

DESCRIÇÃO  
DA  
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 96.916

REQUERENTE: FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD., japonesa,  
com sede em 4-7, Doshomachi 3-Chome, Chuo-Ku,  
Osaka-Shi, Osaka 541, Japão,

EPÍGRAFE: "Processo para a preparação de composições far-  
macêuticas contendo derivados da  
11,28-dioxa-4-azatriciclo[22.3.1.0<sup>4,9</sup>]octacos-  
-18-eno-2,3,10,16-tetraona e os seus análogos"

INVENTORES: Shigeo Nakanishi,  
Iwao Yamanaka,

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris  
de 20 de Março de 1883.

Japão, 1 de Março de 1990, sob o Nº 2-51110,

4

FUJISAWA PHARMACEUTICAL, CO., LTD.

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTE<sub>N</sub>  
DO DERIVADOS DA 11,28-DIOXA-4-AZATRICICLO[22.3.1.0<sup>4,9</sup>]OCTACOS-  
-18\_ENO-2,3,10,16-TETRAONA E OS SEUS ANÁLOGOS"

ÂMBITO DA PRESENTE INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a uma solução farma-  
cêutica que contém um composto de fórmula geral (I) ou um  
seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico que se  
descreve adiante e que se sabe apresentar actividade imunos-  
supressora.

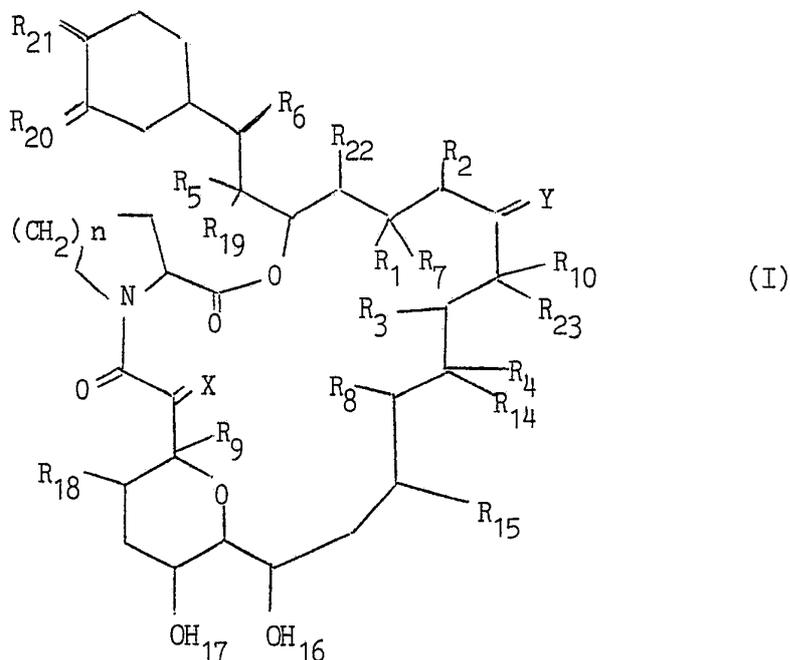
Mais em pormenor a presente invenção,, refere-se a  
uma solução que apresenta uma estabilidade em armazenamento  
a longo prazo, numa solução não aquosa e que pode ser diluí-  
da com agentes, tais como solução salina fisiológica, solução  
de glucose para injeção, água, sumos de frutos e similares  
sem que haja precipitação do composto de fórmula geral (I).

De acordo com o anteriormente exposto, a presente  
invenção refere-se à solução farmacêutica anterior que pode  
ser utilizada de diversas formas no campo médico, tal como  
sob a forma de injeção intravenosa, para administração oral  
de medicamentos sob a forma líquida ou similares.

TÉCNICA ANTERIOR

Os compostos que se utilizam na presente invenção

têm a fórmula geral



na qual cada par vicinal de substituintes [ $R_1$  e  $R_2$ ], [ $R_3$  e  $R_4$ ], [ $R_5$  e  $R_6$ ] representa, independentemente:

- a) dois átomos vizinhos de hidrogénio, ou
- b) formam uma segunda ligação entre os átomos de carbono vizinhos aos quais se encontram ligados:

para além do seu significado anterior o símbolo  $R_2$  pode representar um grupo alquilo;

$R_7$  representa um átomo de hidrogénio, um grupo hidroxilo, um grupo hidroxilo protegido ou um grupo O-alquilo ou em conjugação com  $R_1$  pode representar =O; os símbolos  $R_5$  e  $R_9$  representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogénio ou um grupo hidroxilo;  $R_{10}$  representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo, um grupo alquilo substituído por um ou mais grupos

hidroxilo, um grupo alcenilo, um grupo alcenilo substituído por um ou mais grupos hidroxilo ou um grupo alquilo substituído por =O;

o símbolo X representa um átomo de oxigénio, um grupo (H, OH), um grupo (H,H) ou  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ;

o símbolo Y representa um átomo de oxigénio, um grupo (H;OH), um grupo (H,H) ou um grupo de fórmula geral  $\text{N}-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$  ou  $\text{N}-\text{OR}_{13}$ ;  $\text{R}_{11}$  e  $\text{R}_{12}$  representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo, arilo ou tosilo;

os símbolos  $\text{R}_{13}$ ,  $\text{R}_{14}$ ,  $\text{R}_{15}$ ,  $\text{R}_{16}$ ,  $\text{R}_{17}$ ,  $\text{R}_{18}$ ,  $\text{R}_{19}$ ,  $\text{R}_{22}$  e  $\text{R}_{23}$  representam, cada um, independentemente um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo;

$\text{R}_{20}$  e  $\text{R}_{21}$  representam, cada um, independentemente, um átomo de oxigénio ou podem representar, independentemente,  $(\text{R}_{20}\text{a}, \text{H})$  e  $(\text{R}_{21}\text{a}, \text{H})$ , respectivamente:

$\text{R}_{20}\text{a}$  e  $\text{R}_{21}\text{a}$  representam, cada um, independentemente um grupo hidroxilo, O-alquilo ou um grupo  $\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$  ou  $\text{R}_{21}\text{a}$  representa um grupo hidroxilo protegido;

além disso,  $\text{R}_{20}\text{a}$  e  $\text{R}_{21}\text{a}$  podem representar conjuntamente átomos de oxigénio num anel epóxido;

o símbolo n representa 1, 2 ou 3;

para além dos significados anteriormente referidos, os símbolos Y,  $\text{R}_{10}$  e  $\text{R}_{20}$ , conjuntamente com os átomos de carbono aos quais estão ligados, podem representar um anel heterocíclico pentagonal ou hexagonal contendo N-, S- ou O-, que pode ser saturado ou insaturado e

que pode ser substituído por um ou mais grupos seleccionados entre os grupos alquilo, hidroxil, alquilo substituído por um ou mais grupos hidroxilo, O-alquilo, benzilo e  $-\text{CH}_2\text{Se}(\text{C}_6\text{H}_5)$ .

Os compostos de fórmula geral (I) e os seus sais farmacologicamente aceitáveis possuem uma actividade immunosupressora notável, assim como uma actividade antimicrobiana e outras actividades farmacológicas e são conhecidos como valiosos agentes no tratamento e prevenção da resistência a uma transplantação de um órgão ou de tecido, doenças de rejeição do enxerto pelo hospedeiro, diversas doenças de auto-imunidade e doenças infecciosas (pedido de patente de invenção japonesa Kokai nº 61-148181/1986 e publicação da patente de invenção europeia nº 0323042).

Os compostos de fórmula geral (I) e os seus sais farmacologicamente aceitáveis são preparados de modo idêntico ao descrito nos dois pedidos de patentes anteriormente mencionados. Referem-se, em especial, os macrólidos que são produzidos por fermentação de Streptomyces tsukubaensis Nº 9993 (FERM BP-927) ou de Streptomyces hygrosopicus subsp. yakushimaensis Nº 7238 (FERM BP-928), e que se numeraram como FR-900506, FR-900520, FR-900523 e FR-900525.

Podem preparar-se diversos tipos de medicamentos sob a forma de pós, suspensões e soluções farmacêuticas, que contêm os compostos de fórmula geral (I) e os seus sais farmacologicamente aceitáveis (daqui em diante utilizar-se-á a designação " compostos de fórmula geral (I) " para indicá-los

de um modo representativo). No entanto é difícil preparar soluções farmacêuticamente estáveis dos compostos de fórmula geral (I), o que origina uma certa dificuldade na aplicação dos compostos de fórmula geral (I) para utilização clínica, quando se pretende preparar soluções farmacêuticas, como, por exemplo, soluções para injeção, líquidos para administração oral, soluções para dispersão local, colírios para os olhos e similares.

#### OBJECTIVO DA PRESENTE INVENÇÃO

Constitui o objectivo da presente invenção preparar soluções farmacêuticas contendo os compostos de fórmula geral (I).

Mais pormenorizadamente, constitui o objectivo da presente invenção preparar as soluções farmacêuticas referidas antes que se apresentam sob a forma de solução aquosa límpida, especialmente desejada para injeção intravenosa.

#### SUMÁRIO DA PRESENTE INVENÇÃO

As soluções farmacêuticas da presente invenção contêm um composto de fórmula geral (I), anteriormente referidos, como ingrediente activo, e um agente tensioactivo aceitável sob o ponto de vista farmacêutico e um dissolvente não aquoso.

#### DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DA PRESENTE INVENÇÃO

Quer em relação à descrição anterior da presente invenção quer na que se faz a seguir, apresentam-se em pormenor

os exemplos adequados e as ilustrações das diversas definições que se encontram englobadas no âmbito da presente invenção, tal como se segue:

O termo "inferior", tal como se utiliza na presente invenção, significa, salvo indicação em contrário, qualquer número de átomos de carbono compreendido entre 1 e 6, inclusive.

O termo "alquilo" adequado, refere-se a um resíduo de hidrocarboneto alifático saturado, de cadeia linear ou ramificada, e pode englobar grupos alquilo inferior, tais como os grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, neopentilo, hexilo e similares.

O termo "alcenilo" adequado significa um resíduo de hidrocarboneto alifático insaturado, de cadeia linear ou ramificada, que possui uma ligação dupla e pode englobar um grupo alcenilo inferior, tal como um grupo vinilo, propenilo, butenilo, metilpropenilo, pentenilo, hexenilo e similares.

O grupo "arilo" adequado podem incluir os grupos fenilo, toliilo, xililo, cumenilo, mesitilo, naftilo e similares.

Os exemplos adequados de grupos protectores no "grupo hidroxilo protegido" podem incluir: grupos 1-(alquil(inferior)-tio)-alquilo inferior, tais como os grupos alquil(inferior)-tiometilo (como, por exemplo, metiltiometilo, etiltiometilo, propiltiometilo, isopropiltiometilo, butiltiometilo,

isobutiltiometilo, hexiltiometilo, etc.), de um modo mais desejável os grupos alquil( $C_1-C_4$ )-tiometilo e ainda de um modo mais desejável o grupo metiltiometilo;

grupos sililo trissubstituídos, tais como grupos trialquil(inferior)-sílilo (como, por exemplo, grupos trimetilsililo, trietilsililo, tributilsililo, tert-butil-dimetilsililo, tri-tert-butilsililo, etc.);

grupos alquil(inferior)-diarilsililo (como, por exemplo, metildifenilsililo, etildifenilsililo, propildifenilsililo, tert-butildifenilsililo, etc.) e de um modo mais desejável grupos trialquil( $C_1-C_4$ )sililo e grupos alquil( $C_1-C_4$ )-difenilsililo e ainda de um modo mais desejável grupos tert-butildimetilsililo e tert-butildifenilsililo; e grupos acilo, tais como acilo alifático, acilo aromático e grupos acilo alifático substituídos por grupos aromáticos, que são derivados dos ácidos carbônicos, dos ácidos sulfônicos ou dos ácidos carbâmicos.

O grupo acilo alifático pode incluir grupos alcanóilo inferior que podem eventualmente possuir um ou mais substituintes adequados, tais como grupos carboxi (como, por exemplo, formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivalóilo, hexanoóilo, carboxiacetilo, carboxipropionilo, carboxibutirilo, carboxi-hexanoóilo, etc.), grupos cicloalcoxi (inferior)-alcanóilo inferior, que podem eventualmente possuir um ou mais substituintes adequados, tais como grupos alquilo inferior (por exemplo grupos ciclopropiloxiacetilo, ciclobutiloxipropionilo, ciclo-heptiloxibutirilo, mentil-

oxiacetilo, mentiloxipropionilo, mentiloxibutirilo, mentiloxipentanoílo, mentiloxi-hexanoílo, etc.), canforsulfonilo, grupos alquil(inferior)-carbamoílo tendo um ou mais substituintes adequados, tais como grupos carboxi ou carboxi protegido, como, por exemplo, grupos carboxialquil(inferior)-carbamoílo (como por exemplo, grupos carboximetilcarbamoílo, carboxietilcarbamoílo, carboxipropilcarbamoílo, carboxibutilcarbamoílo, carboxipentilcarbamoílo, carboxi-hexilcarbamoílo, etc.), grupos carboxialquil(inferior)-carbamoílo protegido, tais como grupos trialquil(inferior)-silil-alcoxi(inferior)-carbonil-alquil(inferior)-carbamoílo (como, por exemplo, grupos trimetilsililmetoxicarboniletilcarbamoílo, trimetilsililetoxicarbonilpropilcarbamoílo, trietilsililetoxicarbonilpropilcarbamoílo, tert-butildimetilsililetoxicarbonilpropilcarbamoílo, trimetilsililpropoxicarbonilbutilcarbamoílo, etc.), etc.

O grupo acilo aromático pode englobar grupos aroílo que podem eventualmente ter um ou mais substituintes adequados, tais como o grupo nitro (como, por exemplo, benzoílo, toluoílo, xiloílo, naftoílo, nitrobenzoílo, dinitrobenzoílo, nitronaftoílo, etc.), grupos areno-sulfonilo que podem eventualmente possuir um ou mais substituintes adequados, tais como o átomo de halogéneo (como, por exemplo, benzeno-sulfonilo, tolueno-sulfonilo, xileno-sulfonilo, naftaleno-sulfonilo, fluorobenzeno-sulfonilo, clorobenzeno-sulfonilo, bromobenzeno-sulfonilo, iodobenzeno-sulfonilo, etc.), etc.

O grupo acilo alifático substituído pelo grupo aromático pode englobar grupos aralcanoílo inferior que podem, eventualmente, possuir um ou mais substituintes adequados, tais como grupos alcoxi inferior e tri-halogenoalquilo infe-

rior (como, por exemplo, grupos fenilacetilo, fenilpropionilo, fenilbutirilo, 2-trifluorometil-2-metoxi-2-fenilacetilo, 2-etil-2-trifluorometil-2-fenilacetilo, 2-trifluorometil-2-propoxi-2-fenilacetilo, etc.), etc.

Entre os grupos acilo anteriormente referidos, os grupos acilo a que se dá maior preferência, são os grupos alcanóilo  $C_1-C_4$ , que podem ser eventualmente substituídos por um grupo carboxi, por um grupo cicloalquiloxi( $C_5-C_6$ )-alcanóilo  $C_1-C_4$  que possuem dois grupos alquilo  $C_1-C_4$  no radical cicloalquilo, grupos canforsulfonilo, carboxi- $(C_1-C_4)$ -alquilcarbamoílo, grupos trialquilo( $C_1-C_4$ )-sililalcoxi( $C_1-C_4$ )-carboniloalquil( $C_1-C_4$ )-carbamoílo, benzoílo que podem possuir um ou dois grupos nitro, grupos benzeno-sulfonilo substituídos com átomos de halogéneo, grupos fenilalcanóilo  $C_1-C_4$  tendo grupos alcoxi  $C_1-C_4$  e tri-halogenoalquilo  $C_1-C_4$ . Destes grupos, os mais preferidos são os grupos acetilo, carboxipropionilo, mentiloxiacetilo, canforsulfonilo, benzoílo, nitrobenzoílo, dinitrobenzoílo, iodobenzeno-sulfonilo e 2-trifluorometil-2-metoxi-2-fenilacetilo.

Os "aneisheterocíclicos pentagonais ou hexagonais contendo N-, S- ou O-" adequados podem incluir os grupos pirrolilo, tetra-hidrofurilo e similares.

O sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico do composto de fórmula geral (I) é um sal não-tóxico que pode ser o sal correspondente de uma base inorgânica ou orgânica, tal como os sais de metais alcalinos (como, por exemplo, sal de sódio, sal de potássio, etc.), sais de metais

alcalino-terrosos (tal como, por exemplo, sal de cálcio, sal de magnésio, etc.), sais de amónio e sais de amins (como por exemplo, sal de trietilamina, sal de N-benzil-N-metilamina, etc.), etc.

No que se refere aos compostos de fórmula geral (I) da presente invenção, deve ter-se em atenção que podem existir uma ou mais conformações nos estereoisómeros, tais como pares opticamente ou geometricamente isoméricos devido à presença de um ou mais átomos de carbono assimétricos ou de ligações duplas e que estes também se encontram abrangidos pelo âmbito dos compostos de fórmula geral (I) da presente invenção.

Daqui em diante far-se-á a descrição pormenorizada do modo como se completou a presente invenção referindo, especialmente, um ponto importante da presente invenção, isto é, a razão pela qual se seleccionou uma mistura de um agente tensioactivo e de um dissolvente não aquoso.

Pode preparar-se uma composição farmacêutica líquida, contendo um composto de fórmula geral (I), na forma de um líquido estável, conforme se requer para a administração a seres humanos e para a transferência da quantidade eficaz do ingrediente activo para o organismo humano. Além de ser especialmente utilizada sob a forma de injeção por via intravenosa, que constitui o principal objecto da presente invenção, proporcionou-se uma composição farmacêutica líquida, totalmente límpida, que pode conservar a sua limpidez durante um longo período de armazenamento.

Com este objectivo, a requerente estudou em primeiro lugar a solubilidade dos compostos de fórmula geral (I) na água. Como composto de ensaio os inventores seleccionaram o composto, que se segue, numa forma livre, que apresentava uma actividade immunossupressora excelente e que se designará daqui em diante por FK 506.

$R_1, R_2, R_3$  e  $R_{20}$  = átomo de hidrogénio

$R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{17}, R_{18}, R_{19}$  e  $R_{22}$  = grupo metilo

$R_{20} = R_{20}a, H$  ( $R_{20}a$  = grupo metoxi)

$R_{21} = R_{21}a, H$  ( $R_{21}a$  = grupo hidroxil)

$R_3, R_4$  = formam uma segunda ligação entre os átomos de carbono vicinais aos quais se encontram ligados

$R_5, R_6$  = formam uma segunda ligação entre os átomos de carbono vicinais aos quais se encontram ligados

$R_7, R_9$  = grupo hidroxil

$R_{10}$  = grupo alilo

$X, Y$  = átomo de oxigénio

$n$  = 2

A solubilidade de FK 506 na água é no máximo 3 µg/ml à temperatura ambiente. De acordo com o anteriormente exposto, decidiu-se adicionar um agente tensioactivo para aumentar a solubilidade de FK 506 na água até ao nível em que a quantidade clinicamente eficaz de FK 506 fosse dissolvida. O Quadro I indica a solubilidade de FK 506 sob diferentes condições, por exemplo, a qualidade e a concentração do agente tensioactivo

e a temperatura. Como agente tensioactivo seleccionou-se, para ensaio, o agente tensioactivo óleo de castor, isto é HCO-10, HCO-40, HCO-60 (marca comercial, preparada, respectivamente, por Nikko Chemicals).

Conjecturou-se, a partir do resultado indicado no Quadro I, que a concentração do agente tensioactivo deveria ser controlada a 1,43%p/v (aproximadamente 150 mg do agente tensioactivo contra 1 mg de FK 506) para dissolver 0,1 mg de FK 506 em 1 ml de água, cálculo que se efectuou com base no facto de que 0,035 mg de FK 506 se dissolverem em 1 ml de uma solução aquosa de HCO-60 a 0,5%p/v a 20°C. Deste modo, é desejável preparar 5 mg/ml de solução aquosa de FK 506 e calcula-se que a concentração do agente tensioactivo vá até 87% p/v, a partir do cálculo efectuado com base no resultado de HCO-60, 20%p/v à temperatura de 20°C. Esta concentração, toleravelmente elevada do agente tensioactivo em solução aquosa não deverá ser realizada na prática clínica.

QUADRO I

Concentração do agente tensioactivo (% p/v)	Espécie de agente tensioactivo e solubilidade de FK506 (mg/ml)				
	HCO-40	HCO-60		Mistura de HCO-60 e HCO-10 (4:1)	
	20°C	20°C	30°C	20°C	30°C
0,1	-	0,005	-	-	-
0,3	-	0,019	-	-	-
0,5	-	0,035	-	-	-
5	0,40	0,28	0,29	0,26	0,27
10	0,78	0,61	0,57	0,56	0,56
20	1,52	1,15	1,14	1,13	1,14

HCO-60 = óleo de rícino 60, polioxietileno-hidrogenado  
 HCO-40 = óleo de rícino 40, polioxietileno-hidrogenado  
 HCO-10 = óleo de rícino 10, polioxietileno-hidrogenado

O Quadro 2 indica a percentagem restante de FK 506, em solução aquosa, quando se dissolve FK 506 em água na presença de uma grande quantidade de agente tensioactivo. A partir deste Quadro, verificou-se que não era possível esperar-se uma estabilidade da prescrição anterior, durante um longo período de armazenamento.

QUADRO 2

Condições de armazenamento	Percentagem restante de FK 506 (%) (prescrição)	
		FK 506
	HCO-60	100 mg
	tampão de ácido fosfórico (pH 6)	1. ml
Inicial	100.0	
Após 3 dias (a 40°C)	52.7	
Após 3 dias ( a 80°C)	42.2	

A partir dos resultados dos ensaios anteriores, reconheceu-se que a utilização do agente tensioactivo não é um meio proveitoso, para conseguir a dissolução do composto de fórmula geral (I) por exemplo FK 506, na água.

O Quadro 3, indica a solubilidade de FK 506 em diversas espécies de dissolventes não aquosos, tais como o PEG (polietilenoglicol) 400, etanol e propilenoglicol. A partir dos dados que se exemplificaram, descobriu-se que FK 506 se dissolve no dissolvente ensaiado, numa concentração superior a 40 mg/ml.

QUADRO 3

Solvente	Solubilidade (à temperatura ambiente)
Etanol	> 300
PEG 400	> 40
Propileno-glicol	> 40

(mg/ml)

Quando é administrado no sistema vascular humano o dissolvente não aquoso encontra-se, habitualmente, diluído num dissolvente aquoso, tal como solução salina fisiológica, uma vez que o dissolvente não aquoso possui uma acção hemolítica. Deste modo, a Requerente diluiu a solução experimental utilizando soluções não aquosas (1 ml) que se descrevem nas prescrições que se seguem e descobriu-se que as soluções não aquosas se tornam imediatamente turvas e que surgem finos cristais de FK 506 precipitados no meio.

(Prescrição 1)

FK 506		10 mg
Etanol	até	1 ml

(Prescrição 2)

FK 506		10 mg
Propilenoglicol	até	1 ml

Com base no resultado anterior, a Requerente estudou a utilização de uma associação do dissolvente não aquoso e do agente tensioactivo.

A solução experimental (1 ml) da prescrição 3 que se segue continha FK 506, agente tensioactivo e um dissolvente não aquoso e foi diluída com uma solução salina fisiológica (100 ml) para se verificar se se mantinha inalterável e aparência límpida da prescrição.

(Prescrição 3)

FK 506		10 mg
HCO-60		100 mg
Etanol	até	1 ml

Prepararam-se, posteriormente, diversas prescrições de soluções límpidas, alterando a concentração de FK 506, a espécie e a concentração do agente tensioactivo e ensaiou-se para se observar o modo como se alterava a limpidez da solução e se havia ou não separação de cristais sob diversas condições de diferentes graus de diluição. Estes resultados encontram-se indicados no Quadro 4.

QUADRO 4

Concentração de FK 506 (mg/ml)	Tempos de diluição com solução salina fisiológica	Período decorrido entre a altura em que a solução se torna turva até à cristalização de FK 506 ( em dias) Tipo de agente tensioactivo/relação entre etanol e o agente tensioactivo.									
		HCO-60			Cremophor® EL			HCO-40			
		35/65	60/40	80/20	35/65	80/20	40/60	80/20	40/60	80/20	
5	2	≥ 7	≥ 7	≥ 7	≥ 7	≥ 7	≥ 7	≥ 1	≥ 7	≥ 7	
	100	≥ 7	≥ 7	≥ 7	≥ 7	≥ 7	≥ 7	≥ 1	≥ 7	≥ 7	
10	2	≥ 7	≥ 7	≥ 7	≥ 7	≥ 7	≥ 7	≥ 1	≥ 7	≥ 7	
	100	≥ 7	≥ 7	≥ 7	≥ 7	≥ 7	≥ 7	≥ 1	≥ 7	≥ 7	
25	2	≥ 7	≥ 7	≥ 7	≥ 7	≥ 7	≥ 7	≥ 7	≥ 7	≥ 7	
	100	≥ 7	≥ 7	≥ 7	≥ 7	≥ 7	≥ 7	≥ 7	≥ 7	≥ 1	
50	2	≥ 7	≥ 7	≥ 7	≥ 7	≥ 7	≥ 7	≥ 7	≥ 7	≥ 1	

Cremophor® EL: marca comercial preparada por BASF (polioxietileno-óleo de rícino 35)

A partir dos resultados indicados no Quadro 4, concluiu-se que se podia preparar uma solução farmacêutica límpida que não originava precipitação do composto de fórmula geral (I) aquando da sua diluição com solução salina fisiológica, controlando a proporção do composto de fórmula geral (I), do agente tensioactivo e do dissolvente não aquoso, de acordo com a espécie de agente activo de superfície, com a condição de que a concentração do composto de fórmula geral (I) fosse inferior a 50 mg/ml.

Finalmente, ensaiou-se a percentagem restante FK 506, após armazenamento num dissolvente não aquoso FK 506 e o agente tensioactivo. Na solução de ensaio a concentração de FK 506 foi ajustada para 5 mg/ml e para comparação preparou-se uma solução não aquosa que continha apenas FK 506. Apresentam-se no Quadro 5 os resultados experimentais.

QUADRO 5

Condições de armazenamento	Percentagem restante de FK 506 (%) (prescrição)	
	FK 506	5 mg
	HCO-60	400 mg
	Etanol até	1 ml
Inicial		100,0
80°C	1 dia	95,2
	3 dias	90,4
	5 dias	86,4
	10 dias	78,6
	17 dias	68,0
60°C	5 dias	96,4
	10 dias	95,1
	17 dias	92,4
	1 mês	88,0
40°C	1 mês	96,7
	3 meses	96,6
	18 meses	84,6

A partir dos resultados indicados no Quadro 5, concluiu-se que o HCO-60 é o agente activo de superfície preferencial sob o ponto de vista de estabilidade em armazenamento.

Tal como anteriormente se considerou, os compostos de fórmula geral (I), tal como FK 506, têm uma solubilidade muito pequena na água, situação que não melhora, mesmo na

presença do agente tensioactivo, e a estabilidade em armazenamento, especialmente à temperatura ambiente, é bastante inferior, excepto quando congelada, situação em que pode permanecer estável durante determinado intervalo de tempo.

Descobriu-se entretanto que os compostos de fórmula geral (I) se dissolvem bem num dissolvente não aquoso. Contudo, originam a precipitação dos compostos de fórmula geral (I) ao serem dissolvidos com solução salina fisiológica, para diminuir a acção hemolítica do dissolvente não aquoso. A ocorrência de precipitação torna impossível a sua utilização no campo clínico.

Quando se utiliza o dissolvente não aquoso e o agente tensioactivo em associação, verifica-se que os compostos de fórmula geral (I) se dissolvem bem e que não existe qualquer problema após um longo período de armazenamento e, além disso, não surgem quaisquer precipitados na altura de se diluir com uma solução salina fisiológica.

Na presente invenção a espécie de dissolvente não aquoso não é limitada e qualquer dissolvente aquoso pode ser utilizado desde que possa dissolver a quantidade eficaz do composto de fórmula geral (I) e possa ser aceitável para uso clínico. Pode utilizar-se o dissolvente não aquoso, quer isoladamente, quer como uma mistura de dissolventes. Os exemplos de dissolventes adequados incluem o etanol, o propilenoglicol, a glicerina, o polietilenoglicol (por exemplo, PEG 400, PEG 300, PEG 200, etc.) ou as suas misturas tendo em atenção a solubilidade e viscosidade, etc., sendo o etanol o dissolvente preferencial.

Exemplos representativos de agentes tensioactivos incluem, tendo como objectivo a estabilidade em armazenamento durante um longo período, um agente tensioactivo de óleo de rícino, dando-se maior preferência aos agentes tensioactivos de HCO (óleo pesado de polioxietileno), dos quais os mais preferidos são HCO-60, HCO-50 e similares. Além dos agentes tensioactivos anteriormente exemplificados, podem utilizar-se o derivado éster do ácido gordo de polioxietileno-sorbitano (por exemplo, polisorbato 80, etc.) o derivado éster do ácido gordo de glicerina (por exemplo, monocaprilato de glicerina, etc.) e o derivado éster do ácido gordo de polietileno-glicol (por exemplo, monoestearato de polioxietileno 40, etc.) e similares.

Determinou-se a concentração do composto de fórmula geral (I), a partir de uma observação que incluía a espécie e a concentração do dissolvente não aquoso e do agente tensioactivo, as suas proporções na composição, a sua estabilidade após ter sido diluído com uma solução salina fisiológica, etc. e a estabilidade durante o armazenamento. O intervalo adequado para a concentração assim determinada varia habitualmente entre cerca de 0,1 e cerca de 50 mg/ml e, de um modo preferencial entre cerca de 1 e cerca de 20 mg/ml.

Tal como aconteceu, no que se refere à quantidade de agente tensioactivo, verificou-se que era inferior à estimativa. A partir do cálculo experimental, com base nos resultados ilustrados no Quadro 1, podem ser necessários cerca de 150 mg de agente tensioactivo para se obter uma solução aquo-

sa saturada contendo 1 mg do composto de fórmula geral (I), tal como se estabeleceu anteriormente. No entanto, de acordo com a presente invenção, dissolve-se o composto de fórmula geral (I) numa solução mista de dissolvente não aquoso/ /agente tensioactivo/água para se formar um estado de sobresaturação estável e, deste modo, a quantidade necessária de agente tensioactivo torna-se inferior à previamente calculada. Esta acção específica, isto é a baixa velocidade de precipitação dos cristais, a partir da solução sobressaturada baseia-se nas propriedades características do composto de fórmula geral (I). A relação entre o agente tensioactivo e o composto de fórmula geral (I) encontra-se preferencialmente compreendida entre cerca de 1 e cerca de 100 mg/ml e, de um modo a que dá maior preferência, entre cerca de 30 e cerca de 60 mg/1 mg, para se evitar a ocorrência da precipitação na altura de se efectuar a diluição para utilização clínica.

Além disto, a solução farmacêutica da presente invenção pode conter, se necessário, outro agente, tal como um agente estabilizante, anodina e similares.

A solução farmacêutica da presente invenção é estável durante um longo período de armazenamento, não ocorrendo precipitação de cristais no momento da diluição. Deste modo, esta solução pode ser aplicada em diversas espécies de formas medicamentosas, tais como para injeção intravenosa, colírios, gotas para o nariz, injeções intra-entéricas, alinhamentos percutâneos, agentes de dispersão local, agentes de administração oral (como, por exemplo, xaropes, etc.) e similares.

EXEMPLO

As prescrições que se seguem têm apenas a finalidade de melhor explicar a presente invenção.

Prescrição 1

FK 506		10 mg
HCO-60		400 mg
Etanol	até	1 ml

Preparou-se a solução constituída pelos ingredientes anteriormente referidos, dissolvendo FK 506 e HCO-60 em etanol, de acordo com um método convencional.

Também se prepararam as seguintes soluções de modo semelhante ao referido na Prescrição 1.

Prescrição 2

FK 506		5 mg
HCO-40		200 mg
PEG 400	até	1 ml

Prescrição 3

FK 506		2 mg
Polisorbato 80		50 mg
Propileno-glicol	até	1 ml

Prescrição 4

FK 506		2 mg
Polisorbato 80		10 mg
Glicerina		0,5 ml
Etanol	até	1 ml

Prescrição 5

FK 506	2 mg
HCO-60	20 mg
Propilenoglicol	até 1 ml

Prescrição 6

FK 506	1 mg
Monoestearato de polioxietileno (40)	20 mg
Propilenoglicol	até 1 ml

Prescrição 7

FK 506	10 mg
HCO-60	400 mg
Etanol	até 1 ml

Prescrição 8

FK 506	5 mg
HCO-60	400 mg
Etanol	até 1 ml

Prescrição 9

FK 506	25 mg
HCO-60	400 mg
Etanol	até 1 ml

Prescrição 10

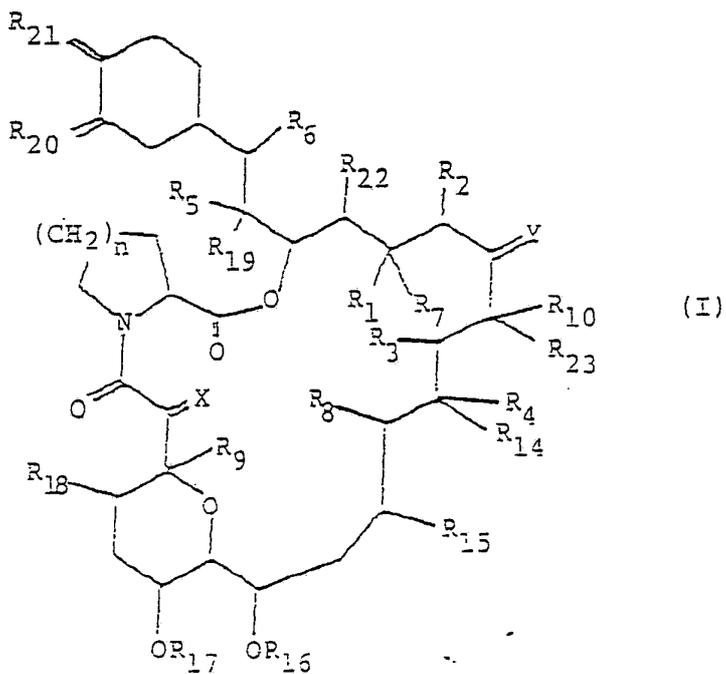
FK 506	2 mg
HCO-60	10 mg
Glicerina	0,5 ml
Etanol	até 1 ml

EFEITO DA PRESENTE INVENÇÃO

A solução farmacêutica não aquosa assim obtida contendo o composto de fórmula geral (I) é estável durante um longo período de armazenamento não ocorrendo qualquer precipitação no momento da diluição com solução salina fisiológica, solução de glucose para injeção, água, sumos de frutos, leite ou similares, para utilização clínica. De acordo com o anteriormente exposto, a solução farmacêutica da presente invenção, é aplicável a diversas espécies de formas medicamentosas, tais como injeções intravenosas, agentes para administração oral e similares, que podem contribuir com o composto de fórmula geral (I) no campo clínico em que a sua actividade imunossupressora é intensamente desejada. De um modo particular, a forma medicamentosa preferencial das soluções farmacêuticas não aquosas da presente invenção, é uma forma para injeção intravenosa por diluição com solução salina fisiológica.

REIVINDICAÇÕES

1.- Processo para a preparação de composições farmacêuticas sob a forma de solução, caracterizado pelo facto de se disolver um composto de fórmula geral



na qual

cada par vizinho de símbolos  $[R_1$  e  $R_2]$ ,  $[R_3$  e  $R_4]$ ,  
 $[R_5$  e  $R_6]$ , independentemente,

a) representa dois átomos de hidrogênio vizinhos; ou

b) forma uma segunda ligação entre os átomos de carbono vizinhos aos quais estão ligados;

e, além do seu significado anterior,  $R_2$  pode representar um grupo alquilo;

$R_7$  representa um átomo de hidrogênio, um grupo hidroxilo, hidroxil protegido ou O-alquilo ou, juntamente com  $R_1$ , pode representar um grupo =O;

$R_8$  e  $R_9$ , independentemente, representam, cada um, um átomo de hidrogênio ou um grupo hidroxilo;

$R_{10}$  representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquilo, alquilo substituído por um ou mais grupos hidroxilo, alcenilo, alcenilo substituído por um ou mais grupos hidroxilo, ou alquilo substituído por um grupo =O;

X representa um átomo de oxigênio ou (H,OH), (H,H) ou  $-CH_2O-$ ;

Y representa um átomo de oxigênio ou (H,OH), (H,H) ou um grupo de fórmula geral  $N-NR_{11}R_{12}$  ou  $N-OR_{13}$ ;

$R_{11}$  e  $R_{12}$  representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogênio, um grupo alquilo, arilo ou tosilo;

$R_{13}$ ,  $R_{14}$ ,  $R_{15}$ ,  $R_{16}$ ,  $R_{17}$ ,  $R_{18}$ ,  $R_{19}$ ,  $R_{22}$  e  $R_{23}$  representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo;

$R_{20}$  e  $R_{21}$  representam, cada um, independentemente, um átomo de oxigênio ou podem independentemente representar ( $R_{20a}$ , H) e ( $R_{21a}$ , H), respectivamente;

$R_{20a}$  e  $R_{21a}$  representam, cada um, independentemente, um grupo hidroxilo, O-alquilo ou  $OCH_2OCH_2CH_2OCH_3$  ou  $R_{21a}$  representa um grupo hidroxil protegido;

além disso,  $R_{20a}$  e  $R_{21a}$  podem representar, em conjunto, um átomo de oxigênio num anel epóxido;

n representa 1, 2 ou 3;

além dos significados definidos antes, Y,  $R_{10}$  e  $R_{23}$  em conjunto com os átomos de carbono aos quais estão ligados, podem representar um anel penta ou hexagonal heterocíclico contendo átomos de azoto, enxofre ou oxigênio, que pode ser saturado ou insaturado e que pode ser substituído por um ou mais grupos seleccionados entre radicais alquilo, hidroxil, alquilo substituído por um ou mais grupos hidroxil, O-alquilo, benzilo e  $-CH_2Se(C_6H_5)$ ;

ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico e um agente tensioactivo farmacêuticamente aceitável num dissolvente não aquoso farmacêuticamente aceitável.

2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de o composto de fórmula geral I ou o seu sal farmacêuticamente aceitável e o agente tensioactivo farmacêuticamente aceitável estarem numa relação compreendida entre 1:1 e 1:100 em peso.

3.- Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo facto de o agente tensioactivo farmacêuticamente aceitável ser um agente tensioactivo de óleo de rícino.

4.- Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo facto de o dissolvente não aquoso farmacêuticamente aceitável ser o etanol.

5.- Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo facto de o composto de fórmula geral (I) ser 17-alil-1,14-di-hidroxi-12-[2-(4-hidroxi-3-metoxi-ciclohexil)-1-metilvinil]-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo[22.3.1.0<sup>4.9</sup>]-octacos-18-eno-2,3,10,16-tetraona.

Lisboa, 28 de Fevereiro de 1991

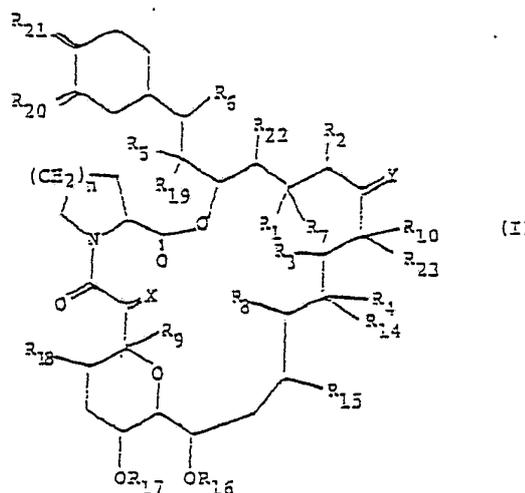
O Agente Oficial da Propriedade Industrial



R E S U M O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO UM MACRÓLIDO"

A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de composições farmacêuticas sob a forma de solução farmacêutica, que consiste em dissolver um composto de fórmula geral



ou um seu sal farmacêuticamente aceitável e um agente tensioactivo farmacêuticamente aceitável num dissolvente não aquoso farmacêuticamente aceitável.

Lisboa, 28 de Fevereiro de 1991

O Agente Oficial da Propriedade Industrial