

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-089192- -00000-0000

Fecha: 2007-08-30 15:53:17 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 82

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

02/10/2007

1

SOLICITUD DE :

☒ X

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒ X

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: WYETH

Dirección: Five Giralda Farms, Madison, New Jersey 07940- 0874, Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Nueva Jersey, Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos de América

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número Cual

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No.10-62 Piso 6

Teléfono: 634 1500

Fax: 376 2211

E-Mail: office.bogota@bakemet.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒ X NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número 79.143.366 de Usaquén TP 20.281

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: SHAW, Chia-cheng, CHEW, Warren y WILK, Bogdan Kazimiers

Dirección: 730 St. Germain St., St. Laurent, Quebec H4L 3R5, Canadá; 751 Querbes Avenue, Outremont, Quebec H2V 3W8, Canadá y 6 Conrad Lane, New City, New York 10956, Estados Unidos de América, respectivamente.

Nacionalidad o Domicilio: Canadiense, Canadiense y Estadounidense, respectivamente

5 PCT (85).

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/006212

Fecha 22-FEB-06

Publicación Internacional No. WO 2006/093745

Fecha 08-SEP-06

6 Título (54)

PURIFICACIÓN DE RAPAMICINA

7

Clasificación Internacional (51)

C07D 498/18, A61K 31/435, A61K 31/55, A61P 31/00, A61P 35/00, A61P 37/06

8

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ X NO ☐

US

02-MAR-05

60/657,910

9

Comprobante de pago No. 07-66625

Fecha 16-AGO-07

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

10

ANEXOS

00002

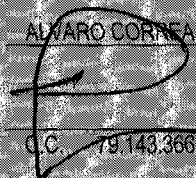
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de 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 y opinión escrita y notificación de presentación de documento de prioridad.

11

FIGURA CARATERISTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDÓÑEZ
FIRMA: 
C.C. 79.143.366 de Usaquén T.R. 20.281

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

4

00000

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 343/07 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 23 de agosto 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 "Purificación de rapamicina". 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.

[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/tímbre de: Michelle L. McGowan, Notario

CERTIFICADO

- 5. en Trenton, Nueva Jersey
- 6. el día 18 de junio de 2007
- 7. por Bradley Abelow, TESORERO DE NUEVA JERSEY
- 8. No. A294659
- 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


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

66

00003

APOSTILLE

(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 18TH DAY OF JUNE 2007
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A294659
9. SEAL/STAMP: 10. SIGNATURE



Bradley Abelow

Terresalva R.

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 0016
DE MINISTRIA

343/02

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

NTT: 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, Rodriguez & 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/US2006/006212 and entitled "PURIFICATION OF RAPAMYCIN" 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 15th day of June 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/US2006/006212 y titulada PURIFICACION DE RAPAMICINA

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 15 días del mes de junio de 2007

Firma de la persona que firma el Poder

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 15th day of June
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 Borrada of Directors Meeting held on April 26, 2006.

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 15 días del mes de junio
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 la reunión de junta Directiva celebrada el 26 de abril de 2006.

Michelle L. McGowan
Notary Public

El Notario Público

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

~~9~~
9

06
08
09
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30

1999 1998 1997 1996 1995 1994 1993 1992 1991 1990 1989 1988 1987 1986 1985 1984 1983 1982 1981 1980 1979 1978 1977 1976 1975 1974 1973 1972 1971 1970 1969 1968 1967 1966 1965 1964 1963 1962 1961 1960 1959 1958 1957 1956 1955 1954 1953 1952 1951 1950 1949 1948 1947 1946 1945 1944 1943 1942 1941 1940 1939 1938 1937 1936 1935 1934 1933 1932 1931 1930 1929 1928 1927 1926 1925 1924 1923 1922 1921 1920 1919 1918 1917 1916 1915 1914 1913 1912 1911 1910 1909 1908 1907 1906 1905 1904 1903 1902 1901 1900

DECLARACIÓN JURAMENTADA

RIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 9116
DE MINISTERIA

Wyeth

PARA USO EN COLOMBIA

Estado de Nueva Jersey)
)
 Condado de Morris)

00010

A los 13 días del mes de junio 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.) Barbara A. Kiely
Notario Público

(Sello notarial
en relieve)

[Sello] Barbara A. Kiely ID. 33893
Notario Público de Nueva Jersey
Mi comisión expira el 20 de junio de 2009

ARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01116
DE MINISTERIO

Expediente No: AM-100922L1
Patente

Cesión de Invento

En virtud del pago por la CESIONARIA a los CEDENTES de contraprestación válida, el recibo de la cual se reconoce por la presente, los CEDENTES:

- (1) Nombre Completo del Inventor: Chia-Cheng Shaw
Residencia: 730 Saint Germain St., St. Laurent, Quebec, H4L3R5,
Canadá
Ciudadanía: Canadá

- (2) Nombre Completo del Inventor: Warren Chew
Residencia: 751 Querbes Avenue, Outremont, Quebec, H2V3W8,
Canadá
Ciudadanía: Canadá

- (3) Nombre Completo del Inventor: Bogdan Kazimierz Wilk
Residencia: 6 Conrad Lane, New City, NY 10956
Ciudadanía: Polonia

por la presente venden, ceden y traspasan a la CESIONARIA:

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, Nueva Jersey 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:

Purificación de Rapamicina

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

y el cual se encuentra en la Solicitud Provisional de los E.U. No. 60/657,910 presentada el: 2 de marzo de 2005

[] Yo/nosotros los CEDENTES firmantes a continuación, por la presente autorizamos y solicitamos la inserción anterior del número de solicitud y fecha de presentación, una vez éstos se conozcan,

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

[X] y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero,

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.

Los CEDENTES pactan 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.

Los CEDENTES autorizan a la CESIONARIA para presentar solicitudes y recibir Patentes para dicho invento en cualquiera de los citados países en su propio nombre, o en nombre de los CEDENTES, a su elección.

Los CEDENTES pactan y acuerdan 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 el mismo 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, en cualquier momento, a solicitud y por cuenta de la CESIONARIA, suscribir cualquier continuación, continuación en parte, solicitud divisional, de 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 sobre las mismas son por la presente cedidas a la CESIONARIA, y harán todo los juramentos o declaraciones lícitos, y realizarán 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.

Los CEDENTES autorizan y solicitan 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.

30 Marzo 2005
Fecha

Estado de Canadá }
 Provincia de Quebec }

(Fdo.) Lire Martin
Notario Público

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01116
DE MINISTERIA

30 Marzo 2005
Fecha

Estado de Canadá }
 Provincia de Quebec } ss:

(Fdo.) Lire Martin
Notario Público

Mi nombramiento es vitalicio.

25
15

00015

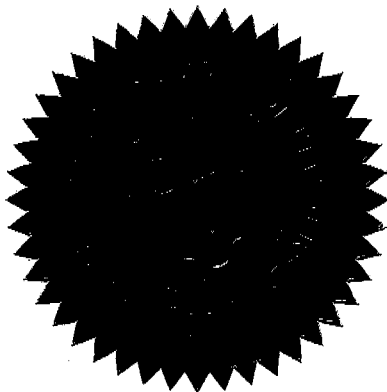
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 15TH DAY OF JUNE 2007
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A294598
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



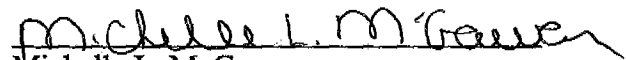
Bradley Abelow

AFFIDAVIT

I, Michelle L. McGowan, Legalization Associate of Wyeth, do hereby certify that the attached copy has been compared with the original Assignment (for U.S.S.N. 60/657,910, and any legal equivalent thereof in a foreign country, for the invention entitled: "PURIFICATION OF RAPAMYCIN") dated March 30, 2005 from Chia-Cheng Shaw and Warren Chew to Wyeth and that the said copy is a true copy of the original.

Dated this 13th day of June, 2007, at Madison, New Jersey, United States of America.

Wyeth


Michelle L. McGowan
Legalization Associate

TO BE USED IN COLOMBIA

ACKNOWLEDGMENT

State of New Jersey)
)
County of Morris)

On this 13th day of June, 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.


Notary Public

Barbara A. Kiely ID. 33893
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires June 20, 2009

Assignment of Invention

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

(1) Full Name of Inventor: Chia-Cheng Shaw
Residence: 730 Saint Germain St., St. Laurent, Quebec, H4L3R5, Canada
Citizenship: Canada

(2) Full Name of Inventor: Warren Chew
Residence: 751 Querbes Avenue, Outremont, Quebec, H2V3W8, Canada
Citizenship: Canada

(3) Full Name of Inventor: Bogdan Kazimierz Wilk
Residence: 6 Conrad Lane, New City, NY 10956
Citizenship: Poland

hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE:

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 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:

Purification of Rapamycin

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

and which is found in U.S. Provisional Application No. 60/657,910 filed on: March 2, 2005

☐ I/we the ASSIGNOR signing below, hereby authorize and request insertion above of the application number and filing date, when they become known,

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

☒ and any legal equivalent thereof in a foreign country,

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.

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

ASSIGNORS 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.

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

ASSIGNORS 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.

000-9

Chia-Cheng Shaw
Chia-Cheng Shaw

30-March-2005
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of CANADA }

55:

County of PROVINCIAL OF QUEBEC

On the 30th day of March, 2005, Chia-Cheng Shaw 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.

James Martin
Notary Public
LIVE MARTIN NOTARY
my commission is to life

00020

Warren Chew

30-MAR-2005
Date

ACKNOWLEDGMENT

State of CANADA }

SS:

County of PROVINCE OF QUEBEC

On the 30th day of March, 2005, Warren Chew 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.

John Martin
Notary Public
LIVE MARTIN NOTARY
my commission is for life

Bogdan Kazimierz Wilk

Date

ACKNOWLEDGMENT

State of _____ }
County of _____ } ss:

On the _____ day of _____ 2005, **Bogdan Kazimierz Wilk** 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

22

[illegible]

—

DECLARACIÓN JURAMENTADA

**A TERESA LARA R.
TRADUCTORA ORIGINAL
RESOLUCION No. 8716
DE MINUTERIA**

Wyeth

(Fdo.) Michelle L. McGowan
Michelle L. McGowan
Asociada para Legalizaciones

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva Jersey)
)
 Condado de Morris)

A los 13 días del mes de junio de 2007, ante mí 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 mí haber suscrito el mismo.

(Fdo.) Barbara A. Kiely
Notario Público

(Sello notarial
en relieve)

[Sello] Barbara A. Kiely ID. 33893
Notario Público de Nueva Jersey
Mi comisión expira el 20 de junio de 2009

Expediente No: AM-100922L1
Patente

Cesión de Invento

En virtud del pago por la CESIONARIA a los CEDENTES de contraprestación válida, el recibo de la cual se reconoce por la presente, los CEDENTES:

- (1) Nombre Completo del Inventor: Chia-Cheng Shaw
Residencia: 730 Saint Germain St., St. Laurent, Quebec, H4L3R5, Canadá
Ciudadanía: Canadá

- (2) Nombre Completo del Inventor: Warren Chew
Residencia: 751 Querbes Avenue, Outremont, Quebec, H2V3W8, Canadá
Ciudadanía: Canadá

- (3) Nombre Completo del Inventor: Bogdan Kazimierz Wilk
Residencia: 6 Conrad Lane, New City, NY 10956
Ciudadanía: EE.UU. (Iniciales BKW) 3-29-05

00001

por la presente venden, ceden y traspasan a la CESIONARIA:

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, Nueva Jersey 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:

Purificación de Rapamicina

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

y el cual se encuentra en la Solicitud Provisional de los E.U. No. 60/657,910 presentada el: 2 de marzo de 2005

[] Yo/nosotros los CEDENTES firmantes a continuación, por la presente autorizamos y solicitamos la inserción anterior del número de solicitud y fecha de presentación, una vez éstos se conozcan,

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

[X] y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero,

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.

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 0112
DE MINSUR
12

Los CEDENTES pactan 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.

Los CEDENTES autorizan a la CESIONARIA para presentar solicitudes y recibir Patentes para dicho invento en cualquiera de los citados países en su propio nombre, o en nombre de los CEDENTES, a su elección.

Los CEDENTES pactan y acuerdan 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 el mismo 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, en cualquier momento, a solicitud y por cuenta de la CESIONARIA, suscribir cualquier continuación, continuación en parte, solicitud divisional, de 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 sobre las mismas son por la presente cedidas a la CESIONARIA, y harán todo los juramentos o declaraciones lícitos, y realizarán 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.

Los CEDENTES autorizan y solicitan 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.

TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 199-01-0105
DE MINISTERIO

(Fdo.) Bogdan Kazimierz Wilk
Bogdan Kazimierz Wilk

29 Marzo 2005
Fecha

RECONOCIMIENTO

Estado de Nueva York }
 ss:
Condado de Rockland }

A los 29 días del mes de marzo de 2005, compareció personalmente ante mí **Bogdan Kazimierz Wilk**, a quien conozco como la misma persona descrita en el instrumento anterior y quien lo otorgó, y reconoció haber otorgado el mismo, por su propia voluntad y para los propósitos allí señalados.

(Fdo.) Janice A. White
Notario Público

TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION NO. 0116
DE MINUTERIA

[Sello] JANICE A. WHITE
NOTARIO PÚBLICO-ESTADO DE NUEVA YORK
NO. 01-WH6052604
HABILITADA EN EL CONDADO DE ROCKLAND
MI COMISIÓN EXPIRA 12-26-2006

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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

CERTIFICADO

- 5. en Trenton, Nueva Jersey
- 6. el día 15 de junio de 2007
- 7. por Bradley Abelow, TESORERO DE NUEVA JERSEY

00000

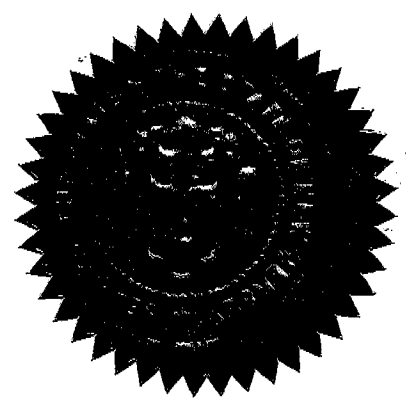
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

- 5. AT TRENTON, NEW JERSEY
- 6. THE 15TH DAY OF JUNE 2007
- 7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
- 8. NO. A294599
- 9. SEAL/STAMP:
- 10. SIGNATURE



Bradley Abelow

00029

AM100922

AFFIDAVIT

I, Michelle L. McGowan, Legalization Associate of Wyeth, do hereby certify that the attached copy has been compared with the original Assignment (for U.S.S.N. 60/657,910, and any legal equivalent thereof in a foreign country, for the invention entitled: "PURIFICATION OF RAPAMYCIN") dated March 29, 2005 from Bogdan Kazimierz Wilk to Wyeth and that the said copy is a true copy of the original.

Dated this 13th day of June, 2007, at Madison, New Jersey, United States of America.

Wyeth


Michelle L. McGowan
Legalization Associate

TO BE USED IN COLOMBIA

ACKNOWLEDGMENT

State of New Jersey)
)
County of Morris)

On this 13th day of June, 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.


Notary Public

Barbara A. Kiely ID. 33893
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires June 20, 2009

Docket No. AM-100922L1
Patent

00000

Assignment of Invention

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

(1) Full Name of Inventor: Chia-Cheng Shaw
Residence: 730 Saint Germain St., St. Laurent, Quebec, H4L3R5, Canada
Citizenship: Canada

(2) Full Name of Inventor: Warren Chew
Residence: 751 Querbes Avenue, Outremont, Quebec, H2V3W8, Canada
Citizenship: Canada

(3) Full Name of Inventor: Bogdan Kazimierz Wilk
Residence: 6 Conrad Lane, New City, NY 10956
Citizenship: ~~Poland~~ *US Buz [signature] 3-28-05*

hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE:

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 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:

Purification of Rapamycin

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

and which is found in U.S. Provisional Application No. 60/657,910 filed on: March 2, 2005

☐ I/we the ASSIGNOR signing below, hereby authorize and request insertion above of the application number and filing date, when they become known,

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

☒ and any legal equivalent thereof in a foreign country,

31
00031

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.

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

ASSIGNORS 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.

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

ASSIGNORS 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.

Chia-Cheng Shaw

DateACKNOWLEDGMENT

State of _____ }

ss:

County of _____ }

On the _____ day of _____ 2005, Chia-Cheng Shaw 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

00000

Bogdan Kazimierz Wilk 29 MAR 2005
 Bogdan Kazimierz Wilk Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New York }
 County of Rockland } ss:

On the 29 day of March 2005, **Bogdan Kazimierz Wilk** personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

JANICE A. WHITE
 NOTARY PUBLIC - STATE OF NEW YORK
 NO. 01-WH6052604
 QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
 MY COMMISSION EXPIRES 12-26-20 06

Janice A. White
 Notary Public

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 September 2006 (08.09.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/093745 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 498/18 (2006.01) A61P 31/00 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01) A61P 37/06 (2006.01)

(74) Agents: DODROFF, Cathy et al.; HOWSON AND
HOWSON, SUITE 210, 501 Office Center Drive, Port
Washington, Pennsylvania 19034 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2006/006212

(22) International Filing Date:
22 February 2006 (22.02.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/657,910 2 March 2005 (02.03.2005) US

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): SHAW, Chia-cheng
[CA/CA]; 730 St. Germain St., St. Laurent, Quebec H4L
3R5 (CA). CHEW, Warren [CA/CA]; 751 Querbes Av-
enue, Outremont, Quebec H2V 3W8 (CA). WILK, Bog-
dan [US/US]; 6 Conrad Lane, New City, New York 10956
(US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, 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.

(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

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

(54) Title: PURIFICATION OF RAPAMYCIN

(57) Abstract: Purified rapamycin and a chemical process for obtaining the purified rapamycin are described.

WO 2006/093745 A1

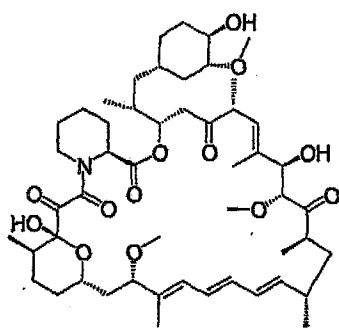
PURIFICATION OF RAPAMYCIN

BACKGROUND OF THE INVENTION

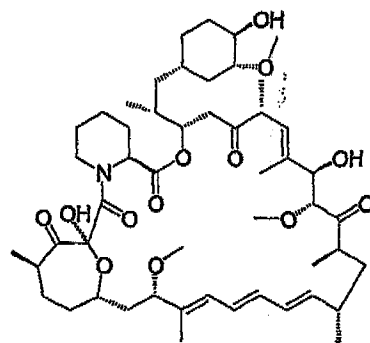
5 This invention relates to a chemical process for the purification of rapamycin.

Rapamycin is a macrocyclic triene antibiotic produced naturally by *Streptomyces hygroscopicus*. It has been found useful in an array of applications based on its antitumoral and immunosuppressive effects. Uses include preventing or treating systemic lupus erythematosus, pulmonary inflammation, insulin dependent diabetes mellitus, smooth muscle cell proliferation and intimal thickening following vascular surgery, adult T-cell leukemia/lymphoma, and ocular inflammation. Rapamycin and rapamycin derivatives continue to be studied for treatment of these and other conditions.

Isomers of rapamycin are known which have structures below, referred to herein as Isomer B and Isomer C:



Isomer B



Isomer C

Conventional production of rapamycin is by way of fermentation. The fermentation process yields a low grade rapamycin product containing impurities, which is often colored (including troublesome yellow color), as opposed to a pure white product. Current purification methods require isopropanol recrystallization and/or charcoal treatment methods. The product obtained by these methods has a purity of approximately 94% (based on the sum of the individual purities of isomers B and C), and a yellow index of about 2. Repeated recrystallizations are often necessary to increase rapamycin purity, reduce the yellow index and increase the low B:C isomeric ratio to

meet a minimum of approximately 23 : 1, resulting in low yields upon crystallization. As a result, production costs remain high.

What is needed is a chemical purification process to increase yield of rapamycin having sufficient purity and yield to meet quality and regulatory standards for pre-clinical and commercial use.

SUMMARY OF THE INVENTION

The invention provides a chemical process as an alternative method for the purification of rapamycin. This method is useful for crude rapamycin or second crop recovered from mother liquors during the isopropanol recrystallization. This material in general is dark brown in color with low purity and low B:C isomeric ratio. The purification process includes treatment of rapamycin with chlorotrimethylsilane to yield 31,42-bis-trimethylsilyl ether, heptane extraction, and de-protection of the 31,42-bis-trimethylsilyl ether to yield a purified rapamycin product.

In another aspect, a rapamycin generated is buffered in order to increase the ratio of B isomer to C isomer in the drug substance.

In another embodiment, purified rapamycin is precipitated, collected via filtration, washed, and then dried under vacuum in order to yield a final product.

Other aspects and advantages of the invention will be apparent from the following detailed description of the invention.

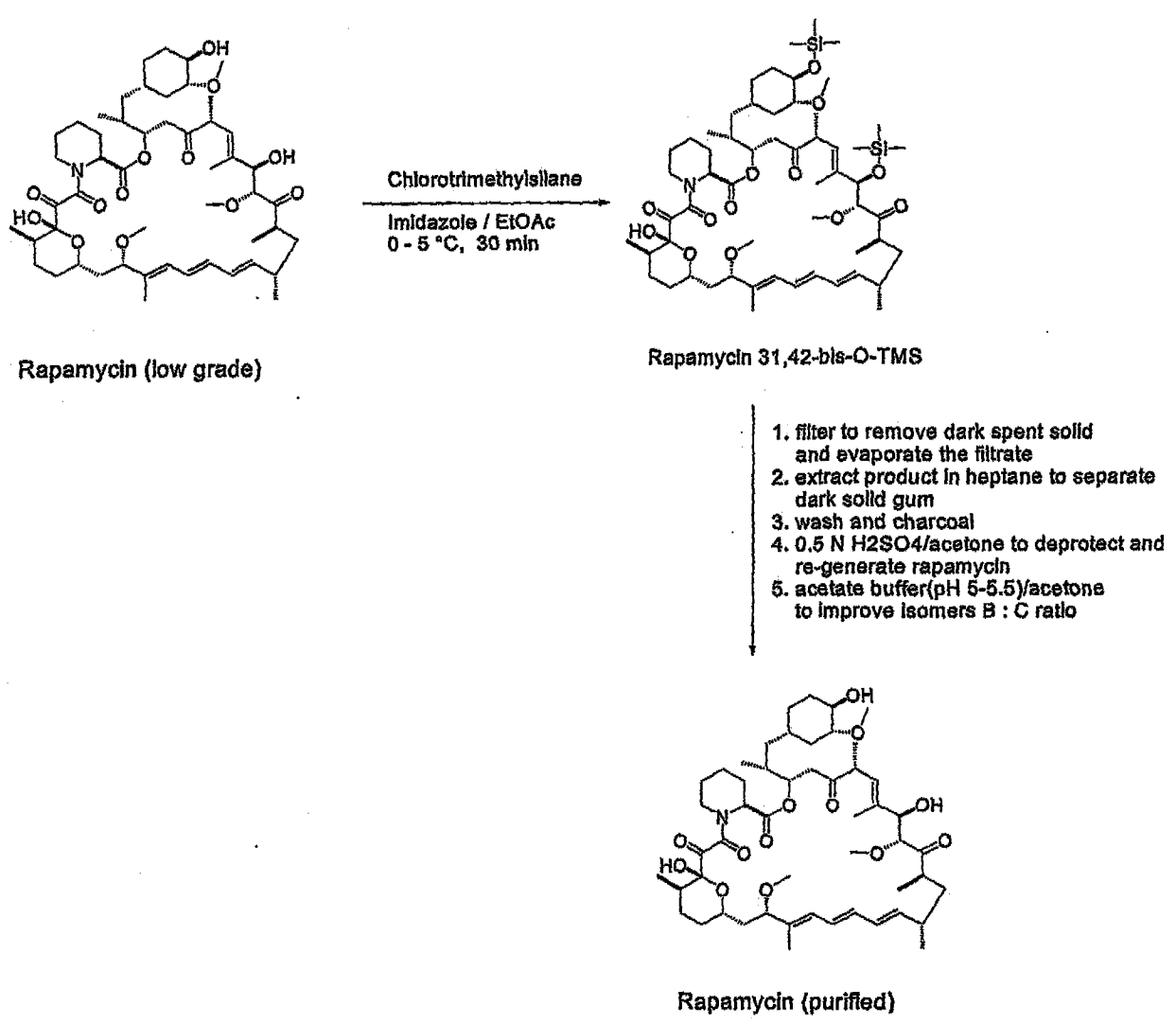
DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention provides a novel chemical process for the purification of a rapamycin.

As used herein, the terms **low grade** or **crude** are intended to mean rapamycin having a purity of less than 90%, a yellow index greater than 2, and a B:C isomeric ratio (also referred to herein as an isomeric B:C ratio) less than 20:1. In one embodiment, the B:C isomeric ratio is in the range of 13:1 to 11:1.

Scheme 1 on the following page provides an overview of the purification process. In the first step, low grade rapamycin is silylated in order to form rapamycin 31,42-bis-O-trimethylsilyl ether (also known as rapamycin 31,42-bis-O-TMS). This silylation reaction is described in detail in US Patent No. 6,277,983 (Shaw, *et al.*).

Scheme 1



5 Briefly, silylation is accomplished by treating the crude rapamycin at about 0°C to about 5°C with chlorotrimethylsilane in an inert solvent in the presence of a suitable base. In one embodiment, the solvent is ethyl acetate (EtOAc). In another embodiment, the silylation agent is chlorotriethylsilane. In one embodiment, the base is an imidazole, such as imidazole or 1-methylimidazole. However, in other embodiments, triethylamine and N,N-diisopropylethylamine may be used as the base. Following silylation, the mixture is filtered by conventional means to remove spent organic salts and other dark solids.

In one embodiment, the rapamycin 31,42-bis-O-trimethylsilyl ether is extracted in heptane at room temperature and then separated from the dark insoluble impurities by filtration, using conventional means. Following filtration, the filtrate is mixed with charcoal. In one embodiment, Darco® KB charcoal is used. However, other charcoal
5 may be selected by one of skill in the art, such as Nuchar® SA charcoal or Darco® G-60 charcoal. The charcoal contributes to the removal of color. Additionally, it prevents formation of emulsions during sodium bicarbonate washing.

The solution is then filtered and the filtrate is subjected to one or more water and basic washes. In one embodiment, the basic wash is sodium bicarbonate. In another
10 embodiment, the filtrate is first washed with water, then with saturated sodium bicarbonate solution, and then again with water.

The organic layer is then removed and concentrated under reduced pressure at about 25°C to about 30°C to obtain a pale yellow foam. The foam is then dissolved in a suitable solvent and cooled to about 0°C to about 5°C. In one embodiment the solvent is
15 acetone. In other embodiments, the solvent is tetrahydrofuran, acetonitrile, or acetic acid. Other suitable solvents may be selected by one of ordinary skill in the art.

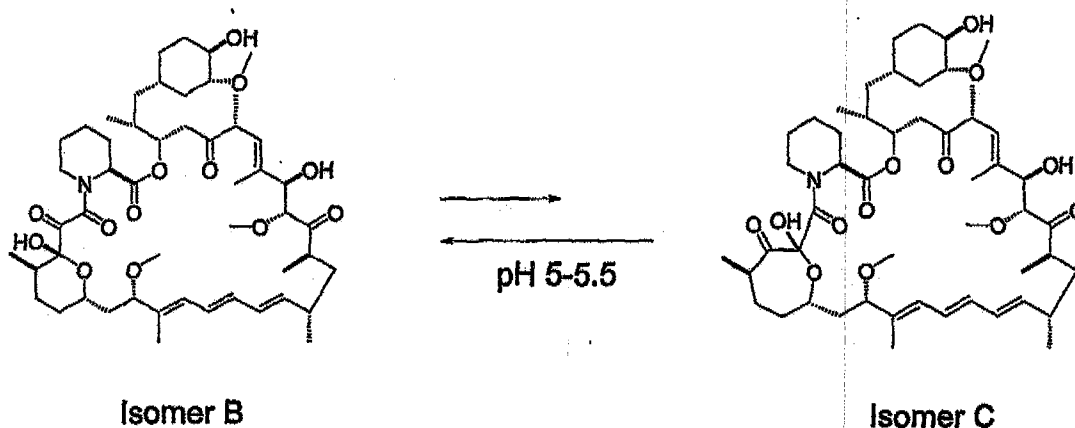
The silyl groups of the extracted rapamycin 31,42-bis-O-TMS are then removed, *i.e.*, the rapamycin 31,42-bis-O-TMS is de-protected, using a suitable acid in order to generate rapamycin. In one embodiment, the acid used is sulfuric acid. In another
20 embodiment, the sulfuric acid is 0.5 N sulfuric acid.

In one embodiment, the rapamycin produced according to the present invention has a purity greater than about 95% (by HPLC area %). In another embodiment, the rapamycin has a purity of greater than about 98%. In one embodiment, the rapamycin has a yellow index (also referred to herein as a yellow color index) of 1.0 or lower. In
25 yet another embodiment, the rapamycin has a purity of greater than 95% and a yellow color index less than 1. In still another embodiment, the rapamycin has a purity of greater than 98% and a yellow color index less than 1.

Optionally, in order to increase the B:C isomeric ratio of the product, the pH of the reaction mixture is adjusted to a pH of about 5 to about 6. In one embodiment,
30 aqueous sodium bicarbonate and acetic acid are added to an acetone solution of rapamycin. In one embodiment, the volume ratio of acetone and buffer is then adjusted via addition of sodium acetate-acetic acid buffer solution. In another embodiment,

potassium acetate or zinc acetate is used. In another embodiment, the buffer solution has a pH from about 5 to about 5.5. Other buffer systems, acids, *etc.*, to adjust the pH would be known to one of skill in the art and are contemplated by the process of the invention. Scheme 2 on the following page provides a representation of the change in isomer balance generated through this pH adjustment.

Scheme 2



In one embodiment, the isomeric B:C ratio obtained through buffering is greater than about 30:1. In another embodiment, the isomeric B:C ratio is greater than about 35:1.

The purified rapamycin solution is stirred at room temperature (about 20°C to about 25°C) to yield precipitated product. In one embodiment, the reaction mixture is stirred for 60 hours. The product is then collected via conventional filtration means. The collected product is then washed. In one embodiment, the product is washed with a 1:1 (v/v) mixture of acetone and water. In another embodiment, the washing is performed twice. One of skill in the art would be aware of other schemes to wash the product, which are contemplated by the process of the invention.

In one embodiment, the washed product is dried under vacuum at approximately 35 to 40°C, although the drying conditions are not a limitation of the invention.

The purified rapamycin obtained by the processes of the invention is useful in pharmaceutical compositions. Thus, the rapamycin obtained can be formulated by any suitable method described in the art for rapamycin. In one embodiment, a composition

41
100011

contains the purified rapamycin obtained and a physiologically compatible carrier. As used herein the term carrier is intended to mean a physiologically compatible carrier. Suitable carriers for use in compositions of the invention are described below.

Oral formulations containing the active compounds of this invention may
5 comprise any conventionally used oral forms, including tablets, capsules, buccal forms, troches, lozenges and oral liquids, suspensions or solutions. Capsules may contain mixtures of the active compound(s) with inert 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
10 microcrystalline celluloses, flours, gelatins, gums, etc. 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), suspending or stabilizing agents, including, but not limited to, magnesium stearate, stearic acid, talc, sodium lauryl sulfate,
15 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. Preferred surface modifying agents include nonionic and anionic surface modifying
20 agents. Representative examples of surface modifying agents include, but are not limited to, poloxamer 188, benzalkonium chloride, calcium stearate, cetostearyl alcohol, cetomacrogol emulsifying wax, sorbitan esters, colloidal silicon dioxide, phosphates, sodium dodecylsulfate, magnesium aluminum silicate, and triethanolamine. Oral formulations herein may utilize standard delay or time release formulations to alter the
25 absorption of the active compound(s). The oral formulation may also consist of administering the active ingredient in water or a fruit juice, containing appropriate solubilizers or emulsifiers as needed.

In some cases it may be desirable to administer the compounds directly to the airways in the form of an aerosol.

30 The compounds may also be administered parenterally or intraperitoneally. Solutions or suspensions of these active compounds as a free base or pharmacologically acceptable salt can be prepared in water suitably mixed with a surfactant such as

hydroxy-propylcellulose. Dispersions can also be prepared in glycerol, liquid polyethylene glycols and mixtures thereof in oils. Under ordinary conditions of storage and use, these preparations contain a preservative to prevent the growth of microorganisms.

5 The pharmaceutical forms suitable for injectable use include sterile aqueous solutions or dispersions and sterile powders for the extemporaneous preparation of sterile injectable solutions or dispersions. In all cases, the form must be sterile and must be fluid to the extent that easy syringability exists. It must be stable under the conditions of manufacture and storage and must be preserved against the contaminating action of
10 microorganisms such as bacteria and fungi. The carrier can be a solvent or dispersion medium containing, for example, water, ethanol, polyol (e.g., glycerol, propylene glycol and liquid polyethylene glycol), suitable mixtures thereof, and vegetable oils.

 The parenteral formulations useful in this invention can be used to produce a dosage form that is suitable for administration by either direct injection or by addition to
15 sterile infusion fluids for intravenous infusion.

 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 the present compounds, or pharmaceutically acceptable salts thereof, in lotions, creams, foams, patches,
20 suspensions, solutions, and suppositories (rectal and vaginal).

 Transdermal administration may be accomplished through the use of a transdermal patch containing the active compound and a carrier that is inert to the active compound, is non-toxic to the skin, and allows delivery of the agent for systemic absorption into the blood stream via the skin. The carrier may take any number of forms
25 such as creams and ointments, pastes, gels, and occlusive devices. The creams and ointments may be viscous liquid 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 the active ingredient may also be suitable. A variety of occlusive devices may be used to release the active ingredient into the blood stream such
30 as a semi-permeable membrane covering a reservoir containing the active ingredient with or without a carrier, or a matrix containing the active ingredient. Other occlusive devices are known in the literature.

Suppository formulations may 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 glycols of various molecular weights, may also be used.

5 The present invention further provides packaging and kits containing the purified rapamycin produced according to the present invention and formulated for administration by a suitable delivery method. In one embodiment, the purified rapamycin is present in unit dosage form. A variety of suitable containers, including bottles, vials, blister packs, and the like are known to those of skill in the art. Such
10 packaging and kits may further contain other components, including, *e.g.*, instructions for use, syringes, applicators, and the like.

The following example is illustrative of the present invention, but is not a limitation thereof.

15
EXAMPLE - Purification of rapamycin via rapamycin 31, 42-bis-O-trimethylsilyl ether

A solution of crude rapamycin (20.0 g, 19.5 mmol, yellow index =24.23, purity=89% and B:C isomeric ratio=11:1) in 300 ml ethyl acetate was cooled to 0 - 5 °C. Imidazole (6.0 g, 88.1 mmol) was added and the mixture stirred to form a solution. To this cold solution was added dropwise 8.73 g (80.4 mmol) of chlorotrimethylsilane over 30 min and stirred for a further 30 min at 0 - 5°C to complete the formation of rapamycin 31,42-bis-O-trimethylsilyl ether. The reaction mixture was filtered and the filtrate
20 concentrated under reduced pressure to a dark foam, which was stirred with 400 ml of heptane at room temperature for 20-30 minutes. The mixture was filtered to separate the insoluble material. The filtrate was stirred with 3.0 g of Darco® KB charcoal at room temperature for 20-30 minutes then filtered and the filtrate was further washed with water (160 ml), saturated sodium bicarbonate solution (80 ml) then with water (2 x 80
25 ml) to pH 6-7. The light yellow organic layer was concentrated under reduced pressure at 25 - 30°C to obtain 24.0 g of product as a pale yellow foam.
30

44

The foam (24.0 g) was dissolved in 100 ml of acetone, stirred and cooled to 0 - 5°C. To this cold solution was added, dropwise, 20 ml of 0.5 N sulfuric acid over 10 minutes. The mixture was stirred at 0 - 5°C until reaction completion. A solution of sodium bicarbonate (1.68g/20 ml water) was added over 2-5 minutes. The pot
5 temperature was allowed to rise to 10 - 15°C. Acetic acid (2 ml) was added and the mixture stirred for 15-20 minutes. To the reaction mixture was added, portionwise, 50 ml of sodium acetate buffer solution (pH 5-5.5) over 10 minutes and the mixture stirred at ambient temperature for 60 hours. The reaction mixture was filtered and washed with acetone-water (1:1;v/v) mixture (2 x 60 ml). The product was dried in vacuum oven at 35
10 - 40°C to constant weight to obtain 15.58 g of product as a white solid. The proton NMR of the product was identical with an authentic sample.

The recovery yield was 87.6%, the purity of the product was 98.7 %, the B:C isomeric ratio was 35:1, and the yellow index was 0.73.

All patents, publications, and other documents identified herein are incorporated by reference. One of skill in the art will recognize that minor modifications to the conditions and techniques described in the specific embodiments described herein can be varied without departing from the present invention. Such minor modifications and variants are within the scope of the invention as defined by the following claims.

CLAIMS:

1. Rapamycin having a purity of greater than 98% and a yellow color index less than 1.
2. Rapamycin according to claim 1 having an isomeric B:C ratio greater than 30:1.
3. Rapamycin according to claim 1 having an isomeric B:C ratio greater than 35:1.
4. A composition comprising rapamycin according to claim 1 and a physiologically compatible carrier.
5. A composition comprising rapamycin having an isomeric B:C ratio greater than 30:1.
6. The composition according to claim 5, wherein the isomeric ratio is greater than 35:1.
7. A process for purifying rapamycin, which comprises:
 - (a) treating rapamycin with chlorotrimethylsilane in an inert solvent in the presence of a suitable base to provide rapamycin 31,42-bis-O-trimethylsilyl ether;
 - (b) filtering the rapamycin 31,42-bis-O-trimethylsilyl ether;
 - (c) extracting the rapamycin 31,42-bis-O-trimethylsilyl ether in heptane;
 - (d) washing the extracted rapamycin 31,42-bis-O-trimethylsilyl ether; and
 - (e) deprotecting the extracted rapamycin 31,42-bis-O-trimethylsilyl ether with acid to generate rapamycin.

- 46
00000
8. The process according to claim 7, wherein step (d) comprises:
 - (i) filtering the solution of step (c);
 - (ii) mixing the filtrate with charcoal;
 - (iii) washing the filtrate with water and sodium bicarbonate;
 - (iv) concentrating the filtrate; and
 - (v) dissolving the filtrate in a suitable solvent.
 9. The process according to claim 8, wherein the suitable solvent is selected from the group consisting of acetone, tetrahydrofuran, acetonitrile and acetic acid.
 10. The process according to claim 8, wherein the suitable solvent is acetone.
 11. The process according to any one of claims 7 to 10, further comprising:
 - (f) adjusting the pH of the rapamycin solution to a pH of about 5 to about 6.
 12. The process according to claim 11, wherein the rapamycin produced thereby has an isomeric B:C ratio of greater than 30:1.
 13. The process according to claim 11, wherein the rapamycin produced thereby has an isomeric B:C ratio of greater than 35:1.
 14. The process according to any one of claims 11 to 13, wherein the pH is adjusted with a buffer solution of sodium acetate, potassium acetate or zinc acetate.
 15. The process according to claim 14, wherein the buffer solution is sodium acetate.

16. The process according to any one of claims 11 to 15, further comprising the steps of:

- (g) precipitating the rapamycin;
- (h) collecting the rapamycin by filtration;
- (i) washing the rapamycin with a mixture of acetone and water; and
- (j) drying the rapamycin under vacuum.

17. The process according to any one of claims 7 to 16, wherein the inert solvent in step (a) is ethyl acetate.

18. The process according to any one of claims 7 to 17, wherein the suitable base in step (a) is imidazole.

19. The process according to any one of claims 7 to 18, wherein the acid in step (e) is sulfuric acid.

20. The process according to any one of claims 7 to 19, wherein the rapamycin produced thereby has a purity greater than 98%.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/006212 00048

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D498/18 A61K31/435 A61K31/55 A61P31/00 A61P35/00 A61P37/06		
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, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2001/039338 A1 (SHAW CHIA-CHENG ET AL) 8 November 2001 (2001-11-08) paragraph [0003] page 1	1-6
Y	example 1 page 4	7-20
Y	US 3 993 749 A (SEHGAL ET AL) 23 November 1976 (1976-11-23) lines 29-41 column 5	7-20
Y	WO 2005/016935 A (WYETH; CHEW, WARREN; SHAW, CHIA-CHENG) 24 February 2005 (2005-02-24) lines 11-25 page 8	7-20
☐ 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 9 June 2006		Date of mailing of the international search report 22/06/2006
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 Bourghida, E.M.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No 00000000
PCT/US2006/006212

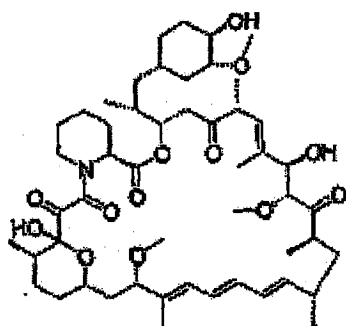
Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2001039338	A1	08-11-2001	NONE	
US 3993749	A	23-11-1976	NONE	
WO 2005016935	A	24-02-2005	AU 2004265267 A1	24-02-2005
			CA 2532988 A1	24-02-2005
			EP 1658295 A2	24-05-2006

PURIFICACIÓN DE RAPAMICINA**ANTECEDENTE DE LA INVENCION**

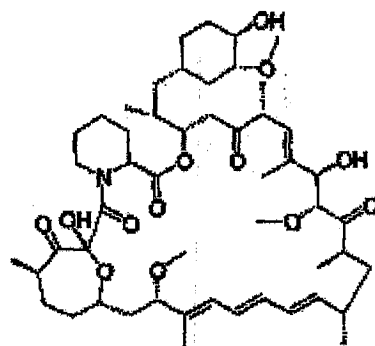
5 Esta invención se relaciona con un proceso químico para la purificación de rapamicina.

La rapamicina es un antibiótico trieno macrocíclico producido naturalmente por *Streptomyces hygroscopicus*. Se ha
10 encontrado útil en una serie de aplicaciones basadas en sus efectos inmunosupresores y antitumorales. Los usos incluyen prevención o tratamiento de lupus heritematoso sistémico, inflamación pulmonar, diabetes mellitus dependiente de insulina, proliferación celular de músculo liso y engrosamiento intimal
15 luego de cirugía vascular, leucemia/linfoma de célula T de adulto, e inflamación ocular. Los derivados de rapamicina y la rapamicina se continúan estudiando para el tratamiento de estas y otras condiciones.

20 Los isómeros de rapamicina son conocidos por tener las estructuras de adelante, referidas aquí como isómero B e isómero C:



Isómero B



Isómero C

51

La producción convencional de rapamicina es por vía de fermentación. Los procesos de fermentación originan un producto de rapamicina de bajo grado que contiene impurezas, que a menudo se colorean (que incluye un molesto color amarillo), opuesto a un producto blanco puro. Los métodos de purificación actual requieren la recristalización del isopropanol y/o los métodos de tratamiento de carbón. El producto obtenido por estos métodos tiene una pureza aproximada del 94% (basado en la suma de las purezas individuales de los isómeros B y C), y un índice amarillo de aproximadamente 2. A menudo son necesarias las recristalizaciones repetidas para incrementar la pureza de la rapamicina, reducir el índice amarillo e incrementar la baja proporción isomérica B:C para cumplir un mínimo de aproximadamente 23:1, que resulta en bajos rendimientos luego de cristalización. Como un resultado, los costos de producción permanecen altos.

Lo que se necesita es un proceso de purificación químico para incrementar el rendimiento de la rapamicina que tiene suficiente pureza y rendimiento para cumplir los estándares de regulación y calidad para uso comercial y preclínico.

RESUMEN DE LA INVENCION

La invención suministra un proceso químico como un método alternativo para la purificación de rapamicina. Este método es útil para la rapamicina cruda o segundo cultivo recubierto de licores madre durante la recristalización con isopropanol. Este material en general es de color café oscuro con baja pureza y

80072

52

baja proporción isomérica B:C. El proceso de purificación incluye el tratamiento de rapamicina con clorotrimetilsilano para producir éter de 31,42-bis-trimetilsililo, extracción de heptano, y desprotección del éter de 31,42-bis-trimetilsililo para producir un producto de rapamicina purificado.

En otro aspecto, una rapamicina generada se amortigua con el fin de incrementar la proporción del isómero B con el isómero C en la sustancia de droga.

En otra modalidad, se precipita rapamicina purificada, se recolecta por vía de filtración, se lava, y luego se seca bajo vacío con el fin de producir un producto final.

Otros aspectos y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de la invención.

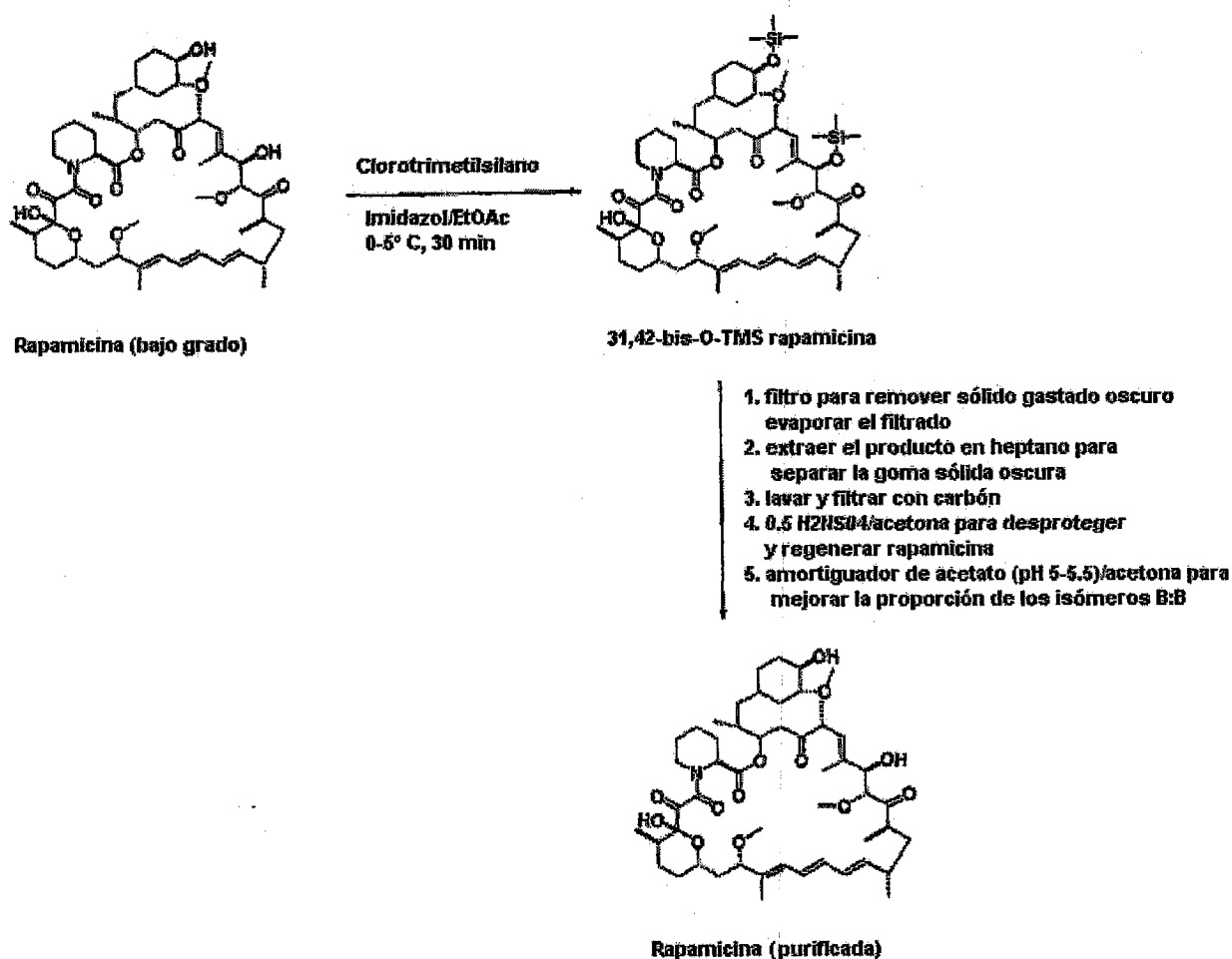
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención suministra un proceso químico novedoso para la purificación de una rapamicina.

Como se utiliza aquí, los términos **crudo** o **de bajo grado** están destinados a significar rapamicina que tienen una pureza menor del 90%, un índice amarillo mayor de 2, y una proporción isomérica B:C (también referida aquí como proporción isomérica B:C) menor de 20:1. En una modalidad, la proporción isomérica B:C está en rango de 13:1 a 11:1.

El esquema 1 en la siguiente página suministra un repaso del proceso de purificación. En la primer etapa, la rapamicina de bajo grado se silila con el fin de formar éter de 31,42-bis-O-trimetilsililo de rapamicina (también conocido como 31, 42-bis-O-TMS de rapamicina). Esta reacción de sililación se describe en detalle en la Patente Estadounidense No. 6,277,983 (Shaw, et al).

Esquema 1



En resumen, la sililación se logra al tratar la rapamicina cruda a aproximadamente 0° C a aproximadamente 5° C con clorotrimetilsilano en un solvente inerte en la presencia de una base adecuada. En una modalidad, el solvente es acetato de etilo (EtOAc). En otra modalidad, el agente de sililación es clorotrietilsilano. En una modalidad, la base es un imidazol, tal

57
como imidazol o 1-metilimidazol. Sin embargo, en otras modalidades, la trietilamina y la N,N-diisopropiletilamina también se pueden utilizar como la base. Luego de la sililación, la mezcla se filtra por medios convencionales para remover las sales orgánicas gastadas y otros sólidos oscuros.

En una modalidad, el éter de 31,42-bis-O-trimetilsililo de rapamicina se extrae en heptano a temperatura ambiente y luego se separa de las impurezas insolubles oscuras por filtración, utilizando medios convencionales. Luego de la filtración el filtrado se mezcla con carbón. En una modalidad, se utiliza Darco® KB. Sin embargo, se pueden seleccionar otros carbones por un experto en la técnica, tal como carbón Nuchar® SA o carbón Darco® G-60. El carbón contribuye a la remoción del color. Adicionalmente, este evita la formación de emulsiones durante el lavado con bicarbonato de sodio.

La solución luego se filtra y el filtrado se somete a uno o más lavados básicos y de agua. En una modalidad, el lavado básico es bicarbonato de sodio. En otra modalidad, el filtrado se lava primero con agua, luego con solución de bicarbonato de sodio saturada, y de nuevo con agua.

La capa orgánica se remueve luego y se concentra bajo presión reducida de aproximadamente 25° C a aproximadamente 30° C para obtener una espuma amarilla pálida. La espuma se disuelve luego en un solvente adecuado y se enfría de aproximadamente 0° C a aproximadamente 5° C. En una modalidad el solvente es acetona. En otras modalidades, el solvente es tetrahidrofurano,

00055

55

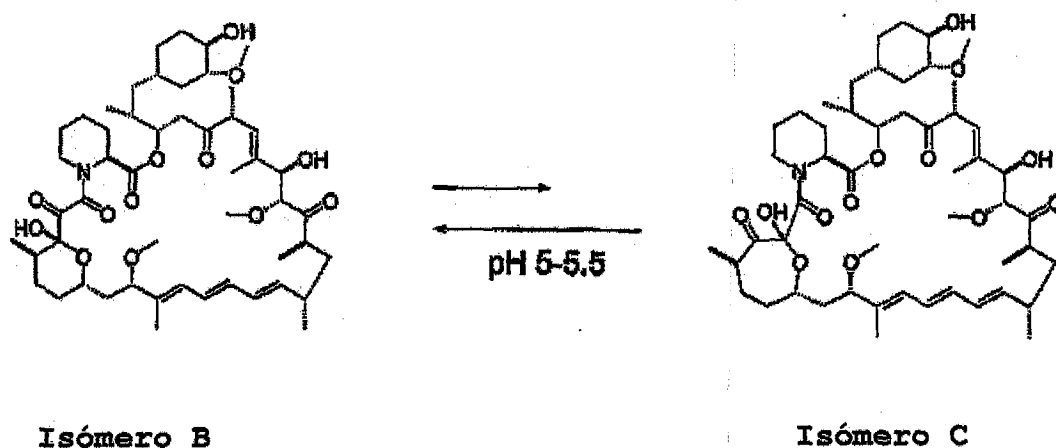
acetonitrilo, o ácido acético. Se pueden seleccionar otros solventes adecuados por un experto en la técnica. Los grupos sililo del 31,42-bis-O-TMS de rapamicina extraídos se remueven luego, es decir, el 31,42-bis-O-TMS de rapamicina se desprotege, utilizando un ácido adecuado con el fin de generar rapamicina. En una modalidad, el ácido utilizado es ácido sulfúrico. En otra modalidad, el ácido sulfúrico es ácido sulfúrico 0.5 N.

En una modalidad, la rapamicina producida de acuerdo con la presente invención tiene una pureza mayor de aproximadamente 95% (por % de área de HPLC). En otra modalidad, la rapamicina tiene una pureza mayor de aproximadamente el 98%. En una modalidad, la rapamicina tiene un índice amarillo (también referido aquí como un índice de color amarillo) de 1.0 o menos. En aún otra modalidad, la rapamicina tiene una pureza mayor del 95% y un índice de color amarillo menor de 1. En todavía otra modalidad, la rapamicina tiene una pureza mayor del 98% y un índice de color amarillo menor de 1.

Opcionalmente, con el fin de incrementar la proporción isomérica B:C el pH de la mezcla de reacción se ajusta a un PH de aproximadamente 5 a aproximadamente 6. En una modalidad, se agrega ácido acético y bicarbonato de sodio acuoso a una solución de acetona de rapamicina. En una modalidad, la proporción de volumen de acetona y amortiguador se ajusta luego por vía de la adición de solución amortiguadora de ácido acético-acetato de sodio. En otra modalidad, se utiliza acetato de potasio o acetato de zinc. En otra modalidad, la solución de amortiguación tiene un pH de entre aproximadamente 5 a aproximadamente 5.5. Otros

5 sistemas de amortiguador, ácidos, etc.; para ajustar el pH se podrían conocer por el experto en la técnica y se contemplan por los procesos de la invención. El esquema 2, en la siguiente página suministra una representación del cambio en el balance de isómero generado a través de este ajuste de pH.

Esquema 2



15 En una modalidad, la proporción isomérica B:C obtenida a través de amortiguación es mayor de aproximadamente 30: 1. En otra modalidad, la proporción isomérica B:C es mayor de aproximadamente 35:1.

20 La solución purificada de rapamicina se agita a temperatura ambiente (aproximadamente 20° C a aproximadamente 25° C) para originar un producto precipitado. En una modalidad, la mezcla de reacción se agita durante 60 horas. El producto se recolecta luego por vía de medios de filtración convencional. El producto recolectado se lava luego. En una modalidad, el producto se lava con una mezcla 1:1 (v/v) de acetona y agua. En otra modalidad, el lavado se desarrolla dos veces. Un experto en la técnica sería

25

57
conciente de otros esquemas para lavar el producto, que se contemplan por el proceso de la invención.

En una modalidad, el producto lavado se seca bajo vacío en
5 aproximadamente 35 a 40° C, aunque las condiciones de secado no son una limitación de la invención.

La rapamicina purificada obtenida por los procesos de la invención es útil en composiciones farmacéuticas. Así, la
10 rapamicina obtenida se puede formular mediante cualquier método adecuado descrito en la técnica para la rapamicina. En una modalidad una composición contiene la rapamicina purificada obtenida y un portador fisiológicamente compatible. Como se utiliza aquí, el término **portador** está destinado a significar un
15 portador fisiológicamente compatible. Portadores adecuados para uso en las composiciones de la invención se describen adelante.

Las formulaciones orales que contienen los compuestos activos de esta invención pueden comprender cualquier forma oral
20 utilizada convencionalmente, que incluye tabletas, cápsulas, formas bucales, píldoras, pastillas y soluciones, suspensiones o líquidos orales. Las cápsulas pueden contener mezclas del compuesto activo con llenadores inertes y/o diluyentes tal como almidones farmacéuticamente aceptables (por ejemplo almidón de
25 maíz, papa o tapioca), azúcares, agentes endulzantes artificiales, celulosa en polvo, tal como celulosas microcristalina y cristalina, harinas, gelatinas, gomas, etc. Las formulaciones de tableta útiles se pueden hacer por compresión convencional, granulación en húmedo o métodos de granulación en

00053

seco y utilizan diluyentes farmacéuticamente aceptables, agentes aglomerantes, lubricantes, desintegrantes, agentes modificadores de superficie (que incluyen tensoactivos), agentes estabilizantes o de suspensión, que incluyen, pero no se limitan a, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, laurilsulfato de sodio, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa de calcio, polivinilpirrolidona, gelatina, ácido algínico, goma 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, almidones secos y azúcar en polvo. Agentes de modificación de superficie preferidos incluyen agentes modificadores de superficie aniónica y no iónica. Ejemplos representativos de agente modificadores de superficie incluyen, pero no se limitan a, poloxámero 188, cloruro de benzalconio, estearato de calcio, alcohol cetostearilo, cera emulsificante cetomacrogol, ésteres de sorbitán, dióxido de silicio coloidal, fosfatos, dodecil sulfato de sodio, silicato de aluminio magnesio y trietanolamina. Las formulaciones orales aquí pueden utilizar formulaciones de liberación en el tiempo o de retraso estándar para alterar la absorción de los compuestos activos. La formulación oral también puede consistir de la administración del ingrediente activo en agua o un jugo de fruta, que contiene solubilizantes apropiados o emulsificadores según se necesite.

25

En algunos casos puede ser deseable administrar los compuestos directamente a las vías aéreas en la forma de un aerosol.

00003

Los compuestos también se pueden administrar parenteralmente o intraperitonealmente. Las soluciones o suspensiones de estos compuestos activos como una base libre o una sal farmacológicamente aceptable se pueden preparar en agua mezclada
5 adecuadamente con un tensoactivo tal como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de estos en aceites. Bajo condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un preservativo para evitar el
10 crecimiento de microorganismos.

Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones acuosas estériles o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o
15 dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida para que exista un fácil suministro por jeringa. Este debe ser estable bajo condiciones de fabricación y almacenamiento y se debe preservar contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El
20 portador puede ser un solvente o un medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de estos, y aceites vegetales.

25 Las formulaciones parenterales útiles en esta invención se pueden utilizar para producir una forma de dosis que es adecuada para la administración por inyección directa o por adición a fluidos de infusión estériles para infusión intravenosa.

Se entiende que las administraciones transdérmicas incluyen todas las administraciones a través de la superficie del cuerpo y los recubrimientos interiores de pasajes corporales que incluyen epitelio y tejido de mucosa. Tales administraciones se pueden llevar a cabo utilizando los compuestos actuales, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en lociones, cremas, espumas, parches, suspensiones, soluciones y supositorios (rectal y vaginal).

- 10 La administración transdérmica se puede lograr a través del uso de un parche transdérmico que contiene el compuesto activo y un portador que es inerte para activar el compuesto, que es no tóxico a la piel, y permite el suministro del agente para la absorción sistémica en el torrente sanguíneo por vía de la piel.
- 15 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 absorción dispersos en petróleo o petróleo
- 20 hidrofílico que contienen el ingrediente activo, también pueden ser adecuados. Una variedad de dispositivos oclusivos se pueden utilizar para liberar el ingrediente activo dentro del torrente sanguíneo tal como una membrana semipermeable que cubre un reservorio que contiene el ingrediente activo con o sin un
- 25 portador, o una matriz que contiene el ingrediente activo. Otros dispositivos oclusivos se conocen en la literatura.

Las formulaciones de supositorio se pueden hacer a partir 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. Las bases de supositorio solubles en agua, tal como polietilenglicoles de varios pesos moleculares, también se pueden utilizar.

5

La presente invención suministra adicionalmente empaques y kits que contienen la rapamicina purificada producida de acuerdo con la presente invención y formulada para administración mediante un método de suministro adecuado. En una modalidad, la rapamicina purificada está presente en forma de dosis unitaria. Una variedad de contenedores adecuados, que incluyen botellas, frascos, empaques de ampolla, y similares se conocen por aquellos expertos en la técnica. Tales empaques y kits pueden contener adicionalmente otros componentes, que incluyen, por ejemplo, instrucciones de uso, jeringas, aplicadores, y similares.

El siguiente ejemplo es ilustrativo de la presente invención, pero no es una limitación de esta.

EJEMPLO - Purificación de rapamicina por vía de éter de 31,42-bis-O-trimetilsililo de rapamicina

Una solución de rapamicina cruda (20.0 g, 19.5 mmol, índice amarillo =24.23, pureza=89% y proporción isomérica B:C= 11:1) en 300 ml de acetato de etilo se enfría a 0 - 5° C. Se agrega imidazol (6.0 g, 88.1 mmol) y la mezcla se agita para formar una solución. A esta solución fría se agrega en forma de gotas 8.73 g (80.4 mmol) de clorotrimetilsilano durante 30 min y se agita durante 30 min adicionales a 0 - 5° C para completar la formación

de éter de 31,42-bis-O-trimetilsililo de rapamicina. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se concentra bajo presión reducida para dar una espuma oscura, que se agita con 400 ml de heptano a temperatura ambiente durante 20-30 minutos. La mezcla se filtra para separar el material insoluble. El filtrado se agita con 3.0 g de carbón Darco® KB a temperatura ambiente durante 20-30 minutos luego se filtra y el filtrado se lava adicionalmente con agua (160 ml), solución de bicarbonato de sodio saturada (80 ml) luego con agua (2 x 80 ml) para pH 6-7. La capa orgánica amarillo claro se concentra bajo presión reducida a 25 - 30° C para obtener 24.0 g de producto como una espuma amarilla pálida.

La espuma (24.0 g) se disuelve en 100 ml de acetona, se agita y se enfría a 0 - 5° C. A esta solución fría se agrega, en forma de gotas, 20 ml de ácido sulfúrico 0.5 N durante 10 minutos. La mezcla se agita a 0 - 5° C que se completa la reacción. Se agrega solución de bicarbonato de sodio (1.68g/20 ml de agua) durante 2-5 minutos. La temperatura del crisol se le permite elevarse a 10 - 15° C. Se agrega ácido acético (2 ml) y la mezcla se agita durante 15-20 minutos. A la mezcla de reacción se agrega, en forma de porciones, 50 ml de solución amortiguadora de acetato de sodio (pH 5-5.5) durante 10 minutos y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 60 horas. La mezcla de reacción se filtra y se lava con mezcla de acetona-agua (1:1; v/v) (2 x 60 ml). El producto se seca en un horno de vacío a 35 - 40° C para un peso constante para obtener 15.58 g de producto como un sólido blanco. La RMN de protón del producto es idéntico con una muestra autentica.

00004

REIVINDICACIONES

1. Rapamicina que tiene una pureza mayor del 98% y un índice de color amarillo menor de 1.
2. Rapamicina de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene una proporción isomérica B:C mayor de 30:1.
3. Rapamicina de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene una proporción isomérica B:C mayor de 35:1.
4. Una composición que comprende rapamicina de acuerdo con la reivindicación 1 y un portador fisiológicamente compatible.
5. Una composición que comprende rapamicina que tiene una proporción isomérica B:C mayor de 30:1.
6. La composición de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la proporción isomérica es mayor de 35:1.
7. Un proceso para la purificación de rapamicina, que comprende:
 - (a) tratar rapamicina con clorotrimetilsilano en un solvente inerte en la presencia de una base adecuada para suministrar éter de 31,42-bis-O-trimetilsililo de rapamicina;

00005

(b) filtrar el éter de 31,42-bis-O-trimetilsililo de rapamicina;

(c) extraer el éter de 31,42-bis-O-trimetilsililo de rapamicina en heptano;

5 (d) lavar el éter de 31,42-bis-O-trimetilsililo de rapamicina extraído; y

(e) desproteger el éter de 31,42-bis-O-trimetilsililo de rapamicina extraído con ácido para generar rapamicina.

10 8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la etapa (d) comprende:

(i) filtrar la solución de la etapa (c);

(ii) mezclar el filtrado con carbón;

15 (iii) lavar el filtrado con agua y bicarbonato de sodio;

(iv) concentrar el filtrado; y

(v) disolver el filtrado en un solvente adecuado.

20 9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el solvente adecuado se selecciona del grupo que consiste de acetona, tetrahidrofurano, acetonitrilo y ácido acético.

25 10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el solvente adecuado es acetona.

11. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, que comprende adicionalmente:

(f) ajustar el pH de la solución de rapamicina a un pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 6.

12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la rapamicina producida tiene por lo tanto una proporción isomérica B:C mayor de 30:1.

13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la rapamicina producida tiene por lo tanto una proporción isomérica B:C mayor de 35:1.

14. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en donde el pH se ajusta con una solución amortiguadora de acetato de sodio, acetato de potasio o acetato de zinc.

15. El proceso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la solución amortiguadora es acetato de sodio.

16. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 15, que comprende adicionalmente las etapas de:

(g) precipitar la rapamicina;

(h) recolectar la rapamicina por filtración;

(i) lavar la rapamicina con una mezcla de acetona y agua; y

(j) secar la rapamicina bajo vacío.

TENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference AM-100922 PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2006/006212	International filing date (day/month/year) 22/02/2006	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 02/03/2005
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

70

00070

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/006212

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D498/18 A61K31/435 A61K31/55 A61P31/00 A61P35/00
A61P37/06

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, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2001/039338 A1 (SHAW CHIA-CHENG ET AL) 8 November 2001 (2001-11-08) paragraph [0003] page 1	1-6
Y	example 1 page 4	7-20
Y	US 3 993 749 A (SEHGAL ET AL) 23 November 1976 (1976-11-23) lines 29-41 column 5	7-20
Y	WO 2005/016935 A (WYETH; CHEW, WARREN; SHAW, CHIA-CHENG) 24 February 2005 (2005-02-24) lines 11-25 page 8	7-20

☐ 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	*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
E earlier document but published on or after the international filing date	*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
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)	*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.
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	*Z* document member of the same patent family
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 9 June 2006	Date of mailing of the international search report 22/06/2006
--	--

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 Bourghida, E.M.
---	---

PATENT COOPERATION TREATY

72

00002

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

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

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2006/006212

International filing date (day/month/year)
22.02.2006

Priority date (day/month/year)
02.03.2005

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D498/18 A61K31/435 A61K31/55 A61P31/00 A61P35/00 A61P37/06

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 56.1bis(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

Bourghida, E.M.

Telephone No. +31 70 340-9517



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2006/006212

Box No. 1 Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ 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:

00071

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2006/006212

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	7-20
	No: Claims	1-6
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-20
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-20
	No: Claims	

2. Citations and explanations:

see separate sheet

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

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

International application No.

PCT/US2006/006212

Re Item V

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

1.0 Reference is made to the following documents:

- D1: US 2001/039338 A1 (SHAW CHIA-CHENG ET AL) 8 November 2001 (2001-11-08)
- D2: US-A-3 993 749 (SEHGAL ET AL) 23 November 1976 (1976-11-23)
- D3: WO 2005/016935 A (WYETH; CHEW, WARREN; SHAW, CHIA-CHENG) 24 February 2005 (2005-02-24)

Novelty:

- 2.0 Rapamycin is an already known compound from the prior art (see D1: page 1 paragraph [0003]). Its degree of purity does not render this compound novel, and therefore the subject-matter of claims 1-6 is not new in the sense of Article 33(2) PCT (see also T990/96).
- 2.1 D1 discloses the reaction of rapamycin with chloromethylsilane, in ethyl acetate, in the presence of imidazole to synthesize 31,42-O-trimethylsilyl rapamycin, and the further cleavage of the trimethylsilyl groups with sulfuric acid to get rapamycin (see D1: example 1 page 4). However, D1 does not disclose the washing of a solution of rapamycin with charcoal and the further pH adjustment with a buffer of a solution of rapamycin in acetone. Thus, the subject-matter of claims 7-20 is new in the sense of Article 33(2) PCT.

Inventive Step:

- 3.0 D1 is regarded as the closest prior art to the inventive step assessment of the subject-matter of claims 7-20, and discloses the reaction of rapamycin with chloromethylsilane, in ethyl acetate, in the presence of imidazole to synthesize 31,42-O-trimethylsilyl rapamycin, and the further cleavage of the trimethylsilyl groups with sulfuric acid to get rapamycin (see D1: example 1 page 4).

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

International application No.

PCT/US2006/006212

- 3.1 The subject-matter of claims 7-20 differs from D1 in that the compound 31,42-O-trimethylsilyl rapamycin once synthesized, is not washed with charcoal prior the cleavage of the trimethylsilyl groups, and the rapamycin, after the deprotection step, is not further treated with a buffer to adjust the pH of its solution in acetone.
- 3.2 The problem to be solved can be regarded as the provision of a further process for the purification of rapamycin.
- 3.3 D2 discloses a purification of rapamycin by using charcoal (see D2: column 5 lines 29-41), and D3 discloses the shifting of the equilibrium between a rapamycin derivative B and a rapamycin derivative C towards the desired form B, through the pH adjustment of about 5-6 by treating the solution of rapamycin in acetone with sodium acetate as a buffer (see D3: page 8 lines 11-35).
- 3.4 The solution proposed in the subject-matter of claims 7-20 is not regarded as involving an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT, because the skilled person, working in the field of purification of natural products, would use the knowledge of D2 and D3 to increase the purity of rapamycin by washing with charcoal the 31,42-O-protected rapamycin intermediate in a non-polar solvent, and shifting the equilibrium between rapamycin B and C towards the desired form B, through the pH adjustment of about 5-6 by treating the solution of rapamycin in acetone with sodium acetate as a buffer.
Hence, no inventive step can be acknowledged for the subject-matter of claims 7-20.

Re Item VII

Certain defects in the international application

- 4.0 The statement " herein incorporated by reference" page 9 lines 15-16 in the description, implies that the subject-matter for which protection is sought may be different to that defined by the claims, thereby rendering in lack of clarity (Article 6

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

International application No.
PCT/US2006/006212

PCT).

- 4.1 The expression "yellow color index" used in claim 1 has no well recognised meaning and leaves the reader in doubt as to the meaning of the technical features to which it refers, thereby rendering the definition of the subject-matter of said claim unclear (Article 6 PCT).
- 4.2 The expression "isomeric B:C ratio" used in claims 2-3, 5-6, 12-13 has no well recognised meaning and leaves the reader in doubt as to the meaning of the technical features to which it refers, thereby rendering the definition of the subject-matter of said claims unclear (Article 6 PCT).
- 4.3 The embodiments of the invention about packaging and kits containing purified rapamycin described on page 8 lines 5-11 do not fall within the scope of the claims. This inconsistency between the claims and the description leads to doubt concerning the matter for which protection is sought, thereby rendering the claims unclear, Article 6 PCT.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US2006/006212

00078

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

DODROFF, Cathy
HOWSON AND HOWSON
SUITE 210
501 Office Center Drive
Fort Washington, Pennsylvania 19034
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 24 May 2006 (24.05.2006)	
Applicant's or agent's file reference AM-100922PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2006/006212	International filing date (day/month/year) 22 February 2006 (22.02.2006)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 02 March 2005 (02.03.2005)
Applicant WYETH et al	

1. 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).
2. (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.
3. (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
02 March 2005 (02.03.2005)	60/657,910	US	19 April 2006 (19.04.2006)

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

Authorized officer:

Athina Nickitas-Etienne

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Facsimile No. +41 22 338 89 95

Telephone No. +41 22 338 94 43

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 498/18, A61K 31/435, A61K 31/55, A61P 31/00, A61P 35/00, A61P 37/06	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) WYETH	
(30) Prioridad	(31) No. 60/657,910	32) Fecha 02/03/05	(33) País US
		(72) Inventor(es) SHAW, Chia-cheng, CHEW, Warren y WILK, Bogdan Kazimiers	
		(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 02/10/07		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 08/09/06
	Fecha de presentación de la solicitud: 22/02/06		N° publicación: WO 2006/093745
	No. de solicitud PCT/US2006/006212		
(54) Título: PURIFICACIÓN DE RAPAMICINA			

Reivindicación(es):

1. Rapamicina que tiene una pureza mayor del 98% y un índice de color amarillo menor de 1.
5. Una composición que comprende rapamicina que tiene una proporción isomérica B:C mayor de 30:1.
7. Un proceso para la purificación de rapamicina, que comprende:
 - (a) tratar rapamicina con clorotrimetilsilano en un solvente inerte en la presencia de una base adecuada para suministrar éter de 31,42-bis-O-trimetilsililo de rapamicina;
 - (b) filtrar el éter de 31,42-bis-O-trimetilsililo de rapamicina;
 - (c) extraer el éter de 31,42-bis-O-trimetilsililo de rapamicina en heptano;
 - (d) lavar el éter de 31,42-bis-O-trimetilsililo de rapamicina extraído; y
 - (e) desproteger el éter de 31,42-bis-O-trimetilsililo de rapamicina extraído con ácido para generar rapamicina.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-089192- -00000-0000

Fecha: 2007-08-30 15:53:17 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 82

REQUISITOS MINIMOS PARA ADQUISICION A TRAVES DE
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 ☐

Cordia Mena C
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.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia