

(11) Número de Publicação: **PT 110699 B**

(51) Classificação Internacional:

A61K 31/65 (2006.01) **A61P 29/00** (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01) **C07C 231/22** (2006.01)

C07C 231/24 (2006.01) **C07C 237/26** (2006.01)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2015.02.13**

(30) Prioridade(s):

(43) Data de publicação do pedido: **2018.08.02**

(45) Data e BPI da concessão: **2021.06.25**
126/2021

(73) Titular(es):

HOVIONE FARMACIENCIA SA
SETE CASAS 2674-506 LOURES

PT

(72) Inventor(es):

(74) Mandatário:

(54) Epígrafe: **NOVA FORMA POLIMÓRFICA DE MINOCICLINA BASE E PROCESSOS PARA A SUA PREPARAÇÃO**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO DIZ RESPEITO A NOVAS FORMAS DE MINOCICLINA BASE CRISTALINA. EM PARTICULAR, UMA NOVA FORMA POLIMÓRFICA CRISTALINA É APRESENTADA, DESIGNADA COMO FORMA V DE MINOCICLINA BASE. ESTA É CARACTERIZADA POR RAIOS X (RX), FTIR (ESPECTROSCOPIA DE INFRAVERMELHO POR TRANSFORMADA DE FOURNIER) E TERMOGRAVIMETRIA (TGA). OS PROCESSOS PARA PREPARAR A NOVA FORMA POLIMÓRFICA E A SUA UTILIZAÇÃO EM COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS TAMBÉM SÃO APRESENTADOS. A FORMA V É PREPARADA POR DISSOLUÇÃO E / OU SUSPENSÃO DE MINOCICLINA BASE NUM SOLVENTE ORGÂNICO, SEGUIDA DE CRISTALIZAÇÃO.

Resumo

Nova forma polimórfica de minociclina base e processos para a sua preparação

5

A presente invenção diz respeito a novas formas de minociclina base cristalina. Em particular, uma nova forma polimórfica cristalina é apresentada, designada como Forma 10 V de minociclina base. Esta é caracterizada por raio X (RX), FTIR (espectroscopia de infravermelho por transformada de Fournier) e termogravimetria (TGA). Os processos para preparar a nova forma polimórfica e a sua utilização em composições farmacêuticas também são apresentados. A Forma 15 V é preparada por dissolução e / ou suspensão de minociclina base num solvente orgânico, seguida de cristalização.

Descrição

Nova forma polimórfica de minociclina base e processos para a sua preparação

5

Introdução

A presente invenção apresenta uma nova forma polimórfica de minociclina base cristalina, com perfis de solubilidade
10 melhorados e um logaritmo de P (log P) favorável e também descreve processos de obtenção desta forma polimórficas cristalina de minociclina base.

Estas características tornam a nova forma polimórfica mais
15 adequada para o uso em formulações de produtos farmacêuticos.

Estado da Técnica

A minociclina é um membro do grupo das tetraciclinas,
20 antibióticos de largo espectro, apresentando um espectro mais amplo que os outros membros deste grupo de antibióticos.

A minociclina é largamente utilizada em terapia, principalmente no tratamento da acne e da rosácea, com uma
25 dose diária de 100 mg. A minociclina tem um perfil de actividade biológica único: apresenta tanto propriedades anti-bacterianas como anti-inflamatórias.

A preparação da minociclina é, por exemplo, divulgada nas seguintes patentes: US 3 148 212; US 3 226 436 e US 4 849 136.

5

De um modo geral, a minociclina pode ser utilizada como base por si só ou, por exemplo, na forma de sais de adição de ácidos.

10 Até 2008, a minociclina base era conhecida apenas na forma amorfa. O pedido de patente WO2008102161 descreve pela primeira vez, três formas cristalinas de minociclina base, que são mais estáveis do que o produto amorfo anteriormente conhecido.

15

Descobrimos agora uma nova forma cristalina, que apresentam um perfil de solubilidade melhorado e um log P favorável. Essa nova forma cristalina aumenta a biodisponibilidade e facilita a formulação.

20

Num aspecto da invenção, é apresentada uma nova forma cristalina de minociclina base, forma V. Esta forma cristalina é caracterizada, em particular, por um difractograma de RX que apresenta picos a 5.34; 16.74;

25 21.06; 23.02; 22.26; $\pm 0,2^\circ 2\theta$.

Pode ainda ser caracterizada por um difractograma de RX apresentando picos a 2,9; 5,34; 7,9; 12,94; 15,06; 16,74; 18,22; 19,78; 21,06; 22,26; 23,02; 25,42 \pm 0,2° 2 θ .

5 A forma cristalina V de minociclina base, de acordo com a invenção caracteriza-se adequadamente por meio de um difractograma de RX tendo picos como apresentado na Figura 1.

10 A forma cristalina V de minociclina base, de acordo com a invenção, apresenta um pico endotérmico a 140°C a partir do sinal STDA de uma análise TGA como descrito.

A presente invenção também contempla sais de ácidos obtidos
15 a partir da forma cristalina V de minociclina base de acordo com a presente invenção.

Num outro aspecto, é apresentado um processo para a preparação da forma cristalina V de acordo com a invenção,
20 caracterizado pela suspensão de minociclina base em 2-metil tetrahidrofurano (2- Me THF) aplicação de um perfil de ciclos de aquecimentos / arrefecimentos para a cristalização seguida pelo isolamento dos cristais.

25 De preferência, o perfil de ciclos de aquecimentos / arrefecimentos compreende aquecer a suspensão três vezes até

uma temperatura de cerca de 40 °C (+/- 5 °C) e arrefecimento até cerca de 5 °C (+/- 5 °C). Um perfil de ciclos de aquecimento/arrefecimento adequado é ilustrado na Figura 4.

5

A invenção também apresenta uma composição farmacêutica caracterizada por compreender a forma V de cristalina de minociclina base, ou um seu sal de adição de ácido, de acordo com a invenção, e opcionalmente, um ou mais excipiente
10 farmacêuticamente aceitáveis.

Os excipientes aceitáveis, bem como os tipos de formulação adequados para a minociclina, serão conhecidos dos peritos da matéria.

15

A invenção também apresenta uma composição farmacêutica tal como aqui descrita, para utilização em medicina. De preferência, a composição farmacêutica é utilizada como agente antibacteriano ou como agente anti-inflamatório.

20

Descrição detalhada

A presente invenção descreve uma nova forma cristalina de
25 minociclina base. Os inventores descobriram agora que, surpreendentemente, a minociclina base pode ser fornecida em

novas formas cristalinas estáveis apresentando uma melhor biodisponibilidade e facilidade de formulação.

Para a presente invenção, o difractograma de RX de alta
5 resolução foi obtido num sistema D8 Advance equipado com um detector LynxEye de alta resolução. A radiação usada foi $\text{CuK}\alpha_1$ ($\lambda=1.54056 \text{ \AA}$) monocromada de cristal de germânio. Os padrões foram obtidos no intervalo 4 a $50^\circ 2\theta$. Todos os padrões foram usados a 295K.

10

Os dados foram obtidos à temperatura ambiente usando radiação monocromática $\text{CuK}\alpha$, na região entre 1.5° e 41.5° . O padrão da difracção foi obtido em dois intervalos ($1.5^\circ \leq 2\theta \leq 21.5^\circ$ para o 1º quadro e $19.5^\circ \leq 2\theta \leq 41.5^\circ$ para o 2º quadro), com uma
15 exposição de 90 segundos para cada quadro.

Na presente invenção, a perda de massa devida ao solvente ou água dos cristais foi determinada por TGA/SDTA. Monitorizando o peso da amostra, durante o aquecimento num
20 equipamento TGA/SDTA851 (Mettler-Toledo GmbH, Suíça) obteve-se numa curva do peso vs. temperatura. O TGA/SDTA851 foi calibrado para a temperatura com índio e alumínio. As amostras foram pesadas em recipientes de alumínio e fechadas. N_2 seco foi usado para purgas.

25

Na presente invenção os espectros FTIR : $4000 - 18000\text{cm}^{-1}$.

Num aspecto da invenção, é apresentada a forma V de minociclina base cristalina. Esta é uma nova forma cristalina de minociclina base com uma melhor biodisponibilidade e facilidade de formulação.

5

A forma cristalina V da minociclina base tem um difractograma de raios X característico apresentado na Figura 1, um espectro de FTIR apresentado na Figura 2 e TGA / SDTA como apresentado na Fig. 5.

10

A forma cristalina V é ainda caracterizada por um difractograma de raios-X tendo picos a 2,9; 5,34; 7,9, 12,94; 15,06; 16,74; 18,22; 19,78; 21,06; 22,26; 23,02; 25,42 ± 0.2 °2θ, como representado na Fig.1. É também caracterizada por um espectro de FTIR apresentado na Fig. 2. e o sinal STDA da análise TGA mostra um pico endotérmico a 140°C.

Os resultados de RX são apresentados a seguir.

Tabela 1 picos do RX Forma V

Angulo (2θ)	D-Espaçamento	Intensidade
2,9	30,43	15,6
5,34	16,53	64,63
7,9	11,18	21,42
12,94	6,83	60,3
15,06	5,88	23,17
16,74	5,29	44,26
18,22	4,86	12,36
19,78	4,48	33,21
21,06	4,21	14,73
22,26	3,99	53
23,02	3,86	15.72
25,42	3,5	9.9

Noutro aspecto, a invenção apresenta, um processo para a
 5 preparação da Forma polimórfica V da minociclina base
 cristalina que compreende a suspensão da minociclina base em
 2-metil THF (2-metil tetrahidrofurano) seguida por
 cristalização da forma cristalina V.

10 Preferencialmente, o processo compreende a suspensão da
 minociclina base em 2-metil THF seguida da aplicação de um
 perfil de ciclos de aquecimentos / arrefecimentos e pelo
 isolamento dos cristais.

De preferência, o perfil de ciclos de aquecimentos /
arrefecimentos compreende aquecer a suspensão três vezes até
uma temperatura de cerca de 40 °C (+/- 5 °C) e arrefecimento
5 até cerca de 5 °C (+/- 5 °C).

A forma cristalina V é ainda caracterizada por uma isotérmica
de adsorção / dessorção, como apresentado na Figura 3. A
figura 3 mostra a variação do peso em função da humidade
10 relativa.

A minociclina base cristalina na forma V, obtida pelos
processos descritos acima tem um perfil de solubilidade e um
log P mais favoráveis do que as outras formas cristalinas
15 conhecidas.

A solubilidade da nova forma polimórfica V é comparado com
a forma solubilidade conhecida da forma cristalina III
(WO2008102161) e a comparação é mostrada na Tabela 2. Os
20 valores mostram uma melhor solubilidade da nova forma
polimórfica.

As solubilidades foram efectuadas usando soluções tampões
preparadas a pH=1.2, pH=4.5 e pH=6.8 e a uma temperatura de
37°C.

25

Tabela 2 - Solubilidades de minociclina base cristalina

Minociclina base cristalina	pH 1.2 TEMP. 37°C	pH 4.5 TEMP. 37°C	pH 6.8 TEMP. 37°C
Forma V	0,036g/ml	0,023g/ml	0,0143g/ml
Forma III (WO2008102161)	0,033g/ml	0,018g/ml	0,00398g/ml

Os valores de log P (isto é, com base no coeficiente de partição para a minociclina base entre as duas fases líquidas, o valor de log P sendo o logaritmo da razão entre as concentrações de soluto nas fases líquidas), mostra a distribuição de minociclina base entre a fase orgânica e fase aquosa (octanol / água), são apresentadas na tabela 3. A nova forma polimórfica V é comparada com a forma conhecida III (WO2008102161) na tabela 4. Os valores mostram uma melhor solubilidade em água da nova forma polimórfica.

As medidas do log P foram feitas em octanol/água a 25°C e a um pH=7.4, em lote e as concentrações foram calculadas tendo como base leituras de UV a 246nm.

Tabela 3 Log P

	Log P
Minociclina base cristalina forma V	0,09
Minociclina base cristalina forma III	0,12

Na presente invenção, a minociclina pode ser usada como base ou, por exemplo, como um sal de um ácido. Preferencialmente os sais são não tóxicos, e podem ser formados, por exemplo, a partir de um ácido orgânico ou inorgânico, como por exemplo, o ácido sulfônico, o ácido tricloroacético ou o ácido clorídrico. Outros ácidos adequados podem ser usados. Os exemplos seguintes destinam-se a ilustrar a invenção, sem a limitar de qualquer forma.

10

Exemplo 1 - Preparação de Forma V de Minociclina base cristalina

15 Numa atmosfera inerte, minociclina base (5 g) (forma II de WO2008102161) é adicionada em porções a 2 metil THF (50 ml) a uma temperatura entre 20°C e 25°C.

Ciclos de aquecimento / arrefecimento, apresentados na Fig.4 são aplicados á suspensão.

20 O produto é filtrado e seco, sob vácuo, a uma temperatura de cerca de 45°C.

São obtidas 3. 1 g de minociclina base cristalina - Forma V.

25 A nova forma cristalina V mostra um pico endotérmico, a cerca de 140°C a partir do sinal STDA da análise TGA apresentado na Fig.5.

Breve descrição das figuras

Figura 1 - Forma V - raios-X difractograma

Figura 2 - Forma V - Espectro de FTIR.

Figura 3 - Forma V isotérmica de adsorção/desorção

5 Figura 4 - Perfil de temperatura de termociclo

Os segmentos isotérmicos representados na figura correspondem a 31 minutos a 40°C, uma hora a 5°C e as ultimas 72 horas a 25°C

Figura 5 - Forma V - TGA/SDTA

10

Reivindicações

1- Minociclina base cristalina na forma cristalina V
caracterizada por um difractograma de raio X tendo picos a
5 2,9; 5,34; 7,9; 12,94; 15,06; 16,74; 18,22; 19,78; 21,06;
22,26; 23,02; 25,42 \pm 0,2 ° 2 θ .

2- Minociclina base cristalina na forma cristalina V de
acordo com a reivindicação 1 caracterizada por apresentar um
10 pico endotérmico a cerca de 140°C, da análise térmica
diferencial (STDA) de uma análise por termogravimetria
(TGA).

3-Processo para a preparação de minociclina base na forma
15 cristalina V de acordo com qualquer uma das reivindicações
1 e 2, caracterizado pela suspensão minociclina base em 2-
metil tetrahidrofurano (2-Me THF) seguida de ciclos de
aquecimento/arrefecimento para cristalização.

20 4 -Processo para a preparação de minociclina base na forma
cristalina V de acordo com a reivindicação 3 caracterizado
pela execução de 3 ciclos de aquecimento/arrefecimento
compreendendo aquecimento da suspensão a uma temperatura de
cerca 40 °C \pm 5 °C seguido de arrefecimento a uma temperatura
25 de 5 °C \pm 5 °C.

5- Minociclina base cristalina na forma cristalina V de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 2, para a obtenção de um sal ácido da minociclina.

5 6 - Composição farmacêutica caracterizada por compreender minociclina base cristalina na forma cristalina V, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 2, ou um seu sal de um ácido de acordo com a reivindicação 5 e opcionalmente um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

10

7 - Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 6 para uso em medicina.

8- Composições farmacêuticas para uso de acordo com a
15 reivindicação 7 caracterizada por o uso ser como agente antibacteriano ou anti-inflamatório.

Fig. 1

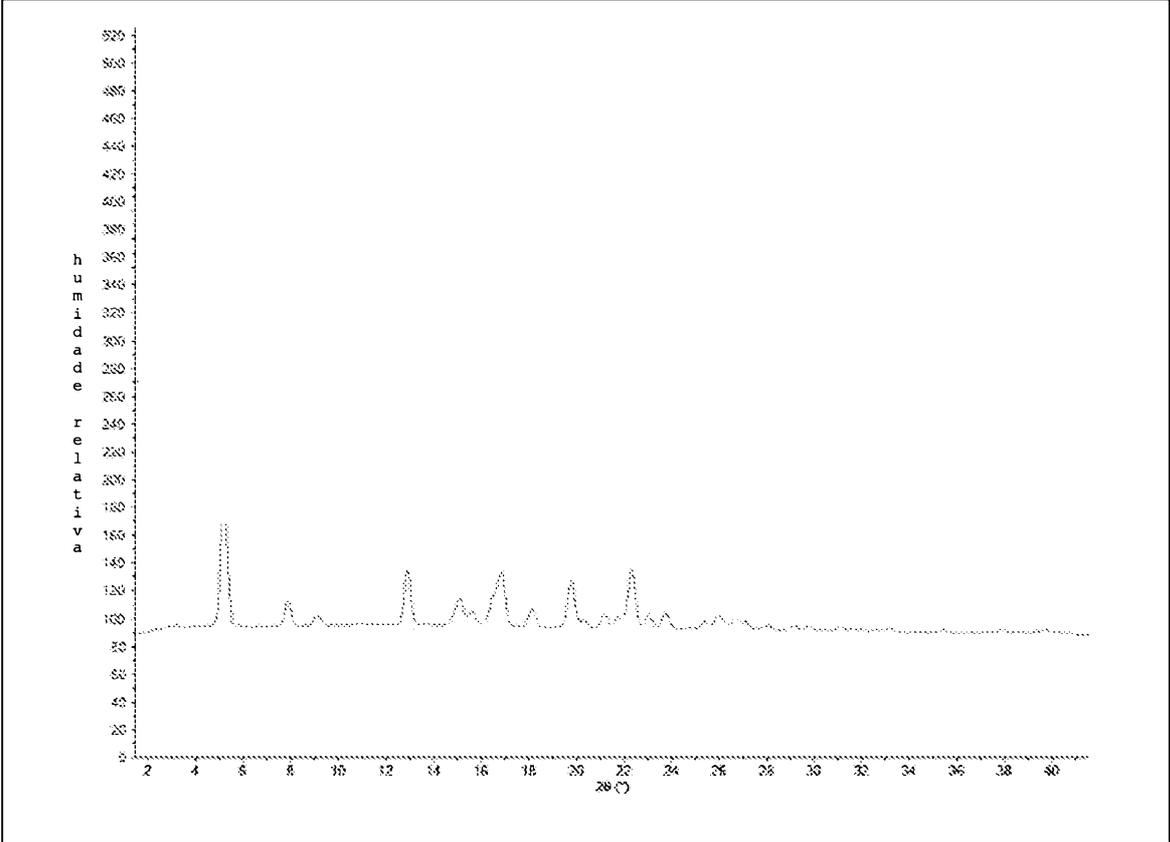


Fig. 2

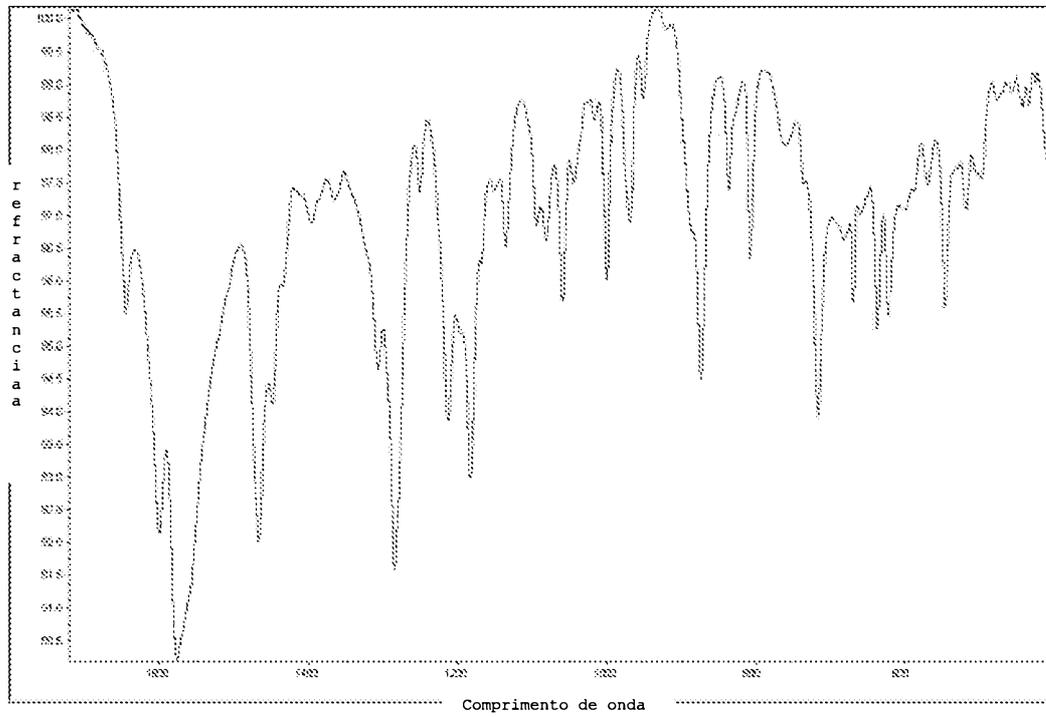


Fig. 3

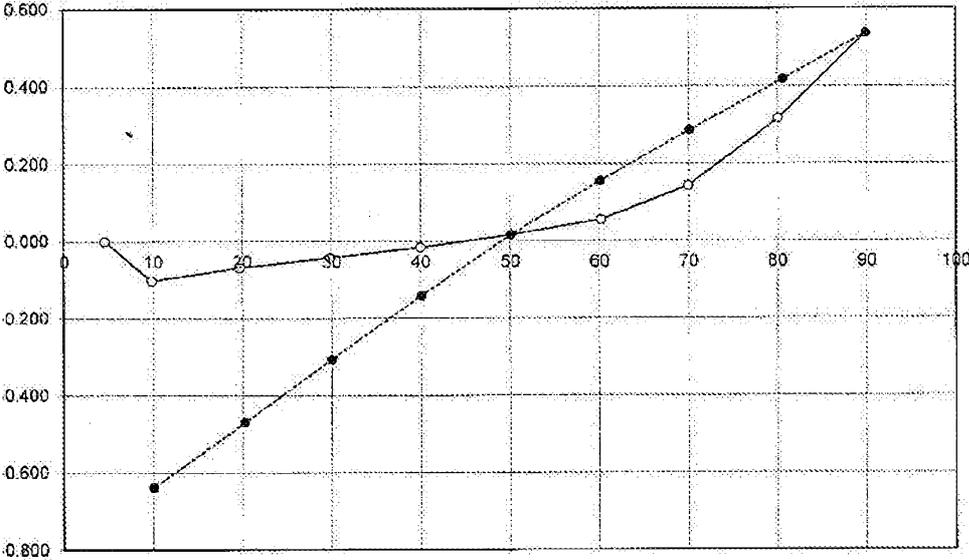


Fig. 4

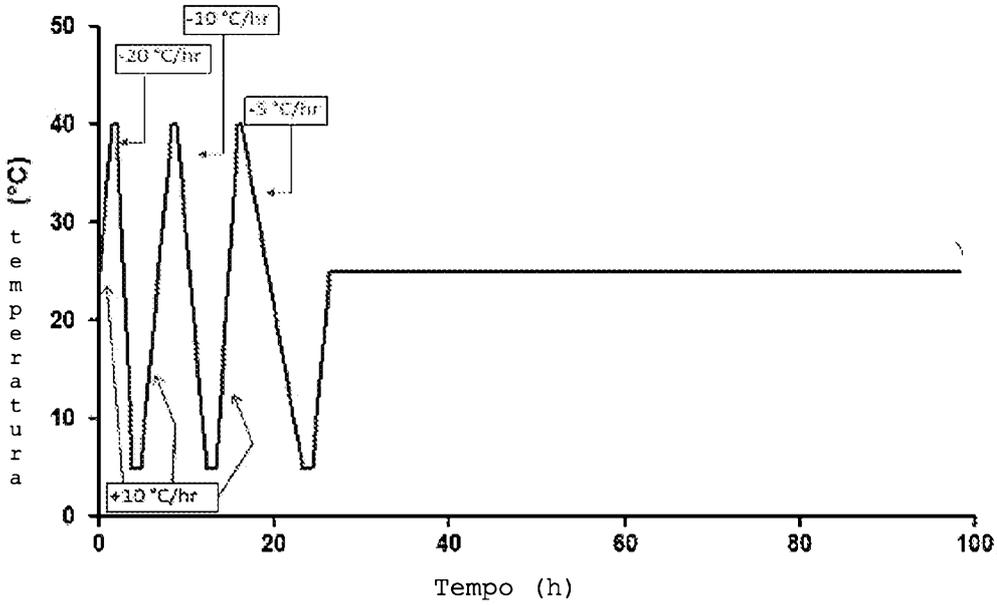


Fig. 5

