

(11) Número de Publicação: **PT 1090915 E**

(51) Classificação Internacional:
C07D 307/60 (2007.10) **A61K 31/34** (2007.10)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 1999.10.08	(73) Titular(es): MERIAL 29, AVENUE TONY GARNIER F-69007 LYON FR
(30) Prioridade(s):	
(43) Data de publicação do pedido: 2001.04.11	(72) Inventor(es): BÉATRICE CALAIS FR EVELYNE CHASSAGNEUX FR JEAN-MICHEL BONARD FR
(45) Data e BPI da concessão: 2009.05.27 148/2009	(74) Mandatário: ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **FORMA POLIMÓRFICA B DE 3-(CICLOPROPILMETOXI)-4-[-4-(METILSULFONIL)FENIL]-5,5-DIMETIL-5H-FURAN-2-ONA**

(57) Resumo:

RESUMO

"FORMA POLIMÓRFICA B DE 3-(CICLOPROPILMETOXI)-4-[-4-(METILSULFONIL)FENIL]-5,5-DIMETIL-5H-FURAN-2-ONA"

Esta invenção refere-se a uma Forma Polimórfica B de 3-(ciclopropilmetoxi)-4-[-4-(metilsulfonil)fenil]-5,5-dimetil-5H-furan-2-ona caracterizada pelo padrão de difracção de raios X do pó representado na figura 2.

DESCRIÇÃO**"FORMA POLIMÓRFICA B DE 3-(CICLOPROPILMETOXI)-4-[-4-(METILSULFONIL)FENIL]-5,5-DIMETIL-5H-FURAN-2-ONA"**

A invenção refere-se a uma nova forma cristalina de 3-(ciclopropilmetoxi)-4-[-4-(metilsulfonil)fenil]-5,5-dimetil-5H-furan-2-ona, aqui designada por "Forma Polimórfica B ou Polimorfo B", com bases farmacologicamente aceitáveis, que são inibidores da ciclooxigenase-2 e úteis como medicamentos anti-inflamatórios não esteróides.

Noutro aspecto, a invenção refere-se a composições farmacêuticas e a métodos de fabricar e usar o Polimorfo B de 3-(ciclopropilmetoxi)-4-[-4-(metilsulfonil)fenil]-5,5-dimetil-5H-furan-2-ona.

A invenção também se refere a um método para preparar a Forma Polimórfica B que compreende agitar a Forma Polimórfica A na presença de metanol.

A invenção também se refere a um método para preparar a Forma Polimórfica B que compreende agitar a Forma Polimórfica A na presença de sementes da Forma Polimórfica B em metanol.

Os medicamentos anti-inflamatórios não esteróides exercem a maioria da sua actividade anti-inflamatória,

analgésica e antipirética e inibem as contracções uterinas induzidas por hormonas e certos tipos de desenvolvimento de cancro através da inibição da sintase da prostaglandina G/H, também conhecida como ciclooxigenase.

São conhecidas duas formas de ciclooxigenase, correspondendo a ciclooxigenase-1 (COX-1) ou enzima constitutiva, tal como originalmente identificada nas vesículas seminais de bovinos, e uma segunda forma induzida de ciclooxigenase, a ciclooxigenase-2 (COX-2), que tenha sido clonada, sequenciada e caracterizada inicialmente a partir de fontes provenientes de frangos, murinos, seres humanos e animais. Esta enzima distingue-se da COX-1 que tenha sido clonada, sequenciada e caracterizada a partir de várias fontes, incluindo ovelhas, ratinhos e seres humanos. A segunda forma de ciclooxigenase, a COX-2, é rápida e prontamente induzida por um número de agentes incluindo agentes mitogénicos, endotoxina, hormonas, citocinas e factores de crescimento. Como as prostaglandinas têm papéis quer fisiológicos quer patológicos, concluiu-se que a enzima constitutiva COX-1 é, em grande parte, responsável pela libertação basal endógena de prostaglandinas e, por isso, é importante para as suas funções fisiológicas tais como a manutenção da integridade gastrintestinal e fluxo sanguíneo renal. Pelo contrário, concluiu-se que a forma induzida COX-2 é principalmente responsável pelos efeitos patológicos das prostaglandinas onde a rápida indução da enzima ocorreria em resposta a agentes como os agentes inflamatórios, as hormonas, os factores de crescimento e as citocinas. Assim, um inibidor selectivo de COX-2 teria

propriedades anti-inflamatórias, antipiréticas e analgésicas similares às de um medicamento anti-inflamatório não esteróide convencional e, além disso, inibiria as contracções uterinas induzidas por hormonas e teria potenciais efeitos anti-cancerígenos e anti-angiogénicos, mas teria uma reduzida capacidade de induzir alguns dos efeitos secundários baseados no mecanismo. Em particular, um composto desse tipo deveria ter um reduzido potencial em termos de toxicidade gastrintestinal, um reduzido potencial em termos de efeitos secundários renais e um reduzido efeito nos tempos de hemorragia e, possivelmente, menor capacidade de induzir ataques de asma em sujeitos asmáticos sensíveis à aspirina.

Além disso, um composto desse tipo também inibiria a contracção do músculo liso induzida por prostanóides ao evitar a síntese de prostanóides contrácteis e, por isso, poderia ser usado no tratamento do parto prematuro, da asma e das perturbações relacionadas com eosinófilos. Também seria útil no tratamento da doença de Alzheimer, na diminuição da perda óssea, particularmente em mulheres na pós-menopausa (isto é, no tratamento da osteoporose) e no tratamento do glaucoma. Também poderia ser útil no tratamento da demência relacionada com a idade, na redução da perda óssea osteoclástica e no tratamento do glaucoma.

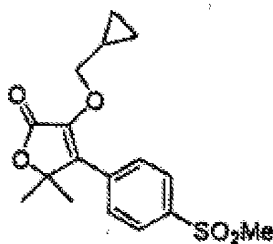
Uma breve descrição da utilidade potencial dos inibidores da ciclooxigenase-2 é fornecida num artigo de John Vane, *Nature*, Vol. 367, pp. 215-216, 1994, e num

artigo na *Drug News and Perspectives*, Vol. 7, pp. 501-512, 1994.

Os compostos que têm um potente efeito inibitório da COX-2 estão divulgados em WO 97/44027, WO 97/28121, WO 98/41516, WO 97/16435 e WO 97/14691.

O pedido WO 97/14691 divulga compostos de metilsulfonilfenil-5H-furan-2-ona que são potentes inibidores da COX-2, nomeadamente a 3-(ciclopropilmetoxi)-4-[-4-(metilsulfonil)fenil]-5,5-dimetil-5H-furan-2-ona que foi isolada numa forma cristalina e que é aqui designada como "Forma Polimórfica A ou Polimorfo A".

A fórmula de 3-(ciclopropilmetoxi)-4-[-4-(metilsulfonil)fenil]-5,5-dimetil-5H-furan-2-ona é a seguinte:



A recristalização do Polimorfo A para efeitos de purificação resultou em problemas de solubilidade em éter metil-tercio-butílico.

As misturas de 3-(ciclopropilmetoxi)-4-[-4-(metil-sulfonil)fenil]-5,5-dimetilfuranona sólida a 6,3% em peso em éter metil-tercio-butílico já não podiam ser solubilizadas. Após diluição e recristalização, o pó obtido

foi analisado por difracção de raios X e exibia um padrão diferente do produto inicial.

A experiência foi reproduzida em vários solventes tais como metanol e dimetilformamida. À nova forma sólida obtida foi dado o nome de Polimorfo B.

Num primeiro modelo de realização, a invenção produz 3-(ciclopropilmetoxi)-4-[-4-(metilsulfonil)fenil]-5,5-dimetil-5H-furan-2-ona na Forma Polimórfica B que é útil como um "agente anti-inflamatório não esteróide" para o tratamento de doenças mediadas pela ciclooxygenase-2.

O Polimorfo B possui melhores características de fluxo do que o Polimorfo A e é termodinamicamente mais estável do que o Polimorfo A. Assim, o Polimorfo B é mais fácil de manusear (retirar do vaso e transferir para o filtro), filtrar e secar do que o Polimorfo A. Também é mais fácil alimentar e micronizar o Polimorfo B. Por isso, os métodos para o seu fabrico são mais facilmente validados do que os do Polimorfo A.

O Polimorfo B pode ser caracterizado pelo padrão de difracção de raios X do seu pó que, seguidamente, está descrito em mais pormenor em relação às figuras em anexo.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

A Figura 1 mostra o padrão da DRXP da forma A

A Figura 2 mostra o padrão da DRXP da forma B

A Figura 3 mostra o padrão habitual da forma A

A Figura 4 mostra o padrão habitual da forma B

A Figura 5 é a curva DSC de um produto da forma A aquecido a 40 °C/m.

A Figura 6 é a curva DSC de um produto da forma A aquecido a 2 °C/m.

A Figura 7 mostra os padrões de difracção de raios X a 30 °C, -10°, 80, 90, 100, 110, 120 e 130 °C com a forma A a 30 °C e a forma B surgindo a 80 °C. A 130 °C não há nenhum sinal porque todo o produto está fundido.

A Figura 8 representa o padrão de difracção de raios X do meio de reacção inicial usado para converter o Polimorfo A em Polimorfo B sem sementeira.

A Figura 9 representa o padrão de difracção de raios X do meio de reacção final usado para converter o Polimorfo A em Polimorfo B.

A Figura 10 representa o padrão de difracção de raios X do meio de reacção inicial usado para converter o Polimorfo A em Polimorfo B com sementeira.

A Figura 11 representa o padrão de difracção de raios X do meio de reacção final usado para converter o Polimorfo A em Polimorfo B com sementeira.

Difracção de raios X do Pó

O padrão de difracção de raios X do pó do Polimorfo A e do Polimorfo B foi obtido depois de se encher completa e uniformemente o recipiente de amostras do SIEMENS D5000 com a amostra utilizando uma espátula. A amostra foi então irradiada com o SIEMENS D5000 sob as condições descritas na Tabela I.

Tabela 1

Parâmetros para a Difracção de Raios X do Pó

Instrumento:	Siemens D5000
Alvo dos Raios X	Cobre (d = 1,54 Å)
Voltagem	40 kV
Corrente	30 mA
Detector	Cintilador
Gama de dois teta	3° - 60°
Tipo de cicatriz	Contínua
Incremento do <i>chopper</i>	0,01°
Ranhura do Feixe	0,5°
Ranhura do arco disperso	
receptor	0,5°
Ranhura do detector receptor	6 mm
Atmosfera	Ar

O padrão da difracção de raios X do pó da forma micronizada dos Polimorfos A e B está representado, respectivamente, nas FIGURAS 1 e 2.

Propriedades de manuseamento

Descobriu-se que a nova Forma Polimórfica B tem propriedades de manuseamento mais vantajosas na micronização ou preparação de composições farmacêuticas.

Depois da cristalização e antes da micronização, o Índice Carr da forma B é inferior a 10 (em %). O Índice de Carr, IC, é definido como:

$$\text{IC} = \frac{\text{P-L}}{\text{P}}$$

onde P é a densidade da massa compactada (g cm^{-3}), L é a densidade da massa solta (g cm^{-3}). O IC também é conhecido como índice de compressibilidade. Um IC de número reduzido corresponde a um elevado grau de fluidez.

O Índice de Carr pode ser calculado a partir da Porosimetria de Intrusão Mercury ou medido por Tap-Tap.

Exemplos do Índice de Carr para produtos não triturados estão indicados na Tabela 2.

Tabela 2

Forma Polimórfica	Processo de Cristalização	Índice de Carr
A	Escala laboratorial	26 a 27
A	Escala piloto	29 a 33
B	Recristalização à escala laboratorial de MTBE	2 a 3
B	Recristalização à escala piloto de MTBE	2 a 4

Estas melhores propriedades de manuseamento devem-se a:

- maiores cristais (antes da micronização),
- uma forma mais regular.

A forma A é constituída por cristais em forma de agulha (figura 3) quando a forma B está no modo de grandes cristais facetados (figura 4).

CDV (Calorimetria Diferencial de Varrimento)

Quando aquecida, a forma A transforma-se em forma B dependendo da velocidade do aquecimento.

Por exemplo, quando a velocidade do aquecimento é de 40°C/m., a curva de CDV mostra (figura 5):

- um pico endotérmico a cerca de 90-100 °C devido à fusão da forma A,
- um pico exotérmico correspondendo à transição A → B,
- um pico endotérmico a cerca de 120 °C devido à fusão da forma B;

Quando a velocidade de aquecimento é de 2 °C/m. (fig. 6), a curva de CDV mostra:

- um pico exotérmico muito pequeno correspondendo à transição A → B,
- um pico endotérmico devido à fusão da forma B.

Portanto, a transição A → B está sob controlo cinético como é habitual no caso de polimorfismo. A transição de A para B também pode ser seguida por Raios X sob aquecimento (fig. 7).

De acordo com a regra de Burger ("On the Polymorphism of Pharmaceuticals and Other Molecular Crystals" - *Theory of Thermodynamic Rules*; A. BURGER - R; RAMBERGER - *Mikrochimica Acta* 1979; II, 259-271), o sistema é monotrópico e a forma B é a forma mais estável.

Num segundo modelo de realização a invenção abrange composições farmacêuticas para inibir a ciclo-oxigenase e para tratar as doenças mediadas pela ciclo-oxigenase tal como aqui são divulgadas, compreendendo um suporte farmacêuticamente aceitável e uma quantidade não tóxica terapeuticamente eficaz de Polimorfo B.

No âmbito deste modelo de realização a invenção abrange composições farmacêuticas para inibir a ciclo-oxigenase-2 e para tratar doenças mediadas pela ciclo-oxigenase-2 tal como aqui é divulgado, compreendendo um suporte farmacêuticamente aceitável e uma quantidade não tóxica terapeuticamente eficaz de Polimorfo B.

Num terceiro modelo de realização, a invenção abrange um método de inibir a ciclooxigenase e de tratar doenças mediadas pela ciclooxigenase, vantajosamente tratadas por um agente activo que, selectivamente, inibe a COX-2, de preferência à COX-1, tal como aqui é divulgado, compreendendo: a administração, a um ser humano ou animal que necessite desse tratamento, de uma quantidade não tóxica terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula I tal como aqui é divulgado.

As composições farmacêuticas da presente invenção compreendem Polimorfo B como um ingrediente activo e também podem conter um suporte farmacêuticamente aceitável e, eventualmente, outros ingredientes terapêuticos.

O Polimorfo B é útil para o alívio da dor, febre e inflamação de uma variedade de condições incluindo sinais associados a infecções bacterianas e virais, entorses e distensões, tendinite, miosite, neuralgia, sinovite, artrite, incluindo a reumatóide e a osteoartrite, espondilite anquilosante, bursite, gastroenterite cólica, colite, cistite, oftalmite, queimaduras e feridas e na sequência de procedimentos cirúrgicos e dentários. Além disso, um composto deste tipo pode inibir as transformações neoplásicas celulares e o crescimento do tumor metastático e, por isso, pode ser usado no tratamento do cancro. O Polimorfo B pode também ser útil no tratamento e/ou prevenção de transtornos proliferativos mediados pela ciclooxigenase tais como os que podem ocorrer na retinopatia diabética e na angiogênese tumoral.

O Polimorfo B inibirá também a contracção do músculo liso induzida por prostanóides ao evitar a síntese dos prostanóides contrácteis e, por isso, poderá ser útil no tratamento do parto prematuro, na asma e nas desordens relacionadas com eosinófilos. Também será útil no tratamento da demência relacionada com a idade, na prevenção da perda óssea (tratamento da osteoporose) e no tratamento do glaucoma.

Em virtude da sua elevada actividade na ciclooxigenase-2 (COX-2) e/ou da sua especificidade para a ciclooxigenase-2 sobre a ciclooxigenase-1 (COX-1), o Polimorfo B provará ser útil como alternativa a medi-

camentos anti-inflamatórios não esteróides convencionais (NSAID'S) particularmente quando esses medicamentos anti-inflamatórios não esteróides possam ser contra-indicados tal como em pacientes com úlcera péptica, gastrite, enterite regional, colite ulcerativa, diverticulite ou com uma história recorrente de lesões gastrintestinais; hemorragia GI, transtornos de coagulação, incluindo anemia, tal como hipoprotrombinemia, hemofilia ou outros problemas hemorrágicos; doença renal; ou naqueles que aguardem cirurgia ou tomem anticoagulantes.

Similarmente, o Polimorfo B será útil como um substituto parcial ou completo para NSAID'S convencionais em preparações onde são actualmente co-administrados com outros agentes ou ingredientes.

Assim, noutros aspectos, a invenção abrange composições farmacêuticas para tratar doenças mediadas pela ciclooxigenase-2, tal como atrás estão definidas, compreendendo: uma quantidade não tóxica terapeuticamente eficaz de Polimorfo B e um ou mais ingredientes tais como outro analgésico incluindo acetaminofeno ou fenacetina; um potenciador incluindo acetaminofeno ou fenacetina; um potenciador incluindo cafeína; um antagonista de H₂, hidróxido de alumínio ou magnésio, simeticona, um descongestionante incluindo fenilefrina, fenilpropano-lamina, pseudoefedrina, oximetazolina, epinefrina, nafazolina, xilometazolina, propil-hexedrina, ou levodesoxiefedrina, um anti-tússico incluindo codeína, hidrocodona, caramifeno, carbetapentano

ou dexametorfano; uma prostaglandina incluindo misoprostol, enprostil, rioprostil, ornoprostol ou rosaprostol; um diurético; um anti-histamínico sedativo ou não sedativo.

Adicionalmente, a invenção abrange um método de tratar doenças mediadas pela ciclooxigenase compreendendo: administrar a um paciente que necessite desse tipo de tratamento uma quantidade não tóxica terapeuticamente eficaz de Polimorfo B, eventualmente co-administrada com um ou mais dos ingredientes referidos no parágrafo imediatamente anterior.

Para o tratamento de qualquer destas doenças mediadas pela ciclooxigenase, o Polimorfo B pode ser administrado oralmente, topicamente, parentericamente, por inalação de nebulização ou por via rectal, em formulações de doses unitárias contendo suportes não tóxicos farmacêuticamente aceitáveis, adjuvantes e veículos. O termo parentérico, tal como aqui é usado, inclui injeções subcutâneas, intravenosas, intramusculares, técnicas de injeção intraesternal ou de infusão. Além do tratamento de animais de sangue quente tais como ratinhos, ratazanas, cavalos, ovelhas, cães, gatos, etc., o composto da invenção é eficaz no tratamento de seres humanos.

Como atrás indicámos, as composições farmacêuticas para tratar doenças mediadas pela ciclooxigenase-2, tal como foram definidas, podem eventualmente incluir um ou mais dos ingredientes atrás referidos.

As composições farmacêuticas contendo o ingrediente activo podem estar numa forma adequada para uso oral, por exemplo, como comprimidos, rebuçados, drageias, soluções aquosas ou oleosas, suspensões aquosas ou oleosas, pós ou grânulos dispersíveis, emulsões, cápsulas duras ou moles, ou xaropes ou elixires. As composições destinadas a uso oral podem ser preparadas de acordo com qualquer método conhecido na técnica para o fabrico de composições farmacêuticas e essas composições podem conter um ou mais agentes seleccionados a partir do grupo consistindo em agentes adoçantes, agentes aromatizantes, agentes corantes e agentes preservantes destinados a produzir preparações farmacologicamente elegantes e de paladar agradável. Os comprimidos contêm o ingrediente activo misturado com excipientes não tóxicos farmacologicamente aceitáveis que sejam adequados para o fabrico de comprimidos.

Estes excipientes podem ser, por exemplo, diluentes inertes, tais como carbonato de cálcio, carbonato de sódio, lactose, fosfato de cálcio ou fosfato de sódio; agentes de granulação e de desintegração, por exemplo, amido de milho, ou ácido algínico; agentes de ligação, por exemplo, amido, gelatina ou acácia; e agentes de lubrificação, por exemplo, estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco. Os comprimidos podem não ser revestidos ou podem ser revestidos por técnicas conhecidas para retardar a desintegração e a absorção no tracto gastrintestinal e, por isso, produzirem uma acção sustentada durante um período

mais longo. Por exemplo, pode ser utilizada uma matéria de retardamento como o monoestearato de glicerilo ou o diestearato de glicerilo. Também podem ser revestidos pela técnica descrita nas Patentes U.S. 4 256 108; 4 166 452; e 4 265 874 para formar comprimidos terapêuticos osmóticos destinados a libertação controlada.

As formulações para uso oral também podem ser apresentadas como cápsulas de gelatina dura onde os ingredientes activos são misturados com um diluente sólido inerte, por exemplo, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou caulino, ou como cápsulas de gelatina mole onde os ingredientes activos são misturados com água ou solventes miscíveis tais como propileno-glicol, PEGs e etanol, ou um meio de óleo, por exemplo, óleo de amendoim, parafina líquida ou azeite.

As suspensões aquosas contêm o material activo em mistura com excipientes adequados ao fabrico de suspensões aquosas. Esses excipientes são agentes de suspensão, por exemplo, carboximetilcelulose sódica, metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, alginato de sódio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto e goma de acácia; agentes de dispersão ou de humedecimento podem ser um fosfatido natural, por exemplo, lecitina, ou produtos da condensação de um óxido de alquilenos com ácidos gordos, por exemplo, estearato de polioxietileno, ou produtos da condensação do óxido de etileno com álcoois alifáticos de cadeia longa, por exemplo, heptadecaetilenooxicetanol, ou produtos da

condensação do óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos gordos e um hexitol tal como monooleato de polioxitileno sorbitol, ou produtos da condensação do óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos gordos e anidridos de hexitol, por exemplo, monooleato de polietileno sorbitano. As suspensões aquosas também podem conter um ou mais preservativos, por exemplo etilo, ou n-propilo, p-hidroxibenzoato, um ou mais agentes de coloração, um ou mais agentes de aromatização e um ou mais agentes adoçantes, tais como sacarose, sacarina ou aspartame.

As suspensões oleosas podem ser formuladas suspendendo o ingrediente activo num óleo vegetal, por exemplo, óleo de amendoim, azeite, óleo de sésamo ou de coco, ou em óleo mineral como parafina líquida. As suspensões oleosas podem conter um agente espessante, por exemplo, cera de abelha, parafina dura ou álcool cetílico. Podem ser adicionados agentes adoçantes, tais como os que atrás foram referidos, e agentes de aromatização para produzirem uma preparação oral de paladar agradável. Estas composições podem ser preservadas pela adição de um anti-oxidante tal como ácido ascórbico.

Pós dispersíveis e grânulos adequados para a preparação de uma suspensão aquosa pela adição de água produzem o ingrediente activo misturado com um agente de dispersão ou de humedecimento, agente de suspensão e um ou mais preservativos. Agentes de dispersão ou humedecimento

adequados e agentes de suspensão são exemplificados pelos que atrás já foram referidos. Excipientes adicionais, por exemplo, agentes adoçantes, aromatizantes e corantes também podem estar presentes.

As composições farmacêuticas da invenção também podem estar na forma de emulsões óleo-em-água. A fase oleosa pode ser um óleo vegetal, por exemplo, azeite ou óleo de amendoim, ou um óleo mineral, por exemplo, parafina líquida ou misturas destes. Agentes emulsionantes adequados podem ser fosfatidos naturais, por exemplo, soja, lecitina, e ésteres ou ésteres parciais derivados de ácidos gordos e de anidridos de hexitol, por exemplo, monooleato de sorbitano, e produtos da condensação dos referidos ésteres parciais com óxido de etileno, por exemplo, monooleato de polioxietileno sorbitano. As emulsões também podem conter agentes adoçantes e aromatizantes.

Os xaropes e os elixires podem ser formulados com agentes adoçantes, por exemplo glicerol, propilenoglicol, sorbitol ou sacarose. Essas formulações também podem conter um demulcente, um preservativo e agentes aromatizantes e corantes. As composições farmacêuticas também podem estar na forma de uma suspensão aquosa ou oleaginosa injectável estéril. Esta suspensão pode ser formulada de acordo com a técnica conhecida usando agentes de dispersão ou de humedecimento adequados e os agentes de suspensão que atrás foram referidos. A preparação injectável estéril também pode ser uma solução ou suspensão injectável estéril num

diluyente ou solvente não tóxico parentericamente aceitável, por exemplo, como uma solução em 1,3-butano-diol. Entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser utilizados estão a água, a solução de Ringer e a solução isotónica de cloreto de sódio. Também podem ser usados co-solventes tais como etanol, propileno glicol ou polietileno glicóis. Adicionalmente, óleos estéreis, fixos, são convencionalmente empregues como um meio solvente ou de suspensão. Para esse efeito, pode ser usado qualquer óleo fixo brando incluindo mono- ou diglicéridos sintéticos. Além destes, ácidos gordos tais como ácido oleico são úteis na preparação de injectáveis.

O Polimorfo B também pode ser administrado na forma de supositórios para administração rectal do medicamento. Estas composições podem ser preparadas misturando o medicamento com um excipiente adequado não irritável que seja sólido a temperaturas vulgares mas líquido à temperatura rectal e que, portanto, funda no recto para libertar o medicamento. Essas matérias são manteiga de cacau e polietileno glicóis.

Para uso oral ou tópico são usados cremes, unguentos, geles, soluções, pastas, suspensões, etc., contendo o composto de Fórmula I. (Para efeitos desta aplicação, aplicação tópica incluirá soluções para lavar a boca e para gargarejar). As formulações tópicas podem, geralmente, estar incluídas num suporte farmacêutico, co-

solvente, emulsionante, potenciador de penetração, sistema preservativo e emoliente.

Níveis de doseamento da ordem dos cerca de 0,01 mg até cerca de 140 mg/kg de peso corporal por dia são úteis no tratamento das condições atrás indicadas ou, alternativamente, cerca de 0,5 mg até cerca de 7 g por paciente por dia. Por exemplo, a inflamação pode ser eficazmente tratada pela administração de cerca de 0,01 até 50 mg do composto por quilo de peso corporal por dia ou, alternativamente, cerca de 0,5 mg até cerca de 3,5 g por paciente por dia.

A quantidade de ingrediente activo que pode ser combinada com as matérias de suporte para produzirem uma única forma de doseamento variará dependendo do hospedeiro tratado e do particular modo de administração. Por exemplo, uma formulação destinada a administração oral de animais pode conter desde 0,5 mg até 5 g de agente activo incorporado numa quantidade apropriada e conveniente de material de suporte que pode variar desde cerca de 5 até cerca de 95 por cento da composição total. As formas unitárias de doseamento conterão, geralmente, entre cerca de 1 mg e cerca de 500 mg de um ingrediente activo, tipicamente 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg ou 1000 mg.

Entender-se-á, contudo, que o nível de doseamento

específico para qualquer paciente particular dependerá de uma variedade de factores incluindo a idade, peso corporal, estado de saúde em geral, sexo, dieta, tempo de administração, via de administração, velocidade de excreção, combinação de medicamentos e gravidade da doença particular submetida a terapia.

Exemplos para a preparação do Polimorfo B estão a seguir referidos.

A síntese do Polimorfo A de 3-(ciclopropilmetoxi)-4-[-4-(metilsulfonil)fenil]-5,5-dimetil-5H-furan-2-ona está divulgada em WO 97/14691 (Exemplo 148).

EXEMPLO 1

Conversão de Polimorfo A até Polimorfo B por agitação em metanol sem sementeira

A um frasco de 5 ml adicionou-se 1 g de metanol e 1,5 g de Polimorfo A.

A agitação foi mantida a temperatura ambiente durante 50 minutos. Todo o Polimorfo A estava convertido em Polimorfo B passado este tempo. Os resultados sobre a forma polimórfica foram confirmados por difracção de raios X (figura 9).

EXEMPLO 2**Conversão de Polimorfo A até Polimorfo B por agitação de uma mistura de 50/50 dos dois sólidos em metanol**

A um frasco de 5 ml adicionou-se 2,85 g de metanol, 0,95 g de Polimorfo A e 0,95 g de Polimorfo B.

A agitação foi mantida a temperatura ambiente durante 50 minutos. Todo o Polimorfo A estava convertido em Polimorfo B passado este tempo. Os resultados sobre a forma polimórfica foram confirmados por difracção de raios X (figuras 10 e 11).

EXEMPLO 3**Recristalização do Polimorfo A até Polimorfo B a partir de uma solução de 30% em peso em metilciclo-hexano/tetra-hidrofurano (30/70 p/p) semeado com Polimorfo B**

A um frasco de 500 ml adicionou-se 154 g de Polimorfo A, 252 g de tetra-hidrofurano e 108 g de metilciclo-hexano. A mistura foi aquecida a 60°C. O lote estava em solução total a 58°C.

Foi arrefecido até 48°C em 10 m. e foi semeado com Polimorfo B. Observou-se uma cristalização imediata. O lote foi arrefecido a -13°C em 30 m., filtrado e seco a 70°C sob vácuo.

Isolou-se 145,1 g de sólido. Os resultados sobre a forma polimórfica foram confirmados por difracção de raios X como sendo Polimorfo B.

EXEMPLO 4

Recristalização do Polimorfo A até Polimorfo B pelo processo de precipitação em metilciclo-hexano/tetra-hidrofurano (30/70 p/p) semeado com Polimorfo B

A um frasco de 1 l adicionou-se 153 g de Polimorfo A e 179 g de tetra-hidrofurano. A mistura foi aquecida a 50 °C. O lote estava em solução total a 50°C. A solução é adicionada a um frasco de 1 l contendo 179 g de metilciclo-hexano a 0°C semeado com Polimorfo B em suspensão. Observou-se cristalização imediata. Durante a adição, o meio foi mantido a 0°C e envelhecido durante 60 m. depois da adição final. O lote foi então filtrado e seco a 70°C sob vácuo. Obteve-se 144,9 g de sólido seco. Os resultados sobre a forma polimórfica foram confirmados por análise IV como sendo Polimorfo B.

Lisboa, 27 de Julho de 2009

REIVINDICAÇÕES

1. Forma Polimórfica B de 3-(ciclopropilmetoxi)-4-[-4-(metilsulfonyl)fenil]-5,5-dimetil-5H-furan-2-ona caracterizada pelo padrão da difracção dos raios X do pó representado na figura 2.

2. Uma composição farmacêutica compreendendo a Forma Polimórfica B de 3-(ciclopropilmetoxi)-4-[-4-(metilsulfonyl)fenil]-5,5-dimetil-5H-furan-2-ona, de acordo com a reivindicação 1, juntamente com uma base farmacêuticamente aceitável e material de suporte inerte.

3. Uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 2 que se destina a administração oral e que compreende desde 0,5 mg até 5 g de Forma Polimórfica B de 3-(ciclopropilmetoxi)-4-[-4-(metilsulfonyl)fenil]-5,5-dimetil-5H-furan-2-ona e um suporte que compreende desde 5 até 95 por cento da composição total.

4. Uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 2 que está em forma de doseamento unitário e compreende 1 mg até 500 mg da Forma Polimórfica B de 3-(ciclopropilmetoxi)-4-[-4-(metilsulfonyl)fenil]-5,5-dimetil-5H-furan-2-ona.

5. Um processo para preparar a Forma Polimórfica B de 3-(ciclopropilmetoxi)-4-[-4-(metilsulfo-

nil)fenil]-5,5-dimetil-5H-furan-2-ona que compreende agitar a Forma Polimórfica A de 3-(ciclopropilmetoxi)-4-[-4-(metilsulfonyl)fenil]-5,5-dimetil-5H-furan-2-ona de acordo com a reivindicação 1 com ou sem a presença de semente polimórfica B em qualquer solvente que mostre uma solubilidade para a 3-(ciclopropilmetoxi)-4-[-4-(metilsulfonyl)fenil]-5,5-dimetil-5H-furan-2-ona e que não reaja quimicamente com a ou se ligue à 3-(ciclopropilmetoxi)-4-[-4-(metilsulfonyl)fenil]-5,5-dimetil-5H-furan-2-ona.

6. O processo para preparar a Forma Polimórfica B de 3-(ciclopropilmetoxi)-4-[-4-(metilsulfonyl)fenil]-5,5-dimetil-5H-furan-2-ona de acordo com a reivindicação 5, em que o solvente é seleccionado a partir do grupo consistindo em metanol, éter metil-tercio-butílico, dimetilformamida, ou é seleccionado a partir do grupo consistindo em combinações miscíveis de dimetilformamida, éter metil-tercio-butílico e metanol.

7. O processo para prepara a Forma Polimórfica B de 3-(ciclopropilmetoxi)-4-[-4-(metilsulfonyl)fenil]-5,5-dimetil-5H-furan-2-ona de acordo com a reinvidicação 6, em que o solvente é metanol.

8. O processo de qualquer uma das reivindicções 5 a 7, em que a semente de Polimorfo B está presente numa quantidade desde cerca de 0,5 até 1 por cento em peso do Polimorfo A presente.

9. Forma Polimórfica B de acordo com a reivindicação 1 para uso no tratamento de uma doença mediada por COX-2.

10. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 1 na preparação de um medicamento para o tratamento de uma doença mediada por COX-2.

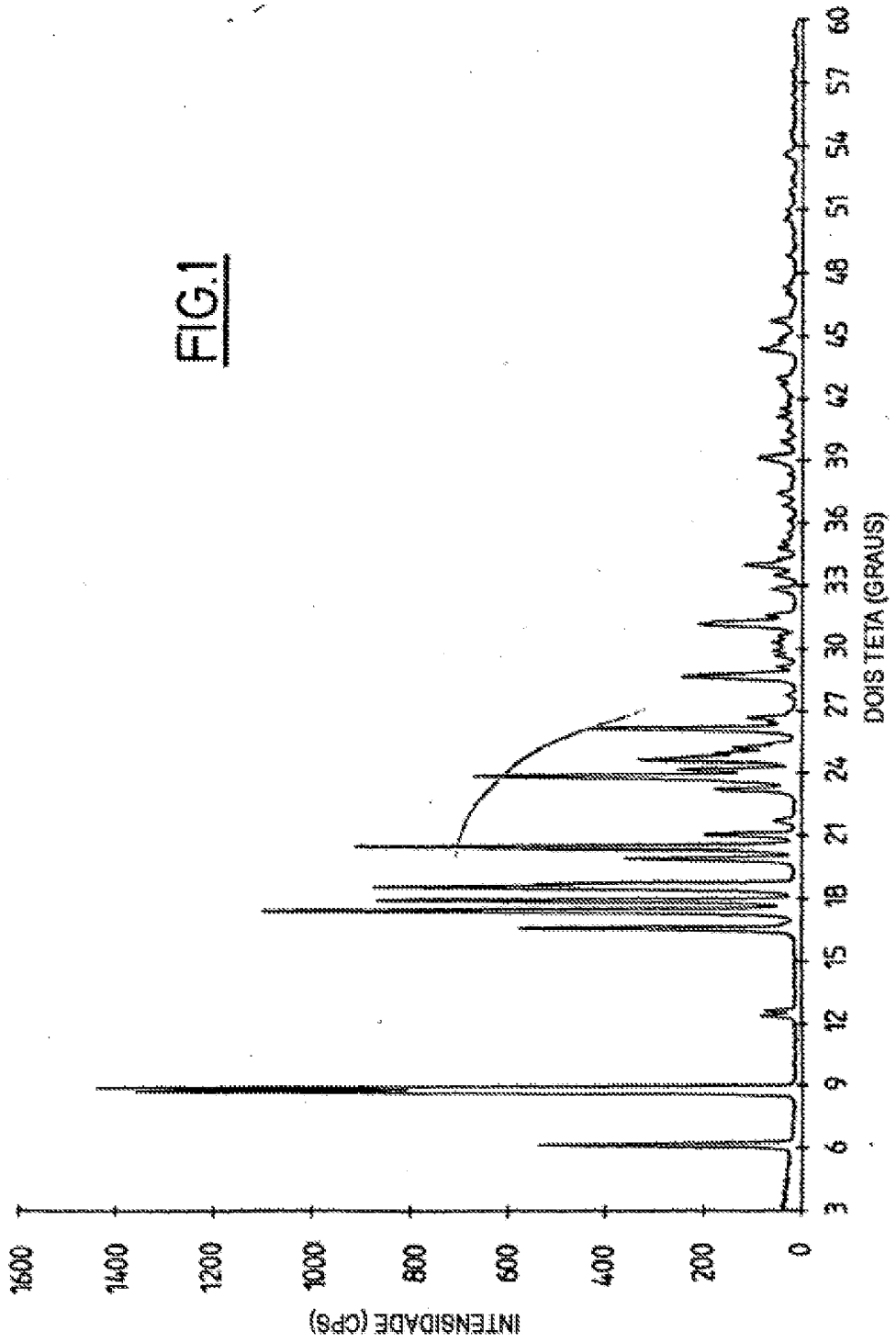
11. Uso de acordo com a reivindicação 10, em que o medicamento é para o tratamento da dor, febre, inflamação, cancro, parto prematuro, asma, transtornos relacionados com eosinófilos, demência relacionada com a idade, osteoporose ou glaucoma.

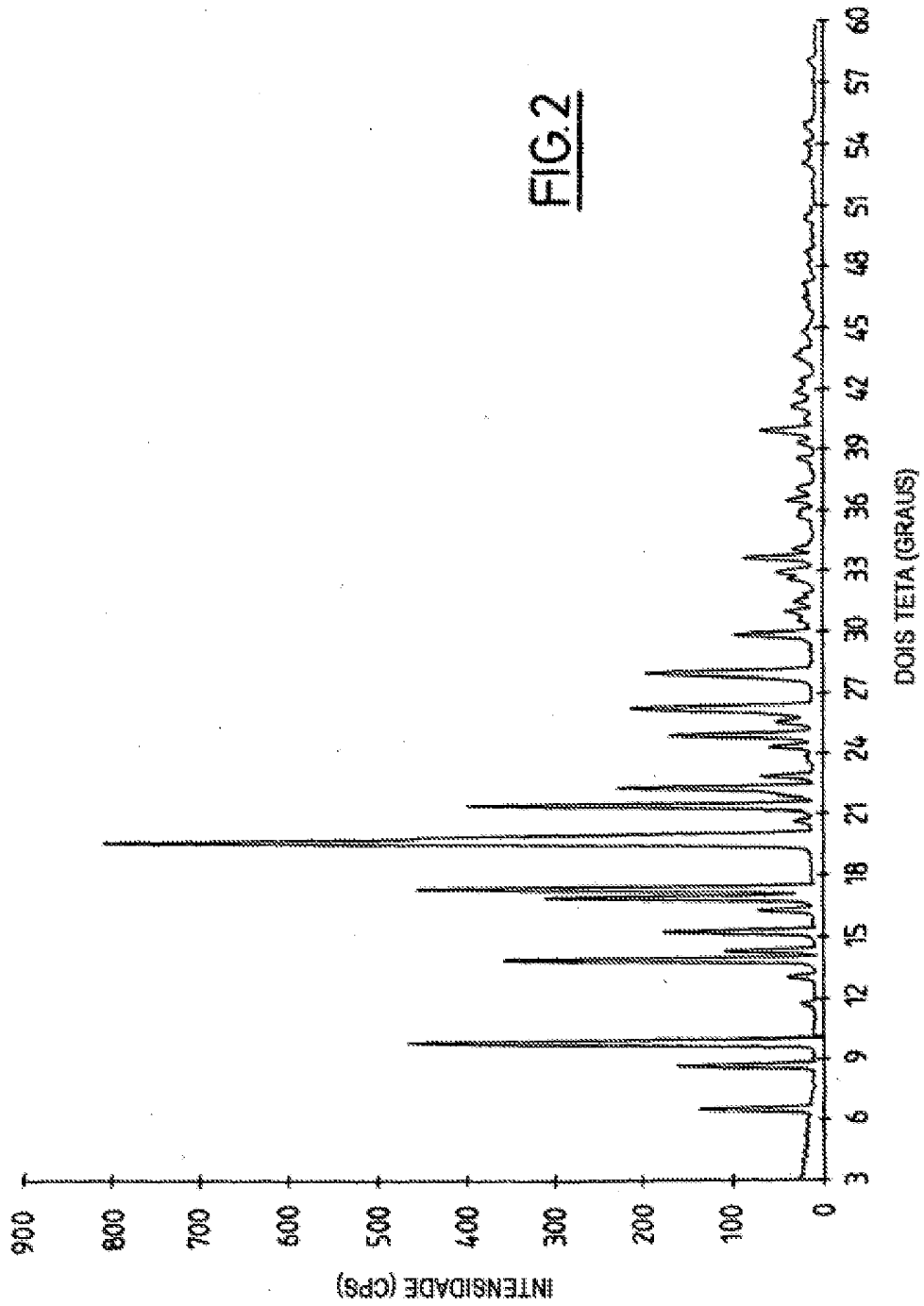
12. Uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 2 que compreende ainda um ingrediente activo adicional.

13. Uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 12, em que o agente activo adicional é seleccionado a partir de um analgésico, um potenciador, um antagonista de H₂, um descongestionante, um antitússico, uma prostaglandina, um diurético ou um anti-histamínico sedativo ou não sedativo.

Lisboa, 27 de Julho de 2009

FIG.1





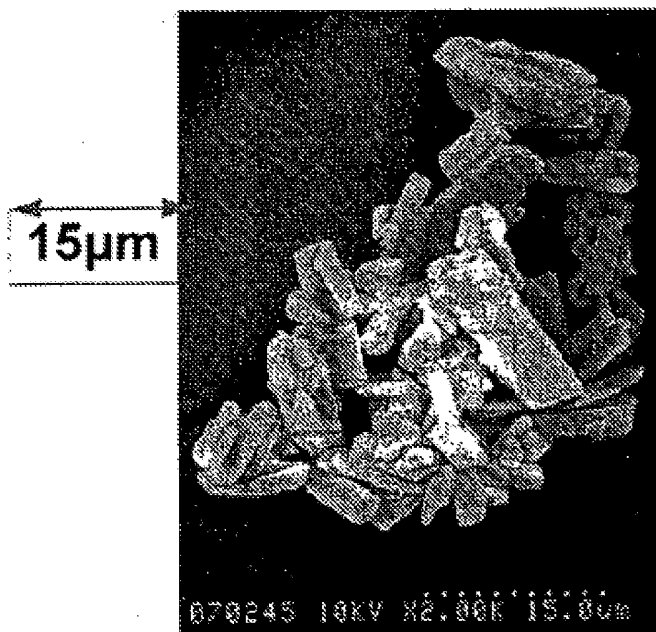


FIG.3

partículas de tipo agulha

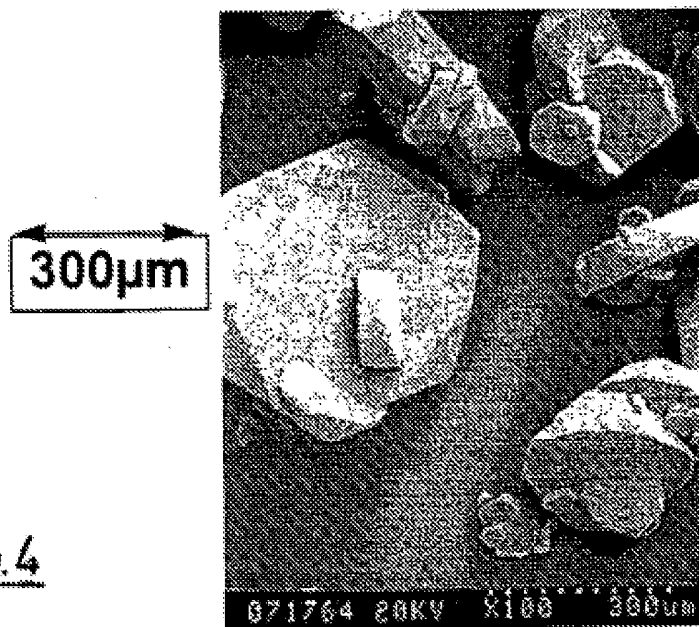


FIG.4

grandes cristais facetados

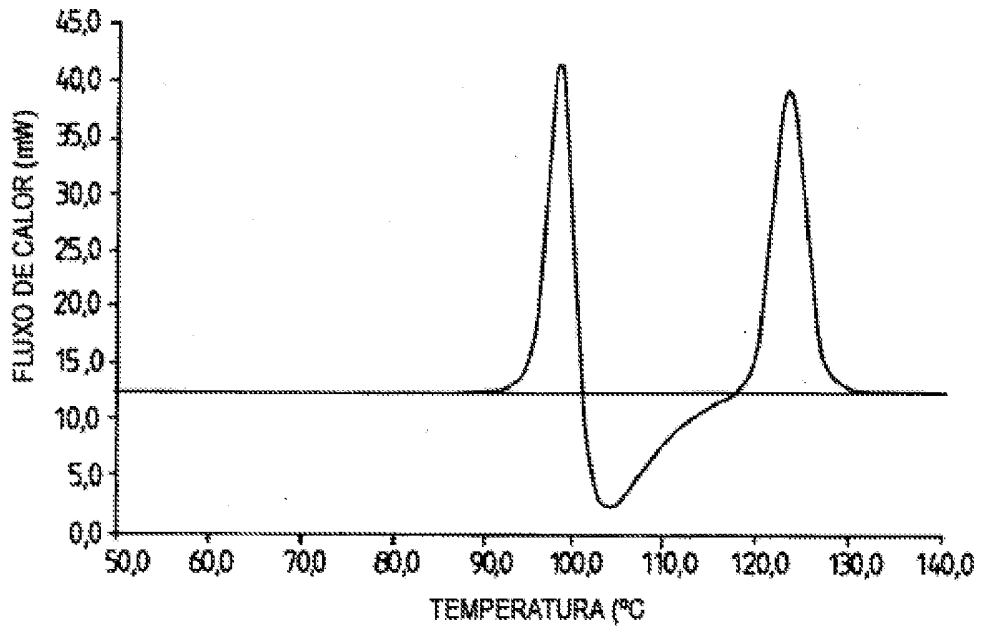


FIG. 5

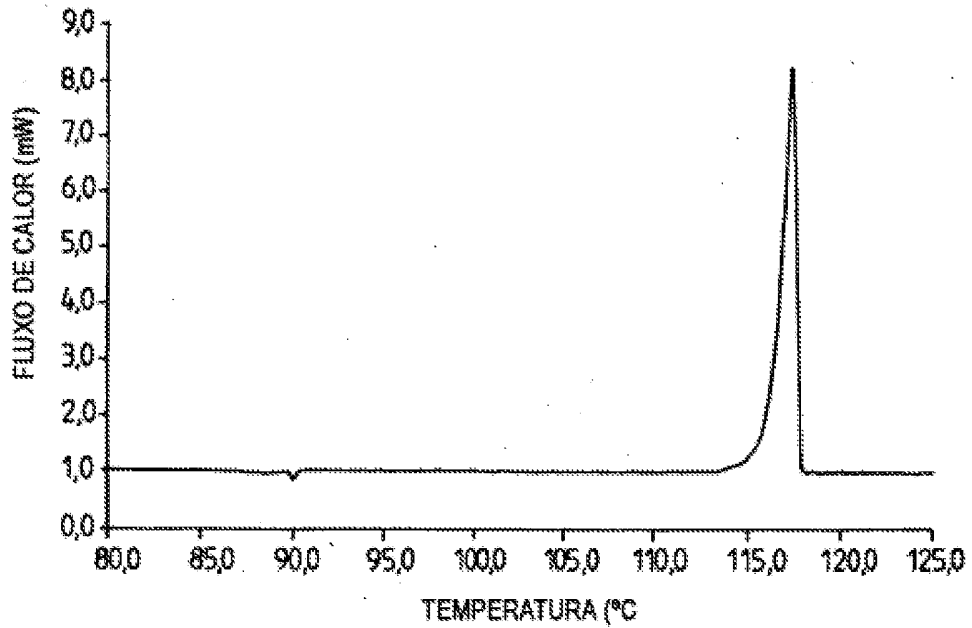


FIG. 6

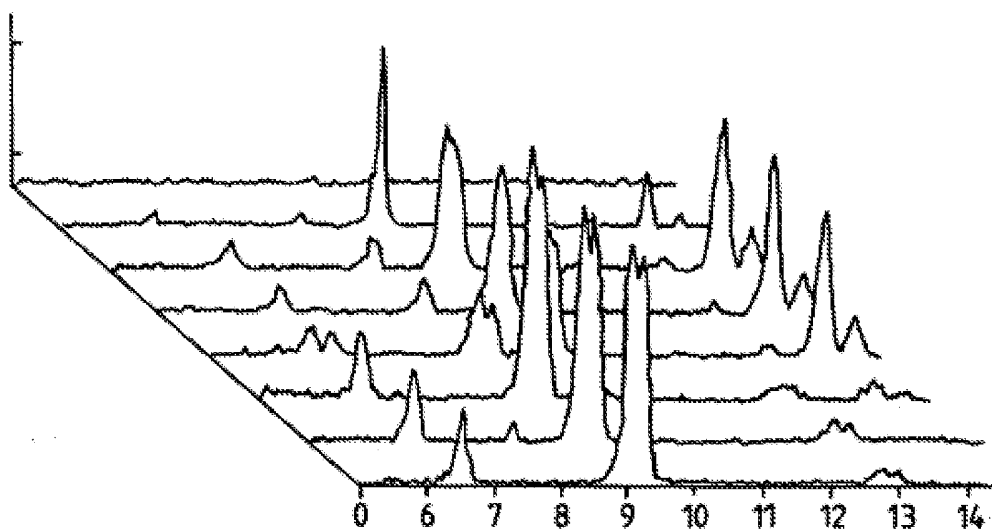
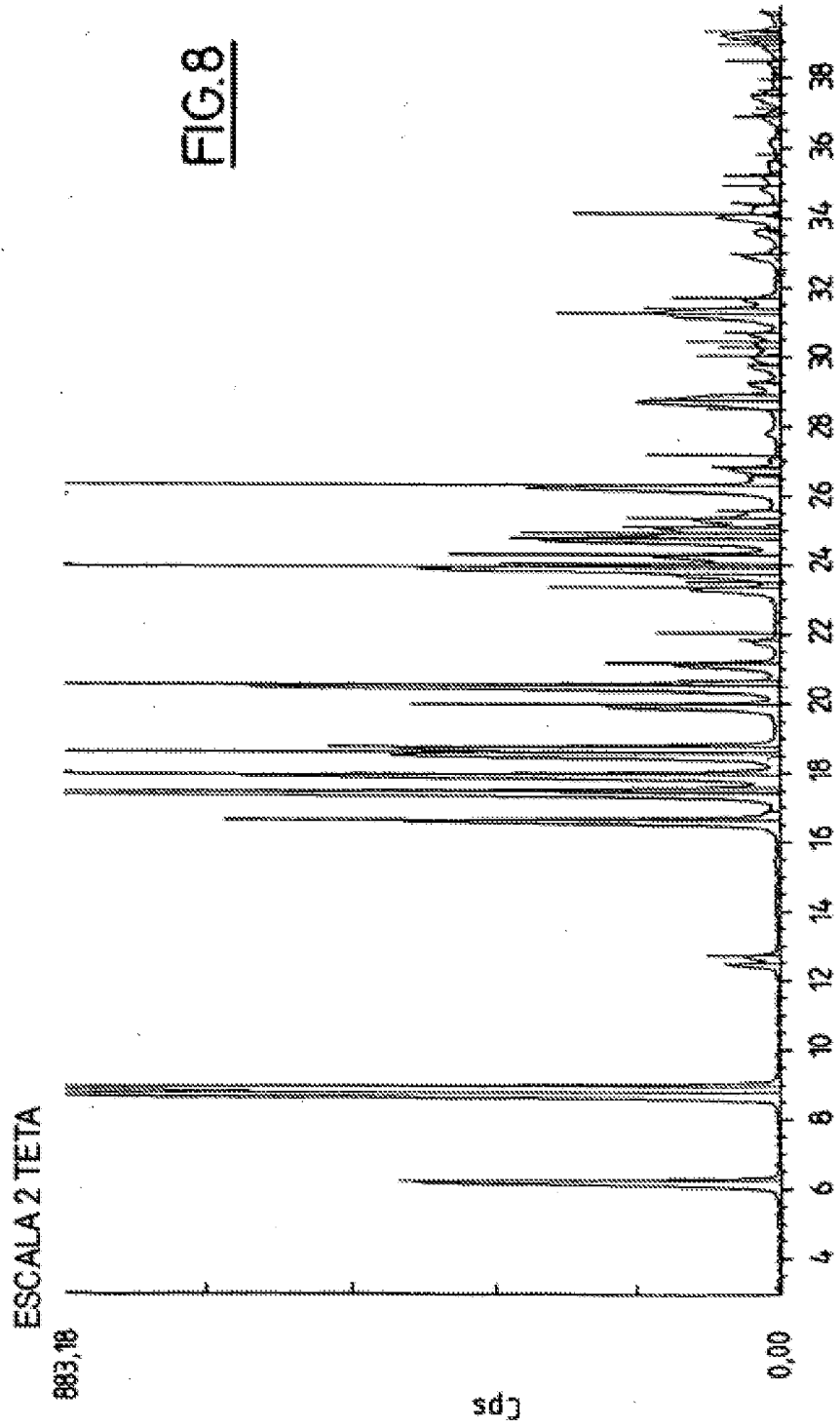
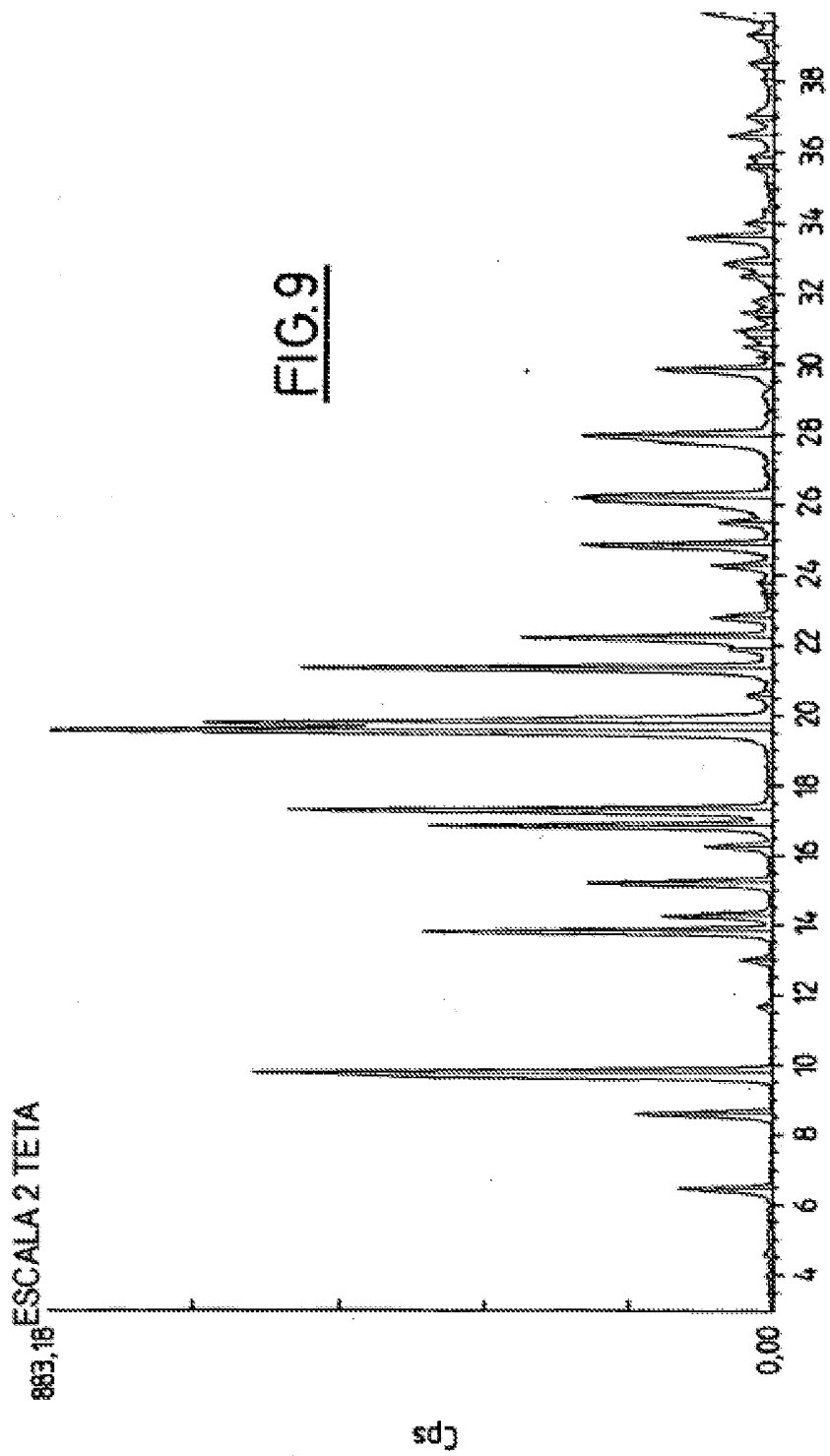


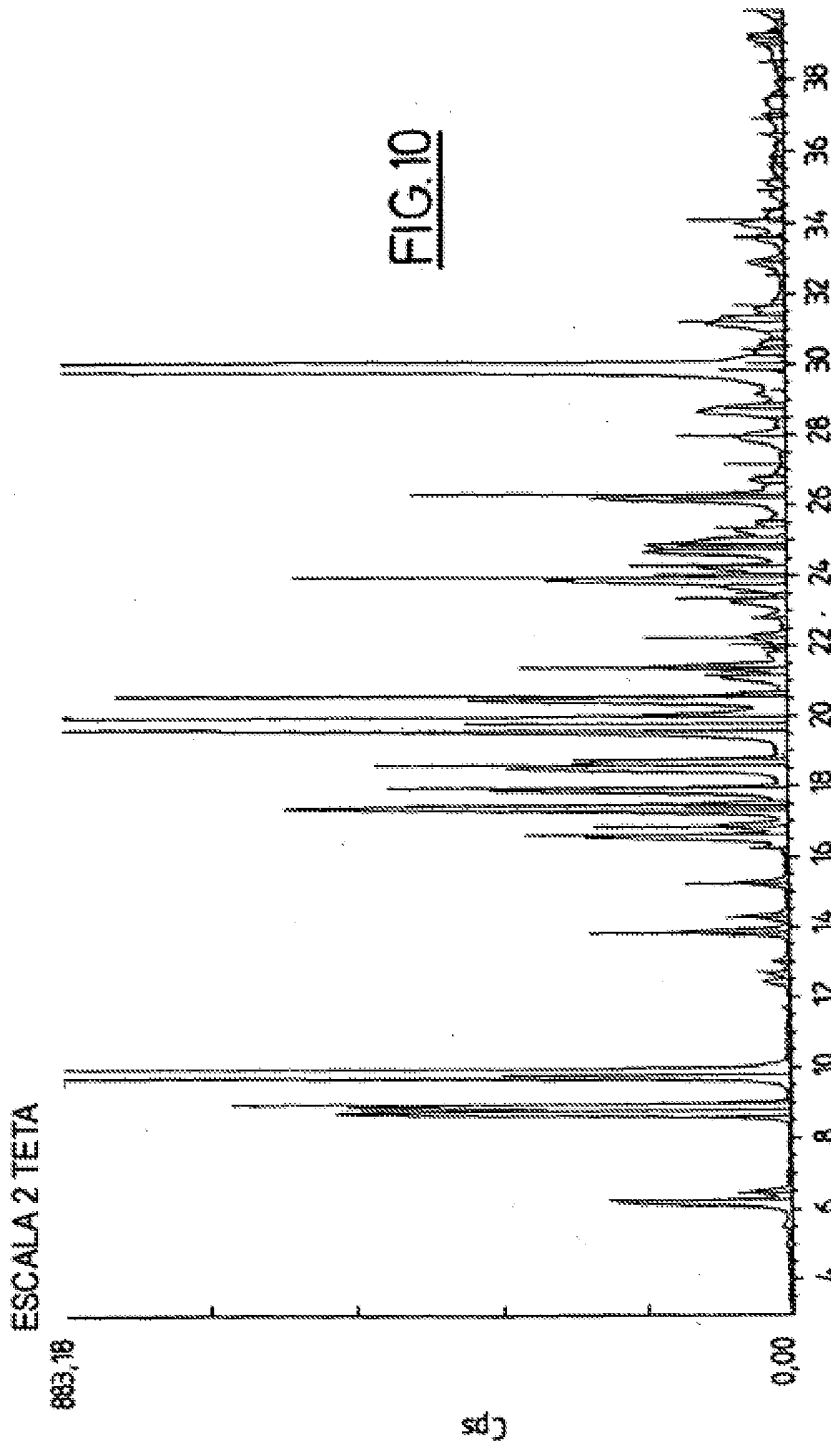
FIG.7



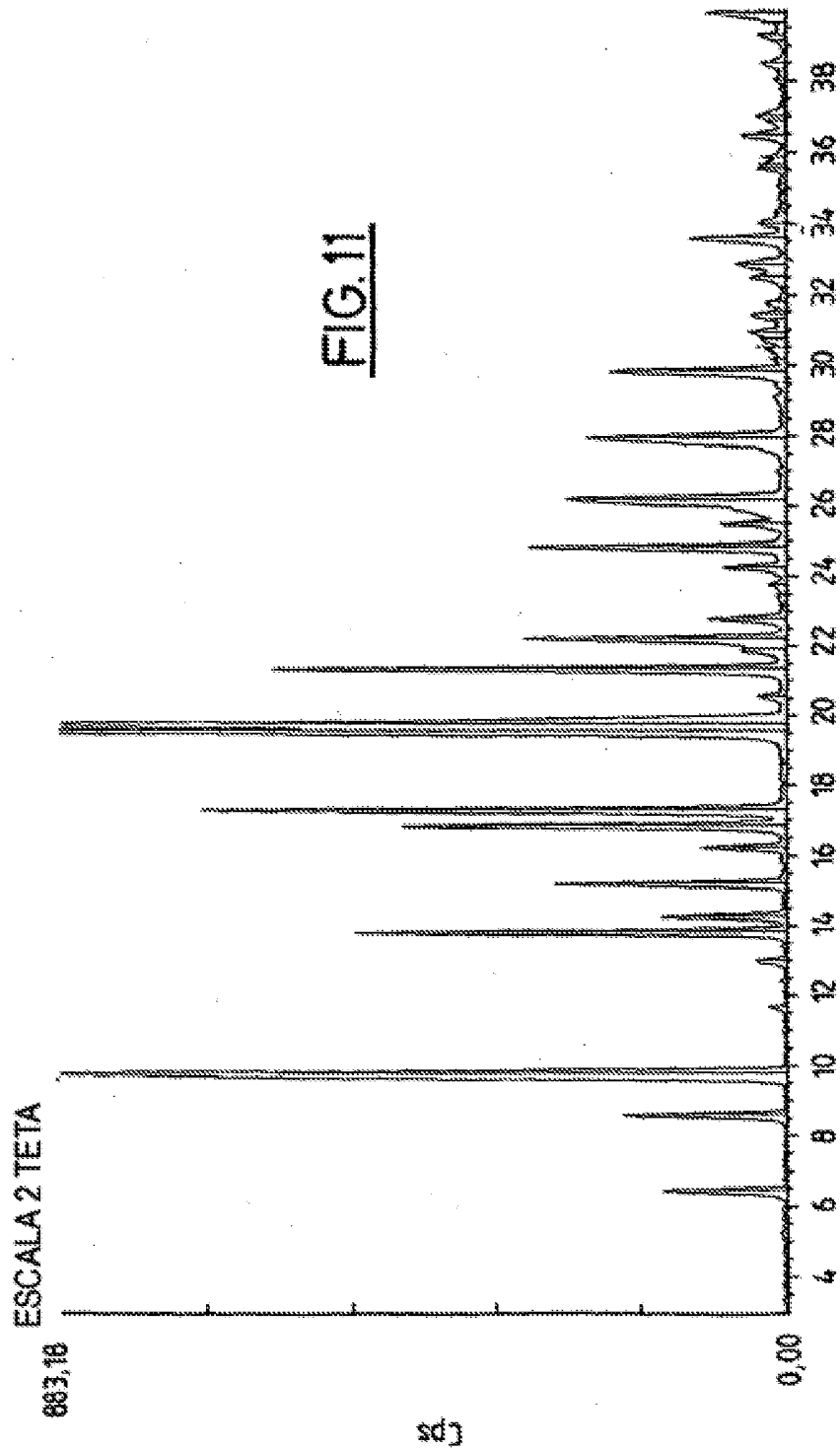
I:\DIF99\B235180.RAW B235180 FBA-994B-1 80 (CT: 1.0s, SS:0.010d#, WL: 1.5406Ao, DX: -.03



I:\DIF99\B235181.FRA B235181.FBA-954B-2 80 (CT: 1.0s, SS:0.010d, WL: 1.5406Ao, DX:--.07



I:\DIF99\8235182.RAW 8235182 FBA-9949-1 90 (CT: 1.0s, SS:0.010ds, WL: 1.5406Ao, DX: -.07



J:\DIF99\8235183.RAW 8235183 FBA-9949-Z 80 (CT: 1.8s, SS:0.010d, HL: 1.5406Ang, DX:--.08

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- WO 9744027 A
- WO 9728121 A
- WO 9841516 A
- WO 9718435 A
- WO 9714691 A
- US 4258108 A
- US 4166452 A
- US 4285874 A

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- John Vane. *Nature*, 1954, vol. 357, 215-216
- *Drug News and Perspectives*, 1994, vol. 7, 501-512
- A. BURGER ; R; RAMBERGER. On the Polymorphism of Pharmaceuticals an Other Molecular Crystals" - Theory of Thermodynamic Rules. *Mikrochimica Acta*, 1979, vol. II, 259-271