



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Q.F.
No. 167
Organización CSA Ltda

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

07/80209

21. EXPEDIENTE No. 07/80209

54. TITULO: "POLIMORFO CCI-779 Y USO DE ESTE"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL: C07D 498/18

71. SOLICITANTE: WYETH

DOMICILIO: NUEVA JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

74. APODERADO: ALVARO CORREA ORDOÑEZ
T.P.No.20.281

22. BOGOTA, D.C., 06 de agosto de 2007

S.S.

10

ANEXOS

00002

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ 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
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Extractos, reporte de búsqueda, opinión escrita y notificación de documento de prioridad.

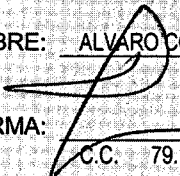
11

FIGURA CARATERISTICA

12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDONEZ

FIRMA: 

C.C. 79.143.366 de Usaquén T.P. 20.281

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-080209- -00000-0000

Fecha: 2007-08-06 16:18:05 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 103

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 31,029
FECHA : ABRIL 17 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
RAISBECK LARA RODRIGUEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	54690755	17/04/2007	64,180,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

00004

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 224/07 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 17 de julio de 2007 por la Sra. María Teresa Lara, c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

= = = = =

Poder otorgado por WYETH en relación con la solicitud de patente titulada "Polimorfo CCI-779 y uso del mismo". Certificación notarial suscrita por Michelle McGowan, Notario Público del estado de Nueva Jersey, y legalizaciones subsiguientes.

EL PODER Y LA CERTIFICACIÓN NOTARIAL NO SE TRADUCEN POR ENCONTRARSE EN INGLÉS Y ESPAÑOL EN EL DOCUMENTO ORIGINAL.

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINISTERIO DE JUSTICIA

[Sello] MICHELLE L. MCGOWAN
Notario Público, Estado de Nueva Jersey
No. 2108903
Habilitada en el Condado de Morris
La comisión expira el 9 de febrero de 2011

(Sello notarial
en relieve)

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por: Michelle L. McGowan
3. actuando en calidad de: Notario Público de Nueva Jersey
4. lleva el sello/timbre de: Michelle L. McGowan, Notario

CERTIFICADO

00005

- 5. en Trenton, Nueva Jersey
- 6. el día 16 de abril de 2007
- 7. por Bradley Abelow, TESORERO DE NUEVA JERSEY
- 8. No. A288884
- 9. Sello/Timbre:
- 10. Firma

(Sello del Estado
de Nueva Jersey)

(Fdo.) Bradley Abelow

=====

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINISTERIO DE JUSTICIA

Maria Teresa Lara R.

María Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No. 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia

APOSTILLE

00006

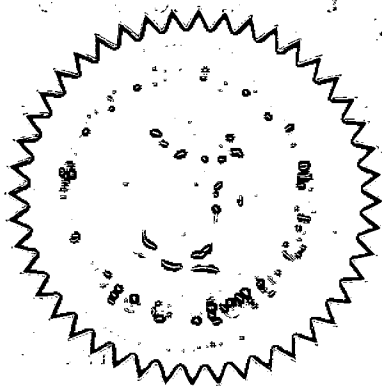
(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 16TH DAY OF APRIL 2007
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A288884
9. SEAL/STAMP: 10. SIGNATURE

Bradley Abelow



Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER

MAR 07 17A

Raisbeck, Lara, Rodríguez & Rueda
Av. 82 No. 10 - 62 6th Floor
Bogotá, Colombia

NIT: 860.068.840-3
Tel: +57 1 634 1500
Fax: +57 1 376 2211
www.bakernet.com

00007

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

WYETH

with offices at

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
United States of America

declares that it hereby grants to

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ and/or
OLGA GEORGETTE OTERO and/or
RICARDO METKE and/or
JUAN PABLO CONCHA**

all members of the law firm Raisbeck, Lara, Rodríguez & Rueda, with domicile at Av. 82 No. 10 – 62, 6Th floor, of Bogotá D. C., Colombia, and for so long as they remain members of the law firm, a full and sufficient power of attorney with respect to Colombian patent application(s) based on PCT/US2006/003098 and entitled “CCI-779 POLYMORPH AND USE THEREOF” and to obtain patent protection thereof, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of a patent(s) based upon said patent application(s), including filing of assignments, change of name or address, voluntary cancellation; and defending oppositions, cancellations, nullity, writ mandamus, and in general the civil, penal, an administrative processes relating to those rights.

I hereby ratify all lawful actions previously taken on behalf of this company by the aforementioned attorneys with respect to the mentioned matters.

Done and subscribed in

On the 13th day of April 2007

Signature of the person issuing the Power

WYETH



William H. Calnan
Assistant Secretary

PODER DE ABOGADO

La abajo firmada,

WYETH

con oficinas en

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
Estados Unidos de América

declara por el presente que otorga a

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ y/o
OLGA GEORGETTE OTERO y/o
RICARDO METKE y/o
JUAN PABLO CONCHA**

Todos miembros de la firma de abogados Raisbeck, Lara, Rodríguez & Rueda, con domicilio en la Av. 82 No. 10 – 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia, y hasta tanto ellos continúen siendo miembros de la firma, poder especial amplio y suficiente con respecto a la solicitud(es) de patente en Colombia basada(s) en PCT/US2006/003098 y titulada “POLIMORFO CCI-779 Y USO DEL MISMO”

y para obtener la protección de patente de la misma, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera autoridades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de la(s) patente(s) de invención basada(s) en la mencionada solicitud de patente, incluyendo presentación de traspasos, cambio de nombre o dirección, cancelación voluntaria; y defensa en oposiciones, cancelaciones, nulidades, la tutela, y en general procesos civiles, penales, administrativos relacionados con estos derechos.

Igualmente, ratifico todo lo actuado en derecho hasta el momento en nombre de esta compañía por cualquiera de los mencionados apoderados en los casos mencionados.

Dado y firmado en

A los 13 días del mes de abril de 2007

Firma de la persona que firma el Poder

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 13th day of April
2007, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That **William H. Calnan**

set his hand on the foregoing document.

2. That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.

3. That the grantor has executed the foregoing document as

Assistant Secretary

of the judicial person **WYETH**

4. That the judicial person **WYETH**
having its home office in

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
United States of America

is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:

Minutes of the Board of Directors Meeting held on April 26, 2006.

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 13 días del mes de abril
de 2007, el suscrito Notario

DA FE

1. Que **William H. Calnan**

suscribió de su puño y letra el documento que antecede.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

Subsecretario

de la persona jurídica **WYETH**

4. Que la persona jurídica **WYETH**
con sede en

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
Estados Unidos de América

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

**Actas de Reunión de la Junta Directiva
celebrada el 26 de abril de 2006**

Michelle L. McGowan
Notary Public

MICHELLE L. MCGOWAN
Notary Public, State of New Jersey
No. 2108903
Qualified in Morris County
Commission Expires Feb. 9, 2011

El Notario Público

00009

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 225/07 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 17 de julio de 2007 por la Sra. María Teresa Lara, c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

= = = = =

Cesión del invento "Polimorfo CCI-779 y uso del mismo" a WYETH. Certificación notarial suscrita por Winifred A. Ventura, Notario Público del estado de Nueva Jersey, y legalizaciones subsiguientes.

AM101905L

DECLARACIÓN JURAMENTADA

ARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION NO. 01016
DE MINISTERIO DE JUSTICIA

Yo, Michelle L. McGowan, Asociada para Legalizaciones, Wyeth, certifico por la presente que la copia adjunta ha sido comparada con la Cesión original (para la U.S.S.N. 60/651,374, y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero, para el invento titulado: "POLIMORFO CCI-779 Y USO DEL MISMO") fechada el 4 de marzo de 2005 de Subodh S. Deshmukh a Wyeth y que la citada copia es fiel copia del original.

Dado a los 11 días del mes de abril de 2007, en Madison, Nueva Jersey, Estados Unidos de América.

Wyeth

(Fdo.) Michelle L. McGowan

Michelle L. McGowan
Asociada para Legalizaciones

PARA USO EN COLOMBIA

00010

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva Jersey)
)
 Condado de Morris)

A los 11 días del mes de abril de 2007, ante mi personalmente compareció Michelle L. McGowan, Asociada para Legalizaciones de Wyeth, a quien conozco y de quien me consta que es la persona descrita en el instrumento anterior y quien lo suscribió, y reconoció ante mi haber suscrito el mismo.

(Fdo.) Winifred A. Ventura
Notario Público

(Sello notarial
en relieve)

[Sello] WINIFRED A. VENTURA
NOTARIO PÚBLICO, Estado de Nueva Jersey
No. 2334651
Habilitada en el Condado de Union
La comisión expira el 19 de septiembre de 2010

MARIA TERESA LARA R,
TRADUCTORA OPORTUNA
RESOLUCION No. 00194
DE MINJUSTICIA

Expediente No: AM-101905L1
Patente

Cesión de Inventario

En virtud del pago por la CESIONARIA al CEDENTE de contraprestación valiosa, el recibo de la cual se reconoce por la presente, el CEDENTE:

- (1) Nombre Completo del Inventor: Subodh S. Deshmukh
Residencia: 39 Parkview Court, White Plains, NY 10603
Ciudadanía: India

por la presente vende, cede y traspasa a la CESIONARIA:

00011

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, NJ 07940

y a los sucesores, cesionarios y representantes legales de la CESIONARIA, todo derecho, título e interés para los Estados Unidos y sus posesiones territoriales y en todos los países extranjeros, incluidos todos los derechos a reclamar prioridad, en y sobre el invento titulado:

POLIMORFO CCI-779 Y USO DEL MISMO

e inventado por el CEDENTE y los siguientes inventores adicionales, en caso de haberlos:

y el cual se encuentra en la Solicitud Provisional de los E.U. No. **60/651,374** presentada el: **9 de febrero de 2005**

[marcar también si se están cediendo solicitud(es) extranjera(s)]

[X] y cualquier equivalente legal de las mismas en un país extranjero,

debiendo insertarse aquí la fecha de presentación y el número de dicha solicitud de los E.U., una vez se conozcan, incluyendo el derecho a reclamar prioridad, incluidas todas y cada una de las mejoras allí divulgadas, y en y sobre todas las Patentes que hayan de obtenerse para dicho invento en virtud de la solicitud anterior o cualquier solicitud provisional, no provisional, de continuación, divisional, de renovación o sustituta de la misma posteriormente presentada, y respecto de Patentes, cualquier reemisión o reexamen de las mismas.

El CEDENTE pacta por el presente que no se ha hecho ni se hará ni se realizará ninguna cesión, venta, acuerdo o gravamen que pudiese entrar en conflicto con esta cesión.

ARIA TERESA IARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 07813
DE MINISTERIO

El CEDENTE autoriza a la CESIONARIA a presentar solicitudes y recibir Patentes para dicho invento en cualquiera de dichos países en su propio nombre, o en nombre del CEDENTE, a su elección.

El CEDENTE pacta y acuerda suscribir u obtener cualquier garantía adicional necesaria del título sobre dicho invento y cualquier Patente que pueda expedirse para el mismo, en cualquier momento, y a solicitud y por cuenta de la CESIONARIA, entregar cualquier testimonio en cualquier interferencia, litigio o proceso relacionado con los mismos y otorgar todos los documentos que puedan ser necesarios o convenientes para perfeccionar el título sobre dicho invento o cualquier Patente que pueda otorgarse para el mismo en la CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales y que, en cualquier momento, a solicitud y por cuenta de la CESIONARIA, suscribirá cualquier continuación, continuación en parte, solicitud divisional, renovación o sustituta de la misma, y en cuanto a Patentes y reemisión o reexamen de las mismas, o cualquier otra solicitud adicional de Patente para dicho invento o cualquier parte del mismo, todas las cuales solicitudes y cualesquiera Patentes que se expidan en virtud de las mismas son por la presente cedidas a la CESIONARIA, y hará todos los juramentos o declaraciones lícitos, y realizará todo los actos lícitos requeridos para adquirir las mismas, sin otra compensación, pero por cuenta de la CESIONARIA, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales.

El CEDENTE autoriza y solicita al Comisionado de Patentes expedir todas y cada una de las Patentes de los Estados Unidos para dicho invento, resultantes de cualquiera de las anteriores solicitudes, a su CESIONARIA.

(Fdo.) Subodh S. Deshmukh
Subodh S. Deshmuck

04 marzo 2005
Fecha

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OPORTUNISTA
RESOLUCION No. 01719
DE MINISTERIO

[illegible]

(Fdo.) Louis Reda
Notario Público

RIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICINA
RESOLUCION No. 01016
DE MINISTRIA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por: Winifred A. Ventura
3. actuando en calidad de: Notario Público de Nueva Jersey
4. lleva el sello/timbre de: Winifred A. Ventura, Notario

5. en Trenton, Nueva Jersey

6. el día 16 de abril de 2007

7. por Bradley Abelow, TESORERO DE NUEVA JERSEY

8. No. A288889

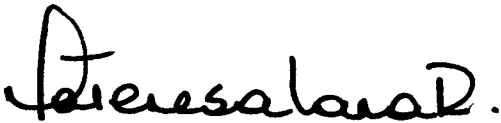
9. Sello/Timbre:

10. Firma

(Fdo.) Bradley Abelow

= = = = =

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.



María Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No. 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia



MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE OCTUBRE DE 1998
DE MINISTERIO DE JUSTICIA

00015

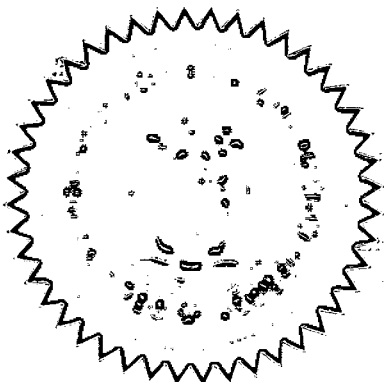
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 16TH DAY OF APRIL 2007
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A288889
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Bradley Abelow

AM101905L

AFFIDAVIT

I, Michelle L. McGowan, Legalization Associate, Wyeth, do hereby certify that the attached copy has been compared with the original Assignment (for U.S.S.N. 60/651,374, and any legal equivalent thereof in a foreign country, for the invention entitled: "CCI-779 POLYMORPH AND USE THEREOF") dated March 4, 2005 from Subodh S. Deshmukh to Wyeth and that the said copy is a true copy of the original.

Dated this 11th day of April, 2007, at Madison, New Jersey, United States of America.

Wyeth

Michelle L. McGowan
Michelle L. McGowan
Legalization Associate

TO BE USED IN COLOMBIA

ACKNOWLEDGMENT

State of New Jersey)
)
County of Morris)

On this 11th day of April, 2007, before me personally appeared Michelle L. McGowan, Legalization Associate of Wyeth, to me known and known to me to be the individual described in and who executed the foregoing instrument, and she acknowledged to me that she executed the same.

Winifred A. Ventura
Notary Public

WINIFRED A. VENTURA
NOTARY PUBLIC, State of New Jersey
No. 2334651
Qualified in Union County
Commission Expires September 19, 2010

00017

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: Subodh S. Deshmukh
Residence: 39 Parkview Court, White Plains, NY 10603
Citizenship: India

hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE:

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, NJ 07940

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:

CCI-779 POLYMORPH AND USE THEREOF

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

and which is found in U.S. Provisional Application No.60/651,374 filed on: February 9, 2005

[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.

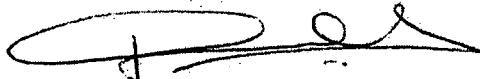
ASSIGNOR authorizes ASSIGNEE to make applications for and to receive Letters patent for said invention in any of said countries in its own name, or in ASSIGNOR's name, at its election.

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

00018

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.

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.



Subodh S. Deshmukh

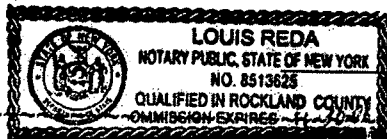
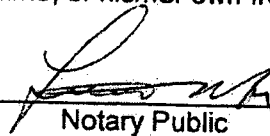
04-MAR-2005

Date

~~~~~  
ACKNOWLEDGMENT  
 ~~~~~

State of New YorkCounty of Rockland ss:

On the 4 day of March 2005, Subodh S. Deshmukh 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

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
17 August 2006 (17.08.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/086172 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 498/18 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/395 (2006.01)

(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, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) International Application Number:
PCT/US2006/003098

(22) International Filing Date: 25 January 2006 (25.01.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/651,374 9 February 2005 (09.02.2005) US

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

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): DESHMUKH, Subodh, S. [IN/US]; 39 Parkview Court, White Plains, NY 10603 (US).

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

(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, IS, IT, LT, LU, LV, 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 limit 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.

WO 2006/086172 A1

(54) Title: CCI-779 POLYMORPH AND USE THEREOF

(57) Abstract: The present invention provides CCI-779 polymorph Form II. This invention also provides processes for preparing CCI-779 polymorph Form II and pharmaceutical compositions including CCI-779 polymorph Form II.

CCI-779 POLYMORPH AND USE THEREOF

BACKGROUND OF THE INVENTION

This invention relates to a CCI-779 polymorph, processes for its
5 preparation and pharmaceutical compositions and kits containing said polymorph.

Rapamycin 42-ester with 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-
methylpropionic acid (CCI-779) is an ester of rapamycin. Rapamycin, also
termed sirolimus, is a macrocyclic triene antibiotic produced by *Streptomyces*
hygroscopicus. The preparation and use of hydroxyesters of rapamycin, including
10 CCI-779, are described in US Patent Nos. 5,362,718 and 6,277,983.

CCI-779 has been described as having *in vitro* and *in vivo* activity against
a number of tumor cell types. It is hypothesized that CCI-779 delays the time to
progression of tumors or time to tumor recurrence. This mechanism of action is
more typical of cytostatic rather than cytotoxic agents and is similar to that of
15 sirolimus.

CCI-779 binds to and forms a complex with the cytoplasmic protein
FKBP, which inhibits an enzyme, mTOR (mammalian target of rapamycin, also
known as FKBP12-rapamycin associated protein (FRAP)). Inhibition of mTOR's
kinase activity inhibits a variety of signal transduction pathways, including
20 cytokine-stimulated cell proliferation, translation of mRNAs for several key
proteins that regulate the G1 phase of the cell cycle, and IL-2-induced
transcription, leading to inhibition of progression of the cell cycle from G1 to S.

The preparation and use of hydroxyesters of rapamycin, including CCI-
779, are described in US Patent Nos. 5,362,718 and 6,277,983.

25

SUMMARY OF THE INVENTION

In one aspect, the present invention provides CCI-779 polymorph Form II.

In another aspect, the present invention provides a process for preparing
CCI-779 polymorph Form II.

In a further aspect, the present invention provides pharmaceutical
compositions containing CCI-779 polymorph Form II.

In yet another aspect, the present invention provides kits containing CCI-779 polymorph Form II.

In still a further aspect, the present invention provides methods of preparing pharmaceutical compositions containing CCI-779 polymorph Form II.

Other aspects and advantages of the present invention are described further in the following detailed description of the preferred embodiments thereof.

5

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Fig. 1 is a powder X-ray diffraction (XRD) pattern of CCI-779 Form I (the top set of peaks) and Form II (the bottom two sets of peaks). The powder XRD diffraction patterns were obtained on a Rigaku Miniflex Diffraction System (Rigaku MSC Inc.). The powder samples were deposited on a zero-background polished silicon sample holder. A normal focus copper x-ray tube at 0.45 kW equipped with a Ni K β filter scanning at 0.25 °/minute from 3.00 to 40.00° 2 θ was used as the x-ray source. The data processing was done using Jade 6.0 software.

Fig. 2 is a representative XRD pattern for CCI-779 Form II, which displays characteristic lines at 2 θ values of 6.6°, 9.8°, 14.0°, 14.1°, 14.5°, and 18.8°.

Fig. 3A and Fig. 3B are representative differential scanning calorimetry (DSC) profiles for Form II. Fig. 3A is the Form II sample obtained from a t-BME slurry. Fig. 3B is the Form II sample obtained from a t-BME/n-heptane slurry. These figures show a broad melting event with a characteristic onset temperature of 105-115 °C, which is easily distinguished from the DSC profile for Form I. DSC data was collected using a Q1000 DSC (TA instruments). The sample was heated under a nitrogen flow from 25-200 °C at a ramp rate of 10 °C/min.

Fig. 4 is a thermogravimetric analysis (TGA) of CCI-779 Form II and shows a gradual weight loss of about 1 wt% on heating from 25-150 °C. TGA data was collected using a Q500 thermogravimetric analyzer (TA instruments). Samples were heated under a nitrogen flow from 25-300 °C at 10 °C/min.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention provides CCI-779 polymorph Form II. CCI-779 polymorph Form II was isolated and characterized by X-ray diffraction (XRD), differential scanning calorimetry (DSC), and thermogravimetric analysis (TGA).

5 It has been observed from the morphology for CCI-779 Form II (plate-like) at bench scale, that CCI-779 has better powder flow characteristics than form I (needle-like). In other preliminary data, some evidence has shown that Form II is thermodynamically more stable than Form I.

10 I. Definitions

As used herein, the term "CCI-779" or "CCI-779 Form I" refers to the CCI-779 form currently available to those in the art, which is identified by characteristic and readily available or obtainable high performance liquid chromatography (HPLC) retention times, X-ray crystal structure, powder XRD pattern, and DSC thermogram. The powder XRD pattern of CCI-779 is readily available to those of skill in the art and contains several characteristic peaks of varying intensity at 2θ of about 7.6° , 9.5° , 11.4° , 15.0° , 16.8° , 18.2° , 18.5° , and 21.2° . The differential scanning calorimetry (DSC) thermogram is characterized by a single melt endotherm with onset temperature of $160-166^\circ\text{C}$.

As used herein, the term "polymorph" refers to a compound (*e.g.*, CCI-779) which, when present as a solid, exists as different forms. Desirably, the CCI-779 polymorph includes solid forms of a compound such as crystals, microcrystals, foams, and powders, among others. Preferably, the CCI-779
15 polymorphs of the present invention are crystalline. Polymorphs typically differ in their physical properties due to the order of the molecules in the lattice of the polymorph. In addition, the physical properties of the polymorph can differ due to the presence of solvates or other molecules incorporated into the lattice of the polymorph. Typically, polymorphs are readily distinguished using techniques
20 such as melting point, rate of dissolution, Infrared (IR) and Raman spectroscopy, and X-ray diffraction such as crystal and powder techniques.

The term "amorphous" as used herein refers to a compound having no definite crystal structure or form. In the present application, the term amorphous

refers to amorphous CCI-779 that can be present in the amorphous form as a solid or in a solution.

The term "precipitation" or "precipitating" is meant to describe a process by which a solid form of a compound is precipitated from a solution containing
5 dissolved compound. As used herein, precipitation is meant to describe precipitating CCI-779 polymorph Form II from a solution of CCI-779, preferably in t-butyl methyl ether.

Accordingly this invention provides a process for preparing CCI-779 polymorph Form II, comprising the steps of:

- (a) dissolving CCI-779 in an initial solvent, eg acetone;
- (b) removing said initial solvent in step (a) to form a solid foam;
- (c) mixing the solid foam with t-butyl methyl ether (t-BME); and
- (d) collecting said CCI-779 polymorph Form II.

In step c) t-BME may be added in an amount sufficient to form a solid suspension. The suspension may be washed with t-BME and dried under vacuum to obtain dry crystalline Form II solid.

The mixture of solid foam with t-BME resulting from step c) may be mixed with n-heptane to form a solid suspension. In a further step the solid is collected, washed with n-heptane, and dried under vacuum to obtain dry crystalline Form II solid.

The term "room temperature" is meant to describe a temperature of about 23 to about 25°C. However, one of skill in the art would readily understand that
10 the specific room temperature can vary depending upon the conditions utilized during the formation of CCI-779 polymorph Form II and environmental conditions.

II. Characterization of CCI-779 Polymorph Form II

15 Characterization of CCI-779 polymorph Form II and distinguishing the same from CCI-779 is accomplished using techniques known to those of skill in the art. Specifically, verification that CCI-779 polymorph Form II is present after precipitation can be performed using techniques including melting point, infrared spectroscopy (IR), nuclear magnetic resonance spectroscopy (NMR), mass

00027

spectral analysis (MS), combustion analysis, Raman spectroscopy, elemental analysis, and chromatography including high performance liquid chromatography (HPLC). Other techniques including differential scanning calorimetry (DSC) and X-ray diffraction (XRD) are also useful in distinguishing polymorphs, and
5 specifically, CCI-779 polymorph Form I from CCI-779 polymorph Form II.

(A) Identification Using Spectroscopy

HPLC can be utilized to verify that the product obtained as noted above is CCI-779 polymorph Form II. Preferably, the CCI-779 Form II
10 polymorph is analyzed using HPLC-Ultra Violet (UV) or HPLC-Mass Spectral (MS) spectroscopy using the techniques described in French *et al.*, Clinical Chemistry, 47(7): 1316 (2001) and Holt *et al.*, Clinical Chemistry, 46(8): 1179 (2000), which are hereby incorporated by reference.

Desirably, the HPLC chromatograph of CCI-779 polymorph Form
15 II is identical to the HPLC chromatograph of CCI-779 using the conditions described in French and Holt noted above. The HPLC chromatograph of CCI-779 polymorph Form II may contain additional peaks that correspond to impurities that can be readily identified by one of skill in the art. However, one of skill in the art would readily understand that the presence of the impurities does not
20 interfere with identification and characterization of CCI-779 polymorph Form II.

A variety of HPLC conditions useful for obtaining a HPLC chromatograph can readily be determined by one of skill in the art, and should not be considered a limitation on the present invention. These HPLC conditions include variations in the column temperature, flow rate, detection wavelength,
25 column type, column size, and mobile phase, among others. In one embodiment, the HPLC-MS conditions include the conditions set forth in Holt noted above. For example, the conditions include a 15 centimeter (cm) x 4.6 mm Supelcosil™ LC-18-DB column containing 5 micron (μ) ODS particles, a temperature of about 50°C, and a flow rate of about 1.0 milliliter (mL)/minute. A variety of mobile
30 phases can be utilized to obtain an HPLC-UV chromatograph of CCI-779 polymorph Form II. In one embodiment, the mobile phase is a methanol:water (for example, 80:20 by volume) solution optionally supplemented with an

ammonium acetate solution or other solvent such as acetonitrile and/or dioxane, among others.

By using the HPLC-MS conditions as noted above, the HPLC chromatograph for CCI-779 polymorph Form II has a retention time identical to that of CCI-779 polymorph Form I. The HPLC-MS chromatograph of CCI-779 polymorph Form II can then be compared to the HPLC-MS of CCI-779 using the same HPLC-MS conditions. In the present invention, the retention time for CCI-779 polymorph Form II should be identical to the retention time for CCI-779 Form I.

Typically, XRD and DSC techniques are utilized as further confirmation to verify that CCI-779 polymorph Form II is present.

(B) Identification Using X-ray Diffraction

XRD techniques are utilized to distinguish CCI-779 polymorph Form II from CCI-779. One of skill in the art would readily be able to determine the conditions required to obtain an XRD pattern of CCI-779 polymorph Form II. A variety of XRD instruments are available and include the Scintag™ X-2 Advanced Diffraction System instrument using the Diffraction Management Software NT program, among others.

The powder XRD pattern of CCI-779 polymorph Form II described herein was therefore obtained using X-ray crystallographic techniques known to those of skill in the art. In one embodiment, the XRD pattern of CCI-779 polymorph Form II includes multiple peaks that differ from the XRD peaks obtained for CCI-779 Form I. In another embodiment, the XRD pattern of CCI-779 polymorph Form II contains one large peak and several smaller peaks. In a further embodiment, the XRD pattern of CCI-779 polymorph Form II contains representative peaks at 2θ of about 6.6° , 9.8° , 14.0° , 14.1° , 14.5° , and 18.8° .

Other peaks can also be present in the XRD pattern of CCI-779 polymorph Form II and correspond to impurities in the sample. The other peaks typically correspond to minor amounts of CCI-779 and/or free t-butyl methyl ether not incorporated into the matrix of CCI-779 polymorph Form II.

In addition to characterizing CCI-779 polymorph Form II, XRD can be used to monitor the formation of CCI-779 polymorph Form II. Typically, samples are obtained at various stages during dissolution in the dissolving solvent and during precipitation of CCI-779 polymorph Form II for example, as a slurry in the solvent system used, as a solvent-wet cake, as a partially dried (under air or nitrogen gas) solid and as a dry solid as determined by constant weight and the XRD patterns obtained therefrom.

(C) Identification Using Differential Scanning Calorimetry

Differential scanning calorimetry (DSC) techniques can also be utilized to distinguish CCI-779 polymorph Form II from CCI-779. One of skill in the art would readily be able to determine the conditions necessary to obtain a DSC thermogram of CCI-779 polymorph Form II. A variety of differential scanning calorimeters are available by those of skill in the art and include the Pyris™ 1 DSC instrument, using temperatures of about 25 °C to about 220 °C and temperature increases at various rates including 5°C/min., 10°C/min., and 30°C/min., among other instruments and conditions.

The DSC thermogram of CCI-779 polymorph Form II prepared according to the present invention contains an endotherm with an onset temperature of about 105 °C, which is not present in the DSC thermogram for the Form I polymorph. See, Fig. 2. The DSC thermogram of CCI-779 polymorph Form II can also include degradation endotherms.

(D) Identification Using Thermogravimetric Analysis (TGA)

TGA can also be utilized to determine the presence of solvate molecules, such as t-BME molecules, in the sample of CCI-779 polymorph Form II. In the present invention, TGA data for the Form II polymorph shows a gradual weight loss of less 1 wt% on heating from 25 °C to 150 °C. One of skill in the art would readily be able to determine the instruments and conditions utilized during TGA.

III. Compositions Containing CCI-779 Polymorph Form II

Compositions containing CCI-779 polymorph Form II can also be prepared according to the present invention. Such compositions are prepared by combining CCI-779 polymorph Form II and a pharmaceutically acceptable carrier.

5 In one embodiment, the invention provides a composition or mixture of CCI-779 polymorph Form II along with one or more other crystalline, polymorphic, solvate, amorphous, or other forms of CCI-779. For example, such a composition may comprise CCI-779 polymorph Form II along with one or more other forms of CCI-779, such CCI-779 and/or CCI-779 polymorph Form I. For
10 example, the composition may comprise less than 1%, 2%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40% or 50% by weight of CCI-779 polymorph Form II or CCI-779 polymorph Form I based on the total amount of the composition.

Prior to administration, and in further embodiment, CCI-779 polymorph Form II may be formulated as a pharmaceutical composition that contains an
15 effective dosage amount of CCI-779 polymorph Form II in combination with one or more pharmaceutically acceptable carrier(s).

In still another embodiment, the pharmaceutical composition comprises an effective dosage of a CCI-779 composition that comprises at least a certain percentage of CCI-779 polymorph Form II (based on the total amount of CCI-779
20 present in the composition, *i.e.*, the total amount of CCI-779 forms being 100%). In other words, at least a certain percentage of CCI-779 present within the pharmaceutical composition exists as CCI-779 polymorph Form II, with the remainder of CCI-779 being in a different form, including (but not limited to) CCI-779, CCI-779 polymorph Form I, or any other crystalline, polymorphic,
25 solvate or amorphous form(s). The compositions described herein containing CCI-779 polymorph Form II can be formulated in any form suitable for the desired route of delivery using a pharmaceutically effective amount of CCI-779 polymorph Form II. For example, the compositions of the invention can be delivered by a route such as oral, dermal, transdermal, intrabronchial, intranasal,
30 intravenous, intramuscular, subcutaneous, parenteral, intraperitoneal, intranasal, vaginal, rectal, sublingual, intracranial, epidural, intratracheal, or by sustained release. Preferably, delivery is oral.

The oral dosage tablet composition of this invention can also be used to make oral dosage tablets containing derivatives of CCI-779 polymorph Form II, including, but not limited to, esters, carbamates, sulfates, ethers, oximes, carbonates, the like which are known to those of skill in the art.

5 A pharmaceutically effective amount of CCI-779 polymorph Form II can vary depending on the specific compound(s), mode of delivery, severity of the condition being treated, and any other active ingredients used in the composition. The dosing regimen can also be adjusted to provide the optimal therapeutic response. Several divided doses can be delivered daily, *e.g.*, in divided doses 2 to
10 4 times a day, or a single dose can be delivered. The dose can however be proportionally reduced or increased as indicated by the exigencies of the therapeutic situation. In one embodiment, the delivery is on a daily, weekly, or monthly basis. In another embodiment, the delivery is on a daily delivery. However, daily dosages can be lowered or raised based on the periodic delivery.

15 CCI-779 polymorph Form II can be combined with one or more pharmaceutically acceptable carriers or excipients including, without limitation, solid and liquid carriers that are compatible with the compositions of the present invention. Such carriers include adjuvants, syrups, elixirs, diluents, binders, surfactants, water soluble polymers, lubricants, surfactants, granulating agents,
20 disintegrating agents, emollients, metal chelators, pH adjustors, surfactants, fillers, disintegrants, suspending and stabilizing agents, and combinations thereof, among others. In one embodiment, CCI-779 polymorph Form II is combined with metal chelators, pH adjustors, surfactants, fillers, disintegrants, lubricants, and binders.

Adjuvants can include, without limitation, flavoring agents, coloring
25 agents, preservatives, and supplemental antioxidants, which can include vitamin E, citric acid, ascorbic acid, butylated hydroxytoluene (BHT), butylated hydroxyanisole (BHA), d,l- α -tocopherol, monothioglycerol, and propyl gallate. Typical concentrations of the antioxidants utilized in the oral formulations used in this invention may be used in concentrations ranging from 0.0005 to 0.5% w/v.

30 Lubricants can include magnesium stearate, light anhydrous silicic acid, talc, stearic acid, sodium lauryl sulfate, and sodium stearyl furamate, among others. In one embodiment, the lubricant is magnesium stearate, stearic acid, or

00029

sodium stearyl furamate. In another embodiment, the lubricant is magnesium stearate.

Granulating agents can include, without limitation, silicon dioxide, microcrystalline cellulose, starch, calcium carbonate, pectin, and crospovidone, polyplasdone, among others.

Binders, fillers, and disintegrants can include starch, mannitol, calcium phosphate, sugars such as sucrose, kaolin, lactose, and dextrose, croscarmellose sodium, magnesium stearate, gum acacia and arabic, cholesterol, tragacanth, stearic acid, gelatin, casein, lecithin (phosphatides), carboxymethylcellulose, carboxymethylcellulose calcium, carboxymethylcellulose sodium, methylcellulose, hydroxyethylcellulose, hydroxymethylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose phthalate, noncrystalline cellulose, microcrystalline cellulose, cetostearyl alcohol, cetyl alcohol, cetyl esters wax, dextrates, dextrin, glyceryl monooleate, glyceryl monostearate, glyceryl palmitostearate, polyoxyethylene alkyl ethers, polyethylene glycols, polyoxyethylene castor oil derivatives, polyoxyethylene stearates, polyvinyl alcohol, substituted sodium bicarbonate, calcium citrate, sodium starch glycolate, pregelatinized starch, crospovidone, polypropylpyrrolidone, polyvinylpyrrolidone (povidone, PVP), cholesterol, stearic acid, gelatin, casein, lecithin (phosphatides), and the like may also be incorporated into the oral formulation.

Emollients can include, without limitation, stearyl alcohol, mink oil, cetyl alcohol, oleyl alcohol, isopropyl laurate, polyethylene glycol, olive oil, petroleum jelly, palmitic acid, oleic acid, and myristyl myristate.

Surfactants can include nonionic and anionic agents including polysorbates such as polysorbate 20 and 80, sorbitan esters, poloxamers such as poloxamer 188, sodium lauryl sulfate, sodium dodecyl sulfate, benzalkonium chloride, calcium stearate, cetostearyl alcohol, cetomacrogol emulsifying wax, colloidal silicon dioxide, phosphates, magnesium aluminum silicate, triethanolamine, or salts of bile acids (taurocholate, glycocholate, cholate, deoxycholate, etc.) that may be combined with lecithin. The surfactants can also include ethoxylated vegetable oils, such as Cremophor EL or pegylated castor oil (e.g., such as PEG-35 castor oil which is sold, e.g., under the name Cremophor EL, BASF), vitamin E

tocopherol propylene glycol succinate (Vitamin E TGPS), polyoxyethylene-polyoxypropylene block copolymers, and poloxamers. It is expected that the surfactant can contain 0.5 to 100% w/v of the composition, 0.5 to 10% w/v, 5 to 80% w/v, 10 to 75% w/v, 15 to 60 % w/v, and preferably, at least 5% w/v or at least 10% w/v, of the composition.

Metal chelators can include physiologically acceptable chelating agents including edetic acid, malic acid, fumaric acid, ethylene diamine tetra acetic acid (EDTA), or amino acids such as glycine that are capable of enhancing the stability of CCI-779 polymorph Form II. In one embodiment, the metal chelator is edetic acid.

pH adjusters can also be utilized to adjust the pH of a solution containing CCI-779 to about 4 to about 6. In one embodiment, the pH of a solution containing CCI-779 is adjusted to a pH of about 4.6. pH adjusters can include physiologically acceptable agents including citric acid, ascorbic acid, fumaric acid, malic acid, or dilute hydrochloric acid, and salts thereof. In one embodiment, the pH adjuster is citric acid.

Water-soluble polymers include, but are not limited to, polyvinylpyrrolidone (PVP), hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), polyethylene glycol (PEG), and cyclodextrin or mixtures thereof. It is preferred that the water-soluble polymer is PVP, and having a molecular weight of between 2.5 and 60 kilodaltons. Any given oral formulation useful in the invention may contain multiple ingredients of each class of component. For example, an oral formulation containing an antioxidant may contain one or more antioxidants as the antioxidant component.

Suspending or stabilizing agents can include, but are not limited to, magnesium stearate, stearic acid, talc, sodium lauryl sulfate, microcrystalline cellulose, carboxymethylcellulose calcium, polyvinylpyrrolidone, gelatin, alginic acid, acacia gum, xanthan gum, sodium citrate, complex silicates, calcium carbonate, glycine, dextrin, sucrose, sorbitol, dicalcium phosphate, calcium sulfate, lactose, kaolin, mannitol, sodium chloride, talc, dry starches and powdered sugar.

Diluents can include water, ethanol, polyethylene glycol 300, polyethylene 400, polyethylene 600, polyethylene 1000, or blends containing one or more of these polyethylene glycols, propylene glycol and other pharmaceutically acceptable cosolvents or agents to adjust solution osmolarity such as sodium chloride, lactose, mannitol or other parenterally acceptable sugars, polyols and electrolytes.

In one embodiment, compositions containing CCI-779 polymorph Form II are delivered orally by tablet, caplet or capsule, microcapsules, dispersible powder, granule, suspension, syrup, elixir, and aerosol. Desirably, when compositions containing CCI-779 polymorph Form II are delivered orally, delivery is by tablets and hard- or liquid-filled capsules.

Non-alcoholic solvents can include dimethylacetamide, dimethylsulfoxide acetonitrile, or mixtures thereof, among others.

Alcoholic solvents can include one or more alcohols as the alcoholic solvent component of the formulation.

Particularly suitable oral formulations for CCI-779 polymorph Form II include the same formulations utilized with CCI-779 and described in US Patent Publication No. US-20040077677 and International Patent Publication No. WO 2004/026280, which are hereby incorporated by reference. Such oral formulations contain a granulation prepared using a wet granulation process. The granulation can contain CCI-779 polymorph Form II, a water-soluble polymer, a pH modifying agent, a surfactant, and an antioxidant. In one embodiment, the formulation contains from 0.1 to 30%, from 0.5 to 25%, from 1 to 20%, from 5 to 15%, or from 7 to 12% (wt/wt) CCI-779 polymorph Form II; from 0.5 to 50%, from 1 to 40%, from 5 to 35%, from 10 to 25%, or from 15 to 20% (wt/wt) water soluble polymer; from 0.5 to 10%, 1 to 8%, or 3 to 5% (wt/wt) surfactant; and from 0.001 to 1%, 0.01 to 1%, or 0.1 to 0.5% (wt/wt) antioxidant. However, other embodiments may contain more, or less, of these components.

In another embodiment, the compositions containing CCI-779 polymorph Form II can be delivered intravenously, intramuscularly, subcutaneously, parenterally and intraperitoneally in the form of sterile injectable solutions, suspensions, dispersions, and powders which are fluid to the extent that easy

syringe ability exists. Such injectable compositions are sterile and stable under conditions of manufacture and storage, and free of the contaminating action of microorganisms such as bacteria and fungi. Under ordinary conditions of storage and use, these preparations contain a preservative to prevent the growth of
5 microorganisms.

A parenteral formulation useful in the invention can be prepared as a single solution, or preferably can be prepared as a cosolvent concentrate containing CCI-779 polymorph Form II, an alcoholic solvent, and an antioxidant, which is subsequently combined with a diluent that contains a diluent solvent and
10 suitable surfactant.

When prepared as a single solution or dispersion, CCI-779 polymorph Form II is combined with a diluent. In one embodiment, CCI-779 polymorph Form II is combined with water, optionally mixed with a surfactant such as hydroxy-propylcellulose. Dispersions can be prepared in glycerol, liquid
15 polyethylene glycols and mixtures thereof in oils.

Particularly suitable injectable formulations for CCI-779 polymorph Form II include those injectable formulations utilized for CCI-779 in International Patent Publication No. WO 2004/011000 and US Patent Application Publication No. US 2004-0167152-A1, which are hereby incorporated by reference. Any
20 given formulation useful in this invention may contain multiple ingredients of each class of component. In one embodiment, a parenterally acceptable solvent can include a non-alcoholic solvent, an alcoholic solvent, or mixtures thereof. Examples of solvents useful in the formulations invention include, without limitation, ethanol, propylene glycol, polyethylene glycol 300, polyethylene
25 glycol 400, polyethylene glycol 600, polyethylene glycol 1000, or mixtures thereof. These solvents are particularly desirable because degradation via oxidation and lactone cleavage occurs to a lower extent for these cosolvents. Further, ethanol and propylene glycol can be combined to produce a less flammable product, but larger amounts of ethanol in the mixture generally result
30 in better chemical stability. A concentration of 30 to 100% v/v of ethanol in the mixture is preferred.

The stability of CCI-779 polymorph Form II in the parenterally acceptable alcoholic cosolvents can be enhanced by addition of an antioxidant to the formulation. Generally, the parenteral formulations useful in this embodiment of the invention will contain an antioxidant component(s) in a concentration ranging
5 from 0.001 to 1% w/v, or 0.01 to 0.5% w/v, of the cosolvent concentrate, although lower or higher concentrations may be desired. Of the antioxidants, d,l- α -tocopherol is particularly desirable and is used at a concentration of 0.01 to 0.1% w/v with a preferred concentration of 0.075% w/v of the cosolvent concentrate.

Advantageously, in certain embodiments of the parenteral formulations
10 useful in the invention, precipitation of CCI-779 polymorph Form II upon dilution with aqueous infusion solutions or blood is prevented through the use of a surfactant contained in the diluent solution. One particularly desirable surfactant is polysorbate 20 or polysorbate 80, as noted below. However, one of skill in the art may readily select other suitable surfactants.

15 Prior to use, the cosolvent concentrate is mixed with a diluent comprising a diluent solvent, and a surfactant. When CCI-779 polymorph Form II is prepared as a cosolvent concentrate according to this invention, the concentrate can contain concentrations of CCI-779 polymorph Form II from 0.05 mg/mL, from 2.5 mg/mL, from 5 mg/mL, from 10 mg/mL or from 25 mg/mL up to approximately
20 50 mg/mL. The concentrate can be mixed with the diluent up to approximately 1 part concentrate to 1 part diluent, to give parenteral formulations having concentrations of CCI-779 polymorph Form II from 1 mg/mL, from 5 mg/mL, from 10 mg/mL, from 20 mg/mL, up to approximately 25 mg/mL. For example the concentration of CCI-779 polymorph Form II in the parenteral formulation
25 may be from about 2.5 to 10 mg/mL. This invention also covers the use of formulations having lesser concentrations of CCI-779 polymorph Form II in the cosolvent concentrate, and formulations in which one part of the concentrate is mixed with greater than 1 part of the diluent, e.g., concentrate: diluent in a ratio of about 1:1.5, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, or 1:9 v/v and so on, to CCI-779 polymorph Form II
30 parenteral formulations having a CCI-779 polymorph Form II concentration down to the lowest levels of detection.

For the purposes of this disclosure, transdermal administrations are understood to include all administrations across the surface of the body and the inner linings of bodily passages including epithelial and mucosal tissues. Such administrations may be carried out using CCI-779 polymorph Form II, or
5 pharmaceutically acceptable salts thereof, in lotions, creams, foams, patches, suspensions, solutions, and suppositories (rectal and vaginal).

Transdermal administration may be accomplished through the use of a transdermal patch containing CCI-779 polymorph Form II and a carrier that is inert to CCI-779 polymorph Form II, is non-toxic to the skin, and allows delivery
10 of the agent for systemic absorption into the blood stream via the skin. The carrier may take any number of forms such as creams and ointments, pastes, gels, and occlusive devices. The creams and ointments may be viscous liquids or semisolid emulsions of either the oil-in-water or water-in-oil type. Pastes comprised of absorptive powders dispersed in petroleum or hydrophilic petroleum containing
15 CCI-779 polymorph Form II may also be suitable. A variety of occlusive devices may be used to release CCI-779 polymorph Form II into the blood stream such as a semi-permeable membrane covering a reservoir containing CCI-779 polymorph Form II with or without a carrier, or a matrix containing CCI-779 polymorph Form II. Other occlusive devices are known in the literature.

20 In a further embodiment, compositions containing CCI-779 polymorph Form II can be delivered rectally in the form of a conventional suppository. Suppository formulations can be made from traditional materials, including cocoa butter, with or without the addition of waxes to alter the suppository's melting point, and glycerin. Water-soluble suppository bases, such as polyethylene
25 glycols of various molecular weights, can also be used.

In another embodiment, compositions containing CCI-779 polymorph Form II can be delivered vaginally in the form of a conventional suppository, cream, gel, ring, or coated intrauterine device (IUD).

30 In yet another embodiment, compositions containing CCI-779 polymorph Form II can be delivered intranasally or intrabronchially in the form of an aerosol.

It is also contemplated that compositions of this invention containing CCI-779 polymorph Form II can be co-administered with one or more other agents including anti-rejection chemotherapeutic agents.

The dosage requirements of CCI-779 polymorph Form II can vary
5 depending on the severity of the symptoms presented, the particular subject being treated, and the route of administration. One of skill in the art would readily be able to determine the amount of CCI-779 polymorph Form II required. In one embodiment, about 2 to about 100 mg/day of CCI-779 polymorph Form II is administered. In other embodiments, CCI-779 polymorph Form II is administered
10 at 5 mg/day to 75 mg/day, 10 mg/day to 50 mg/day, 15 mg/day to 35 mg/day, or about 20 mg/day to 25 mg/day.

Treatment can be initiated with dosages of CCI-779 polymorph Form II smaller than those required to produce a desired effect and generally less than the optimum dose of CCI-779 polymorph Form II. Thereafter, the dosage can be
15 increased until the optimum effect under the circumstances is reached. Precise dosages will be determined by the administering physician based on experience with the individual subject being treated. In general, the compositions of this invention are most desirably administered at a concentration that will generally afford effective results without causing any harmful or deleterious side effects.

20

IV. Methods of Preparing Administrable Compositions Containing CCI-779 Polymorph Form II

In one aspect, the present invention includes methods of preparing a pharmaceutical composition containing CCI-779 polymorph Form II. The
25 composition can be administered to a mammalian subject by several different routes as noted above and is desirably administered orally in solid or liquid form.

Oral formulations containing CCI-779 polymorph Form II can contain any conventionally used oral forms, including tablets, capsules, buccal forms, troches, lozenges and oral liquids, suspensions or solutions. Such oral formulations
30 containing CCI-779 polymorph Form II can be formed by blending CCI-779 polymorph Form II with one or more of the components described above. In one embodiment, the components of the composition are dry or wet blended. In

another embodiment, the components are dry granulated. In a further embodiment, the components are suspended or dissolved in a liquid and added to a form suitable for administration to a mammalian subject. Oral formulations can also include standard delay or time-release formulations to alter the absorption of CCI-779 polymorph Form II. The oral formulation may also consist of administering CCI-779 polymorph Form II in water or a fruit juice, containing appropriate solubilizers or emulsifiers as needed.

Capsules may contain mixtures of CCI-779 polymorph Form II with fillers and/or diluents such as the pharmaceutically acceptable starches (e.g. corn, potato or tapioca starch), sugars, artificial sweetening agents, powdered celluloses, such as crystalline and microcrystalline celluloses, flours, gelatins, gums, etc, described above.

Useful tablet formulations may be made by conventional compression, wet granulation or dry granulation methods and utilize pharmaceutically acceptable diluents, binding agents, lubricants, disintegrants, surface modifying agents (including surfactants). It is preferred that the wet granulation be performed with a hydroalcoholic solvent system comprising water and an alcohol, with ethanol being the preferred alcoholic component.

Liquid forms containing CCI-779 polymorph Form II can be formed by dissolving or suspending CCI-779 polymorph Form II in a liquid suitable for administration to a mammalian subject.

In one embodiment, methods of preparing a pharmaceutical composition containing CCI-779 polymorph Form II include combining CCI-779 polymorph Form II, a metal chelator, a pH adjuster, a surfactant, a filler, a binder, a disintegrant, and a lubricant.

In another embodiment, methods of preparing a pharmaceutical composition containing CCI-779 polymorph Form II include combining CCI-779 polymorph Form II, a metal chelator, a pH adjuster, a surfactant, at least one filler, a binder, a disintegrant, and a lubricant.

The present invention also provides kits or packages of pharmaceutical compositions designed for use in the present invention. Kits of the present invention can include CCI-779 polymorph Form II and a carrier suitable for

administration to a mammalian subject as discussed above. The invention therefore includes a product containing CCI-779 polymorph Form II for use in treating a mammal. The invention also includes a pharmaceutical pack containing a course of treatment of a neoplasm for one individual mammal, wherein the pack
5 contains CCI-779 polymorph Form II in unit dosage form.

Thus, CCI-779 polymorph Form II of the invention can be formulated as a pharmaceutical composition and, optionally, assembled in the form of a kit, for use in treatment of a mammal.

10 V. Methods of Using CCI-779 Polymorph Form II

CCI-779 polymorph Form II can be utilized in the treatment or prevention of a variety of conditions known to those of skill in the art that CCI-779 is known to treat or prevent. CCI-779 polymorph Form II can therefore possess immunosuppressive, antirejection, antifungal, anti-inflammatory, antitumor, and
15 antiproliferative activities.

Specifically, CCI-779 polymorph Form II alone or in a composition or kit prepared as noted above can be used as an antineoplastic agent, and in particular, in treatment of solid tumors, including sarcomas and carcinomas; and more particularly against astrocytomas, prostate cancer, breast cancer, colon cancer,
20 small cell lung cancer, and ovarian cancer; and adult T-cell leukemia/lymphoma. CCI-779 polymorph Form II containing compositions and kits are also useful treatment or inhibition of transplantation rejection such as kidney, heart, liver, lung, bone marrow, pancreas (islet cells), cornea, small bowel, and skin allografts, and heart valve xenografts; in the treatment or inhibition of graft vs. host disease;
25 in the treatment or inhibition of autoimmune diseases such as lupus including systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, diabetes mellitus, myasthenia gravis, and multiple sclerosis; and diseases of inflammation such as psoriasis, dermatitis, eczema, seborrhea, bowel disorders including inflammatory bowel disease, pulmonary inflammation (including asthma, chronic obstructive
30 pulmonary disease, emphysema, acute respiratory distress syndrome, bronchitis, and the like), cardiac inflammatory disease, and ocular inflammation such as ocular uveitis; anemia; adult T-cell leukemia/lymphoma; fungal infections;

malignant carcinomas; hyperproliferative vascular diseases such as restenosis; graft vascular atherosclerosis; and cardiovascular disease, cerebral vascular disease, and peripheral vascular disease, such as coronary artery disease, cerebrovascular disease, arteriosclerosis, atherosclerosis, nonatheromatous
5 arteriosclerosis, vascular wall damage from cellular events leading toward immune mediated vascular damage, smooth muscle cell proliferation and intimal thickening following vascular injury, and inhibiting stroke or multiinfarct dementia.

Appropriate dosage regimens can be readily determined based upon the
10 information provided herein.

The following examples are provided to illustrate the invention and do not limit the scope thereof. One skilled in the art will appreciate that although specific reagents and conditions are outlined in the following examples, modifications can be made which are meant to be encompassed by the spirit and
15 scope of the invention.

EXAMPLE 1 – PREPARATION OF CRYSTALLINE FORM II

A. Method 1

0.032 g of CCI-779 (Form I) was added to a 5 mL glass vial.
20 Acetone (2 ml) was added and the mixture was stirred at 22 °C to obtain a clear solution. The solution was filtered through a 0.45 µm syringe filter and then distilled at 22-30 °C and 100 mm Hg vacuum to obtain a solid foam. *t*-butyl methyl ether (t-BME, 1 mL) was added to the foam to obtain a solid suspension. The suspension was stirred at 22 °C for 15 hours and then filtered. The resulting
25 solid was washed with t-BME (1 mL) and dried under vacuum at 22 °C to obtain dry crystalline Form II solid (0.025 g).

B. Method 2

0.75 g of CCI-779 (Form I) was added to a 50 mL glass reactor with overhead stirring. Acetone (20 ml) was added and the mixture was stirred at
30 22 °C to obtain a clear solution. The solution was filtered through a 0.45 µm syringe filter and then distilled at 22-30 °C and 100 mm Hg vacuum to obtain a solid foam. *t*-butyl methyl ether (t-BME, 30 ml) was added to the foam to obtain

a hazy solution. n-heptane (20 ml) was added to the *t*-BME solution at a rate of 40 mL/hour. A solid precipitate was observed as the n-heptane addition continued. The resulting suspension (the solid precipitate is suspended in the solvent) was stirred at 22 °C for 15 hours and then filtered. The wet solid was
5 washed with n-heptane (5 mL) and dried under vacuum at 22 °C to obtain dry crystalline Form II solid (0.66 g).

Stable Form II can be prepared as described and stored under room temperature and pressure for greater than 3 months without conversion to Form I.
10

EXAMPLE 2 – CHARACTERIZATION OF CCI-779 POLYMORPH FORM II

A. Powder XRD pattern of Form I and Form II

The powder X-ray diffraction pattern was obtained on a Rigaku
15 Miniflex Diffraction System (Rigaku MSC Inc.) operated essentially according to manufacturers' instructions. The powder samples were deposited on a zero-background polished silicon sample holder. A normal focus copper x-ray tube at 0.45 kW equipped with a Ni K β filter scanning at 0.25°/minute from 3.00 to 40.00° 2 θ was used as the x-ray source. The data processing was done using Jade
20 6.0 software.

The results are shown in Fig. 1.

B. X-ray Diffraction Pattern

A representative XRD pattern for Form II displays characteristics
25 lines at 2 θ values of 6.6°, 9.8°, 14.0°, 14.1°, 14.5°, and 18.8°. These results are shown in Fig. 2.

C. Differential scanning calorimetry (DSC)

DSC data was collected using a Q1000 DSC (TA instruments),
30 operated according to manufacturer's instructions. The sample was heated from 25-200 °C at a ramp rate of 10 °C/min.

DSC data show a broad melting event with a characteristic onset temperature of 105-115 °C, which is easily distinguished from the DSC profile for Form I. These results are shown in Figs. 3A and 3B.

5 D. Thermogravimetric Analysis (TGA)

TGA data was collected using a Q500 thermogravimetric analyzer (TA instruments), operated according to manufacturer's instructions. Samples were heated from 25-300 °C at 10 °C/min

10 TGA data shows a gradual weight loss of about 1 wt% on heating from 25-150 °C. These results are shown in Fig. 4.

15 All publications cited in this specification are incorporated herein by reference herein. While the invention has been described with reference to a particularly preferred embodiment, it will be appreciated that modifications can be made without departing from the spirit of the invention. Such modifications are intended to fall within the scope of the appended claims.

CLAIMS:

1. A CCI-779 polymorph having an X-ray diffraction peak pattern lacking peaks at 2θ values of 7.6, 9.5, 11.4, 15.0, 16.8, 18.2, 18.5, and 21.2.
2. The CCI-779 polymorph according to claim 1, wherein the polymorph is Form II having the following characteristics:
 - (a) X-ray diffraction peak pattern comprising peaks at 2θ of about 6.6, 9.8, 14.0, 14.1, 14.5, and 18.8; and
 - (b) a differential scanning calorimetry thermogram having an endotherm with an onset temperature of about 110 °C.
3. The CCI-779 polymorph Form II according to claim 1 having a thermogravimetric analysis of less than 1 wt% weight loss on heating from 25 °C to 150 °C.
4. A CCI-779 polymorph Form II obtainable by precipitating said CCI-779 polymorph Form II from a suspension comprising amorphous CCI-779 and t-butyl methyl ether.
5. A process for preparing CCI-779 polymorph Form II, comprising the steps of:
 - (a) dissolving CCI-779 in an initial solvent;
 - (b) removing said initial solvent in step (a) to form a solid foam;
 - (c) mixing the solid foam with t-butyl methyl ether (t-BME);and
 - (d) collecting said CCI-779 polymorph Form II.
6. The process according to claim 5, wherein said initial solvent is acetone.

7. The process according to claim 5 or claim 6, wherein the t-BME is added in an amount sufficient to form a solid suspension.
8. The process according to claim 7, further comprising the step of washing the suspension with t-BME and drying under vacuum to obtain dry crystalline Form II solid.
9. The process according to claim 5 or claim 6, further comprising the step of mixing n-heptane to the mixture of solid foam with t-BME to form a solid suspension.
10. The process according to claim 9, further comprising the step of collecting the solid, washing said solid with n-heptane, and drying under vacuum to obtain dry crystalline Form II solid.
11. A pharmaceutical composition comprising CCI-779 polymorph Form II and a pharmaceutically acceptable carrier.
12. A kit comprising a CCI-779 polymorph Form II and a carrier suitable for administration to a mammalian subject.
13. A method of preparing a pharmaceutical composition comprising a CCI-779 polymorph Form II, comprising combining one or more of:
 - (i) CCI-779 polymorph Form II;
 - (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.

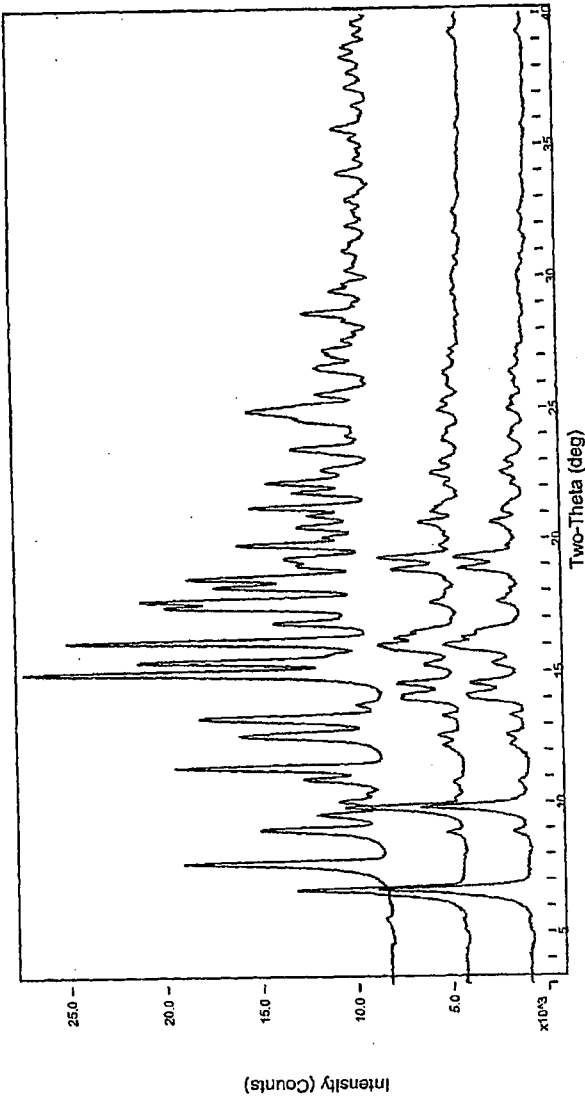


FIG. 1

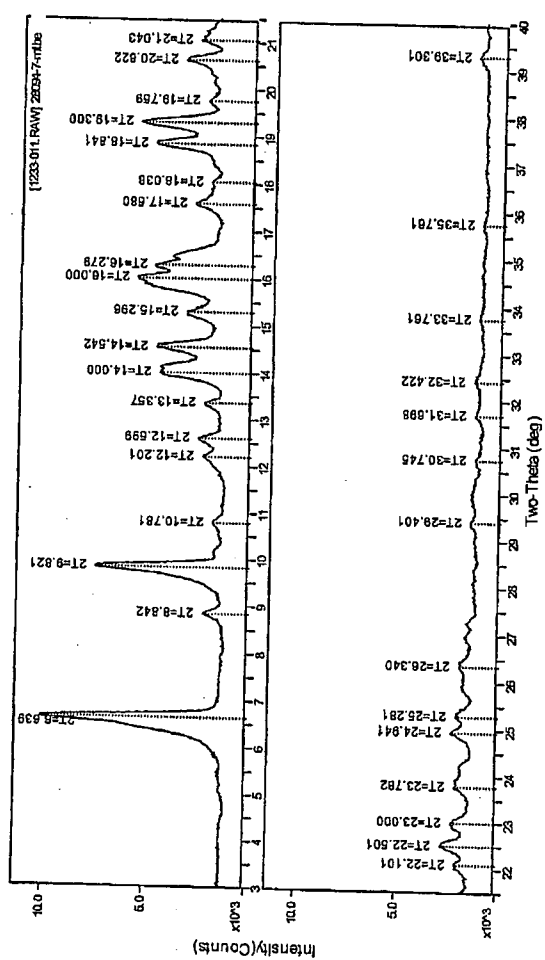


FIG. 2

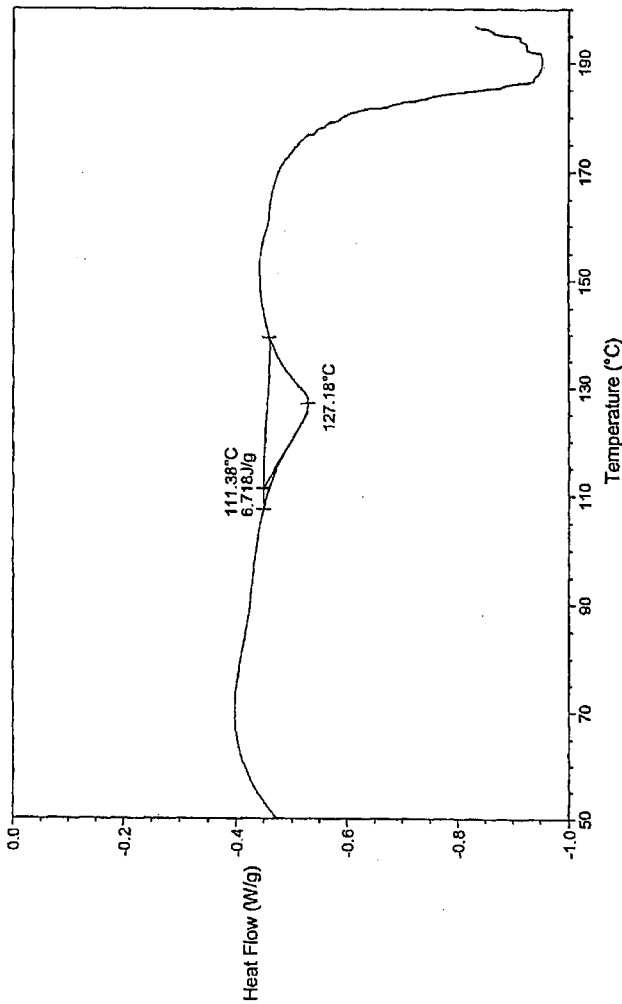


FIG. 3A

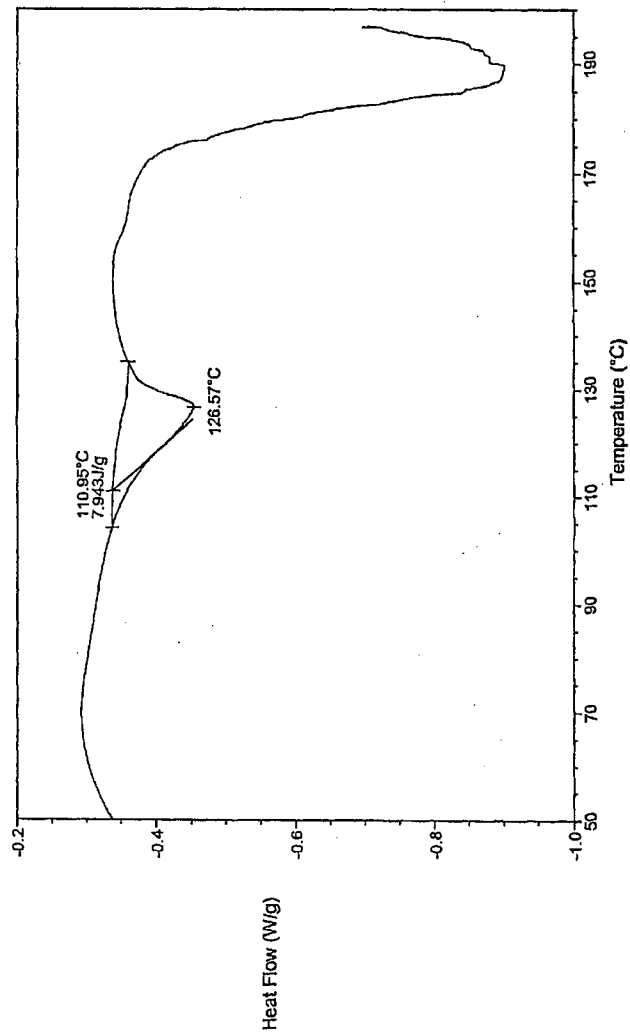


Fig. 3B

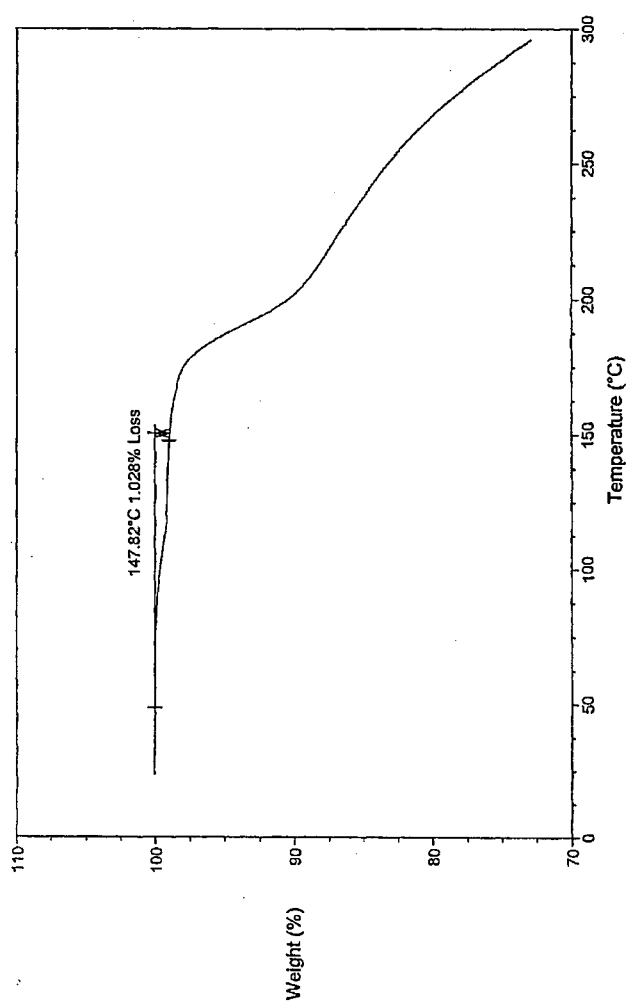


Fig. 4

POLIMORFO CCI-779 Y USO DE ESTE

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Esta invención se relaciona con un polimorfo CCI-779, procesos para su preparación y composiciones farmacéuticas y kits que contienen dicho polimorfo.

El 42-éster de rapamicina con ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico (CCI-779) es un éster de rapamicina. La rapamicina, también denominada sirolimus, es un antibiótico de trieno macrocíclico producido por *Streptomyces hygroscopicus*. La preparación y uso de hidroxiésteres de rapamicina, que incluyen CCI-779, se describen en la Patentes Estadounidenses Nos. 5,362,718 y 6,277,983.

El CCI-779 se ha descrito por tener actividad *in vitro* e *in vivo* contra un número de tipos de células de tumor. Se ha hecho hipótesis que el CCI-779 retrasa el tiempo para la progresión de los tumores o el tiempo de recurrencia de los tumores. Este mecanismo de acción es más típico de los citostáticos a diferencia de los agentes citotóxicos y es similar a aquel del sirolimus.

El CCI-779 se une a y forma un complejo con la proteína citoplásmica FKBP, que inhibe una enzima, mTOR (objetivo de mamífero de rapamicina, también conocida como proteína asociada a la rapamicina FKBP12 (FRAP)). La inhibición de la actividad de la quinasa mTOR inhibe una variedad de rutas de transducción de

señal, que incluyen proliferación celular estimulada por citoquina, traducción de mRNA para varias proteínas claves que regulan la fase G1 del ciclo celular, y la transcripción inducida por IL-2, que conduce a la inhibición de la progresión del ciclo celular de G1 a S.

La preparación y uso de hidroxiésteres de rapamicina, que incluyen CCI-779, se describen en las Patentes Estadounidenses Nos. 5,362,718 y 6,277,983.

RESUMEN DE LA INVENCION

En un aspecto, la presente invención suministra la Forma II del polimorfo CCI-779.

En otro aspecto, la presente invención suministra un proceso para preparar la Forma II del polimorfo CCI-779.

En un aspecto adicional, la presente invención suministra composiciones farmacéuticas que contienen la Forma II del polimorfo CCI-779.

En aún otro aspecto, la presente invención suministra kits que contienen la Forma II del polimorfo CCI-779.

En todavía otro aspecto, la presente invención suministra métodos para preparar composiciones farmacéuticas que contienen la Forma II del polimorfo CCI-779.

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

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 es un patrón de difracción de rayos X (XRD) en polvo de la Forma I CCI-779 (el conjunto superior de picos) y la Forma II (los dos conjuntos inferiores de picos). Los patrones de difracción de XRD en polvo se obtienen en un Sistema de Difracción Miniflex Rigaku (Rigaku MSC Inc.). Las muestras en polvo se depositan en un soporte para muestra de silicio pulido de fondo cero. Un tubo para rayos x de cobre de foco normal a 0.45 kW equipado con un filtro Ni K β de exploración 0.25°/minuto de 3.00 a 40.00E 2 θ se utiliza como la fuente de rayos x. Los datos de procesamiento se hacen utilizando software Jade 6.0.

La Figura 2 es un patrón XRD representativo para la Forma II de CCI-779, que exhibe líneas características en los valores 2 θ de 6.6°, 9.8°, 14.0°, 14.1°, 14.5°, y 18.8°.

La Figura 3A y la Figura 3B son perfiles de calorimetría de exploración diferencial representativo (DSC) para la Forma II. La Figura 3A es la muestra de la Forma II obtenida a partir de una suspensión t-BME. La Figura 3B es la muestra de la Forma II obtenida a partir de una suspensión t-BME/n-heptano. Estas figuras muestran un evento amplio de fusión con una temperatura de inicio característica de 105-115° C, que se distingue fácilmente del perfil DSC para la Forma I. Se recolectan los

datos DSC utilizando DSC Q1000 (TA instruments). La muestra se calienta bajo un flujo de nitrógeno de 25-200° C en un índice de rampa de 10° C/min.

La Figura 4 es un análisis termográfico (TGA) de la Forma II de CCI-779 y muestra una pérdida gradual de peso de aproximadamente 1 por ciento en peso en calentamiento de 25-150° C. Los datos TGA se recolectan utilizando un analizador termogravimétrico Q500 (TA instruments). Las muestras se calientan bajo un flujo de nitrógeno de 25-300° C en 10° C/min.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención suministra la Forma II del polimorfo CCI-779. La Forma II del polimorfo CCI-779 se aísla y caracteriza por difracción de rayos X (XRD), calorimetría de exploración diferencial (DSC), y análisis termogravimétrico (TGA).

Se ha observado a partir de la morfología para la Forma II CCI-779 (similar a placa) en escala de banco, que el CCI-779 tiene las mejores características de flujo de polvo que la Forma I (similar a agujas). En otros datos preliminares, se ha mostrado alguna evidencia de que la Forma II es termodinámicamente más estable que la forma I.

I. Definiciones

Como se utiliza aquí, el término "CCI-779" o "Forma I CCI-779" se refiere a la forma CCI-779 actualmente disponible para

aquellos expertos en la técnica, que se identifica por las características y está fácilmente disponible o tiempos de retención de cromatografía líquida de alto desempeño obtenibles (HPLC), estructura de cristal de rayos X, patrón de polvo XRD, y termograma DSC. El patrón XRD en polvo del CCI-779 está fácilmente disponible por aquellos expertos en la técnica y contiene varios picos de intensidad variante en 2θ de aproximadamente 7.6° , 9.5° , 11.4° , 15.0° , 16.8° , 18.2° , 18.5° , y 21.2° . El termograma de calorimetría de exploración diferencial (DSC) se caracteriza por una endoterma de fusión única con inicio de temperatura de $160-166^\circ\text{C}$.

Como se utiliza aquí, el término "polimorfo" se refiere a un compuesto (por ejemplo, CCI-779,) que, cuando está presente como un sólido, existe como formas diferentes. De forma deseable, el polimorfo CCI-779 incluye formas sólidas de un compuesto tal como cristales, microcristales, espumas, y polvos, entre otros. Preferiblemente, los polimorfos CCI-779 de la presente invención son cristalinos. Los polimorfos difieren típicamente en sus propiedades físicas debido al orden de las moléculas en la red del polimorfo. Adicionalmente, las propiedades físicas del polimorfo pueden diferir debido a la presencia de solvatos u otras moléculas incorporadas dentro de la red del polimorfo. Típicamente, los polimorfos se distinguen fácilmente utilizando técnicas tales como punto de fusión, índice de disolución, espectroscopia Raman e infrarroja (IR), y difracción de rayos X tal como técnicas en polvo y de cristal.

El término "amorfo" como se utiliza aquí se refiere a un compuesto que no tiene forma o estructura de cristal definida. En la presente solicitud, el término amorfo se refiere a CCI-779 amorfo que puede estar presente en la forma amorfa como un sólido o en una solución.

El término "precipitación" o "que precipita" significan que describen un proceso mediante el cual una forma sólida de un compuesto se precipita a partir de una solución que contiene compuesto disuelto. Como se utiliza aquí, la precipitación significa que describe precipitar la Forma II del polimorfo CCI-779 de una solución de CCI-779, preferiblemente en éter de t-butil metilo.

De acuerdo con esto esta invención suministra un proceso para preparar la Forma II del polimorfo CCI-779, que comprende las etapas de:

(a) disolver el CCI-779 en un solvente inicial, por ejemplo acetona;

(b) remover dicho solvente inicial en la etapa (a) para formar una espuma sólida;

(c) mezclar la espuma sólida con t-butil metil éter (t-BME);
y

(d) recolectar dicha Forma II de polimorfo CCI-779.

En la etapa c) el t-BME se puede agregar en una cantidad suficiente para formar una suspensión sólida. La suspensión se puede lavar con t-BME y secar bajo vacío para obtener el sólido de Forma II cristalino seco.

La mezcla de espumas de sólido con t-BME que resulta de la etapa c) se puede mezclar con n-heptano para formar una suspensión sólida. En una etapa adicional el sólido se recolecta, se lava con n-heptano, y se seca bajo vacío para obtener sólido de Forma II cristalino seco.

El término "temperatura ambiente" significa que describe una temperatura de aproximadamente 23 a aproximadamente 25° C. Sin embargo, un experto en la técnica podría entender fácilmente que la temperatura ambiente específica puede variar dependiendo de las condiciones utilizadas durante la formación de la Forma II del polimorfo CCI-779 y condiciones ambientales.

II. Caracterización de La Forma II del polimorfo CCI-779

La caracterización de la Forma II del polimorfo CCI-779 y distinguir la misma del CCI-779 se logra utilizando técnicas conocidas por aquellos expertos en el arte. Específicamente, la verificación que la Forma II del polimorfo CCI-779 está presente después de precipitación se puede desarrollar utilizando técnicas que incluyen punto de fusión, espectroscopia infrarroja (IR), espectroscopia de resonancia magnética molecular nuclear (RMN), análisis espectral de masa (MS), análisis de combustión, espectroscopia Raman, análisis elemental, y cromatografía que

incluye cromatografía líquida de alto desempeño (HPLC). Otras técnicas que incluyen calorimetría de exploración diferencial (DSC) y difracción de rayos X (XRD) también son útiles en distinguir polimorfos y específicamente, la Forma I del polimorfo CCI-779 de la Forma II del polimorfo CCI-779.

(A) Identificación Utilizando Espectroscopia

Se puede utilizar el HPLC para verificar que el producto obtenido como se anotó anteriormente es la Forma II del polimorfo CCI-779. Preferiblemente, el polimorfo de Forma II CCI-779 se analiza utilizando espectroscopia de masa espectral (MS)-HPLC o Ultravioleta (UV) HPLC utilizando las técnicas descritas en French *et al*, Clinical Chemistry, 47(7): 1316 (2001) y Holt *et al*, Clinical Chemistry, 46(8): 1179 (2000), que se incorporan aquí como referencia.

De manera deseable, la cromatografía HPLC de la Forma II del polimorfo CCI-779 es idéntica a la cromatografía HPLC de CCI-779 utilizando las condiciones descritas en French y Holt anotadas anteriormente. La cromatografía HPLC de la Forma II del polimorfo CCI-779 puede contener picos adicionales que corresponden a impurezas que pueden ser fácilmente identificadas por un experto en la técnica. Sin embargo, un experto en la técnica podría entender fácilmente que la presencia de las impurezas no interfiere con la identificación y caracterización de la Forma II del polimorfo CCI-779.

Una variedad de condiciones HPLC útiles para obtener una cromatografía HPLC se pueden determinar fácilmente por un experto en la técnica, y no se deben considerar como una limitación de la presente invención. Estas condiciones de HPLC incluyen variaciones en la temperatura de columna, índice de flujo, longitud de onda para detección, tipo de columna, tamaño de columna y fase móvil, entre otros. En una modalidad, las condiciones HPLC-MS incluyen las condiciones establecidas en Holt anotadas anteriormente. Por ejemplo, las condiciones incluyen una columna de 15 centímetros (cm) x 4.6 mm Supelcosil™ LC-18-DB que contiene 5 micrones (μ) de partículas ODS, una temperatura de aproximadamente 50° C, y un índice de flujo de aproximadamente 1.0 mililitros (mL)/minuto. Se puede utilizar una variedad de fases móviles para obtener una cromatografía HPLC-UV de la Forma II del polimorfo CCI-779. En una modalidad, la fase móvil es una solución de metanol: agua (por ejemplo, 80:20 por volumen) complementada opcionalmente con una solución de acetato de amonio u otro solvente tal como acetonitrilo y/o dioxano, entre otros.

Al utilizar las condiciones de HPLC-MS anotadas anteriormente, la cromatografía de HPLC para la Forma II de polimorfo CCI-779 tiene un tiempo de retención idéntico a aquel de la Forma I del polimorfo CCI-779. La cromatografía HPLC-MS de la Forma II del polimorfo CCI-779 se puede comparar luego con el HPLC-MS de CCI-779 utilizando las mismas condiciones de HPLC-MS. En la presente invención, el tiempo de retención para la Forma II del polimorfo CCI-779 debe ser idéntico al tiempo de retención para la Forma I del CCI-779.

Típicamente, se utilizan técnicas XRD y DSC como confirmación adicional para verificar que la Forma II del polimorfo CCI-779 está presente.

(B) Identificación Utilizando Difracción por Rayos X

Se utilizan técnicas XRD para distinguir la Forma II del polimorfo CCI-779 del CCI-779. Un experto en la técnica sería capaz de determinar fácilmente las condiciones requeridas para obtener un patrón XRD de la Forma II del polimorfo CCI-779. Una variedad de instrumentos XRD están disponibles e incluyen el instrumento de Sistema d Difracción Avanzado Scintag™ X-2 que utiliza el programa Diffraction Management Software NT, entre otros.

El patrón XRD en polvo de la Forma II del polimorfo CCI-779 descrita aquí se obtiene por lo tanto utilizando técnicas cristalográficas por rayos X conocidas por aquellos expertos en la técnica. En una modalidad, el patrón XRD de la Forma II del polimorfo CCI-779 incluye picos múltiples que difieren de los picos XRD obtenidos para la Forma I CCI-779. En otra modalidad, el patrón XRD de la Forma II del polimorfo CCI-779 contiene un pico grande y varios picos pequeños. En una modalidad adicional, el patrón XRD de la Forma II del polimorfo CCI-779 contiene picos representativos en 2θ de aproximadamente 6.6° , 9.8° , 14.0° , 14.1° , 14.5° , y 18.8° .

Otros picos también pueden estar presentes en el patrón XRD de la Forma II del polimorfo CCI-779 y corresponde a impurezas en

la muestra. Los otros picos corresponden típicamente a cantidades menores de CCI-779 y/o t-butil metil éter libre no incorporado dentro de la matriz de la Forma II del polimorfo CCI-779.

En adición a la caracterización de la Forma II del polimorfo CCI-779, el XRD se puede utilizar para monitorear la información de la Forma II del polimorfo CCI-779. Típicamente, las muestras se obtienen en varias etapas durante la disolución en el solvente de disolución y durante la precipitación de la Forma II del polimorfo CCI-779 por ejemplo, como una suspensión en el sistema solvente utilizado, como una torta húmeda de solvente, como un sólido parcialmente seco (bajo aire o gas nitrógeno) y como un sólido seco cuando se determina por el peso constante y los patrones XRD obtenidos de estos.

(C) Identificación Utilizando Calorimetría de Exploración Diferencial

También se pueden utilizar técnicas de calorimetría de exploración diferencial (DSC) para distinguir la Forma II del polimorfo CCI-779 del CCI-779. Un experto en la técnica podría ser capaz de determinar fácilmente las condiciones necesarias para obtener un termograma DSC de la Forma II del polimorfo CCI-779. Una variedad de calorímetros de exploración diferencial están disponibles para aquellos expertos en la técnica e incluyen el instrumento DSC Pyris™ 1, que utiliza temperaturas de aproximadamente 25° C a aproximadamente 220° C e incrementos de temperatura en varios índices que incluyen 5° C/min., 10° C/min., y 30° C/min, entre otras condiciones e instrumentos.

El termograma DSC de la Forma II del polimorfo CCI-779 preparado de acuerdo con la presente invención contiene una endoterma con una temperatura de inicio de aproximadamente 105° C que no está presente en el termograma DSc para el polimorfo de Forma I. Ver Figura 2. El termograma DSC de la Forma II del polimorfo CCI-779 también puede incluir endotermas de degradación.

(D) Identificación Utilizando Análisis Termogravimétrico (TGA)

También se puede utilizar el TGA para determinar la presencia de moléculas de solvato, tal como moléculas TBME, en la muestra de la Forma II del polimorfo CCI-779. En la presente invención, los datos TGA para el polimorfo de la Forma II muestra una pérdida gradual de peso de menos de 1% en peso en calentamiento de 25° C a 150° C. Un experto en la técnica puede ser fácilmente capaz de determinar las condiciones e instrumentos utilizados durante el TGA.

III. Composiciones que contienen la Forma II del polimorfo CCI-779

Las composiciones que contienen la Forma II del polimorfo CCI-779 también se pueden preparar de acuerdo con la presente invención. Tales composiciones se preparan al combinar la Forma II del polimorfo CCI-779 y un portador farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, la invención suministra una composición o mezcla de la Forma II del polimorfo CCI-779 junto con uno o más de otras formas cristalinas, polimórficas, solvatos, amorfas u otras formas del CCI-779 . Por ejemplo, tal una composición puede comprender la Forma II del polimorfo CCI-779 junto con una o más otras formas del CCI-779 , tal como la Forma I del polimorfo CCI-779 y/o CCI-779. Por ejemplo, la composición puede comprender menos de 1%, 2%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40% o 50% en peso de la Forma II del polimorfo CCI-779 o Forma I del polimorfo CCI-779 basado en la cantidad total de la composición.

Antes de administración, y en una modalidad adicional, la Forma II del polimorfo CCI-779 se puede formular como una composición farmacéutica que contiene una cantidad de dosis efectiva de la Forma II del polimorfo CCI-779 en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

En todavía otra modalidad, la composición farmacéutica comprende una dosis efectiva de una composición CCI-779 que comprende al menos un cierto porcentaje de la Forma II del polimorfo CCI-779 (basado en la cantidad total del CCI-779 presente en la composición, es decir, la cantidad total de las Formas de CCI-779 es 100%). En otras palabras, al menos un cierto porcentaje del CCI-779 presente dentro de la composición farmacéutica existe como la Forma II del polimorfo CCI-779, con el restante CCI-779 que está una forma diferente, que incluye (pero no se limita a) la Forma I del polimorfo CCI-779, el CCI-779, o cualquier otra forma cristalina, polimorfita, solvato o

forma amorfa. Las composiciones descritas aquí que contienen la Forma II del polimorfo CCI-779 se pueden formular en cualquier manera adecuada para la ruta deseada de suministro utilizando una cantidad farmacéuticamente efectiva de la Forma II del polimorfo CCI-779. Por ejemplo, las composiciones de la invenciones 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 mediante liberación sostenida. Preferiblemente, el suministro es oral.

La composición de comprimido de dosis oral de esta invención también se puede utilizar para hacer comprimidos de dosis orales que contienen derivados de la Forma II del polimorfo CCI-779, que incluyen, pero no se limitan a, ésteres, carbamatos, sulfatos, éteres, oximas, carbonatos, y similares que se conocen por aquellos expertos en la técnica.

Una cantidad farmacéuticamente efectiva de la Forma II del polimorfo CCI-779 puede variar dependiendo de los compuestos específicos, forma de suministro, severidad de la condición a ser tratada, y cualquier otro ingrediente activo utilizado en la composición. El régimen de dosis también se puede ajustar para suministrar la respuesta terapéutica óptima. Varias dosis divididas también se pueden suministra diariamente, por ejemplo, en dosis divididas 2 a 4 veces al día, o una dosis única se puede administrar. Las dosis pueden sin embargo ser reducidas proporcionalmente o incrementadas según se indica por las

exigencias de la situación terapéutica. En una modalidad, el suministro es sobre una base diaria, semanal o mensual. En otra modalidad, el suministro se hace diario. Sin embargo, las dosis diarias se pueden reducir o aumentar basado en el suministro periódico.

La Forma II del polimorfo CCI-779 se puede combinar con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables o excipientes que incluyen, sin limitación, portadores líquidos y sólidos que son compatibles con las composiciones de la presente invención. Tales portadores incluyen adyuvantes, jarabes, elixires, diluyentes, ligadores, tensoactivos, polímeros solubles en agua, lubricantes, tensoactivos, agentes de granulación, agentes desintegrantes, emolientes, queladores de metal, ajustadores de pH, tensoactivos, llenadores, desintegrantes, agentes de suspensión y estabilizantes, y combinaciones de estos, entre otros. En una modalidad, la Forma II del polimorfo CCI-779 se combina con queladores de metal ajustadores de pH, tensoactivos, llenadores, desintegrantes, lubricante y ligadores.

Los adyuvantes pueden incluir, sin limitación, agentes saborizantes, agentes colorantes, preservativos, y antioxidantes complementarios, que pueden incluir vitamina E, ácido cítrico, ácido ascórbico, hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), d,l- α -tocoferol, monotioglicerol, y propil galato. Las concentraciones típicas de los antioxidantes utilizados en las formulaciones orales usadas en esta invención se pueden utilizar en concentraciones que varían de 0.0005 a 0.5% p/v.

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

Agentes de granulación pueden incluir, sin limitación, dióxido de silicio, celulosa microcristalina, almidón, carbonato de calcio, peptina, y crospovidona, poliplasdon, entre otros.

Ligadores, llenadores, y desintegrantes pueden incluir, almidón, manitol, fosfato de calcio, azúcares tales como sacarosa, caolín, lactosa, y dextrosa, croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio, goma de acacia y arábica, colesterol, tragacanto, ácido esteárico, gelatina, caseína, lecitina (fosfátidos), carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, celulosa no cristalina, celulosa microcristalina, alcohol cetostearilo, alcohol cetilo, ceras de ésteres de cetilo, dextratos, dextrina, monooleato glicerilo, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, éteres de alquilo polioxietileno, polietilenglicoles, derivados de aceite de ricino polioxietileno, estearato de polioxietileno, alcohol polivinílico, bicarbonato de sodio sustituido, citrato de calcio, glicolato de almidón de sodio, almidón pregelatinizado, crospovidona, polipropilpirrolidona,

polivinilpirrolidona (povidona, PVP), colesterol, ácido esteárico, gelatina, caseína, lecitina (fosfátidos), y similares también se pueden incorporar en la formulación oral.

Los emolientes pueden incluir, sin limitación, alcohol estearilo, aceite de visón, alcohol cetilo, alcohol oleilo, laurato isopropilo, polietilenglicol, aceite de oliva, vaselina, ácido palmítico, ácido oleico, y miristato de miristilo.

Los tensoactivos pueden incluir agentes aniónicos y no iónicos que incluyen polisorbatos tales como polisorbato 20 y 80, ésteres de sorbitan, poloxámeros tales como poloxámero 188, lauril sulfato de sodio, dodecil sulfato de sodio, cloruro de benzalconio, estearato de calcio, alcohol cetostearilo, cera emulsificante cetomacrogol, dióxido de silicio coloidal, fosfatos, silicato de aluminio magnesio, trietanolamina, o sales de ácidos de bilis (taurocolato, glicocolato, colato, desoxicolato, etc.) que se pueden combinar con la lecitina. Los tensoactivos también pueden incluir aceites vegetales etoxilados tal como Cremofor EL o aceite de ricino pegilado (por ejemplo, tal como aceite de ricino PEG-35 que es sólido, por ejemplo, bajo el nombre Cremofor EL, BASF), succinato de tocoferol propilenglicol vitamina E (Vitamina E TGPS), copolímeros en bloque polioxietilen-polioxipropileno, y poloxámeros. Se espera que el tensoactivo pueda contener 0.5 a 100% p/v de la composición, 0.5% a 10% p/v, 5 a 80% p/v, 10 a 75% p/v, 15 a 60% p/v, y preferiblemente, al menos 5% p/v o al menos 10% p/v, de la composición.

Los queladores de metal pueden incluir agentes de quelación fisiológicamente aceptables que incluyen ácido edético, ácido málico, ácido fumárico, ácido etileno diamina tetracético (EDTA), o aminoácidos tales como glicina que son capaces de mejorar la estabilidad de la Forma II del polimorfo CCI-779. En una modalidad, el quelador de metal es ácido edético.

Los ajustadores del pH también se pueden utilizar para ajustar el pH de una solución que contiene CCI-779 a aproximadamente 4 a aproximadamente 6. En una modalidad, el pH de una solución que contiene CCI-779 se ajusta a un pH de aproximadamente 4.6. Los ajustadores del pH también pueden incluir agentes fisiológicamente aceptables que incluyen ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido fumárico, ácido málico, o ácido clorhídrico diluido, y sales de estos. En una modalidad, el ajustador del pH es ácido cítrico.

Los polímeros solubles en agua incluyen, pero no se limitan a, polivinilpirrolidona (PVP), hidroxipropimetilcelulosa (HPMC), polietilenglicol (PEG), y ciclodextrina o mezclas de estos. Si se prefiere que el polímero soluble en agua sea PVP, y tenga un peso molecular entre 2.5 a 60 kilodalton. Cualquier formulación oral dada útil en la invención puede contener múltiples ingredientes de cada clase de componente. Por ejemplo, una formulación oral que contiene un antioxidante puede contener uno o más antioxidantes como el componente antioxidante.

Los agentes estabilizantes o de suspensión pueden incluir, pero no se limitan a, estearato de magnesio, ácido esteárico,

talco, lauril sulfato de sodio, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa de calcio, polivinil pirrolidona, gelatina, ácido algínico, goma de acacia, goma xantano, citrato de sodio, silicatos complejos, carbonato de calcio, glicina, dextrina, sucrosa, sorbitol, fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, lactosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, talco, almidón seco y azúcar en polvo.

Los diluyentes pueden incluir agua, etanol, polietilenglicol 300, polietileno 400, polietileno 600, polietileno 1000, o mezclas que contienen uno o más de estos polietilenglicoles, propilenglicol y otros cosolventes farmacéuticamente aceptables o agentes para ajustar la osmolaridad de la solución tal como cloruro de sodio, lactosa, manitol o otros azúcares parenteralmente aceptables, polioles y electrolitos.

En una modalidad, las composiciones que contienen la Forma II del polimorfo CCI-779 se suministran oralmente por comprimido, tableta o cápsula, microcápsulas, polvos dispersables, gránulos, suspensiones, jarabes, elixires, y aerosoles. De forma deseable, cuando las composiciones que contienen la Forma II del polimorfo CCI-779, se suministran oralmente, el suministro es por comprimidos y o cápsulas duras o llenas con líquidos.

Los solventes no alcohólicos pueden incluir dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, acetoniitrilo, o mezclas de éstos, entre otros.

Los solventes alcohólicos pueden incluir uno o más alcoholes como el componente solvente alcohólico de la formulación.

Formulaciones orales particularmente adecuadas para la Forma II del polimorfo CCI-779 incluyen las mismas formulaciones utilizadas con CCI-779 y descritas en la Publicación de patente US No. US-20040077677 la Publicación de Patente Internacional No. WO 04/026280, que se incorporan aquí como referencia. Tales formulaciones orales contienen una granulación preparada utilizando un proceso de granulación en húmedo. La granulación puede contener la Forma II del polimorfo CCI-779, un polímero soluble en agua, un agente modificador del pH, un tensoactivo, y un antioxidante. En una modalidad, la formulación contiene de 0.1 a 30% de 0.5 a 25% de 1 a 20%, de 5 a 15% o de 7 a 12% (p/p) de la Forma II del polimorfo CCI-779; de 0.5 a 50% de 1 a 40%, de 5 a 35%, de 10 a 25%, de 15 a 20% (p/p) de polímero soluble en agua; de 0.5 a 10%, 1 a 8% o 13 a 5% (p/p) de tensoactivo, y de 0.001 a 1%, o 0.1 a 0.5% (p/p) de antioxidante. Sin embargo, otras modalidades pueden contener más, o menos, de éstos componentes.

En otra modalidad, las composiciones que contienen la Forma II del polimorfo CCI-779 se pueden suministrar intravenosamente, intramuscularmente, subcutáneamente, parenteralmente, e intraperitonealmente en la forma de soluciones inyectables estériles, suspensiones, y dispersiones, y polvos que son fluidos para que exista fácil suministro con jeringa. Tales composiciones inyectables son estériles y estables bajo condiciones de fabricación y almacenamiento, y libres de la acción contaminante

de microorganismos tales como bacterias y hongos. Bajo condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un preservativo para evitar el crecimiento de microorganismos.

Una formulación parenteral útil en la invención se puede preparar como una solución única, o preferiblemente se puede preparar como un concentrado cosolvente que contiene la Forma II del polimorfo CCI-779, un solvente alcohólico, y un antioxidante, que se combina posteriormente con un diluyente que contiene un solvente diluyente y un tensoactivo adecuado.

Cuando se prepara como una solución única o dispersión, la Forma II del polimorfo CCI-779, se combina con un diluyente. En una modalidad, la Forma II del polimorfo CCI-779 se combina con agua, se mezcla opcionalmente con un tensoactivo tal como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de éstos en aceites.

Las formulaciones inyectables particularmente adecuadas para la Forma II del polimorfo CCI-779 incluyen aquellas formulaciones inyectables utilizadas para CCI-779 en la Publicación de Patente US No. WO 2004/011000 y la Publicación de Patente Estadounidense No. 2004-0167152-1A, que se incorpora aquí como referencia. Cualquier formulación útil dada en esta invención puede contener múltiples ingredientes de cada clase de componente. En una modalidad, un solvente parenteralmente aceptable puede incluir un solvente no alcohólico, un solvente alcohólico, o mezclas de

estos. Ejemplos de solventes útiles en las formulaciones de la invención incluyen, sin limitación, etanol, propilenglicol, polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, polietilenglicol 600, polietilenglicol, 1,000 o mezclas de estos. Estos solventes son particularmente deseables debido a la degradación por vía de la oxidación y el clivaje de lactona que ocurre para un alcance menor para estos cosolventes. Adicionalmente, se pueden combinar el etanol y el propilenglicol para producir un producto menos inflamable, pero mayores cantidades de etanol en la mezcla resultan generalmente en mejor estabilidad química. Una concentración de 30 a 100% v/v de etanol en la mezcla se prefiere.

La estabilidad de la Forma II del polimorfo CCI-779 en los cosolventes alcohólicos parenteralmente aceptables se pueden mejorar por la adición de un antioxidante a la formulación. De forma general, las formulaciones parenterales útiles en esta modalidad de la invención contendrán un componente antioxidante en una concentración que varía de 0.001 a 1% p/v, o 0.01 a 0.5% p/v del concentrado cosolvente, aunque pueden ser deseables concentraciones mayores o menores. De los antioxidantes, el d,1- α -tocoferol es particularmente deseable y se utiliza en una concentración de 0.01 a 0.1% p/v con una concentración preferida de 0.075% p/v del cosolvente concentrado.

Ventajosamente, en ciertas modalidades de las formulaciones parenterales útiles en la invención, la precipitación de la Forma II del polimorfo CCI-779 luego de la dilución con soluciones de infusión acuosa o sangre se evita a través del uso de un

tensoactivo contenido en la solución diluyente. Un tensoactivo particularmente deseable es el polisorbato 20 o el polisorbato 80, como se anota adelante. Sin embargo, un experto en la técnica puede seleccionar fácilmente otros tensoactivos adecuados.

Antes de uso, el cosolvente concentrado se mezcla con un diluyente que comprende un solvente diluyente, y un tensoactivo. Cuando se prepara la Forma II del polimorfo CCI-779 como un cosolvente concentrado de acuerdo con esta invención, el concentrado puede contener concentraciones de la Forma II del polimorfo CCI-779 de 0.05 mg/ml, de 2.5 mg/ml, de 5 mg/ml, de 10 mg/ml o de 25 mg/ml hasta aproximadamente 50 mg/ml. El concentrado se puede mezclar con el diluyente hasta aproximadamente una parte de concentrado a una parte de diluyente, para dar formulaciones parenterales que tienen concentraciones de la Forma II del polimorfo CCI-779 de 1 mg/ml, de 5 mg/ml, de 10 mg/ml, de 20 mg/ml, hasta aproximadamente 25 mg/ml. Por ejemplo la concentración de la Forma II del polimorfo CCI-779 en la formulación parenteral puede ser de aproximadamente 2.5 a 10 mg/ml. Esta invención también cubre el uso de formulaciones que tienen concentraciones menores de la Forma II del polimorfo CCI-779 en el cosolvente concentrado, y formulaciones en las que una parte del concentrado se mezcla con más de una parte del diluyente, por ejemplo, concentrado: diluyente en una proporción de aproximadamente 1:1.5, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, o 1:9 v/v y así sucesivamente, para formulaciones parenterales de la Forma II del polimorfo CCI-779 que tienen una concentración de la Forma II del polimorfo CCI-779 baja para los niveles más bajos de detección.

Para los propósitos de esta descripción, la administración transdérmica se entiende que incluye todas las administraciones a través de la superficie del cuerpo y las capas internas de los pasajes corporales que incluyen los tejidos epiteliales y de mucosa. Tales administraciones se pueden llevar a cabo utilizando la Forma II del polimorfo CCI-779, o sales farmacéuticamente aceptables de esta, en lociones, cremas, espumas, parches, suspensiones, soluciones, y supositorios (rectal y vaginal).

La administración transdérmica se puede lograr a través del uso de un parche transdérmico que contiene la Forma II del polimorfo CCI-779 y un portador que es inerte a la Forma II del polimorfo CCI-779, no es tóxico a la piel, y permite el suministro del agente para la absorción sistémica dentro del torrente sanguíneo por vía de la piel. El portador puede tomar cualquier número de formas tales como cremas y ungüentos, pastas, geles, y dispositivos oclusivos. Las cremas y ungüentos pueden ser líquidos viscosos o emulsiones semisólidas del tipo aceite en agua o agua en aceite. Las pastas comprenden polvos de capacidad absorbente dispersos en petróleo o petróleo hidrofílico que contienen la Forma II del polimorfo CCI-779 también pueden ser adecuados. Una variedad de dispositivos oclusivos se pueden utilizar para liberar la Forma II del polimorfo CCI-779 en el torrente sanguíneo tal como una membrana semipermeable que cubre un reservorio que contiene la Forma II del polimorfo CCI-779 con o sin un portador, o una matriz que contiene la Forma II del polimorfo CCI-779. Otros dispositivos oclusivos se conocen en la literatura.

En una modalidad adicional, las composiciones que contienen la Forma II del polimorfo CCI-779 se pueden suministrar rectalmente en la forma de un supositorio convencional. Las formulaciones de supositorio se pueden hacer de materiales tradicionales, que incluyen manteca de cacao, con o sin la adición de ceras para alterar el punto de fusión del supositorio, y glicerina. También se pueden utilizar las bases de supositorio solubles en agua tal como los polietilenglicoles de varios pesos moleculares.

En otra modalidad, las composiciones que contienen la Forma II del polimorfo CCI-779 se pueden suministrar vaginalmente en la forma de un supositorio convencional, crema, gel, anillo, o dispositivo intrauterino recubierto (DIU).

En aún otra modalidad, las composiciones que contienen la Forma II del polimorfo CCI-779 se pueden suministrar intranasalmente o intrabronquialmente en la forma de un aerosol.

También se contempla que las composiciones de esta invención que contienen la Forma II del polimorfo CCI-779 se pueden coadministrar con uno o más de otros agentes que incluyen agentes quimioterapéuticos antirrechazo.

Los requerimientos de dosis de la Forma II del polimorfo CCI-779 pueden variar dependiendo de la severidad de los síntomas presentados, el objeto particular a ser tratado, y la ruta de administración. Un experto en la técnica podría ser capaz de

determinar fácilmente la cantidad requerida de la Forma II del polimorfo CCI-779. En una modalidad, aproximadamente 2 a aproximadamente 100 mg/día de la Forma II del polimorfo CCI-779 se administra. En otras modalidades, la Forma II del polimorfo CCI-779 se administra en 5 mg/día a 75 mg/día, 10 mg/día a 50 mg/día, 15 mg/día a 35 mg/día, o aproximadamente 20 mg/día a 25 mg/día.

El tratamiento se puede iniciar con dosis de la Forma II del polimorfo CCI-779 más pequeñas que aquellas dosis requeridas para producir un efecto deseado y generalmente menos de la dosis óptima de la Forma II del polimorfo CCI-779. Por lo tanto, la dosis se puede incrementar hasta que se alcanza el efecto óptimo según las circunstancias. Las dosis precisas se determinarán por el médico que la administra basado en la experiencia con el sujeto individual a ser tratado. En general, las composiciones de esta invención se administran más deseablemente a una concentración que generalmente producirá resultados efectivos sin originar ningún efecto colateral dañino o perjudicial.

IV. Métodos para Preparar las Composiciones Administrables que Contienen La Forma II del Polimorfo CCI-779.

En un aspecto, la presente invención incluye métodos para preparar una composición farmacéutica que contiene la Forma II del polimorfo CCI-779. La composición se puede administrar a un sujeto mamífero por varias diferentes rutas como se anotó anteriormente y se administra oralmente en forma deseable en la forma de sólidos o líquidos.

Las formulaciones orales que contienen la Forma II del polimorfo CCI-779 pueden contener cualquier forma oral utilizada convencionalmente, que incluyen comprimidos, cápsulas, formas bucales, píldoras, pastillas, y soluciones, suspensiones o líquidos orales. Tales formulaciones orales que contienen la Forma II del polimorfo CCI-779 se pueden formar al mezclar la Forma II del polimorfo CCI-779 con uno o más de los componentes descritos anteriormente. En una modalidad, los componentes de la composición se mezclan en seco o en húmedo. En otra modalidad, los componentes son granulados secos. En una modalidad adicional, los componentes se suspenden o disuelven en un líquido y se agregan a una forma adecuada para administración a un sujeto mamífero. Las formulaciones orales también pueden incluir retraso estándar o formulaciones de liberación en el tiempo para alterar la absorción de la Forma II del polimorfo CCI-779. La formulación oral también puede consistir de la administración de la Forma II del polimorfo CCI-779 en agua o un jugo de fruta, que contiene solubilizantes apropiados o emulsificadores según sea necesario.

Las cápsulas que pueden contener mezclas de la Forma II del polimorfo CCI-779 con llenadores y/o diluyentes tal como almidones farmacéuticamente aceptable (por ejemplo almidón de maíz, papa o tapioca), azúcares, agentes endulzantes artificiales, celulosa en polvo, tal como celulosa cristalina y microcristalina, harinas, gelatinas, gomas, etc., descritas anteriormente.

Las formulaciones de comprimidos útiles pueden ser hechas mediante compresión convencional, métodos de granulación en húmedo o granulación en seco y utilizan diluyentes farmacéuticamente aceptables, agentes de unión, lubricantes, desintegrantes, agentes modificadores de superficie (que incluyen tensoactivo). Se prefiere que la granulación en húmedo se forme con un sistema de solvente hidroalcohólico que comprende agua y un alcohol, siendo el etanol el componente alcohólico preferido.

Las formas líquidas que contiene la Forma II del polimorfo CCI-779 se pueden formar al disolver o suspender la Forma II del polimorfo CCI-779 en un líquido adecuado para la administración a un sujeto mamífero.

En una modalidad, los métodos para preparar una composición farmacéutica que contiene la Forma II del polimorfo CCI-779 incluyen combinar la Forma II del polimorfo CCI-779, un agente quelador, un ajustador del pH, un tensoactivo, un llenador, un ligador, un desintegrante, y un lubricante.

En otra modalidad, los métodos para preparar una composición farmacéutica que contiene la Forma II del polimorfo CCI-779 incluyen combinar la Forma II del polimorfo CCI-779 un quelador de metal, un ajustador de pH, un tensoactivo, al menos un llenador, un ligador, un desintegrante, y un lubricante.

La presente invención también suministra kits o empaques para composiciones farmacéuticas diseñadas para uso en la presente invención. Los kits de la presente invención pueden

incluir la Forma II del polimorfo CCI-779 y un portador adecuado para administración a un sujeto mamífero como se discutió anteriormente. La invención incluye por lo tanto un producto que contiene la Forma II del polimorfo CCI-779 para uso en el tratamiento de un mamífero. La invención también incluye un paquete farmacéutico que contiene un curso de tratamiento de un neoplasma para un individuo mamífero, en donde el paquete contiene la Forma II del polimorfo CCI-779 en forma de dosis unitaria.

Así, la Forma II del polimorfo CCI-779 de la invención se puede formular como una composición farmacéutica y, opcionalmente, ensamblado en la forma de un kit, para uso en el tratamiento de un mamífero.

V. Métodos para Utilizar la Forma II del polimorfo CCI-779

La Forma II del polimorfo CCI-779 se puede utilizar en el tratamiento o prevención de una variedad de condiciones conocidas por aquellos expertos en la técnica que el CCI-779 es conocido por tratar o prevenir. La Forma II del polimorfo CCI-779 puede por lo tanto poseer actividad inmunosupresora, antirrechazo, antifúngica, antiinflamatoria, antitumor, y antiproliferativa.

Específicamente, la Forma II del polimorfo CCI-779 sola o en combinación o el kit preparado como se anotó anteriormente se puede utilizar como un agente antineoplásico, y en particular, en el tratamiento de tumores sólidos, que incluyen sarcomas y carcinomas; y más particularmente contra astrocitomas, cáncer de

próstata, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de pulmón de célula pequeña, cáncer de ovario; y linfoma de leucemia de célula T de adulto. La Forma II del polimorfo CCI-779 que contiene composiciones y kits también son útiles en el tratamiento o inhibición del rechazo de trasplante tal como riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, páncreas (células islote), córnea, intestino delgado, y aloinjertos de piel, y xenoinjertos de válvula cardíaca; en el tratamiento o inhibición de enfermedad del injerto contra el Huésped; en el tratamiento de inhibición de enfermedades autoinmunes como lupus que incluyen lupus heritematoso sistémico, artritis reumatoide, diabetes mellitus, miastenia gravis, y esclerosis múltiple; y enfermedades de inflamación tales como las soriasis, dermatitis, eczema, seborrea, trastornos del intestino que incluyen enfermedad inflamatoria del intestino, inflamación pulmonar (que incluyen asma, enfermedad pulmonaria obstructiva crónica, enfisema, síndrome de dificultad respiratoria aguda, bronquitis, y similares), enfermedad inflamatoria cardíaca, e inflamación ocular tal como uveítis ocular; anemia; leucemia/linfoma de célula T adulto; infecciones fúngicas; carcinomas malignos; enfermedades vasculares hiperproliferativas tales como restenosis; aterosclerosis vascular de injerto; y enfermedades cardiovasculares, enfermedades cerebrales, y enfermedades vasculares periféricas, tal como enfermedad de arteria coronaria, enfermedad cerebro vascular, arteriosclerosis, aterosclerosis, arteriosclerosis nonateromatosa, daño de pared vascular de eventos celulares que conducen hacia daño vascular mediado por inmune, proliferación celular de músculo liso, y engrosamiento

intimal luego de lesión vascular, e inhibición de apoplejía o demencia multiinfarto.

Los regímenes de dosis apropiados se pueden determinar fácilmente basado en la información suministrada aquí.

Los siguientes ejemplos se suministran para ilustrar la invención y no para limitar el alcance de esta. Un experto en la técnica apreciará que aunque las condiciones y reactivos específicos se destacan en los siguientes ejemplos, se pueden hacer modificaciones que significan que están abarcadas por el espíritu y alcance de la invención.

EJEMPLO 1 - PREPARACIÓN DE LA FORMA II CRISTALINA

A. Método 1

Se agrega 0.032 g de CCI-779 (Forma I) a un frasco de vidrio de 5 mL. Se agrega acetona (2 ml) y la mezcla se agita a 22° C para obtener una solución clara. La solución se filtra a través de un filtro de jeringa de 0.45 μ m y luego se destila a 22-30° C y 100 mm de Hg de vacío para obtener una espuma sólida. Se agrega t-butil metil éter (t-BME, 1 mL) a la espuma para obtener una suspensión sólida. La suspensión se agita a 22° C durante 15 horas y luego se filtra. El sólido resultante se lava con t-BME (1 mL) y se seca bajo vacío a 22° C para obtener sólido de Forma II cristalino seco (0.025 g).

B. Método 2

Se agrega 0.75 g de CCI-779 (Forma I) a un reactor de vidrio de 50 mL con agitación superior. Se agrega acetona (20 ml) y la mezcla se agita a 22° C para obtener una solución clara. La solución se filtra a través de un filtro de jeringa de 0.45 µm y luego se destila a 22-30° C y 100 mm de Hg de vacío para obtener una espuma sólida. Se agrega t-butil metil éter (t-BME, 30 ml) a la espuma para obtener una solución turbia. Se agrega n-heptano (20 ml) a la solución t-BME en una proporción de 40 mL/hora. Se observa un precipitado sólido cuando se continúa la adición de n-heptano. La suspensión resultante se agita a 22° C durante 15 horas y luego se filtra. El sólido húmedo se lava con n-heptano (5 mL) y se seca bajo vacío a 22° C para obtener sólido de Forma II cristalino seco (0.66 g).

La Forma II estable se puede preparar como se describe y almacena bajo temperatura y presión ambiente por más de 3 meses sin conversión a la Forma I.

EJEMPLO 2 - CARACTERIZACIÓN DE LA FORMA II DE POLIMORFO DE CCI-779

A. Patrón XRD en Polvo de la Forma I y Forma II

El patrón de difracción de rayos x en polvo se obtiene en un Sistema de Difracción Miniflex Rigaku (Rigaku MSC Inc.) operado esencialmente de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las muestras en polvo se depositan en un soporte para muestras de

fondo de silicio pulido cero. Un tubo para rayos x de cobre de foco normal a 0.45 kW equipado con un filtro de exploración Ni K β a 0.25°/minuto de 3.00 a 40.00E 2 θ se utiliza como la fuente de rayos x. Los datos de procesamiento se hacen utilizando Software Jade 6.0.

Los resultados se muestran en la Figura 1.

B. Patrón de Difracción de Rayos X

Un patrón XRD representativo para la Forma II exhibe líneas características en los valores 2 θ de 6.6E, 9.8E, 14.0E, 14.1E, 14.5E, y 18.8E. Estos resultados se muestran en La Figura 2.

C. Calorimetría de exploración diferencial

Se recolectan los datos DSC utilizando un DSC Q1000 (TA instruments) operado de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La muestra se calienta de 25-200° C en una proporción ramp de 10° C/min. Los datos DSC muestran un evento de fusión amplio con un inicio característico de temperatura de 105-115° C, que es fácilmente distinguible del perfil DSC para la Forma I. Estos resultados se muestran en las Figuras 3A y 3B.

D. Análisis Termogravimétrico (TGA)

Los datos TGA se recolectan utilizando un analizador termogravimétrico Q500 (TA instruments) operado de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las muestras se calientan de

25-300° C en 10° C/min. Los datos TGA muestran una pérdida gradual de peso de aproximadamente 1% en peso en calentamiento de 25-150° C. Estos resultados se muestran en La Figura 4.

Todas las publicaciones citadas aquí se incorporan aquí como referencia. Mientras la invención se ha descrito con referencia a una modalidad particularmente preferida, se apreciará que se pueden hacer modificaciones sin apartarse del espíritu de la invención. Tales modificaciones están destinadas a caer dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un polimorfo CCI-779 que tiene un patrón de pico de difracción de rayos X que le falta picos en los valores 2θ de 7.6, 9.5, 11.4, 15.0, 16.8, 18.2, 18.5, y 21.2.
2. El polimorfo CCI-779 de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el polimorfo es de la Forma II que tiene las siguientes características:
 - (a) patrón de pico de difracción de rayos X que comprenden picos en 2θ de aproximadamente 6.6, 9.8, 14.0, 14.1, 14.5, y 18.8; y
 - (b) un termograma de calorimetría de exploración diferencial que tiene un endoterma con una temperatura de inicio de aproximadamente 110 °C.
3. La Forma II del polimorfo CCI-779 de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene un análisis termogravimétrico de menos 1 % en peso de pérdida en calentamiento a partir de 25° C a 150° C.
4. Una Forma II de polimorfo CCI-779 obtenible al precipitar dicha Forma II de polimorfo CCI-779 fa partir de una suspensión que comprende CCI-779 amorfo y t-butil metil éter.

5. Un proceso para preparar Forma II de polimorfo CCI-779, que comprende las etapas de:
 - (a) disolver CCI-779 en un solvente inicial;
 - (b) remover dicho solvente inicial en la etapa (a) para formar una espuma sólida;
 - (c) mezclar la espuma sólida con t-butil metil éter (t-BME); y
 - (d) recolectar dicha Forma II de polimorfo CCI-779.
6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde dicho solvente inicial es acetona.
7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5 o reivindicación 6, en donde el t-BME se agrega en una cantidad suficiente para formar una suspensión sólida.
8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7, que comprende adicionalmente la etapa de lavar la suspensión con t-BME y secar bajo vacío para obtener sólido de Forma II cristalino seco.
9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5 o reivindicación 6, que comprende adicionalmente la etapa de mezclar n-heptano a la mezcla de espuma de sólida con t-BME para formar una suspensión sólida.

10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9, que comprende adicionalmente la etapa de recolectar el sólido, lavar dicho sólido con n-heptano, y secar bajo vacío para obtener sólido de Forma II cristalino seco.
11. Una composición farmacéutica que comprende la Forma II de polimorfo CCI-779 y un portador farmacéuticamente aceptable
12. Un kit que comprende una Forma II de polimorfo CCI-779 y un portador adecuado para administración a un sujeto mamífero.
13. Un método para preparar una composición farmacéutica que comprende una Forma II de polimorfo CCI-779, que comprende combinar uno de más de:
 - (i) la Forma II de polimorfo CCI-779;
 - (ii) un quelador de metal;
 - (iii) un ajustador de pH;
 - (iv) un tensoactivo;
 - (v) al menos un llenador;
 - (vi) un ligador;
 - (vii) un desintegrante; y
 - (viii) un lubricante.

RESUMENPOLIMORFO CCI-779 Y USO DE ESTE

La presente invención suministra la Forma II del polimorfo CCI-779. Esta invención también suministra procesos para preparar la Forma II del polimorfo CCI-779 y composiciones farmacéuticas que incluyen la Forma II del polimorfo CCI-779.

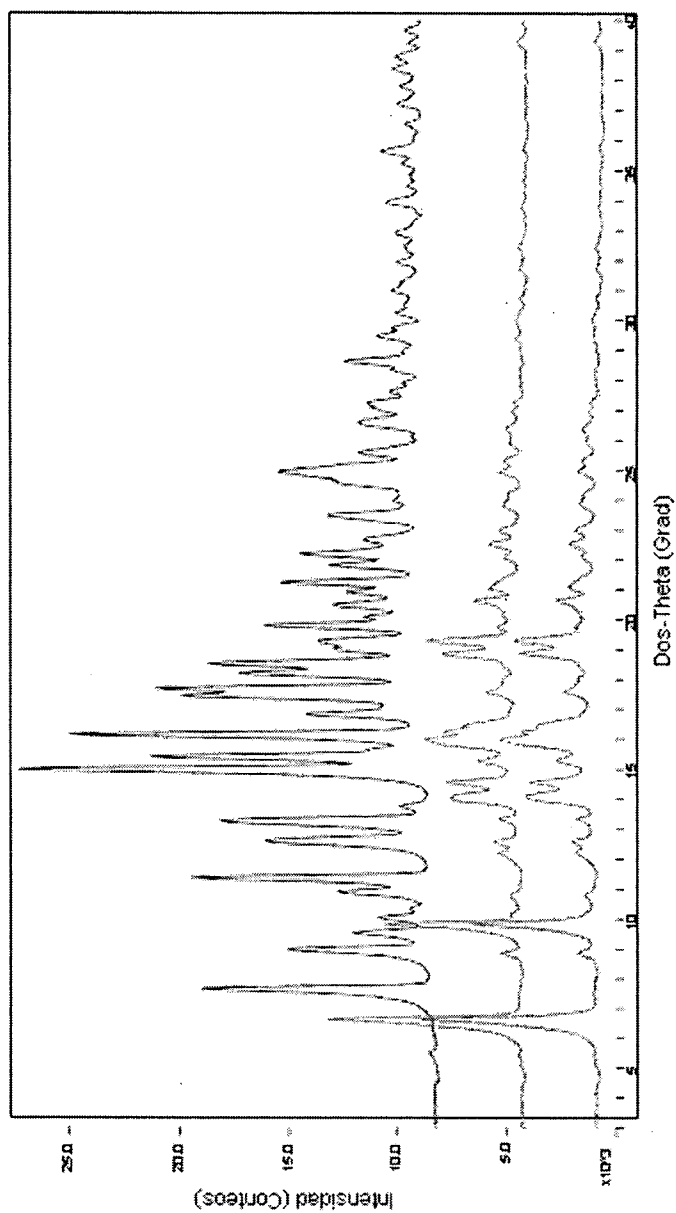


FIG. 1

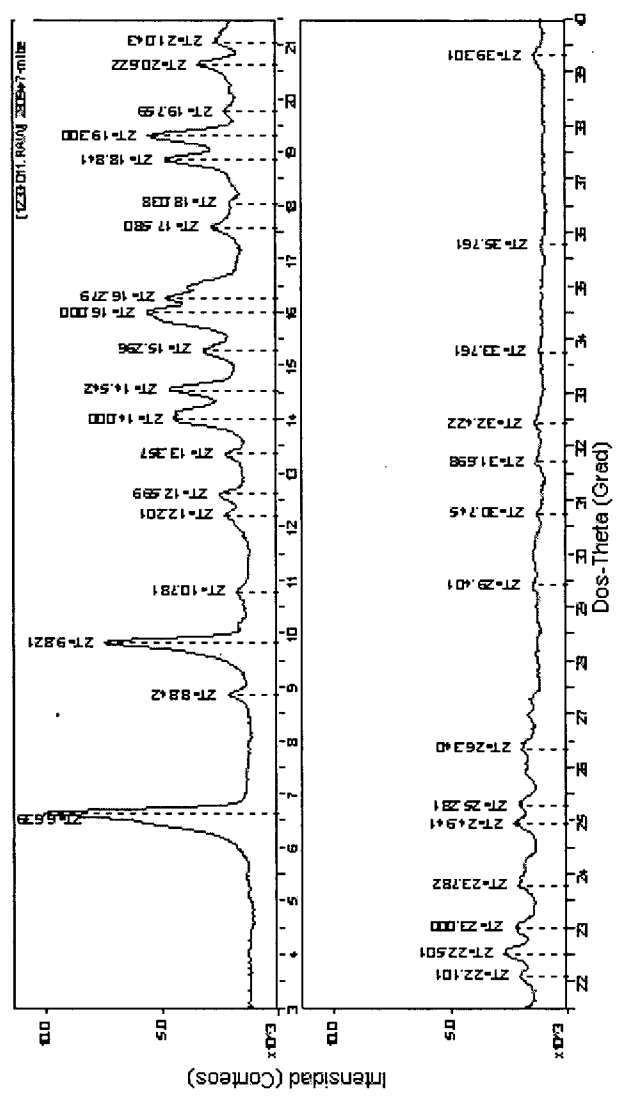


FIG. 2

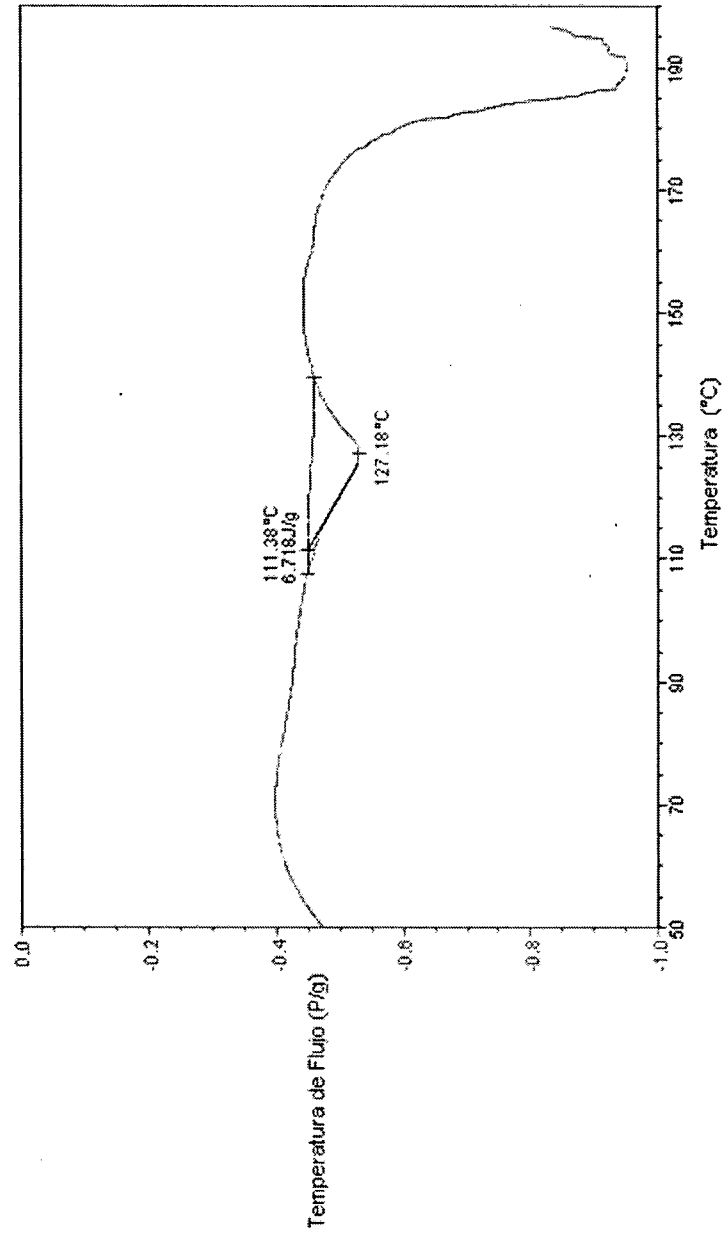


FIG. 3A

0000

0004

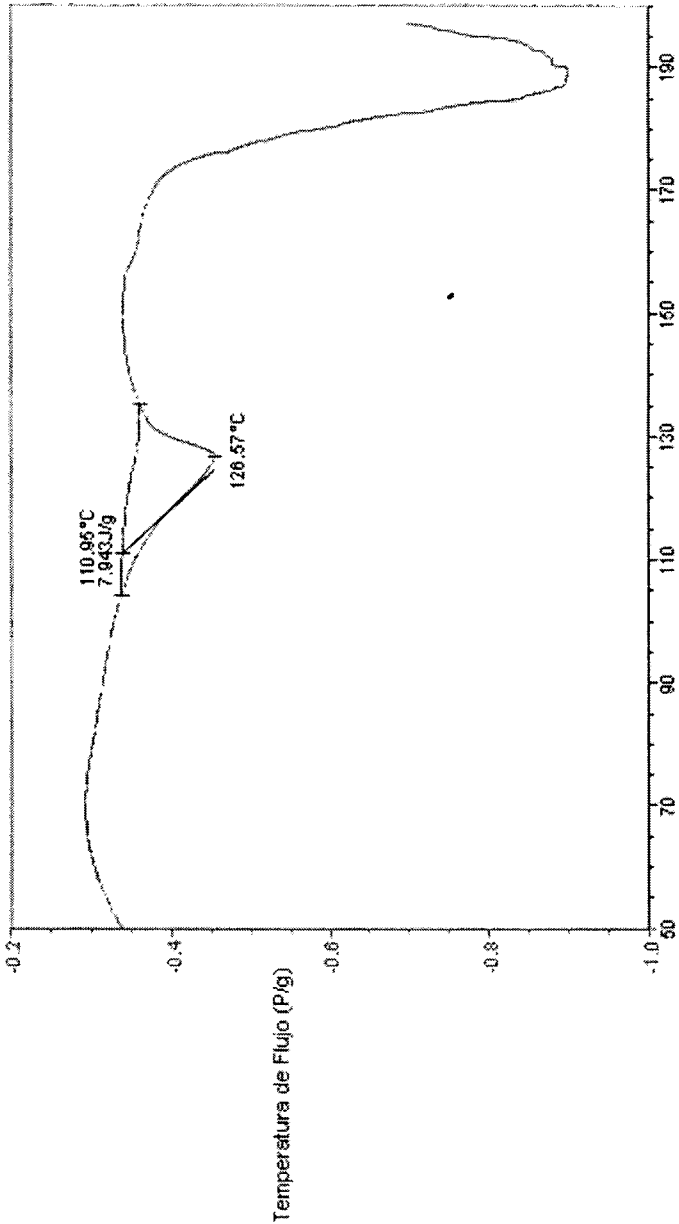


FIG. 3B

00000

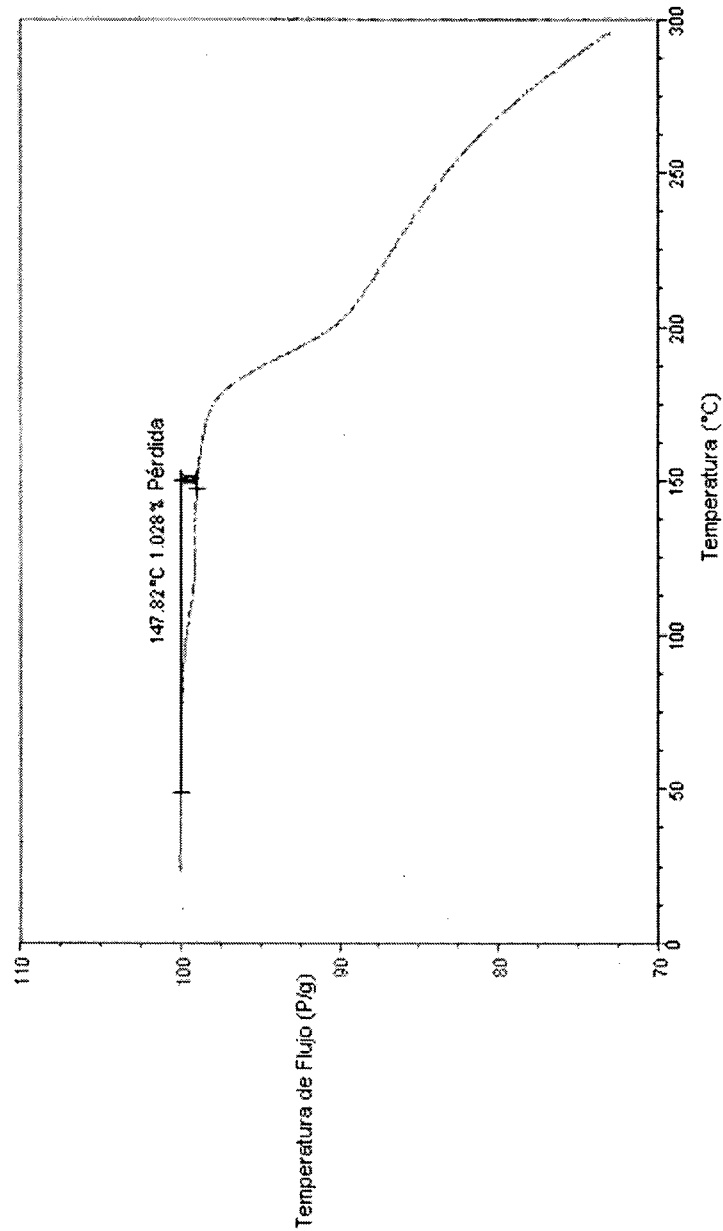


FIG. 4

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US2006/003098

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

To:

KODROFF, Cathy, A.
Howson and Howson
321 Norristown Road, Suite 200
Spring House Corporate Center
P.O. Box 457
Spring House, PA 19477
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year) 18 May 2006 (18.05.2006)	
Applicant's or agent's file reference AM-101905PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2006/003098	International filing date (day/month/year) 25 January 2006 (25.01.2006)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 09 February 2005 (09.02.2005)
Applicant WYETH et al	

- By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
09 February 2005 (09.02.2005)	60/651,374	US	24 April 2006 (24.04.2006)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Gijsbertus Beijer

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Telephone No. +41 22 338 95 61

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference AM-101905PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2006/003098	International filing date (day/month/year) 25/01/2006	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 09/02/2005
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 3 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
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 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 No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No 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:

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

INT NATIONAL SEARCH REPORT

		International application No PCT/US2006/003098
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D498/18 A61K31/395 A61P35/00		
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) C07D A61K A61P		
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, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	US 2005/033046 A1 (CHEW WARREN ET AL) 10 February 2005 (2005-02-10) Paragraph [0072], page 8.	1-4
X	US 5 362 718 A (SKOTNICKI ET AL) 8 November 1994 (1994-11-08) cited in the application Examples 11, column 13. Claim 15	1-13
A	US 6 277 983 B1 (SHAW CHIA-CHENG ET AL) 21 August 2001 (2001-08-21) cited in the application Example 5 (Column 9)	1,4,5, 11-13
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family 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. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 19 June 2006		Date of mailing of the international search report 27/06/2006
Name and mailing address of the 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		Authorized officer Menchaca, R

00004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/003098

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2005033046	A1	10-02-2005	NONE
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 07-05-1997	
		CY 2378 A 04-06-2004	
		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 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 3725901 B2 14-12-2005	
		JP 9512018 T 02-12-1997	
		LV 13038 B 20-10-2003	
		NZ 283988 A 28-07-1998	
		PL 316948 A1 17-02-1997	
		PT 763039 T 30-06-2003	
		RU 2134267 C1 10-08-1999	
		SK 133096 A3 09-04-1997	
		WO 9528406 A1 26-10-1995	
		ZA 9503090 A 14-10-1996	
US 6277983	B1	21-08-2001	NONE

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

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/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2006/003098

International filing date (day/month/year)
25.01.2006

Priority date (day/month/year)
09.02.2005

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D498/18 A61K31/395 A61P35/00

Applicant
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") except that 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 66.1bis(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 3 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 - P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Menchaca, R

Telephone No. +31 70 340-9524



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**International application No.
PCT/US2006/003098

Box No. I 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
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) 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:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic 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:

Box No. II Priority

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43*bis*.1 and 64.1) is the claimed priority date.
2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43*bis*.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**International application No.
PCT/US2006/003098

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	1-13
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-13
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-13
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

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

International application No.

PCT/US2006/003098

Re Item V

**Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement**

1 Documents

Reference is made to the following documents:

D1: US-A-5 362 718 (1994-11-08)

D2: US-B1-6 277 983 (2001-08-21).

2 Subject-matter

The invention relates to a polymorph form II of CCI-779, a process for its preparation and pharmaceutical compositions comprising said compound.

3 Novelty

D1 (see example 11, column 13; claim 15) and D2 (see example 5, column 9) disclose processes for the preparation of CCI-779 and pharmaceutical compositions thereof. Neither D1 nor D2 discloses a polymorph form of CCI-779 according to the present application and hence, the subject-matter of independent claims 1 and 4 is novel over D1-D2 in the sense of Article 33(2) PCT.

The subject-matter of independent claim 5, disclosing a process for the preparation of polymorph form II of CCI-779, and independent claims 11-13, disclosing its pharmaceutical use, is therefore novel over the prior art in the sense of Article 33(2) PCT.

The subject-matter of dependent claims 2-3 and 6-10, fulfills as such the requirements of the PCT with respect to novelty (Article 33(2) PCT).

4 Inventive step

D1 is regarded as being the closest prior art to the subject-matter of independent claims 1, 4-5 and 11-13 and discloses (see novelty section) a process for the preparation of CCI-779 and pharmaceutically acceptable salts thereof.

The subject-matter of claims 1, 4-5 and 11-13 differs from this known D1 in that a

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

International application No.

PCT/US2006/003098

different polymorph form of CCI-779 is disclosed together with a process for its preparation.

The problem to be solved may therefore be regarded as the provision of further polymorph forms of CCI-779 and processes for their preparation. This is achieved in the present invention by using polymorph form II of CCI-779 disclosed in claim 1, which can be readily prepared by using the process disclosed in claim 5.

Since no technical effect can be attributed to the new polymorph form (e.g. improved activity, greater bioavailability, etc.), seeking for a new crystalline form of a known compound is considered obvious to a person skilled in the art. The presence of a different effect must be shown in comparison with the compound from the closest prior art.

The subject-matter of independent claims 1, 4-5 and 11-13 cannot therefore be considered as involving an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

The subject-matter of dependent claims 2-3 and 6-10 does not contain any features which, in combination with the features of any claim to which they refer, meet the requirements of the PCT with respect to inventive step (Article 33(3) PCT).

Re Item VII

Certain defects in the international application

The general expressions "...incorporated herein by reference.." (see line 19, page 12 and lines 12-13, page 21) and "...the spirit of the invention.." (see line 15, page 21) are vague and unclear and leave the reader in doubt as to the meaning of the technical features to which they refer. They may imply that the extent of the protection may be expanded in some vague and not precisely defined way (Article 5 PCT).

Re Item VIII

Certain observations on the international application

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

International application No.

PCT/US2006/003098

Claim 1 does not meet the requirements of Article 6 PCT in that the matter for which protection is sought is not clearly defined. Claim 1 attempts to define the subject-matter by using a negative limitation. A claim's subject-matter is normally defined in terms of positive features indicating that certain elements are present. Negative limitations may be used only if adding positive features to the claim either would not define more clearly and concisely the subject-matter still protectable or would unduly limit the scope of the claim.

"Polymorph form II" is an arbitrary name with no technical meaning. Said expression used in claims 3-5, 8 and 10-13 is vague and unclear and leaves the reader in doubt as to the meaning of the technical feature to which it refers, thereby rendering the definition of the subject-matter of said claims unclear, Article 6 PCT.

The dependency of claim 3 on claim 1 is not clear since it discloses a polymorph form II of CCI-779 "...according to claim 1". However, claim 1 does not mention said polymorph form II (Article 6 PCT).

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT		00101
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 498/18, A61K 31/395, A61P 35/00		
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) WYETH		
(30) Prioridad	(31) No. 60/651,374	32) Fecha 09/02/05	(33) País US	(72) Inventor(es) DESHMUKH, Subodh S.
				(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 09/09/07		(87) Publicación internacional	
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 17/08/06	
	Fecha de presentación de la solicitud: 25/01/06		N° publicación: WO/2006/086172	
	No. de solicitud PCT/US2006/003098			
(54) Título: POLIMORFO CCI-779 Y USO DE ESTE				

Reivindicación(es):

1. Un polimorfo CCI-779 que tiene un patrón de pico de difracción de rayos X que le falta picos en los valores 2θ de 7.6, 9.5, 11.4, 15.0, 16.8, 18.2, 18.5, y 21.2.
5. Un proceso para preparar Forma II de polimorfo CCI-779, que comprende las etapas de:
 - (a) disolver CCI-779 en un solvente inicial;
 - (b) remover dicho solvente inicial en la etapa (a) para formar una espuma sólida;
 - (c) mezclar la espuma sólida con t-butil metil éter (t-BME); y
 - (d) recolectar dicha Forma II de polimorfo CCI-779.
11. Una composición farmacéutica que comprende la Forma II de polimorfo CCI-779 y un portador farmacéuticamente aceptable
12. Un kit que comprende una Forma II de polimorfo CCI-779 y un portador adecuado para administración a un sujeto mamífero.
13. Un método para preparar una composición farmacéutica que comprende una Forma II de polimorfo CCI-779, que comprende combinar uno de más de:
 - (i) la Forma II de polimorfo CCI-779;
 - (ii) un quelador de metal;
 - (iii) un ajustador de pH;
 - (iv) un tensoactivo;
 - (v) al menos un llenador;
 - (vi) un ligador;
 - (vii) un desintegrante; y
 - (viii) un lubricante.



No. 07-080209- -00000-0000

Fecha: 2007-08-06 16:18:05

Dep. 2020 NUECREACION

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 103

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD

☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐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 ☐

Claudia Novac

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@sic.gov.cowww.sic.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia

203

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CORREA ORDOÑEZ ALVARO
Apoderado(a) y/o Representante de
WYETH

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-080209- -00001-0000

Fecha: 2007-10-04 10:42:36 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 430 REQUERSOLICITA Folios: 1

REFERENCIA	Radicación No.	7 80209
	Solicitud internacional	PCT/US2006/003098
	Fecha inicio fase nacional	09/09/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

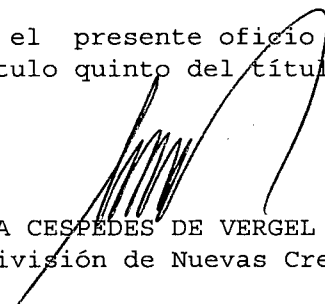
12528

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular Única 5.2.9)

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 05 OCT. 2007
adpall