos que sean necesarios o deseables para perfeccionar el título sobre dicha invención o cualquier Patente de Invención que pueda otorgarse para ello al CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales, y que, en cualquier momento, a solicitud y a expensas del CESIONARIO ejecutar cualquier continuación, continuación en parte, divisional, renovación o sustituto de la misma, y en cuanto a Patentes de Invención y reexpedición o reexamen de las mismas, o cualquier otra solicitud adicional de Patentes de Invención para dicha invención o parte de la misma, todas las solicitudes y Patentes de Invención que se expidan por el presente se ceden al CESIONARIO, y hará todos los juramentos o declaraciones legales y hará todos los actos legales requeridos para procurar las mismas, sin más compensación, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales.

El CEDENTE autoriza y solicita al Comisionado de Patentes para que expida cualquiera y todas las Patentes de Invención de los Estados Unidos para dicha invención, que resulte de cualquiera de las solicitudes anteriormente mencionadas a su CESIONARIO.

reconoció que él/ella ejecutó el mismo, de su propia voluntad y para los fines ahí expresados.

Janice A. White
Notario Público – Estado de Nueva York
No. 01-WH6052604
Calificado den el Condado de Rockland
Mi Comisión Expira el 12-26-2006

(firma: ilegible)
Notario Público

(firma: ilegible)		3 de junio de 2004
Ashwinkumar Jain	L.S.	Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York)
) ss:
Condado de Rockland)

El día 3 de junio de 2004, Ashwinkumar Jain compareció personalmente ante mí, quien sé que es la persona descrita en y quien ejecutó el instrumento anterior, y reconoció que él/ella ejecutó el mismo, de su propia voluntad y para los fines ahí expresados.

Janice A. White
Notario Público – Estado de Nueva York
No. 01-WH6052604
Calificado den el Condado de Rockland
Mi Comisión Expira el 12-26-2006

(firma: ilegible)
Notario Público

169

165

OFICINA DE PATENTES Y MARCAS

**Bajo el Secretario de Comercio para Propiedad Intelectual y
Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos**

15 de julio de 2004

PTAS

**HOWSON AND HOWSON
CATHY A. KODROFF
BOX 457
SPRING HOUSE CORPORATE CENTER
SPRING HOUSE, PA 19477**

**OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS
NOTIFICACION DE REGISTRO DE UN DOCUMENTO DE TRASPASO**

EL DOCUMENTO ADJUNTO HA SIDO REGISTRADO POR LA DIVISION DE TRASPASOS DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS. UNA COPIA MICROFILMADA COMPLETA ESTA DISPONIBLE EN LA OFICINA DE BUSQUEDA DE TRASPASOS BAJO EL REEL Y FRAME CUYAS REFERENCIAS SE MENCIONAN MAS ADELANTE.

POR FAVOR REVISE TODA LA INFORMACION CONTENIDA EN ESTA NOTIFICACION. LA INFORMACION QUE CONTIENE ESTA NOTIFICACION DE REGISTRO REFLEJA LOS DATOS QUE FIGURAN EN EL SISTEMA DE TRASPASOS DE PATENTES Y MARCAS. SI USTED ENCUENTRA ERRORES O TIENE PREGUNTAS RELACIONADAS CON ESTA NOTIFICACION, PUEDE COMUNICARSE CON EL EMPLEADO CUYO NOMBRE FIGURA EN ESTA

7.

NOTIFICACION EN EL TELEFONO 703-308-9723. POR FAVOR ENVIE LAS SOLICITUDES DE CORRECCION A: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, ASSIGNMENT DIVISION, BOX ASSIGNMENTS, CG-4, 1213 JEFFERSON DAVIS HWY, SUITE 320, WASHINGTON, D.C. 20231.

FECHA DE REGISTRO: 06/28/2004 REEL /FRAME: 014789/0174

NUMERO DE PAGINAS: 5

RESUMEN: TRASPASO DEL INTERES DEL CEDENTE (VER EL DOCUMENTO PARA DETALLES.)

CEDENTE:

ASHRAF, MUHAMMAD

FECHA DEL DOCUMENTO: 06/03/2004

CEDENTE:

JAIN, ASHWINKUMER

FECHA DEL DOCUMENTO: 06/03/2004

CESIONARIO:

WYETH

FIVE GIRALDA FARMS

MADISON, NEW JERSEY 07940

NUMERO DE SERIE: 60499789

FECHA DE PRESENTACION: 09/03/2003

PATENTE NUMERO:

FECHA DE EXPEDICION:

TITULO: 42-ESTER DE RAPAMICINA AMORFO CON ÁCIDO 3-HIDROXI-2-(HIDROXIMETIL)-2-METIL PROPIÓNICO Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN

EN LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS

Solicitud No. : 60/499.789 Confirmación No. 3801
Solicitante : Benjamin et al
Presentada : 3 de septiembre de 2003
Unidad de Arte :
Examinador :
Cliente No. : 38199
Título : 42-ESTER DE RAPAMICINA AMORFO CON ÁCIDO 3-HIDROXI-2-(HIDROXIMETIL)-2-METIL PROPIÓNICO Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN

Mail Stop Assignments
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Señor:

SOLICITUD DE CORRECCION DE NOTIFICACION DE REGISTRO

Se encontró el siguiente error en la Notificación de Registro del Documento de Traspaso con fecha 29 de junio de 2004. El nombre del inventor Ashwinkumer

Certificado de Transmisión bajo
37 CFR 1.8
Por el presente certifico que esta
correspondencia se transmite por
facsimil a la Oficina de Patentes y
Marcas de los Estados Unidos el
6 de agosto de 2004
Firma (ilegible)
Impresa Lynn Brown-Fischer

Presentada respetuosamente,
HOWSON AND HOWSON
Apoderados para los Solicitantes
Por (firma: ilegible)
Cathy A. Kodroff
Registro No. 33.980
Spring House Corporate Center
Box 457
Spring House, PA 19477
Teléfono: (215) 540-9210
Facsimil: (215) 540-5818

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 15 de marzo de 2006,
en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial,
Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINISTERIO DE JUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

11

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

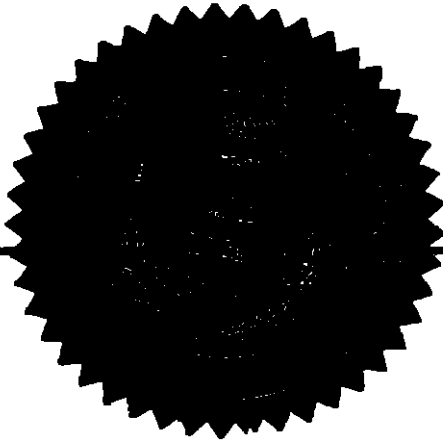
1. Country : United States Of America
2. This public document has been signed by **MELODY L MARSDEN**
3. acting in the capacity of **NOTARY PUBLIC**
4. bears the seal/stamp **MELODY L MARSDEN, NOTARY PUBLIC, MONTGOMERY COUNTY, COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA**

Certified

5. at Harrisburg, Pennsylvania
6. The 15th day of February, 2006
7. by Pedro A. Cortés, Secretary of the Commonwealth of Pennsylvania
8. No : 200608542
9. Seal/Stamp
10. Signature

Pedro A. Cortés

Pedro A. Cortés

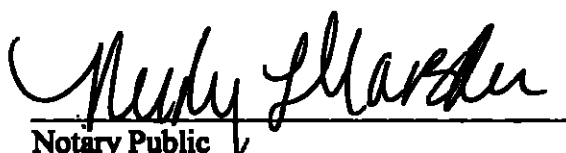


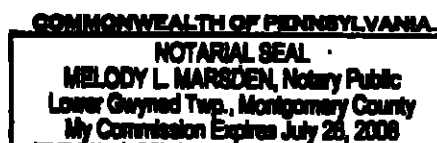
1710

State of Pennsylvania

County of Montgomery

On February 10, 2006, I certify that the preceding/attached document is a true,
exact, complete and unaltered photocopy made by Sandra Weiss of an Assignment document
executed by the named Assignors, Muhammad Ashraf on June 3, 2004 and Ashwinkumar Jain on
June 3, 2004.


Notary Public



171

171

Assignment of Invention

In consideration of the payment by ASSIGNEE to ASSIGNOR of good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged,
ASSIGNOR:

(1) Full Name of Inventor: Eric J. Benjamin
Residence: 3211 Morris Farm Drive, Jamestown, North Carolina, 27282
Citizenship: US

(2) Full Name of Inventor: Muhammad Ashraf
Residence: 67 Boulevard, Elmwood Park, New Jersey, 07407
Citizenship: Pakistan

(3) Full Name of Inventor: Ashwinkumar Jain
Residence: 75 New Clarkstown Road, Nanuet, New York, 10954
Citizenship: India

hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE:

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey, 07940

174

and the successors, assigns and legal representatives of the ASSIGNEE the entire right, title and interest for the United States and its territorial possessions and in all foreign countries, including all rights to claim priority, in and to the invention entitled:
AMORPHOUS RAPAMYCIN 42-ESTER WITH 3-HYDROXY-2-(HYDROXYMETHYL)-2-METHYLPROPIONIC ACID AND ITS PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

172

and invented by ASSIGNOR and the following additional inventors, if any:

and which is found in U.S. Provisional Application No. 60/499,789 filed on: September 3, 2003

[also check if foreign application(s) is(are) also being assigned]

☒ and any legal equivalent thereof in a foreign country,

the date of filing and application number of said U.S. application when known, to be inserted above, including the right to claim priority, including any and all improvements disclosed therein, and in and to all Letters Patent to be obtained for said invention by the above application or any subsequently filed provisional, nonprovisional, continuation, divisional, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patent any reissue or re-examination thereof.

ASSIGNOR hereby covenants that no assignment, sale, agreement or encumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this assignment.

ASSIGNOR authorizes ASSIGNEE to make applications for and to receive Letters patent for said invention in any of said countries in its own name, or in ASSIGNOR's name, at its election.

ASSIGNOR covenants and agrees to execute or procure any further necessary assurance of the title to said invention and any Letters Patent which may issue therefore and to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE deliver any testimony in any interference, litigation or proceeding related thereto and execute all papers that may be necessary or desirable to perfect the title to said invention or any Letters Patent which may be granted therefore in ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives, and that to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE execute any continuation, continuation-in-part, divisional, renewal or substitute thereof, and as to Letters Patent and reissue or re-examination thereof, or any other additional applications of Letters Patent for said invention or any part thereof, all of which applications and any Letters Patent issuing thereon are hereby assigned to ASSIGNEE, and will make all rightful oaths or declarations, and do all lawful acts requisite for procuring the same therein, without further compensation, but at the expense of ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives.

175

ASSIGNOR authorizes and requests the Commissioner of Patents to issue any and all Letters Patent of the United States for said invention, resulting from any of the aforesaid applications to its ASSIGNEE.

173

Eric J. Benjamin

Date

ACKNOWLEDGMENT

State of _____ }
County of _____ } ss:

On the _____ day of _____ 2004, Eric J. Benjamin personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

Notary Public

Muhammad Ashraf

June 3, 2004
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of NEW YORK }
County of Rockland } ss:

On the 3 day of JUNE 2004, Muhammad Ashraf personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

Janice A. White
Notary Public
JANICE A. WHITE

NOTARY PUBLIC - STATE OF NEW YORK
NO. 01-WH8052804
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 12-28-2006

176

174

Ashwinkumar Jain

03 JUNE 2004
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of NEW YORK }
County of ROCKLAND }

On the 3 day of JUNE 2004, Ashwinkumar Jain personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

Janice A. White
Notary Public

JANICE A. WHITE
NOTARY PUBLIC - STATE OF NEW YORK
NO. 01-WH8052804
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 12-28-2006

174



COMMENCED
195

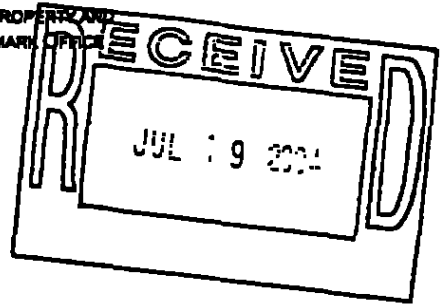
UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNDER SECRETARY OF COMMERCE FOR INTELLECTUAL PROPERTY AND
DIRECTOR OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

JULY 15, 2004

PTAS

HOWSON & HOWSON
CATHY A. KODROFF
BOX 457
SPRING HOUSE CORPORATE CENTER
SPRING HOUSE, PA 19477



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT DIVISION OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE MICROFILM COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE EMPLOYEE WHOSE NAME APPEARS ON THIS NOTICE AT 703-308-9723. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, ASSIGNMENT DIVISION, BOX ASSIGNMENTS, CG-4, 1213 JEFFERSON DAVIS HWY, SUITE 320, WASHINGTON, D.C. 20231.

RECORDATION DATE: 06/28/2004

REEL/FRAME: 014789/0174
NUMBER OF PAGES: 5

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNOR'S INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).

ASSIGNOR:
ASHRAF, MUHAMMAD

DOC DATE: 06/03/2004

ASSIGNOR:
JAIN, ASHWINKUMER

DOC DATE: 06/03/2004

ASSIGNEE:
WYETH
FIVE GIRALDA FARMS
MADISON, NEW JERSEY 07940

SERIAL NUMBER: 60499789

FILING DATE: 09/03/2003

PATENT NUMBER:

ISSUE DATE:

TITLE: AMORPHOUS RAFAM/CIN 42-ESTER WITH 3-HYDROXY-2--(HYDROXYMETHYL)-2-METHYLPROPIONIC ACID AND ITS PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

128

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Appln. No. : 60/499,789 Confirmation No. : 3801
Applicant : Benjamin et al
Filed : September 3, 2003
Art Unit :
Examiner :
Customer No. : 38199
Title : AMORPHOUS RAPAMYCIN 42-ESTER WITH 3-
HYDROXY-2-(HYDROXYMETHYL)-2-
METHYLPROPIONIC ACID AND ITS PHARMACEUTICAL
COMPOSITIONS

Mail Stop Assignments
Commissioner for Patents
PO Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

REQUEST FOR CORRECTION OF NOTICE RECORDATION

The following error was found in the Notice of Recordation of Assignment Document dated June 29, 2004. The inventors name Ashwinkumar Jain is spelled incorrectly and the correct spelling should be Ashwinkumar Jain, as shown on the attached assignment.

It is requested that a correction be issued to correct the Notice of Recordation of Assignment Document, which is submitted herewith.

Respectfully submitted,
HOWSON AND HOWSON
Attorneys for the Applicants

Certificate of Transmission under 37 CFR 1.8
I hereby certify that this correspondence is
Being facsimile transmitted to the
United States Patent and Trademark
Office on August 6, 2004
Signature: Lynn Brown-Fischer
Typed Lynn Brown-Fischer

BY Cathy A. Kodoff
Cathy A. Kodoff
Registration No. 33,980
Spring House Corporate Center
Box 457
Spring House, PA 19477
Telephone: (215) 540-9210
Telefacsimile: (215) 540-5818

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x]1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x]1
- ◆ Descripción de la invención [x]62
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [x]38
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x]2

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
 Conmutador: 3 82 08 40
 Fax: 350 52 20
 E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia

180

128

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Folio 181

2020
Bogotá D.C.,

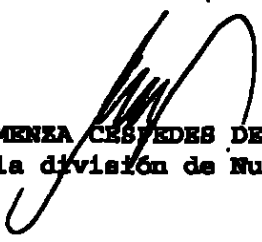
Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
WYETH

REFERENCIA	Radicación No.	06 27353
	Solicitud internacional	US2004/026591
	Fecha inicio fase nacional	03/04/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	920
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

18 JUL 2006


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

jramos