

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

(22) Data de pedido: 2003.05.16	(73) Titular(es): JANSSEN R&D IRELAND EASTGATE VILLAGE EASTGATE LITTLE ISLAND CO CORK	IE
(30) Prioridade(s): 2002.05.16 EP 02076929		
(43) Data de publicação do pedido: 2005.08.31	(72) Inventor(es):	
(45) Data e BPI da concessão: 2014.06.18 172/2014	HANS WIM PIETER VERMEERSCH DANIEL JOSEPH CHRISTIAAN THONÉ LUC DONNÉ MARIE-LOUISE JANSSENS PIET BERT PAUL WIGERINCK	BE BE BE BE
	(74) Mandatário: NUNO MIGUEL OLIVEIRA LOURENÇO RUA CASTILHO, Nº 50 - 9º 1269-163 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **FORMAS PSEUDOPOLIMÓRFICAS DE UM INIBIDOR DE PROTEASE DE VIH**

(57) Resumo:

NOVAS FORMAS PSEUDOPOLIMÓRFICAS DE (3R,3AS,6AR)-HEXAHIDROFURO[2,3-B]FURAN-3-IL(1S,2R)-3-[[(4AMINOFENIL)SULFONIL] (ISOBUTIL)AMINO]-1-BENZIL-2-HIDROXIPROPILCARBAMATO E PROCESSOS PARA A PRODUÇÃO DAS MESMAS SÃO DIVULGADOS.

RESUMO

**"FORMAS PSEUDOPOLIMÓRFICAS DE UM INIBIDOR DE PROTEASE DE
VIH"**

Novas formas pseudopolimórficas de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il(1S,2R)-3-[[(4aminofenil)sulfonil] (isobutil)amino]-1-benzil-2-hidroxi-propilcarbamato e processos para a produção das mesmas são divulgados.

DESCRIÇÃO

"FORMAS PSEUDOPOLIMÓRFICAS DE UM INIBIDOR DE PROTEASE DE VIH"

Área técnica

Esta invenção refere-se a novas formas pseudopolimórficas de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il(1S,2R)-3-[[(4aminofenil)sulfonil](isobutil)amino]-1-benzil-2-hidroxi-propilcarbamato, um método para a sua preparação assim como o seu uso como um medicamento.

Antecedentes da técnica da invenção

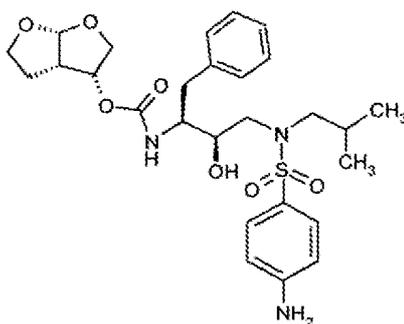
Proteases codificadas por vírus, que são essenciais para a replicação viral, são necessárias para o processamento de precursores de proteínas virais. Interferência com o processamento de precursores de proteínas inibe a formação de viriões infecciosos. Portanto, inibidores de proteases virais podem ser usados para prevenir ou tratar infecções virais crónicas ou agudas.

WO-A-99/67417 divulga um ensaio para medir a atividade anti-VIH de compostos. WO-A-95/06030 divulga sulfonamidas hidroxi-etilamino como inibidores de proteases retrovirais. Bioorg.Med.Chem.Lett. 8, 687 (1998) compara um inibidor de protease de VIH com o seu derivado 4-metoxi.

(3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il(1S,2R)-3-[[(4aminofenil)sulfonil](isobutil)amino]-1-benzil-2-hidroxi-propilcarbamato possui atividade inibitória de

protease de VIH e é particularmente adequado para inibir vírus VIH-1 e VIH-2.

A estrutura de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il(1S,2R)-3-[[(4aminofenil) sulfonil] (isobutil) amino]-1-benzil-2-hidroxi-propil-carbamato é apresentada abaixo:



Fórmula (X)

O composto de fórmula (X) e processos para a sua preparação são divulgados em EP 715618, WO 99/67417, US 6,248,775, em *Bioorganic and Chemistry Letters*, Vol. 8, pp. 687-690, 1998, "Potent HIV protease inhibitors incorporating high-affinity P2-igands and (R)-(hydroxyethylamino)sulfonamide isostere".

Compostos utilizados na preparação de formulações farmacêuticas para uso comercial têm de atender a determinados padrões, incluindo diretrizes de GMP (Good Manufacturing Practices) e ICH (International Conference on Harmonization). Tais padrões incluem requisitos técnicos que englobam uma gama heterogênea e alargada de parâmetros físicos, químicos e farmacêuticos. É esta variedade de parâmetros a considerar que tornam as formulações farmacológicas uma disciplina técnica complexa.

Num certo caso, e como um exemplo, um composto utilizado para a preparação de formulações farmacológicas deve possuir uma pureza aceitável. Existem diretrizes estabelecidas que definem os limites e qualificação de impurezas em novas substâncias de compostos produzidos por síntese química, i.e., impurezas reais e potenciais prováveis de ocorrerem durante a síntese, purificação, e armazenamento da nova substância. Diretrizes são instituídas para a quantidade de produtos de degradação permitidos da substância, ou produtos de reação da substância com um excipiente e/ou sistema de contenção/isolamento imediato.

Estabilidade é também um parâmetro considerado na criação de formulações farmacológicas. Uma boa estabilidade irá assegurar que a integridade química desejada das substâncias é mantida durante a duração da estabilidade da formulação farmacológica, que é o tempo de referência durante o qual se confia que um produto mantém as suas características de qualidade quando armazenado sob condições de armazenamento esperadas ou planeadas. Durante este período o composto pode ser administrado com nenhum ou pouco risco, uma vez que a presença de produtos de degradação potencialmente perigosos não apresenta consequências prejudiciais para a saúde do recetor, nem um conteúdo mais baixo do princípio ativo pode causar sub-medicação.

Diferentes fatores, tais como radiação de luz, temperatura, oxigénio, humidade, sensibilidade de pH em soluções, podem influenciar a estabilidade e podem determinar a duração da estabilidade e condições de armazenamento.

Biodisponibilidade é também um parâmetro a considerar no planeamento da ministração de medicamentos de formulações farmacologicamente aceitáveis. Biodisponibilidade diz respeito à quantidade e taxa à qual a forma intata de um medicamento particular aparece na circulação sistémica após a administração do medicamento. A biodisponibilidade exibida por um medicamento é portanto relevante para determinar se uma concentração terapeuticamente eficaz é alcançada no(s) local(is) de ação do medicamento.

Fatores físico-químicos e a formulação fármaco-técnica podem ter repercussões na biodisponibilidade do medicamento. Como tal, diversas propriedades do medicamento tais como a constante de dissociação, taxa de dissolução, solubilidade, forma polimórfica, dimensão de partícula, devem ser consideradas para o melhoramento da biodisponibilidade.

Acta Pharm. Jugosl. 40, 71 (1990) compila uma lista das várias substâncias farmacológicas que foram relatadas possuírem polimorfismo cristalino.

Int.J.Pharm. 129, 147 (1996) debate a construção e interpretação de digramas de energia/temperatura para os medicamentos nimodipina e acetaminofeno para mostrar a aplicação prática de digramas de energia/temperatura como um instrumento num estudo de pré-formulação de substâncias de compostos polimórficos. Thermodhim. Acta 248, 1 (1995) instrui que análise térmica e métodos calorimétricos são úteis para a caracterização de polimorfos e solvatos.

É também relevante estabelecer que a formulação farmacológica selecionada é capaz de ser fabricada, mais adequadamente, ser fabricada em larga escala.

Considerando os vários e muitos requisitos técnicos, e os seus parâmetros influenciadores, não é óbvio prever que formulações farmacológicas serão aceitáveis. Como tal, foi inesperadamente descoberto que certas modificações do estado sólido do composto de fórmula (X) influenciaram positivamente a sua aplicabilidade em formulações farmacológicas.

Sumário da invenção

A presente invenção concerne formas pseudopolimórficas do composto de fórmula (X) para a preparação de formulações farmacológicas. Tais formas pseudopolimórficas contribuem para formulações farmacológicas em termos de estabilidade e biodisponibilidade melhoradas. Podem ser fabricadas com suficiente elevada pureza para serem aceitáveis para uso farmacológico, mais particularmente na fabricação de um medicamento para inibir a atividade da protease de VIH em mamíferos.

Num primeiro aspeto, a presente invenção fornece pseudopolimorfos de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il(1S,2R)-3-[[[4aminofenil)sulfonil] (isobutil)amino]-1-benzil-2-hidroxi-propil-carbamato. Pseudopolimorfos preferidos são solvatos farmacologicamente aceitáveis, tais como hidrato e etanolato. Pseudopolimorfos particulares são Forma A (etanolato) e Forma B (hidrato) do composto de fórmula (X).

Num segundo aspeto, a presente invenção refere-se a processos para preparar pseudopolimorfos. Pseudopolimorfos do composto de fórmula (X) são preparados combinando o composto de fórmula (X) com um solvente inorgânico, água, ou misturas de água e solventes orgânicos miscíveis em água, e aplicando uma qualquer técnica adequada para induzir cristalização, para obter os pseudopolimorfos desejados.

Num terceiro aspeto, a invenção refere-se ao uso dos presentes pseudopolimorfos, na fabricação de formulações farmacológicas para inibir a atividade de protease de VIH em mamíferos. Em relação à área terapêutica, uma forma de realização preferida desta invenção refere-se ao uso de formas pseudopolimórficas farmacologicamente aceitáveis do composto de fórmula (X) para o tratamento de uma doença viral de VIH num mamífero em necessidade do mesmo, cujo método compreende administrar ao mamífero mencionado uma quantidade eficaz de uma forma pseudopolimórfica farmacologicamente aceitável do composto de fórmula (X).

Os seguintes desenhos fornecem informação adicional acerca das características dos pseudopolimorfos de acordo com a presente invenção.

Breve Descrição dos Desenhos

A FIGURA 1, FIGURA 2 e FIGURA 3 são os padrões de difração de raios-X da Forma A (1:1).

A FIGURA 4 ilustra a Forma A (1:1) em três dimensões com os átomos identificados.

A FIGURA 5 é uma comparação dos espectros Raman das Formas A, B, D, E, F, H, (1:1) e as formas amorfas da região de estiramento de carbonilo de $1800-100\text{ cm}^{-1}$ e a região de $3300-2000\text{ cm}^{-1}$.

A FIGURA 6 é uma comparação dos espectros Raman expandidos das Formas A, B, D, E, F, H, (1:1) e as formas amorfas na região de estiramento de carbonilo de $600-0\text{ cm}^{-1}$.

A FIGURA 7 é uma comparação dos espectros Raman expandidos das Formas A, B, D, E, F, H, (1:1) e as formas amorfas na região de estiramento de carbonilo de $1400-800\text{ cm}^{-1}$.

Nas Figuras 5, 6, e 7, P1 corresponde à forma A, P18 corresponde à forma B, P19 corresponde à forma amorfa, P25 corresponde à forma E, P27 corresponde à forma F, P50 corresponde à forma D, P68 corresponde à forma H, P69 corresponde à forma C, P72 corresponde à forma I, e P81 corresponde à forma G.

A FIGURA 8 é o termógrafo de calorimetria diferencial de varrimento (CDV) da Forma A (1:1).

A FIGURA 9 é o espectro infravermelho (IV) que reflete os modos vibracionais da estrutura molecular da Forma A como um produto cristalino.

A FIGURA 10 é o espectro IV que reflete os modos vibracionais da estrutura molecular da Forma B como um produto cristalino.

FIGURA 11: espectro IV das formas A, B, e forma amorfa, numa faixa espectral de 4000 a 400 cm^{-1} .

FIGURA 12: espectro IV das formas A, B, e forma amorfa, numa faixa espectral de 3750 a 2650 cm^{-1} .

FIGURA 13: espectro IV das formas A, B, e forma amorfa, numa faixa espectral de 1760 a 1580 cm^{-1} .

FIGURA 14: espectro IV das formas A, B, e forma amorfa, numa faixa espectral de 980 a 720 cm^{-1} .

Nas figuras 11, 12, 13 e 14, a curva A corresponde à forma A, a curva B corresponde à forma B, e a curva C corresponde à forma amorfa.

FIGURA 15: Curvas de termógrafo de CDV da Forma A (curva D), Forma A após Adsorção/Dessorção (ADS/DES) (curva E), e Forma A após testes de hidratação de ADS/DES (curva F).

FIGURA 16: Curvas termogravimétricas (TG) da Forma A (curva D), Forma A após ADS/DES (curva E), e Forma A após testes de hidratação de ADS/DES (curva F).

FIGURA 17: Curva TG da Forma A a 25°C sob atmosfera de azoto em função do tempo.

FIGURA 18: Curvas ADS/DES da Forma A.

FIGURA 19: Curvas ADS/DES do teste de hidratação da Forma A.

FIGURA 20: Curvas ADS/DES da Forma B.

FIGURA 21: Espectro IV da Forma K.

FIGURA 22: Espectro Raman da Forma K.

FIGURA 23: Curva CDV da Forma K.

FIGURA 24: Curva TG da Forma K.

FIGURA 25: Isotérmica de ADS/DES da Forma K, lote 1.

FIGURA 26: Isotérmica de ADS/DES da Forma K, lote 2.

Descrição pormenorizada

O termo "polimorfismo" refere-se à capacidade de uma estrutura química ocorrer em formas diferentes e é conhecido ocorrer em muitos compostos orgânicos incluindo medicamentos. Como tal, "formas polimórficas" ou "polimorfos" incluem substâncias que aparecem em forma amorfa, em forma cristalina, em forma anidra, a vários graus de hidratação ou dissolução, com moléculas solventes aprisionadas, assim como substâncias que variam na dureza cristalina, forma e dimensão. Os diferentes polimorfos variam em propriedades físicas tais como solubilidade, dissolução, estabilidade no estado sólido assim como comportamento de processamento em termos de fluxo e compactação de pó durante a produção de comprimidos.

O termo "forma amorfa" é definido como uma forma na qual não existe uma ordem tri-dimensional de raio alargado. Na forma amorfa a posição das moléculas relativamente umas às

outras é essencialmente aleatória, i.e., sem arranjo regular das moléculas numa estrutura de rede.

O termo "cristalino" é definido como uma forma na qual a posição das moléculas relativamente umas às outras é organizada de acordo com uma estrutura de rede tri-dimensional.

O termo "forma anidra" refere-se a uma forma particular essencialmente sem água. "Hidratação" refere-se ao processo de adicionar moléculas de água a uma substância que ocorre numa forma particular e "hidratos" são substâncias que são formadas adicionando moléculas de água. "Solvatar" refere-se ao processo de incorporar moléculas de um solvente numa substância que se encontra em forma cristalina. Portanto, o termo "solvato" é definido como uma forma cristalina que contém quantidades estequiométricas ou não estequiométricas de solvente. Uma vez que água é um solvente, solvatos também incluem hidratos. O termo "pseudopolimorfo" é aplicado a formas polimórficas cristalinas que possuem moléculas de solvente incorporadas nas suas estruturas de rede. O termo pseudopolimorfismo é usado frequentemente para designar solvatos (Byrn, Pfeiffer, Stowell, (1999) Solid-state Chemistry of Drugs, 2nd Ed., publicado por SSCI, Inc).

A presente invenção fornece pseudopolimorfos de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il(1S,2R)-3-[[(4aminofenil)sulfonil](isobutil)amino]-1-benzil-2-hidroxi-propilcarbamato.

Exemplos de pseudopolimorfos são solvatos alcoólicos, mais em particular, solvatos alcoólicos C₁-C₄; solvatos de

hidratos; solvatos de alcanos, mais em particular, solvatos de cloroalcanos C_1-C_4 ; solvatos de cetonas, mais em particular, solvatos de cetonas C_1-C_5 ; solvatos de éter, mais em particular solvatos de éter C_1-C_4 , solvatos de éter cíclico; solvatos de éster, mais em particular solvatos de éster C_1-C_5 ; ou solvatos sulfônicos, mais em particular, solvatos sulfônicos C_1-C_4 , do composto de fórmula (X). O termo "álcool C_1-C_4 " define hidrocarbonetos de cadeia linear e/ou ramificada saturados e insaturados possuindo de 1 a 4 átomos de carbono substituídos com pelo menos um grupo hidroxilo, e opcionalmente substituídos com um grupo alquiloxi, tal como, por exemplo, metanol, etanol, isopropanol, butanol, 1-metóxi-2-propanol e semelhantes. O termo "cloroalcanos C_1-C_4 " define hidrocarbonetos de cadeia linear e/ou ramificada saturados e insaturados possuindo de 1 a 4 átomos de carbono substituídos com pelo menos um átomo de cloro, tal como, por exemplo, diclorometano. O termo "cetona C_1-C_5 " define solventes da fórmula geral $R'-C(=O)-R$ em que R e R' podem ser os mesmos ou diferentes e são metilo ou etilo, tais como, acetona e semelhantes. O termo "éter C_1-C_4 " define solventes de fórmula geral $R'-O-R$ em que R e R' podem ser os mesmos ou diferentes e são um grupo fenilo, metilo ou etilo, tais como, anisolo e semelhantes. O termo "éter cíclico" define hidrocarbonetos monocíclicos de 4 a 6 membros contendo um ou dois átomos de anel de oxigênio, tais como tetrahydrofurano e semelhantes. O termo "éster C_1-C_5 " define solventes de fórmula geral $R'-O-C(=O)-R$ em que R e R' podem ser os mesmos ou diferentes e são metilo ou etilo, tais como acetato de etilo e semelhantes. O termo "solvente sulfônico C_1-C_4 " define solventes de fórmula geral $R-SO_3H$ em que R pode ser um hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada saturada possuindo de 1 a 4 átomos de carbono, tais como mesilato,

etanossulfonato, butanossulfonato, 2-metil-1-propanossulfonato, e semelhantes.

Pseudopolimorfos da presente invenção, que são farmacologicamente aceitáveis, por exemplo hidratos, solvatos alcoólicos, tais como, etanolato, são formas preferidas.

Vários pseudopolimorfos são exemplificados nesta aplicação e incluem a Forma A (etanolato), Forma B (hidrato), Forma C (metanolato), Forma D (acetato), Forma E (diclorometanato), Forma F (solvato de acetato de etilo), Forma G (1-metóxi-2-propanolato), Forma H (anisolato), Forma I (tetrahidrofuranato), Forma J (isopropanolato), ou Forma K (mesilato) do composto de fórmula (X).

Solvatos podem ocorrer em diferentes rácios de dissolução. O conteúdo de solvente do cristal pode variar em diferentes rácios dependendo das condições aplicadas. Formas cristalinas de solvato do composto de fórmula (X) podem compreender até 5 moléculas de solvente por molécula de composto de fórmula (X), aparecendo em diferentes estados solvatados incluindo, entre outros, cristais de hemi-solvato, mono-solvato, di-solvato, tri-solvato, cristais de solvatos intermédios, e misturas dos mesmos. Convenientemente, o rácio do composto de fórmula (X) para o solvente pode variar entre (5:1) e (1:5). Em particular, o rácio pode variar de cerca de 0,2 a cerca de 3 moléculas de solvente por 1 molécula de composto de fórmula (X), mais em particular, o rácio pode variar entre cerca de 1 a cerca de 2 moléculas de solvente por 1 molécula de composto de fórmula (X), preferencialmente o rácio é 1 molécula de solvente por 1 molécula de composto de fórmula (X).

Solvatos podem também ocorrer a diferentes níveis de hidratação. Como tal, formas cristalinas de solvatos de composto de fórmula (X) podem adicionalmente compreender, em certas circunstâncias, moléculas de água parcialmente ou completamente nas estruturas cristalinas. Consequentemente, o termo "Forma A" será usado neste documento para referir as formas de etanolato do composto de fórmula (X) compreendendo até 5 moléculas de solvente por 1 molécula de composto de fórmula (X), cristais de solvatos intermédios, e as misturas dos mesmos; e opcionalmente compreendendo moléculas de água adicionais, parcialmente ou completamente nas estruturas cristalinas. O mesmo se aplica da Forma B à Forma K. No caso de uma "Forma A" necessitar de ser denotada, o rácio de dissolução seguir-se-á à "Forma A", por exemplo, uma molécula de etanol por uma molécula de composto (X) é denotada como Forma A (1:1).

A difração de raios-X é uma técnica para caracterizar formas polimórficas incluindo pseudopolimorfos do composto de fórmula (X) e para diferenciar formas cristalinas de solvatos de outras formas cristalinas e não cristalinas do composto de fórmula (X). Como tal, espetros de difração de raios-X foram coletados num difratómetro de pó Phillips PW 1050/80, modelo Bragg-Brentano. Pós da Forma A (1:1), cerca de 200 mg de cada amostra, foram colocados em tubos capilares de vidro de 0,5 mm e foram analisados de acordo com um método padrão na técnica. O gerador de raios-X foi operado a 45 Kv e 32 mA, usando a linha $K\alpha$ de cobre como a fonte de radiação. Não existiu rotação da amostra ao longo do eixo χ e os dados foram recolhidos entre 4 a 60° 2-theta step size. A Forma A (1:1) possui as posições de ângulo dois-teta características dos picos como apresentado

na FIG. 1, 2 e 3 a: $7,04^\circ \pm 0,5^\circ$, $9,24^\circ \pm 0,5^\circ$, $9,96^\circ \pm 0,5^\circ$, $10,66^\circ \pm 0,5^\circ$, $11,30^\circ \pm 0,5^\circ$, $12,82^\circ \pm 0,5^\circ$, $13,80^\circ \pm 0,5^\circ$, $14,56^\circ \pm 0,5^\circ$, $16,66^\circ \pm 0,5^\circ$, $17,30^\circ \pm 0,5^\circ$, $18,28^\circ \pm 0,5^\circ$, $19,10^\circ \pm 0,5^\circ$, $20,00^\circ \pm 0,5^\circ$, $20,50^\circ \pm 0,5^\circ$, $21,22^\circ \pm 0,5^\circ$, $22,68^\circ \pm 0,5^\circ$, $23,08^\circ \pm 0,5^\circ$, $23,66^\circ \pm 0,5^\circ$, $25,08^\circ \pm 0,5^\circ$, $25,58^\circ \pm 0,5^\circ$, $26,28^\circ \pm 0,5^\circ$, $27,18^\circ \pm 0,5^\circ$, $28,22^\circ \pm 0,5^\circ$, $30,20^\circ \pm 0,5^\circ$, $31,34^\circ \pm 0,5^\circ$, $32,68^\circ \pm 0,5^\circ$, $33,82^\circ \pm 0,5^\circ$, $39,18^\circ \pm 0,5^\circ$, $41,20^\circ \pm 0,5^\circ$, $42,06^\circ \pm 0,5^\circ$, e $48,74^\circ \pm 0,5^\circ$.

Noutro conjunto de experiências analíticas, difração de raios-X foi aplicada à Forma A (1:1), o que resultou na seguinte configuração cristalina, listada na tabela abaixo.

Tabela 1

Dados do cristal	
Forma do cristal	Prisma
Dimensões do cristal	0,56 x 0,38 x 0,24 mm
Cor do cristal	Incolor
Grupo Espacial	P $2_12_12_1$ ortorrômbico
Temperatura	293K
Constantes da estrutura	a = 9,9882(6) Å
	b = 16,1697(8) Å
	c = 19,0284(9) Å
	alfa (α) = 90°
	beta (β) = 90°
	gama (γ) = 90°
Volume	3158,7(3) Å ³
Moléculas/estrutura cristalina (Z)	4
Densidade, em Mg/m ³	1,248
μ (coeficiente de absorção linear)	1,340 mm ⁻¹
F(000)	1272
Medições de Intensidade	

Dados do cristal	
Difratômetro	Siemens P4
Radiação	Cu K α ($\lambda = 1,54184 \text{ \AA}$)
Temperatura	ambiente
$2\theta_{\max}$	138,14°
Correção	Empírica via Ψ -scans
Número de Reflexões Medidas	Total: 3912
Solução de Estrutura e Refinamento	
Número de Observações	3467 [$F^2 > 2 \sigma(F^2)$]
Residual (R)	0,0446

A estrutura tri-dimensional da Forma A (1:1) resultante é ilustrada na Figura 4.

A Tabela 2 apresenta as coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros de deslocamento isotrópicos equivalentes ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para a Forma A (1:1). Os átomos estão numerados como apresentado na Figura 4. As coordenadas fracionais x , y e z indicam a posição dos átomos relativamente à origem da estrutura cristalina. $U(\text{eq})$ é definido como um terço do traço do tensor U_{ij} ortogonalizado.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
O1	7778 (3)	2944 (2)	9946 (1)	70 (1)
C2	7171 (4)	3513 (2)	9487 (2)	64 (1)
C3	6831 (3)	3046 (2)	8823 (2)	52 (1)
C3A	7953 (3)	2411 (2)	8793 (2)	55 (1)
C4	7527 (4)	1533 (2)	8708 (2)	65 (1)
C5	7425 (5)	1241 (2)	9457 (2)	70 (1)
O6	8501 (3)	1642 (2)	9809 (1)	76 (1)
C6A	8582 (4)	2416 (2)	9534 (2)	62 (1)
O7	5533 (2)	2702 (1)	8945 (1)	51 (1)
O8	5168 (2)	2636 (1)	7768 (1)	53 (1)
C9	4791 (3)	2534 (1)	8368 (1)	42 (1)

	x	y	z	$U(eq)$
N10	3590 (2)	2256 (1)	8562 (1)	43 (1)
C11	2638 (3)	1916 (2)	8068 (2)	44 (1)
C12	2223 (3)	1071 (2)	8310 (2)	58 (1)
C13	3381 (3)	501 (2)	8387 (2)	56 (1)
C14	3937 (4)	340 (2)	9038 (2)	67 (1)
C15	4989 (5)	-200 (2)	9111 (3)	80 (1)
C16	5494 (5)	-581 (3)	8530 (3)	96 (2)
C17	4975 (6)	-413 (3)	7881 (3)	98 (2)
C18	3926 (5)	126 (2)	7810 (2)	78 (1)
C19	1423 (3)	2464 (2)	7976 (2)	45 (1)
O20	494 (2)	2112 (1)	7502 (1)	61 (1)
C21	1829 (3)	3307 (2)	7740 (2)	48 (1)
N22	699 (3)	3880 (1)	7721 (1)	49 (1)
C23	521 (4)	4312 (2)	7048 (2)	58 (1)
C24	-61 (4)	3785 (2)	6473 (2)	67 (1)
C25	-1453 (5)	3497 (3)	6654 (2)	86 (2)
C26	-47 (7)	4247 (3)	5779 (2)	102 (2)
S27	510 (1)	4414 (1)	8440 (1)	50 (1)
O28	572 (3)	3860 (1)	9015 (1)	61 (1)
O29	-693 (2)	4873 (1)	8345 (1)	65 (1)
C30	1854 (3)	5080 (2)	8509 (2)	50 (1)
C31	1803 (3)	5825 (2)	8159 (2)	54 (1)
C32	2871 (4)	6341 (2)	8195 (2)	56 (1)
C33	4033 (4)	6133 (2)	8564 (2)	55 (1)
C34	4063 (4)	5385 (2)	8909 (2)	59 (1)
C35	2998 (4)	4869 (2)	8883 (2)	56 (1)
N36	5076 (3)	6667 (2)	8596 (2)	72 (1)
C37	1920 (10)	2231 (7)	5258 (4)	232 (6)
C38	1310 (10)	1590 (6)	5564 (4)	191 (5)
O39	1768 (4)	1393 (2)	6249 (2)	94 (1)

A Tabela 3 apresenta os parâmetros de deslocamento anisotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para a Forma A (1:1). O factor expoente de deslocamento anisotrópico possui a fórmula: -

$$2\pi^2 [h^2 \mathbf{a}^* 2U_{11} + \dots + 2 h k \mathbf{a}^* \mathbf{b}^* U_{12}]$$

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
O1	65 (2)	89 (2)	55 (1)	-4 (1)	-12 (1)	-3 (1)
C2	53 (2)	68 (2)	71 (2)	-7 (2)	-8 (2)	-11 (2)
C3	38 (2)	63 (2)	55 (2)	4 (1)	-2 (1)	-12 (1)
C3A	37 (2)	78 (2)	49 (1)	9 (1)	1 (1)	-3 (2)
C4	61 (2)	74 (2)	61 (2)	-4 (2)	-6 (2)	10 (2)
C5	72 (3)	67 (2)	71 (2)	8 (2)	-11 (2)	-7 (2)
O6	78 (2)	80 (2)	70 (1)	16 (1)	-21 (1)	-8 (2)
C6A	47 (2)	80 (2)	59 (2)	5 (2)	-6 (2)	-7 (2)
O7	34 (1)	69 (1)	50 (1)	0 (1)	-1 (1)	-9 (1)
O8	42 (1)	68 (1)	50 (1)	3 (1)	2 (1)	-12 (1)
C9	35 (2)	41 (1)	49 (1)	1 (1)	-3 (1)	3 (1)
N10	31 (1)	50 (1)	49 (1)	-1 (1)	1 (1)	-2 (1)
C11	32 (2)	41 (1)	57 (1)	-4 (1)	0 (1)	-2 (1)
C12	44 (2)	42 (1)	87 (2)	2 (1)	2 (2)	-4 (1)
C13	50 (2)	39 (1)	78 (2)	0 (1)	8 (2)	0 (1)
C14	64 (2)	56 (2)	80 (2)	0 (2)	5 (2)	9 (2)
C15	68 (3)	72 (2)	100 (3)	18 (2)	7 (2)	12 (2)
C16	77 (3)	68 (2)	143 (4)	26 (3)	34 (3)	28 (2)
C17	114 (4)	72 (2)	109 (3)	-6 (2)	32 (3)	38 (3)
C18	89 (3)	60 (2)	85 (2)	-4 (2)	10 (2)	10 (2)
C19	30 (2)	44 (1)	61 (1)	-3 (1)	-5 (1)	-5 (1)
O20	44 (1)	56 (1)	83 (1)	-6 (1)	-18 (1)	-6 (1)
C21	36 (2)	42 (1)	64 (2)	2 (1)	-4 (1)	-1 (1)
N22	42 (1)	47 (1)	57 (1)	1 (1)	0 (1)	3 (1)
C23	59 (2)	50 (1)	64 (2)	7 (1)	-8 (2)	1 (2)
C24	79 (3)	59 (2)	62 (2)	1 (1)	-11 (2)	6 (2)
C25	75 (3)	83 (2)	101 (3)	6 (2)	-30 (3)	-5 (2)
C26	143 (5)	99 (3)	65 (2)	14 (2)	-15 (3)	-6 (3)

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
S27	44 (1)	47 (1)	61 (1)	2 (1)	2 (1)	1 (1)
O28	64 (2)	58 (1)	61 (1)	9 (1)	3 (1)	-7 (1)
O29	46 (1)	58 (1)	92 (2)	-4 (1)	6 (1)	10 (1)
C30	50 (2)	46 (1)	54 (1)	2 (1)	1 (1)	1 (1)
C31	50 (2)	48 (1)	64 (2)	6 (1)	-4 (2)	6 (1)
C32	59 (2)	45 (1)	65 (2)	4 (1)	2 (2)	1 (1)
C33	57 (2)	55 (2)	52 (1)	-4 (1)	1 (1)	-3 (1)
C34	56 (2)	63 (2)	59 (2)	6 (1)	-13 (2)	-3 (2)
C35	63 (2)	52 (1)	53 (1)	5 (1)	-8 (2)	-2 (2)
N36	67 (2)	70 (2)	80 (2)	4 (2)	-5 (2)	-19 (2)
C37	290 (10)	260 (10)	145 (7)	68 (7)	67 (8)	120 (10)
C38	280 (10)	187 (7)	104 (4)	1 (5)	-53 (6)	-80 (10)
O39	99 (2)	91 (2)	93 (2)	1 (2)	-13 (2)	-28 (2)

Espetroscopia Raman tem sido largamente usada para elucidar estruturas moleculares, cristalinidade e polimorfismo. Os modos Raman de baixa frequência são particularmente úteis para distinguir diferentes empacotamentos moleculares em cristais. Como tal, espectros Raman foram registrados num espectrómetro Bruker FT-Raman RFS100 equipado com um tubo fotomultiplicador e detetores óticos multicanais. Amostras colocadas em tubos capilares de quartzo foram excitadas por um laser de árgon ionizado. A potência do laser nas amostras foi ajustada para cerca de 100 mW e a resolução espectral foi cerca de 2 cm^{-1} . Foi descoberto que as Formas A, B, D, E, F, e H, (1:1) e as formas amorfas possuem os espectros Raman que aparecem nas Figuras 5, 6 e 7.

Adicionalmente, as Formas A e B foram caracterizadas usando um acessório μ ATR (Micro-Attenuated Total Reflectance) (Harrick Split-Pea com cristal Si). Os espectros

infravermelhos foram obtidos com um espectrofotômetro Nicolet Magna 560 FTIR, um separador de feixe Ge on KBr, e um detetor de circuitos de DTGS com KBr. Os espectros foram medidos a resolução de 1 cm^{-1} e 32 *scans* cada, numa gama de comprimento de onda de 4000 a 400 cm^{-1} , e aplicação de correção de linha de base. Os números de onda para a Forma A obtida são apresentados na seguinte Tabela 4.

Tabela 4

Números de onda (cm^{-1}) e intensidades relativas de bandas de absorção (¹)
3454w, 3429w, 3354w, 3301w, 3255w, 3089w, 3060w, 3041w, 3028w
2964w, 2905w, 2875w, 2856w, 2722vw, 2684vw, 2644vw, 2603vw, 2234vw
1704s, 1646w, 1595s, 1550m, 1503m, 1466w, 1453w, 1444w, 1413w
1373w, 1367w, 1340w, 1324m, 1314m, 1306m, 1290w, 1266m, 1244m, 1229m
1187w, 1146s, 1124m, 1104m, 1090m, 1076m, 1052m, 1042s, 1038m, 1024s
987s, 971m, 944m, 909w, 890w, 876w, 841m, 792w, 768s, 742s, 732w, 697m, 674s, 645w, 630m
598w, 593w, 574m, 564s, 553vs, 538m, 533m, 531m, 526m, 508m, 501m, 491m, 471m, 458w, 445w, 442w, 436w, 428w, 418w
vs = muito forte, s = forte, m = médio, w = fraco, vw = muito fraco, br = alargado

O espectro IV na Figura 9 reflete os modos vibracionais da estrutura molecular como um produto cristalino.

Os números de onda obtidos para a Forma B são apresentados na seguinte Tabela 5.

Tabela 5

Números de onda (cm^{-1}) e intensidades relativas de bandas de absorção ⁽¹⁾
3614w, 3361m, 3291m, 3088w, 3061w, 3043w, 3028w
2967w, 2905w, 2872w, 2222vw
1703s, 1631w, 1595s, 1553m, 1502w, 1467w, 1453w, 1444w, 1436w
1388vw, 1374vw, 1366w, 1355vw, 1340w, 1308m, 1291w, 1267m, 1245m
1187w, 1148s, 1125m, 1105m, 1091m, 1077m, 1052m, 1044m, 1025s
990m, 972w, 944m, 912w, 891w, 876vw, 862w, 843w, 836w, 792w, 769m, 757w, 743m, 717w, 699m, 672m
598w, 591w, 585w, 576m, 566m, 553vs, 536m, 509w, 502m, 484w, 471w, 432vw, 425w, 418w
⁽¹⁾ vs = muito forte, s = forte, m = médio, w = fraco, vw = muito fraco, br = alargado

O espectro IV na Figura 10 reflete os modos vibracionais da estrutura molecular da Forma B como um produto cristalino.

Seguindo o mesmo método analítico de IV, a Forma B e a forma amorfa foram caracterizadas e comparadas com a Forma A, como apresentado nas Figuras 11 a 14. Espectros IV das diferentes formas físicas mostraram diferenças espectrais distintas, as mais relevantes são aquelas na Tabela 6:

Tabela 6

Números de onda (cm^{-1}) e intensidades relativas de bandas de absorção ⁽¹⁾		
Forma A	Forma B	Forma amorfa
3454m, 3429m, 3353m, 3255m, 3089w, 3060m, 3041w, 3028w	3615m, 3356m, 3291m, 3089m, 3061m, 3043w, 3027w	3462m, 3362m, 3249m, 3062m, 3026m
2963m, 2905m, 2869m, 2856m	2966m, 2905m, 2873m	2959m, 2871m

Números de onda (cm^{-1}) e intensidades relativas de bandas de absorção ⁽¹⁾		
Forma A	Forma B	Forma amorfa
1704s, 1646m, 1596s, 1549s, 1503s	1703s, 1630m, 1595s, 1552s, 1502m	1704s, 1628s, 1596s, 1525s, 1502s
1306s, 1266s, 1244s	1308s, 1267s, 1245s	1312s, 1259s
1146s, 1104s, 1090s, 1076s, 1052s, 1042s, 1038s, 1023s	1148s, 1105s, 1090s, 1077s, 1052s, 1044s, 1024s	1143s, 1090s, 1014s
987s, 971s, 954s, 945s, 912m, 909m, 891s, 876s, 841s, 827s	989s, 972s, 944s, 925m, 915m, 912s, 891s, 862s, 843s	960s, 953s, 950s, 944s, 937s, 922s, 832s
792m, 768s, 742s, 697s, 674s	792s, 769s, 744s, 699s, 672s	750br, 702s, 672s
⁽¹⁾ s = forte, m = médio, w = fraco, vw = muito fraco, br = alargado		

As formas físicas A, B, e forma amorfa são identificadas através de interpretação espectral, focadas em bandas de absorção específicas para cada forma. Diferenças espectrais únicas e específicas entre formas são observadas em 3 faixas espectrais: de 3750 a 2650 cm^{-1} (faixa 1), de 1760 a 1580 cm^{-1} (faixa 2) e de 980 a 720 cm^{-1} (faixa 3).

Faixa 1 (de 3750 a 2650 cm^{-1})

Figura 11: a Forma A mostra uma banda dupla com máxima absorção a 3454 cm^{-1} e 3429 cm^{-1} . A Forma B mostra uma única banda de absorção a 3615 cm^{-1} e a forma amorfa mostra uma única banda de absorção a 3362 cm^{-1} .

Faixa 2 (de 1760 a 1580 cm^{-1})

Figura 12: a Forma A mostra uma única banda de absorção a 1646 cm^{-1} , a Forma B mostra uma única banda de absorção a 1630 cm^{-1} e a forma amorfa mostra uma única banda de absorção a 1628 cm^{-1} com uma intensidade claramente mais elevada comparada com a banda da Forma B. Adicionalmente, a forma amorfa mostra uma banda alargada menos intensa a 1704 cm^{-1} comparada com ambas as bandas das formas A e B a cerca de 1704 cm^{-1} .

Faixa 3 (de 980 a 720 cm^{-1})

Figura 13: a Forma A mostra um conjunto distinto de 5 bandas de absorção a 911 , 890 , 876 , 862 e 841 cm^{-1} . A Forma B mostra um conjunto similar mas a banda a 876 cm^{-1} está ausente. A forma amorfa mostra uma única banda larga a cerca de 750 cm^{-1} , ambas as formas A e B mostram dois máximos a 768 cm^{-1} e 743 cm^{-1} .

Termomicroscopia é outra técnica útil no estudo de cinética do estado sólido. A cinética de processos de nucleação a partir de soluções ou fusões, incluindo a análise da velocidade de nucleação, pode ser quantificada. O método mais simples e mais amplamente usado é a determinação do ponto de fusão. Como tal, um controlador Mettler modelo FP 82 com platina de aquecimento foi usada num microscópio Leitz. Algumas partículas da Forma A foram colocadas numa lâmina de vidro e observadas durante aquecimento a 10°C por minuto. A amplitude de fusão para a Forma A (1:1) foi descoberta ser entre 90° e 110°C .

Noutros meios de caracterização, a solubilidade da Forma A (1:1) foi também um objeto de estudo. A sua solubilidade em

diferentes solventes a aproximadamente 23°C foi determinada ser a seguinte:

Tabela 7: Solubilidade aproximada para a Forma A (1:1), em mg/mL

Solvente	Solubilidade aproximada da Forma A (mg/mL)
Acetona	106 - 211
Diclorometano	105 - 209
1-Metoxi-2-propanol	160 - 213
Etilmetilcetona	102 - 204
Acetato de etilo	71 - 107
Etanol absoluto	< 3,4
Heptano	< 3,4
Água	< 3,5
Éter isopropílico	< 3,4
Metacianato	> 200
Metanol	< 3,4
2-Propanol	< 3,4
Tetrahidrofurano	102 - 203
Tolueno	< 3,5

Investigações adicionais da solubilidade foram efetuadas em função do pH. Como tal, as solubilidades aquosas da Forma A (1:1) foram medidas em solventes com diferente pH. Um excesso do soluto foi equilibrado com o solvente a 20°C durante pelo menos 24 horas. Após remover o composto não dissolvido, a concentração na solução foi determinada por espectrometria UV.

Tabela 8: Solubilidade da Forma A (1:1) em função do pH

Solvente	Solubilidade (mg / 100 mL solução)	
Água	16	(pH 5,9)
Tampão pH 2 (citrato/HCl)	18	(pH 2,0)
Tampão pH 3 (citrato/HCl)	10	(pH 3,0)
Tampão pH 4 (citrato/HCl)	9	(pH 4,0)
0,01N HCl	18	(pH 2,1)
0,1N HCl	83	(pH 1,1)
1,0N HCl	620	(pH 0,2)

A solubilidade da Forma A (1:1) em função de HP β CD (hidroxipropil- β -ciclodextrina) foi medida. Um excesso de produto foi equilibrado com o solvente durante 2 dias a 20°C. Após remover o composto não dissolvido, a concentração em solução foi determinada usando espectrometria UV.

Tabela 9: Solubilidade da Forma A (1:1) em função de HP β CD

Solvente	Solubilidade em mg/mL solução	
Água	0,16	(pH=5,9)
5% HP β CD em água	2,4	(pH=5,8)
10% HP β CD em água	6,5	(pH=6,0)
20% HP β CD em água	17	(pH=6,0)
40% HP β CD em água	40	(pH=5,9)

Num segundo aspeto, a presente invenção refere-se a processos para preparar pseudopolimorfos. Pseudopolimorfos de composto de fórmula (X) são preparados combinando o composto de fórmula (X) com um solvente orgânico, ou água, ou misturas de água e solventes orgânicos miscíveis em

água, aplicando uma qualquer técnica adequada para induzir cristalização, e isolando os pseudopolimorfos desejados.

Por técnicas para induzir cristalização entendem-se aqueles processos para a produção de cristais, que incluem, entre outros, dissolver ou dispersar o composto de fórmula (X) num meio solvente, conduzir a solução ou dispersão do composto de fórmula (X) e o(s) solvente(s) a uma concentração desejada, conduzir a solução mencionada ou dispersão para uma temperatura desejada, efetuar qualquer pressão adequada, remover e/ou separar qualquer material indesejado ou impurezas, secar os cristais formados para obter os pseudopolimorfos num estado sólido, se tal estado for desejado.

Conduzir a solução ou dispersão do composto de fórmula (X) e solventes a uma concentração desejada não implica necessariamente um aumento na concentração do composto de fórmula (X). Em certos casos, uma redução ou nenhuma alteração na concentração poderá ser preferível. Por conduzir a solução mencionada ou dispersão para uma temperatura desejada, compreende-se os atos de aquecer, arrefecer ou deixar a temperatura ambiente.

As técnicas usadas para obter uma concentração desejada são aquelas comuns na técnica, por exemplo, evaporação por destilação atmosférica, destilação sob vácuo, destilação fracionada, destilação azeotrópica, evaporação de película, outras técnicas bem conhecidas na técnica e combinações das mesmas. Um processo opcional para obter uma concentração desejada poderá também envolver a saturação da solução do composto de fórmula (X) e solvente, por exemplo, adicionando um volume suficiente de um não-solvente à

solução para alcançar o ponto de saturação. Outras técnicas adequadas para saturar a solução incluem, por meio de exemplo, a introdução de composto de fórmula (X) adicional à solução e/ou evaporação de uma porção do solvente a partir da solução. Como referido neste documento, solução saturada engloba soluções nos seus pontos de saturação ou excedendo os seus pontos de saturação, i.e., supersaturadas.

Remover e/ou separar qualquer material indesejado ou impurezas pode ser realizado por purificação, filtração, lavagem, precipitação ou técnicas similares. Separação, por exemplo, pode ser conduzida por técnicas conhecidas de separação sólido-líquido. Procedimentos de filtração conhecidos dos peritos na especialidade podem também ser usados no presente processo. As filtrações podem ser realizadas, entre outros métodos, por centrifugação, ou usando filtro de Buchner, filtro ou placa de Rosenmund, ou prensa. Preferencialmente, filtração em linha ou filtração de segurança podem ser vantajosamente intercaladas nos processos divulgados acima, a fim de aumentar a pureza da forma pseudopolimórfica resultante. Adicionalmente, agentes de filtração tais como sílica-gel, Arbocel®, dicalite diatomite, ou semelhantes, podem também ser empregues para separar impurezas dos cristais de interesse.

Os cristais obtidos podem também ser secos, e tal processo de secagem pode opcionalmente ser usado nas diferentes passagens de cristalização, se mais do que uma passagem de cristalização for aplicada. Procedimentos de secagem incluem todas as técnicas conhecidas dos peritos na especialidade, tais como aquecimento, aplicação de vácuo, circulação de ar ou gás, adicionar um desidratante,

liofilização, secagem por atomização, ou semelhantes, ou qualquer combinação dos mesmos.

Processos para a cristalização de pseudopolimorfos do composto de fórmula (X) envolvem múltiplas combinações de técnicas e variações das mesmas. Como tal, e por meio de exemplo, a cristalização de pseudopolimorfos do composto de fórmula (X) podem ser realizados dissolvendo ou dispersando o composto de fórmula (X) a uma temperatura adequada no solvente através do qual uma porção do solvente mencionado evapora aumentando a concentração do composto de fórmula (X) na solução ou dispersão mencionada, arrefecendo a mistura mencionada, e opcionalmente lavando e/ou filtrando e secando os solvatos cristais resultantes do composto de fórmula (X). Opcionalmente, os pseudopolimorfos do composto de fórmula (X) podem ser preparados dissolvendo ou dispersando o composto de fórmula (X) num meio solvente, arrefecendo a solução ou dispersão mencionada e subsequentemente filtrando e secando o pseudopolimorfo obtido. Outro exemplo de preparação de solvatos do composto de fórmula (X) poderá ser saturando o composto de fórmula (X) no meio solvente, e opcionalmente filtrando, lavando e secando os cristais obtidos.

Formação de cristais também pode envolver mais do que um processo de cristalização. Em certos casos, uma, duas ou mais etapas de cristalização extra podem ser vantajosamente realizadas por diferentes razões, tais como, para aumentar a qualidade do solvato resultante. Por exemplo, pseudopolimorfos da presente invenção também podem ser preparados adicionando um solvente a um material base inicial do composto de fórmula (X), agitando a solução a uma temperatura fixa até que as substâncias estejam

totalmente dissolvidas, concentrando a solução por destilação sob vácuo e arrefecimento. Uma primeira cristalização ocorreria e os cristais formados seriam recém lavados com um solvente, e seguido de dissolução do composto de fórmula (X) com o solvente para formar o pseudopolimorfo desejado. Recristalização da mistura de reação ocorreria, seguida por uma etapa de arrefecimento do refluxo. O pseudopolimorfo formado opcionalmente seria filtrado e permitido secar.

Por dissolução ou dispersão do composto de fórmula (X) no solvente orgânico, água ou uma mistura de água e solventes orgânicos miscíveis em água, podem-se obter diferentes graus de dispersão, como suspensões, emulsões, suspensões espessas ou misturas; ou preferencialmente obter soluções monofásicas homogêneas.

Opcionalmente, o meio solvente pode conter aditivos, por exemplo um ou mais agentes de dispersão, tensioativos ou outros aditivos, ou misturas dos mesmos do tipo normalmente usado na preparação de suspensões cristalinas e que estão bem documentadas na literatura. Os aditivos podem ser usados vantajosamente para modificar a forma do cristal aumentando a leniência e diminuindo a área da superfície.

O meio solvente contendo a solução pode opcionalmente ser agitado durante um determinado período de tempo, ou vigorosamente agitado usando, por exemplo, um misturador de alto cisalhamento ou homogeneizador ou uma combinação destes, para gerar o tamanho de gota desejado para o composto orgânico.

Exemplos de solventes orgânicos úteis para a presente invenção incluem álcoois C₁-C₄ tais como metanol, etanol, isopropanol, butanol, 1-metoxi-2-propanol, e semelhantes; cloroalcanos C₁-C₄ tais como diclorometano; cetonas C₁-C₄ tais como acetona; éteres C₁-C₄ tais como anisolo, e semelhantes; éteres cíclicos tais como tetrahydrofurano; ésteres C₁-C₄ tais como acetato etílico; sulfonatos C₁-C₄ tais como mesilato, etanossulfonato, butanossulfonato, 2-metil-1-propanossulfonato; e semelhantes.

Exemplos de misturas de água e solventes orgânicos miscíveis em água incluem misturas de água com todos os solventes orgânicos listados acima desde que sejam miscíveis em água, p.ex., etanol/água, por exemplo num rácio de 50/50.

Solventes preferidos são os solventes farmacologicamente aceitáveis. No entanto, solventes farmacologicamente não aceitáveis também podem ter uso na preparação de pseudopolimorfos farmacologicamente aceitáveis.

Num método preferido, o solvente é um solvente farmacologicamente aceitável uma vez que resulta num pseudopolimorfo farmacologicamente aceitável. Num método mais preferido, o solvente é etanol.

Numa forma de realização particular, pseudopolimorfos farmacologicamente aceitáveis do composto de fórmula (X) podem ser preparados a partir de formas pseudopolimórficas do composto de fórmula (X), que podem não ser necessariamente farmacologicamente aceitáveis. Por exemplo, a Forma A pode ser preparada a partir da Forma J.

Pseudopolimorfos podem também ser preparados a partir da forma amorfa.

Nas misturas de água e solventes orgânicos miscíveis em água, a quantidade de água pode variar de cerca de 5% por volume a cerca de 95% por volume, de preferência de cerca de 25% a cerca de 75% por volume, mais de preferência de cerca de 40% a cerca de 60% por volume.

Também deve ser notado que a qualidade do solvente orgânico selecionado (absoluto, desnaturado ou outro) também influencia a qualidade resultante do pseudopolimorfo.

Controlo da temperatura de precipitação e propagação pode ser usado adicionalmente para melhorar a reprodutibilidade do processo de cristalização, a distribuição de tamanho de partícula e forma do produto. Como tal, a cristalização pode ser efetuada sem propagação com cristais do composto da fórmula (X) ou preferencialmente na presença de cristais do composto da fórmula (X), que são introduzidos na solução por propagação. Propagação pode também ser efetuada várias vezes a várias temperaturas. A quantidade de material de *seed* depende da quantidade da solução e pode ser prontamente determinada por um perito na especialidade.

O tempo para a cristalização em cada etapa de cristalização dependerá das condições aplicadas, as técnicas empregues e/ou solventes usados.

Quebra das partículas grandes ou agregados de partículas após a conversão de cristal pode ser realizada adicionalmente a fim de obter uma granulometria desejada e homogénea. Neste sentido, as formas cristalinas de solvatos

do composto de fórmula (X) são opcionalmente moídas após serem submetidas a conversão. Moagem ou trituração refere-se a separar fisicamente as partículas grandes ou agregados de partículas usando métodos e aparelhos conhecidos na arte para redução de tamanho de partícula de pós. Tamanhos de partícula resultantes podem variar de milímetros a nanómetros, ou seja, produzindo i.e. nanocristais, microcristais.

O rendimento do processo de preparação dos pseudopolimorfos do composto de fórmula (X) pode ser 10% ou mais, um rendimento mais preferido iria variar de 40% a 100%.

Curiosamente, o rendimento varia entre 70% e 100%.

Apropriadamente, pseudopolimorfos da presente invenção possuem uma pureza superior a 90 por cento. Mais apropriadamente, os presentes pseudopolimorfos possuem uma pureza superior a 95 por cento. Ainda mais apropriadamente, os presentes pseudopolimorfos possuem uma pureza superior a 99 por cento.

Num terceiro aspeto, a presente invenção refere-se a uma formulação farmacológica compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um pseudopolimorfo do composto de fórmula (X) e um veículo farmacologicamente aceitável ou diluente do mesmo.

Numa forma de realização, a presente invenção refere-se ao uso de formas pseudopolimórficas farmacologicamente aceitáveis de compostos de fórmula (X), preferencialmente a forma A, no fabrico de um medicamento para o tratamento de doenças causadas por retrovírus, tais como infeções de VIH,

por exemplo, síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) e Complexo Relacionado com SIDA.

Noutra forma de realização, a presente invenção fornece um método para o tratamento de uma infeção retroviral, por exemplo uma infeção de VIH, num mamífero tal como um ser humano, que compreende administrar ao mamífero em necessidade da mesma uma quantidade eficaz de anti-retroviral de uma forma pseudopolimórfica farmacologicamente aceitável do composto de fórmula (X), preferencialmente a Forma A.

A presente invenção refere-se também a um método em que o tratamento de uma infeção viral de VIH compreende a redução da carga de VIH. A presente invenção refere-se também a um método em que o tratamento da infeção viral de VIH mencionada compreende o aumento da contagem de células CD4+. A presente invenção refere-se também a um método em que o tratamento da infeção viral de VIH mencionada compreende inibir a atividade de protease de VIH num mamífero.

Formas pseudopolimórficas farmacologicamente aceitáveis de compostos de fórmula (X), preferencialmente a forma A, também referida neste documento como os ingredientes farmacológicos ativos, podem ser administradas por qualquer via adequada para a condição a ser tratada, preferencialmente por via oral. Será apreciado, no entanto, que a rota preferencial pode variar com, por exemplo, a condição do recetor.

Para cada uma das utilidades e indicações acima indicadas a quantidade necessária do ingrediente ativo vai depender de

uma série de fatores incluindo a gravidade da condição a ser tratada e a identidade do recetor e, finalmente, será ao critério do médico ou veterinário encarregado. A dose desejada pode ser preferencialmente apresentada como um, dois, três ou quatro ou mais subdoses administradas em intervalos apropriados durante o dia.

Para uma forma de administração oral, pseudopolimorfos da presente invenção são misturados com aditivos apropriados, tais como excipientes, estabilizadores ou diluentes inertes, e tornados mediante os métodos habituais nas formas de administração adequadas, tais como comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas, soluções aquosas, alcoólicas ou oleosas. São exemplos de veículos inertes adequados a goma arábica, magnésia, carbonato de magnésio, fosfato de potássio, lactose, glucose, ou amido, em especial, amido de milho. Neste caso a preparação pode ser realizada tanto a grânulos secos como húmidos. Excipientes oleosos adequados ou solventes são óleos de origem vegetal ou animal, tais como óleo de girassol ou óleo de fígado de bacalhau. Solventes adequados para soluções aquosas ou alcoólicas são água, etanol, soluções de açúcar ou misturas das mesmas. Polietilenoglicóis e polipropilenoglicóis são também úteis como auxiliares adicionais para outras formas de administração.

Para administração subcutânea ou intravenosa, os pseudopolimorfos do composto de fórmula (X), se desejado com as substâncias habituais dos mesmos, tais como solubilizantes, emulsionantes ou mais auxiliares, são trazidos para a solução, suspensão ou emulsão. Os pseudopolimorfos do composto de fórmula (X) também podem ser liofilizados e os liofilizados obtidos usados, por

exemplo, para a produção de preparações de injeção ou infusão. Solventes adequados são, por exemplo, água, solução salina fisiológica ou álcoois, p.ex., etanol, propanol, glicerol, adicionalmente também soluções de açúcar tais como soluções de glucose ou manitol, ou alternativamente misturas dos vários solventes mencionados.

Formulações farmacológicas adequadas para administração na forma de aerossóis ou *sprays* são, por exemplo, soluções, suspensões ou emulsões dos pseudopolimorfos do composto de fórmula (X) num solvente farmacologicamente aceitável, tais como água ou etanol, ou uma mistura de tais solventes. Se necessário, a formulação pode também conter adicionalmente outros auxiliares farmacológicos tais como tensioativos, emulsionantes e estabilizadores assim como um propulsante. Tal preparação habitualmente contém o composto ativo a uma concentração de aproximadamente 0,1 a 50%, em particular de aproximadamente 0,3 a 3% por peso.

Pseudopolimorfos da presente invenção também podem ser apresentados numa formulação composta por partículas de tamanho ao nível de micrómetro, nanómetro ou picómetro do pseudopolimorfo do composto de fórmula (X), cuja formulação pode conter outros agentes farmacológicos e podem opcionalmente ser convertidos em forma sólida.

Pode ser conveniente formular os presentes pseudopolimorfos na forma de nanopartículas que possuem um modificador de superfície adsorvido na superfície das mesmas numa quantidade suficiente para manter um tamanho de partícula médio efetivo de menos de 1000 nm. Modificadores de superfície úteis são considerados incluir aqueles que

aderem fisicamente à superfície do agente anti-retroviral mas não se ligam quimicamente ao agente anti-retroviral.

Pode ser ainda conveniente armazenar os pseudopolimorfos do composto de fórmula (X) em materiais de embalagem que são protetores de riscos mecânicos, ambientais, biológicos ou químicos, ou de degradação. O condicionamento de substâncias de medicamentos pode ser conseguido empregando materiais de embalagem impermeáveis à humidade, tais como sacos de bloqueio de vapor selado. O condicionamento de produtos de medicamentos, tais como comprimidos, cápsulas, pode ser conseguido empregando por exemplo, bolhas de alumínio.

Deve ser entendido que além dos ingredientes particularmente mencionados acima, formulações desta invenção incluem outros agentes convencionais da especialidade tendo em conta o tipo de formulação em questão, por exemplo aqueles apropriados para administração oral podem incluir agentes aromatizantes ou agentes de mascaramento de sabor.

Os seguintes exemplos destinam-se apenas para fins ilustrativos.

Exemplo 1

A síntese a escala industrial da Forma A (1:1) foi realizada usando os seguintes passos. Inicialmente uma solução foi preparada com isopropanol e (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il(1S,2R)-3-[[(4aminofenil)sulfonil] (isobutil) amino]-1-benzil-2-hidroxi-propilcarbamato. A solução foi concentrada por

destilação sob vácuo a 70°C e pressão a 200-500 mar e arrefecida de uma T>35° para uma T entre 15° e 20°C durante cerca de 10 horas. Os cristais formados foram recém lavados com 13 litros de isopropanol e filtrados. Uma subsequente recristalização a partir de etanol/água (90 litros/90 litros) foi realizada. Isto foi seguido por um novo passo de dissolução, mas desta vez com 60 litros de etanol. Recristalização da mistura de reação a partir de etanol ocorreu, seguido de um passo de arrefecimento a partir do refluxo para -15°C e durante 10 horas. O etanolato formado foi filtrado e deixado secar a cerca de 50°C e cerca de 7 mbar. O rendimento deste processo foi pelo menos 75%.

Exemplo 2

Noutro exemplo uma mistura da Forma D e Forma B foi preparada. Acetona foi usada como um solvente durante o processo de cristalização para formar a Forma D. O processo de cristalização compreendeu depois o passo de agitar o composto de partida inicial (10 g) em 70 mL de acetona. A solução foi posteriormente refluída até o composto ser completamente dissolvido. 40 mL de água foram adicionados e a solução foi posteriormente arrefecida lentamente até temperatura ambiente e agitada *overnight*. Cristais formados foram filtrados e secos em forno de vácuo a 50°C. 7,6 g de produto resultou da cristalização, sendo o rendimento deste processo cerca de 75%.

Exemplo 3

Noutro exemplo cristais da Forma J foram preparados. Isopropanol foi usado como um solvente durante o processo de cristalização para formar a Forma J. o processo de

cristalização compreendeu depois o passo de dissolver o material de partida inicial no solvente quente. A solução foi subsequentemente arrefecida até temperatura ambiente. Os cristais formados foram filtrados e secos no forno de vácuo a 50°C. Os cristais continham cerca de 50 mol % isopropanol.

Exemplo 4

Neste exemplo, as perdas de massa de diferentes pseudopolimorfos em experiências termogravimétricas (TG) foram calculadas. Termogravimetria é uma técnica que mede a alteração na massa de uma amostra ao ser aquecida, arrefecida ou mantida a temperatura constante. Aproximadamente 2 a 5 mg de amostra foram colocadas num recipiente e inseridas na fornalha TG, modelo Netzsch Thermo-Microbalance TG 209 acoplada a um Bruker FTIR Spectrometer vector 22. As amostras foram aquecidas numa atmosfera de azoto a uma taxa de 10°C/min, até uma temperatura final de 250°C. O limite de deteção de solventes residuais foi na ordem de 0,1% para a perda distinta de solvente passo a passo a um intervalo curto de temperatura (poucos graus Celsius).

Os seguintes dados TG foram obtidos:

Forma A: uma perda de peso de 4,2% foi observada no intervalo de temperatura de 25-138°C (etanol + pouca água) e de 6,9% (etanol + CO₂) no intervalo de temperatura de 25-200°C. A taxa de perda de etanol foi máxima a 20°C. Perda de CO₂ foi devida a degradação química e foi visível a cerca de 190°C.

Forma B: uma perda de peso de 3,4% foi observada no intervalo de temperatura 25-78°C (água) e de 5,1% no intervalo de temperatura 25-110°C (etanol + água para $T > 78^\circ\text{C}$). De 110-200°C mais 1,1% peso foi perdido (etanol).

Forma C: uma perda de peso de 2,1% foi observada no intervalo de temperatura 25-83°C (água + metanol) e de 4,2% no intervalo de temperatura 25-105°C (metanol para $T > 83^\circ\text{C}$, passo distinto). De 105-200°C mais 2,1% peso foi perdido (metanol). O etanol não foi observado na fase gasosa.

Forma D: uma perda de peso de 0,1% foi observada no intervalo de temperatura 25-50°C, de 4,2% no intervalo de temperatura 25-108°C (acetona + etanol para $T > 50^\circ\text{C}$), de 8,2% no intervalo de temperatura 25-157°C (acetona + etanol para $T > 108^\circ\text{C}$) e de 10,5% no intervalo de temperatura 25-240°C (acetona + etanol para $T > 157^\circ\text{C}$).

Forma E: uma perda de peso de 0,2% foi observada no intervalo de temperatura 25-75°C (água), de 1,8% no intervalo de temperatura 25-108°C (diclorometano + etanol para $T > 75^\circ\text{C}$), de 6,8% no intervalo de temperatura 25-157°C (diclorometano + etanol para $T > 108^\circ\text{C}$) e de 8,8% no intervalo de temperatura 25-240°C (diclorometano + etanol para $T > 157^\circ\text{C}$).

Forma F: uma perda de peso de 0,1% foi observada no intervalo de temperatura 25-50°C (provavelmente água), de 1,7% no intervalo de temperatura 25-108°C (acetato etílico + etanol para $T > 50^\circ\text{C}$), de 6,6% no intervalo de

temperatura 25-157°C (acetato etílico + etanol para $T > 108^\circ\text{C}$) e de 9% no intervalo de temperatura 25-240°C (acetato etílico + etanol para $T > 157^\circ\text{C}$).

Forma G: observou-se uma perda de peso de 0,0% no intervalo de temperatura 25-50°C, de 3,7% no intervalo de temperatura 25-108°C (1-metoxi-2-propanol + etanol para $T > 50^\circ\text{C}$, passo distinto), de 8% no intervalo de temperatura 25-157°C (1-metoxi-2-propanol + etanol para $T > 108^\circ\text{C}$) e de 12,5% no intervalo de temperatura entre 25-240°C (1-metoxi-2-propanol + etanol para $T > 157^\circ\text{C}$).

Forma H: uma perda de peso de 0,8% foi observada no intervalo de temperatura 25-100°C (anisol + pouco etanol) e de 8,8% no intervalo de temperatura 25-200°C (anisol + etanol para $T > 100^\circ\text{C}$).

Forma I: uma perda de peso de 0,3% foi observada no intervalo de temperatura 25-89°C (água) e de 11,0% no intervalo de temperatura 25-200°C (tetrahidrofurano para $T > 89^\circ\text{C}$). O etanol não foi observado na fase gasosa.

A Tabela 10 apresenta as perdas de massa aproximadas esperadas para Formas diferentes em experiências termogravimétricas (TG)

Perda de massa em % ($M + x.LM = 100\%$)					
Pseudopolimorfo	BP [$^\circ\text{C}$]	Hemi-solvato	Mono-solvato	Di-solvato	Tri-solvato
Forma D	56	5,0	9,6	17,5	24,1
Forma H	152	9,0	16,5	28,3	37,2
Forma E	40	7,2	13,4	23,7	31,8
Forma G	119	7,6	14,1	24,8	33,1

Perda de massa em % ($M + x.LM = 100\%$)					
Pseudopolimorfo	BP[°C]	Hemi-solvato	Mono-solvato	Di-solvato	Tri-solvato
Forma F	76	7,4	13,9	24,3	32,6
Forma A	78	4,0	7,8	14,4	20,2
Forma B	100	1,6	3,2	6,2	9,0
Forma C	65	2,8	5,5	10,5	14,9
Forma I	66	6,2	11,6	20,8	28,3

Noutro conjunto de métodos termogravimétricos, a Forma A, a Forma A após Adsorção/Dessorção, e a Forma A após testes de hidratação de Adsorção/Dessorção, foram todas transferidas para um recipiente de amostras de alumínio. A curva TG foi registada num termogravímetro TA Instrument Hi-Res TGA 2950 sob as seguintes condições:

- Temperatura inicial: temperatura ambiente
- Taxa de aquecimento: 20°C/min
- Fator de resolução: 4
- Condição final: 300°C ou <80[(p/p)%]

As curvas TG das amostras são apresentadas na Figura 16.

A Tabela 11 mostra as perdas de massa das formas testadas:

Forma A	TG (% alteração de peso)	
	Até 80°C	>80°C
Forma A	0,3	7,1
Forma A após ADS/DES	2,9	4,0
Forma A após teste de hidratação A/D	5,4	0,5

A perda de peso a temperaturas até 80°C é principalmente devida à evaporação de solvente (água) presente na amostra. A perda de peso a temperaturas acima de 80°C é

principalmente devida à evaporação de solvente (etanolato) presente na amostra.

Uma curva TG da Forma A a 25°C sob atmosfera de azoto em função do tempo é apresentada na Figura 17. A perda de peso a 25°C após 10 horas foi cerca de 0,6%. Isto foi devido à evaporação de solvente.

Exemplo 5

Noutro exemplo, medições de calorimetria diferencial de varrimento (CDV) foram também efetuadas. Para tal propósito, um sistema de análise termal Perkin Elmer DSC 204 foi usado. Uma amostra da Forma A de 2 a 5 mg foi pesada rigorosamente e colocada num recipiente de CDV.

As experiências foram realizadas num recipiente aberto. A amostra foi equilibrada para aproximadamente 30°C e em seguida aquecida a uma taxa de 10°C por minuto, até uma temperatura final de 200°C. Os dados de CDV foram obtidos segundo um método padrão na especialidade. A Forma A foi caracterizada por calorimetria diferencial de varrimento (CDV) na qual apresentou um endotermo agudo no intervalo de 80-119°C, apresentando um pico a cerca de 105,6°C, com um delta H=-98,33 J/g onset. Do mesmo modo, o solvato cristalino de etanol da Forma A do composto de fórmula (X) (1:1) exibiu o padrão termográfico apresentado na FIGURA 8.

Noutro conjunto de medições de CDV, a Forma A, a Forma A após Adsorção/Dessorção, e a Forma A após testes de hidratação de Adsorção/Dessorção, foram examinadas. Cerca de 3 mg das amostras foram transferidas para um recipiente de amostras de alumínio perfurado de 30 µl Perkin Elmer. O

recipiente de amostras foi fechado com a tampa apropriada e a curva de CDV registada num CDV Perkin Elmer Pyris, nas seguintes condições:

- Temperatura inicial: 25°C
- Taxa de aquecimento: 10°C/min
- Temperatura final: 150°C
- Fluxo de azoto: 30 mL/min

A Forma A exibiu um sinal endotérmico a cerca de 104,6 °C e um calor de fusão de 95,8 J/g causado pela evaporação do etanolato e o derretimento do produto. A Forma A após ADS/DES exibiu um sinal endotérmico largo devido a uma mistura de etanolato da Forma A e Forma B hidratada. A Forma A após testes de hidratação ADS/DES exibiu um sinal endotérmico a cerca de 73,5°C e um calor de fusão de 126 J/g causado pela evaporação de água e o derretimento do produto. As curvas termográficas estão ilustradas na FIGURA 15.

Exemplo 6

Noutro exemplo estudos de estabilidade da Forma A em três condições diferentes foram testados. Os testes incluíram condições de 25°C e 60% HR, 40°C e 75% HR, e 50°C. Estes estudos revelaram que a estabilidade a longo termo a 25°C e 60% HR, a quantidade de etanol e água é estável.

A Tabela 12 mostra o estudo de Estabilidade da Forma A.

Estabilidade a longo termo a 25°C / 60% HR (Humidade Relativa), com frascos de vidro âmbar como recipientes de amostras

Teste	Dados de libertação	0 meses	1 mês	3 meses
Solvente residual: % (p/p) etanol	7,5	7,6	7,6	7,1
% (p/p) Água	0,10	0,27	0,26	0,55

Exemplo 7

Testes de Adsorção-Dessorção

Cerca de 23 mg de Forma A foram transferidos para um analisador de adsorção a vapor VTI modelo SGA100 e a alteração de peso em relação à humidade atmosférica foi registada sob as seguintes condições:

- Temperatura de secagem: 40°C
- Equilíbrio: ≤0,05% em 5 min ou 60 min
- Intervalo de dados: 0,05% ou 2 min
- Temperatura: 25°C
- HR (%) de adsorção do primeiro ciclo: 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95
HR (%) de dessorção: 95, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 5
- HR (%) de adsorção do segundo ciclo: 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95
HR (%) de dessorção: 95, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 5

Na etapa de secagem cerca de 0,6% de perda de peso foi registada. O produto seco obtido não era higroscópico, adsorveu até 0,7% de água a elevada humidade relativa. Durante o ciclo de dessorção uma perda de peso de 1,4% foi registada, isto indicou que o produto estava a perder

etanolato. O produto obtido após ADS/DES era uma mistura de forma etanolato e forma hidratada. A curva de ADS/DES é apresentada na Figura 18.

Testes de Hidratação Adsorção-Dessorção

Cerca de 23 mg de Forma A foram transferidos para um analisador de adsorção a vapor VTI modelo SGA100 e a alteração de peso em relação à humidade atmosférica foi registada sob as seguintes condições:

- Equilíbrio: $\leq 0,0005\%$ em 5 min ou 90 min
- Intervalo de dados: 0,05% ou 2 min
- Temperatura: 25°C
- HR (%) de adsorção/dessorção do ciclo: 5,95

Repetir o ciclo 11 vezes

No final deste teste, uma perda de peso de 5,2% foi registada. Isto foi comparável com o resultado TG (TG 5,4% até 80°C). A forma etanolato foi transferida para uma forma hidratada. As curvas de teste de hidratação de ADS/DES são apresentadas na Figura 19.

Exemplo 8

A estabilidade da Forma A foi estudada após armazenamento do composto num recipiente para amostras com uma cobertura interior feita de LD-PE simples (selada a fio), e uma cobertura exterior feita de PETP/Alu/PE (Moplast) selada a calor. Um estudo de estabilidade a longo termo a 25°C / 60% HR, e um estudo de estabilidade acelerada a 40°C / 75% HR, foram realizados durante um período de 6 meses, e as

amostras analisadas em diferentes pontos temporais como apresentado nas seguintes tabelas.

Tabela 13: Estabilidade a longo termo a 25°C / 60% HR

Testes	Nota	Especificação	Dados de libertação	0 meses	1 mês	3 meses	6 meses
Polimorfismo CDV	°C (início)	Apenas para informação	97,3	97,3	95,5	97,9	97,5
	°C maio	Apenas para informação	104	10,2	103,5	104,2	104
Solventes residuais	% (p/p) etanol	<= 10,0%	6,71	6,31	6,33	6,40	6,33
	% (p/p) 2-propanol	<= 0,5%	0,04	0,04	0,05	0,05	0,05
	% (p/p) THF	<= 0,5%	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
	% (p/p) acetona	<= 0,5%	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
	% (p/p) CH ₂ Cl ₂	<= 0,06%	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
Água (KF)	% (p/p)	<= 7,0%	0,63	0,23	0,34	0,32	0,46
Difração de raios-X		Apenas para informação	C	C	-	-	-

C: cristal

Tabela 14: Estabilidade acelerada a 40°C / 75% HR

Testes	Nota	Especificação	Dados de libertação	0 meses	1 mês	3 meses	6 meses
Polimorfismo CDV	°C (início)	Apenas para informação	97,3	97,3	97,5	98,0	97,8
	°C max	Apenas para informação	104	104,2	103,4	103,9	104,3
Solventes residuais	% (p/p) etanol	<= 10,0%	6,71	6,31	6,73	6,32	6,50
	% (p/p) 2-propanol	<= 0,5%	0,04	0,04	0,05	0,05	0,05
	% (p/p) THF	<= 0,5%	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
	% (p/p) acetona	<= 0,5%	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
	% (p/p) CH ₂ Cl ₂	<= 0,06%	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
Água (KF)	% (p/p)	<= 7,0%	0,63	0,23	0,37	0,34	0,42
Difração de raios-X		Apenas para informação	C	C	-	-	-

A Forma A exibiu estabilidade química e cristalográfica nas condições nas tabelas 13 e 14.

Exemplo 9

A estabilidade da Forma A foi estudada após armazenamento do composto num recipiente para amostras com uma cobertura interior feita de LD-PE simples (selada a fio), e uma cobertura exterior feita de saco de bloqueio de vapor selado a calor. Um estudo de estabilidade a longo termo a 25°C / 60% HR, e um estudo de estabilidade acelerada a 40°C / 75% HR, foram realizados durante um período de 6 meses, e as amostras analisadas em diferentes pontos temporais como apresentado nas seguintes tabelas.

Tabela 15: Estabilidade a longo termo a 25°C / 60% HR

Testes	Nota	Especificação	Dados de libertação	0 meses	1 mês	3 meses	6 meses
Polimorfismo CDV	°C (início)	Apenas para informação	97,3	97,3	96,3	96,2	98,5
	°C max	Apenas para informação	104	104,2	103,1	103,8	103,9
Solventes residuais	% (p/p) etanol	<= 10,0%	6,71	6,31	6,42	6,35	6,52
	% (p/p) 2-propanol	<= 0,5%	0,04	0,04	0,06	0,05	0,05
	% (p/p) THF	<= 0,5%	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
	% (p/p) acetona	<= 0,5%	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
	% (p/p) CH ₂ Cl ₂	<= 0,06%	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
Água (KF)	% (p/p)	<= 7,0%	0,63	0,23	0,32	0,38	0,49
Difração de raios-X		Apenas para informação	c	c	-	-	-

Tabela 16: Estabilidade acelerada a 40°C / 75% HR

Testes	Nota	Especificação	Dados de libertação	0 meses	1 mês	3 meses	6 meses
Polimorfismo CDV	°C (início)	Apenas para	97,3	97,3	97,8	97,5	97,9

Testes	Nota	Especificação	Dados de libertação	0 meses	1 mês	3 meses	6 meses
		informação					
	°C max	Apenas para informação	104	104,2	103,4	103,7	104,0
Solventes residuais	% (p/p) etanol	<= 10,0%	6,71	6,31	6,35	6,31	6,30
	% (p/p) 2-propanol	<= 0,5%	0,04	0,04	0,06	0,05	0,05
	% (p/p) THF	<= 0,5%	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
	% (p/p) acetona	<= 0,5%	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
	% (p/p) CH ₂ Cl ₂	<= 0,06%	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
Água (KF)	% (p/p)	<= 7,0%	0,63	0,23	0,31	0,36	0,51
Difração de raios-X		Apenas para informação	c	c	-	-	-

A Forma A exibiu estabilidade química e cristalográfica nas condições mencionadas nas tabelas 15 e 16.

Exemplo 10

Para o propósito de testar a estabilidade química, a Forma A foi armazenada durante um período de 1, 4 e 8 semanas sob diferentes condições. Estas condições foram 40°C / 75% HR, 50°C, RT / <5% HR, RT / 56% HR, RT / 75% HR e 0,3da ICH luz. O composto foi analisado após armazenagem por HPLC e por inspeção visual. O método HPLC usado neste estudo foi o método de HPLC 909. Os resultados dos testes são relatados na seguinte tabela.

Tabela 17

Condições	Soma de impurezas HPLC			Aparência		
	1 semana	4 semanas	8 semanas	1 semana	4 semanas	8 semanas
Referência	1,07	-	-	Ligeiramente	-	-

Condições	Soma de impurezas HPLC			Aparência		
	1 semana	4 semanas	8 semanas	1 semana	4 semanas	8 semanas
				amarelo		
0,3da ICH luz	1,01	-	-	Ligeiramente amarelo	-	-
40°C / 75% HR	1,03	0,98	0,99	Ligeiramente amarelo	Ligeiramente amarelo	Ligeiramente amarelo
50°C	1,05	1,08	1,06	Ligeiramente amarelo	Ligeiramente amarelo	Ligeiramente amarelo
Temperatura ambiente / <5% HR	-	1,02	1,04	-	Ligeiramente amarelo	Ligeiramente amarelo
Temperatura ambiente / 56% HR	-	1,02	0,99	-	Ligeiramente amarelo	Ligeiramente amarelo
Temperatura ambiente / 75% HR	-	1,00	1,01	-	Ligeiramente amarelo	Ligeiramente amarelo

Foi concluído que a Forma A é quimicamente estável após armazenamento em todas as condições investigadas.

Exemplo 11

Diferentes frações da Forma B foram caracterizadas com Termogravimetria (TG), calorimetria diferencial de varrimento (CDV) e espectroscopia de infravermelhos (IV). Os resultados dos testes são relatados na seguinte tabela.

Tabela 18

Frações	TG % alteração de peso	IV	CDV	
	<100°C		Max (°C)	Extra (°C)
Forma B fração 1	5,65	Hidrato, Ref	69,1	-
após ADS/DES	4,30	± Hidrato, Ref,	-	-

Frações	TG % alteração de peso	IV	CDV	
	<100°C		Max (°C)	Extra (°C)
		+ amorfo		
Forma B fração 2	5,91	- Hidrato, Ref	75,6	-
após 5d 40°C / 75% HR	3,56	- Hidrato, Ref	74,1	-
Forma B fração 3	3,13	± Hidrato, Ref, + amorfo	77,0	67,8
após 5d 40°C / 75% HR	2,33	± Hidrato, Ref, + amorfo	77,4	62,8
~hidrato, Ref: idêntico à referência				

Exemplo 12

A adsorção e dessorção de água a 25°C em diferentes condições de humidade relativa foi investigada em 38 mg de Forma B. A alteração de peso como uma função da humidade relativa foi registada. Os resultados são apresentados na Figura 20. Na etapa de secagem cerca de 5,6% de perda de peso foi registada para a forma B. O produto seco obtido era higroscópico, adsorveu até 6,8% de água a elevada humidade relativa. Após o ciclo de dessorção cerca de 1,2% de água permaneceu na amostra. O produto obtido após ADS/DES era uma mistura de hidrato e produto amorfo.

Exemplo 13

As solubilidades aquosas da forma B foram medidas em solventes com pH diferente. Um excesso do soluto foi equilibrado com o solvente a 20°C durante pelo menos 24 horas. Após remover o composto não dissolvido, a concentração em solução foi determinada usando espectrometria UV.

Tabela 19

Solvente	Solubilidade (mg / 100 mL solução)	
Água	10	(pH 5,1)
Tampão pH 2 (citrato/HCl)	23	(pH 2,0)
Tampão pH 3 (citrato/HCl)	13	(pH 3,0)
Tampão pH 4 (citrato/HCl)	12	(pH 4,0)
0,01N HCl	18	(pH 2,1)
0,1N HCl	150	(pH 1,1)
1,0N HCl	510	(pH 0,14)

Exemplo 14

A estabilidade da estrutura de cristal da Forma B foi estudada após armazenamento do composto por um período de duas semanas à temperatura ambiente (RT) sob <5%, 56% e 75% de humidade relativa (HR), 50°C e 40°C/75% HR. As amostras foram analisadas com Termogravimetria (TG), calorimetria diferencial de varrimento (CDV), espectroscopia de IV (IV) e difração de raios-X (DRX). Os resultados dos testes são relatados na seguinte tabela.

Tabela 20

Condição	TG		IV	DRX	CDV Max (°C)	Aparência
	<100°C	<225°C				
0 dias	5,65	0,16	Ref	Ref	69,1	Ligeiramente amarelo-laranja
após ADS/DES	4,30	0,18	≠Ref	-	-	Ligeiramente amarelo-laranja
condição	TG		IV	DRX	CDV	Aparência

	<100°C	<225°C			Max (°C)	
RT/<5 % HR	0,32	0,07	≠Ref	≠Ref	71,2	Ligeiramente amarelo-laranja
RT/56% HR	5,71	0,25	~Ref	~Ref	71,0	Ligeiramente amarelo-laranja
RT/75 % HR	6,20	0,10	~Ref	~Ref	71,5	Ligeiramente amarelo-laranja
50°C	0,23	0,06	≠Ref	≠Ref	76,4	Ligeiramente amarelo-laranja
40°C 75 % HR	5,77	0,07	~Ref	±Ref	70,4	Ligeiramente amarelo-laranja
~Ref: idêntico à referência ±Ref: similar à referência ≠Ref: diferente da referência						

Exemplo 15

No programa de teste de estabilidade química a Forma B foi armazenada durante um período de 1, 4 e 9 semanas sob diferentes condições. Estas condições foram 40°C / 75% HR, 50°C, RT / <5% HR, RT / 56% HR, RT / 75% HR e 0,3da ICH luz. O composto foi analisado após armazenamento por HPLC e por inspeção visual. O método HPLC utilizado neste estudo foi o método de HPLC 909. Os resultados dos testes são relatados na seguinte tabela, dos quais se concluiu que a Forma B é quimicamente estável.

Tabela 21

Condição	Soma de impurezas HPLC			Aparência		
	1 semana	4 semanas	9 semanas	1 semana	4 semanas	9 semanas
Referência	1,35	-	-	Ligeiramente amarelo- laranja	-	-
0,3da ICH luz	1,30	-	-	Ligeiramente amarelo- laranja	-	-

Condição	Soma de impurezas HPLC			Aparência		
	1 semana	4 semanas	9 semanas	1 semana	4 semanas	9 semanas
40°C / 75% HR	1,43	1,38	1,41	Ligeiramente amarelo-laranja	Laranja claro	Laranja claro
50°C	1,46	1,50	1,46	Ligeiramente amarelo-laranja	Laranja claro	Laranja claro
RT / <50% HR	-	1,48	1,37	-	Laranja claro	Laranja claro
RT / 56% HR	-	1,11	1,35	-	Ligeiramente amarelo-laranja	Laranja claro
RT / 75% HR	-	1,34	1,29	-	Laranja claro	Laranja claro

Exemplo 16

A Forma K foi preparada adicionando ácido metanossulfônico puro a uma solução de Forma A em THF a temperatura ambiente. A Forma K foi subsequentemente misturada com halogenetos alcalinos e pressionado para formar um *pellet* (Ph. Eur.) e analisado por espectrometria de infravermelhos (IV) nas seguintes condições:

- Aparelho: espectrofotômetro de FTIR Nicolet Magna 560
- Número de *scans*: 32
- Resolução: 1 cm⁻¹
- Intervalo de comprimento de onda: 4000 a 400 cm⁻¹
- Correção de linha de base: sim
- Detetor: DTGS com janelas KBr
- Separador de feixe: Ge em KBr
- Halogeneto alcalino: KBr (brometo de potássio)

O espectro IV da Forma K, como apresentado na Figura 21, reflete os modos vibracionais da estrutura molecular do solvato de mesilato como um produto cristalino.

Tabela 22

Números de onda (cm^{-1}) e intensidades relativas de bandas de absorção (¹)
3362m, 3064w
2985m, 2964m, 2906m, 2873m, 2632w, 2585w
1687s, 1627w, 1601w
1554m, 1495m, 1480w, 1470w, 1452w, 1443w, 1421w
1383w, 1373w, 1369w, 1345m, 1324m, 1314m, 1299w, 1268m, 1245m, 1221m, 1202s
1190s, 1166vs, 1122m, 1091m, 1077m, 1051s, 1043s, 1023m, 1002m
992m, 969w, 943w, 912w, 888w, 867vw, 836w, 813vw
773m, 754w, 743m, 711w, 700m, 658m, 634w
581w, 556m, 505w, 472vw, 452vw, 435vw, 417vw
(¹) vs = muito forte, s = forte, m = médio, w = fraco, vw = muito fraco, br = alargado

Exemplo 17

A Forma K foi transferida para uma célula capilar de vidro e analisada por espectrometria Raman nas seguintes condições:

- Modo Raman: Raman não-dispersivo
- Aparelho: módulo Nicolet FT-Raman
- Número de *scans*: 64
- Resolução: 4 cm^{-1}
- Intervalo de comprimento de onda: $3700 \text{ a } 100 \text{ cm}^{-1}$
- Laser: Nd:YV04
- Frequência de laser: 1064 cm^{-1}
- Detetor: InGaAs

- Separador de feixe: CaF₂
- Geometria de amostra: reflexão a 180°
- Polarização: não

O espectro Raman da Forma K, como apresentado na Figura 22, reflete os modos vibracionais da estrutura molecular do mesilato como um produto cristalino.

Tabela 23

Números de onda (cm ⁻¹) e intensidades relativas de bandas de absorção (¹)
3080m, 3068m, 3059m, 3043w, 3022w, 3006m
2989s, 2978s, 2962s, 2933vs, 2906m, 2871m
1685vw, 1628w, 1603s, 1585w, 1495w, 1479w, 1466w, 1450m, 1423w
1381w, 1346w, 1336w, 1313w, 1290w, 1271w, 1244w, 1230w, 1209m
1190w, 1182m, 1163vs, 1122w, 1105w, 1090m, 1049vs, 1032w, 1003s
968w, 955w, 941w, 914w, 897w, 877w, 866w, 845w, 823m, 814m
783m, 771m, 742w, 658w, 634m, 621w
577w, 561m, 534w, 524w, 497w, 451w, 436w
337w, 308w, 287m, 247w, 206w, 162m, 129m
(¹) vs = muito forte, s = forte, m = médio, w = fraco, vw = muito fraco

Exemplo 18

Cerca de 3 mg de Forma K foram transferidos para um recipiente de amostras de alumínio padrão TA-Instrument. O recipiente de amostra foi fechado com a cobertura apropriada e a curva de CDV registada num TA-Instruments

Q1000 MTDSC equipado com uma unidade de arrefecimento RCS, nas seguintes condições:

- Temperatura inicial: 25°C
- Taxa de aquecimento: 10°C/min
- Temperatura final: 200°C
- Fluxo de azoto: 50 mL/min

A curva de CDV como ilustrada na Figura 23, mostra o derretimento com decomposição de um produto cristalino. O derretimento da Forma K ocorre a 158,4°C. Devido à decomposição, o cálculo do calor de fusão pode apenas ser usado para indicar a propriedade cristalina do produto.

Exemplo 19

A Forma K foi transferida para um recipiente de amostras de alumínio. A curva TG foi registada num termogravímetro TA Instruments Hi-Res TGA 2950 nas seguintes condições:

- Temperatura inicial: temperatura ambiente
- Taxa de aquecimento: 20°C/min
- Fator de resolução: 4
- Condição final: 300°C ou <80[(p/p)%]

A curva TG é exibida na Figura 24. A perda de peso de cerca de 0,2% até 60°C foi devida à evaporação do solvente. A perda de peso a temperaturas acima de 140°C foi devida à evaporação e decomposição do produto.

Exemplo 20*Adsorção-Dessorção*

Cerca de 21 mg de Forma K foram transferidos para um analisador de adsorção a vapor VTI modelo SGA100 e a alteração de peso em relação à humidade atmosférica foi registada nas seguintes condições:

Temperatura de secagem:	40°C
Equilíbrio:	<0,05% em 5 min. ou 60 min.
Intervalo de dados:	0,05% ou 2,0 min.
Temperatura:	25°C
Primeiro ciclo	HR (%) adsorção: 5,10,20,30,40,50,60,70,80,90,95
	HR (%) dessorção: 95,90,80,70,60,50,40,30,20,10,5
Segundo ciclo	HR (%) adssorção: 5,10,20,30,40,50,60,70,80,90,95
	HR (%) dessorção: 95,90,80,70,60,50,40,30,20,10,5

A isotérmica de Adsorção-Dessorção é apresentado na Figura 25. A Forma K é higroscópica. Durante a etapa inicial de secagem uma perda de peso de 0,3% foi registada, comparável ao resultado TG. A Forma K adsorveu até 1,5% de água a elevada humidade relativa. O produto secou completamente durante o ciclo de dessorção.

Um estudo diferente da adsorção e dessorção de água pela Forma K a 25°C em diferentes condições de humidade relativa foi investigada numa quantidade de cerca de 18 mg do solvato de mesilato. A alteração de peso como uma função da

humidade relativa foi registada. O resultado é apresentado na Figura 26.

Na etapa de secagem cerca de 0,6% de perda de peso é registada para a forma K. O produto seco obtido é ligeiramente higroscópico, adsorveu até 1,7% de água a elevada humidade relativa. O produto secou completamente durante o ciclo de dessorção.

Exemplo 21

As solubilidades aquosas da Forma K foram medidas em solventes com diferente pH. Um excesso de soluto foi equilibrado com o solvente a 20°C durante pelo menos 48 horas. Após retirar o composto não dissolvido, a concentração em solução foi determinada usando espectrometria de UV.

Tabela 24

Solvente	Solubilidade (mg / 100 mL solução)	
Água	19	(pH 3,3)
Tampão pH 2 (citrato/HCl)	21	(pH 2,0)
Tampão pH 3 (citrato/HCl)	12	(pH 3,0)
Tampão pH 4 (citrato/HCl)	11	(pH 4,0)
0,01N HCl	24	(pH 2,0)
20% HP β CD em água	2100	(pH 1,6)

Exemplo 22

A estabilidade da estrutura de cristal da Forma K lote 1 foi estudada após armazenamento do composto durante um período de quatro semanas à temperatura ambiente (RT) com 75% de humidade relativa (HR), 50°C e 40°C / 75% HR. A estabilidade da estrutura de cristal da Forma K lote 2 foi estudada após armazenamento do composto durante um período de quatro semanas à temperatura ambiente (RT) sob <5%, 56% e 75% de humidade relativa (HR), 50°C e 40°C / 75% HR. As amostras foram analisadas com termogravimetria (TG), calorimetria diferencial de varrimento (CDV) e espectroscopia de infravermelho (IV). Os resultados dos testes são relatados na seguinte tabela.

Tabela 25

Composto	Condições	TG		IV	CDV		Aparência
		<80°C	<125°C		Max (°C)	Extra (°C)	
Forma K Lote 1	0 dias	0,47	0,15	Ref	143,7	-	Ligeiramente laranja
	RT / 75% HR	2,87	0,19	≠Ref	146,6	64,3	Ligeiramente laranja
	50°C	0,32	0,14	~Ref	140,6	45,6	Laranja
	40°C / 75% HR	1,48	3,71	-	-	-	Óleo castanho
Forma K Lote 2	0 dias	0,16	0,11	Ref	155,8	-	Ligeiramente laranja
	RT/<5% HR	0,00	0,03	~Ref	156,9	-	Ligeiramente laranja
	RT/56% HR	0,27	0,03	±Ref	154,6	-	Ligeiramente laranja
	RT/75% HR	1,82	0,07	≠Ref	149,2	67,0	Ligeiramente laranja
	50°C	0,12	0,12	~Ref	156,8	-	Ligeiramente laranja
	40°C/75%	3,26	3,08	-	-	-	Óleo castanho

Composto	Condições	TG		IV	CDV		Aparência
		<80°C	<125°C		Max (°C)	Extra (°C)	
	HR						
~Ref: idêntico à referência ‡Ref: similar à referência #Ref: diferente da referência							

Exemplo 23

No programa de teste de estabilidade química a Forma K lote 1 foi armazenada durante um período de 1 e 4 semanas sob diferentes condições. Estas condições foram 40°C / 75% HR, 50°C, RT / 75% HR e 0,3da ICH luz. A Forma K lote 2 foi também armazenada durante um período de 1 e 4 semanas sob diferentes condições. Estas condições foram 40°C / 75% HR, 50°C, RT / <5% HR, RT / 56% HR, RT / 75% HR e 0,3da ICH luz. O composto foi analisado após armazenamento por HPLC e por inspeção visual. O método HPLC usado neste estudo foi HPLC método 909. Os resultados dos testes são relatados na seguinte tabela.

Tabela 26

Composto	Condições	Soma de impurezas HPLC		Aparência	
		1 semana	4 semanas	1 semana	4 semanas
Forma K Lote 1	Referência	3,57	-	Ligeiramente laranja	-
	0,3da ICH luz	2,93	-	Ligeiramente laranja	-
	40°C/75% HR	5,36	>90*	Ligeiramente laranja	Óleo castanho
	50°C	3,99	27,53	Ligeiramente laranja	Laranja
	RT/75% HR	-	3,61	-	Ligeiramente

Composto	Condições	Soma de impurezas HPLC		Aparência	
		1 semana	4 semanas	1 semana	4 semanas
					laranja
Forma K Lote 2	Referência	1,50	-	Ligeiramente laranja	-
	0,3da ICH luz	1,17	-	Ligeiramente laranja	-
	40°C/75% HR	1,75	>85*	Ligeiramente laranja	Óleo castanho
	50°C	1,46	1,25	Ligeiramente laranja	Ligeiramente laranja
	RT/<5% HR	-	1,58	-	Ligeiramente laranja
	RT/56% HR	-	1,45	-	Ligeiramente laranja
	RT/75% HR	-	1,46	-	Ligeiramente laranja

Exemplo 24

Um ensaio aleatório, com controlo de placebo, duplo-cego, com escalada de dose múltipla foi realizado para examinar a segurança, tolerabilidade e farmacocinética da Forma A após administração oral bi- ou tri-diária, em indivíduos saudáveis. Quatro dosagens de Forma A (400 mg b.i.d., 800 mg b.i.d., 800 mg t.i.d., e 1200 mg t.i.d.) foram testadas em 4 painéis de 9 indivíduos saudáveis. Em cada painel, 6 indivíduos foram tratados com a Forma A e 3 indivíduos com placebo durante 13 dias com uma única incorporação na manhã do dia 14. (b.i.d. = bi-diária, t.i.d. = tri-diária).

A Forma A foi prontamente absorvida e perfis de concentração-tempo da Forma A após dosagem repetida foram dependentes da dose administrada. Concentrações de plasma de estado estacionário foram alcançadas geralmente em 3

dias, embora C_{0h} (conc. no momento da administração) e AUC_{24h} (área sob a curva ou biodisponibilidade) diminuíram ligeiramente em todos os níveis de dose. AUC_{24h} e $C_{ss,av}$ (conc. no estado estacionário médio) foram proporcionais à dose (dose diária) a 400 mg b.i.d., 800 mg t.i.d. e 1200 mg t.i.d, mas foi mais do que proporcional à dose a 800 mg b.i.d.. C_{max} (máxima conc.) foi proporcional à dose com respeito à dose por incorporação. Menos de 2% da Forma A inalterada foi excretada na urina a todos os níveis de dose.

Lisboa, 29 de Agosto de 2014

REIVINDICAÇÕES

1. Um pseudopolimorfo etanolato de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il(1S,2R)-3-[[(4aminofenil)sulfonil] (isobutil)amino]-1-benzil-2-hidroxi-propilcarbamato.
2. Um pseudopolimorfo de acordo com a reivindicação 1, no qual o rácio de composto para etanol varia entre (5:1) e (1:5).
3. Um pseudopolimorfo de acordo com a reivindicação 1, no qual o rácio de composto para etanol varia entre (0.2:1) e (3:1).
4. Um pseudopolimorfo de acordo com a reivindicação 1, no qual o rácio de composto para etanol varia entre (1:1) e (2:1).
5. Um pseudopolimorfo de acordo com a reivindicação 1, no qual o rácio de composto para etanol é cerca de 1:1.
6. Um pseudopolimorfo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, adicionalmente compreendendo moléculas de água.
7. Um processo para preparar um pseudopolimorfo etanolato de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6 compreendendo os passos de combinar (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il(1S,2R)-3-[[(4aminofenil)sulfonil] (isobutil)amino]-1-benzil-2-hidroxi-propilcarbamato com etanol, ou misturas de água e etanol, e incluindo cristalização.

8. Um processo de acordo com a reivindicação 7 em que o pseudopolimorfo etanolato mencionado é preparado começando pelo pseudopolimorfo isopropanolato de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il(1S,2R)-3-[[(4aminofenil)sulfonil] (isobutil)amino]-1-benzil-2-hidroxi-propilcarbamato.
9. Composição farmacológica compreendendo um pseudopolimorfo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6 e um veículo e/ou diluente farmacologicamente aceitável.
10. Uso de um pseudopolimorfo de qualquer uma das reivindicações 1 a 6 na fabricação de um medicamento para inibir atividade de protease de VIH num mamífero.
11. Um pseudopolimorfo hidrato de (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il(1S,2R)-3-[[(4aminofenil)sulfonil] (isobutil)amino]-1-benzil-2-hidroxi-propilcarbamato.
12. Um pseudopolimorfo de acordo com a reivindicação 11, no qual o rácio do composto para água varia entre (5:1) e (1:5).
13. Um pseudopolimorfo de acordo com a reivindicação 11, no qual o rácio do composto para água varia entre (0.2:1) e (3:1).
14. Um pseudopolimorfo de acordo com a reivindicação 11, no qual o rácio do composto para água varia entre (1:1) e (2:1).

15. Um pseudopolimorfo de acordo com a reivindicação 14, no qual o rácio do composto para água é cerca de 1:1.
16. Um processo para preparar um pseudopolimorfo hidrato de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 a 15 compreendendo os passos de combinar (3R,3aS,6aR)-hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il(1S,2R)-3-[[(4aminofenil)sulfonil] (isobutil)amino]-1-benzil-2-hidroxi-propilcarbamato com água, ou misturas de água e solventes orgânicos miscíveis em água, e induzindo cristalização.
17. Composição farmacológica compreendendo um pseudopolimorfo de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 a 15 e um veículo e/ou diluente farmacologicamente aceitável.
18. Uso de um pseudopolimorfo de qualquer uma das reivindicações 11 a 15 na fabricação de um medicamento para inibir atividade de protease de VIH num mamífero.

Lisboa, 29 de Agosto de 2014

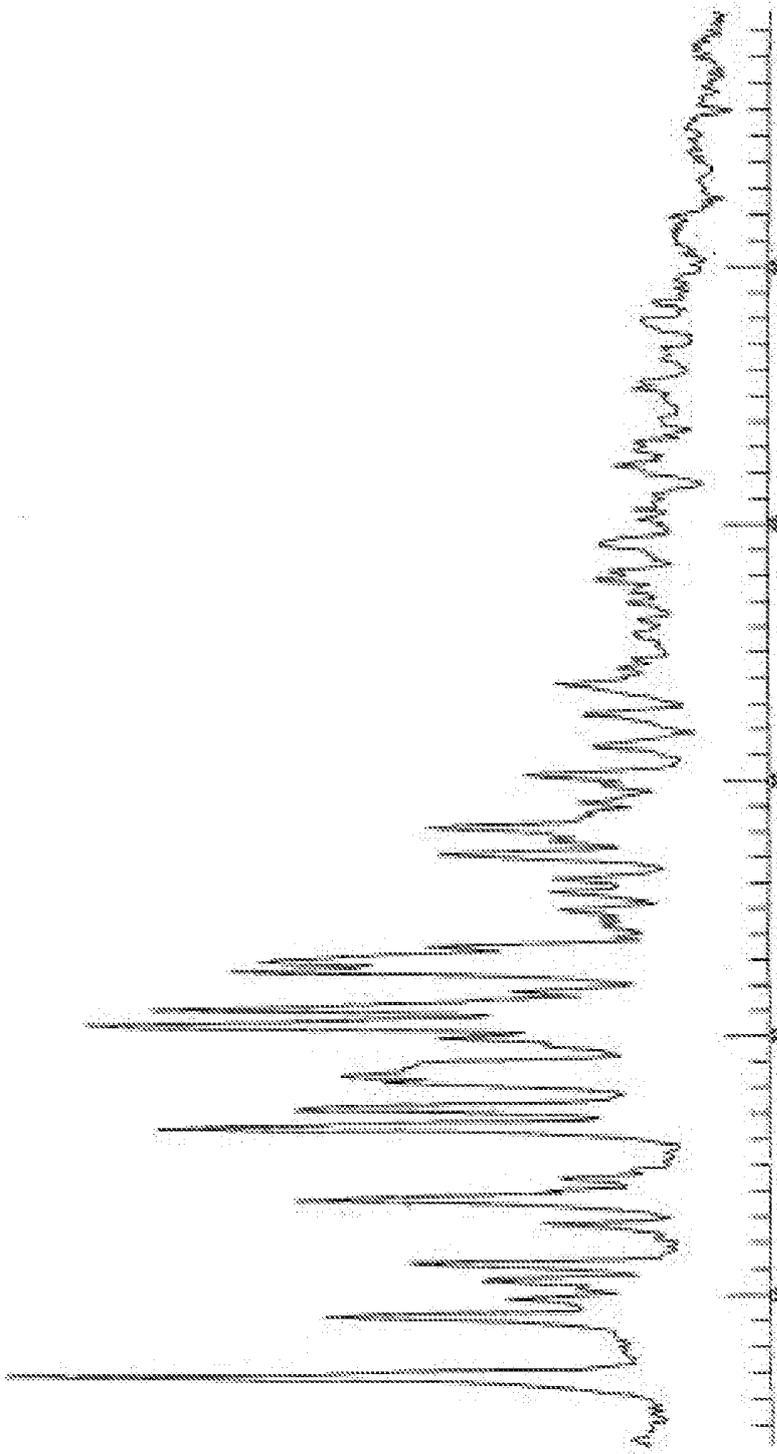


Figura 1

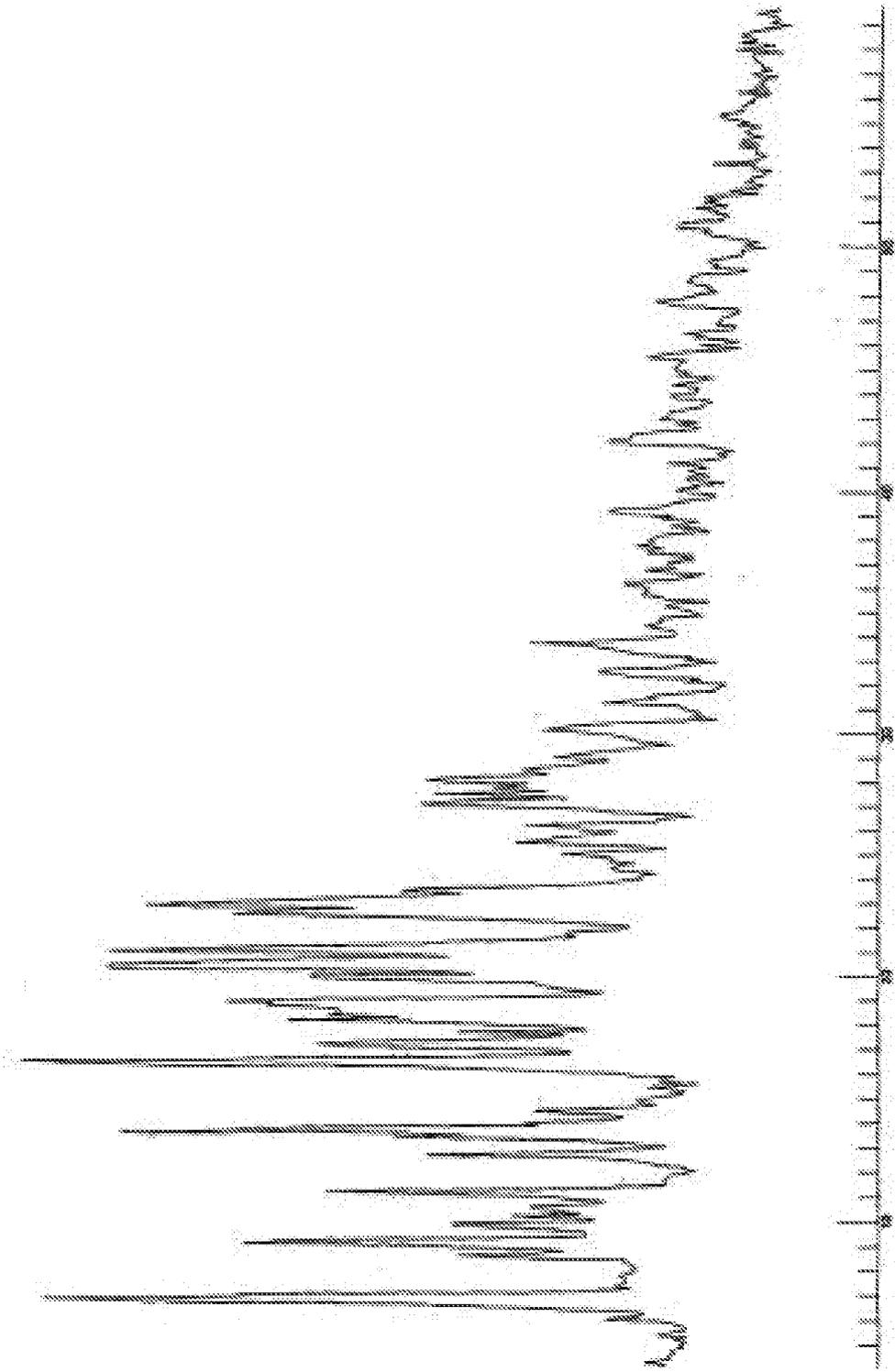


Figura 2

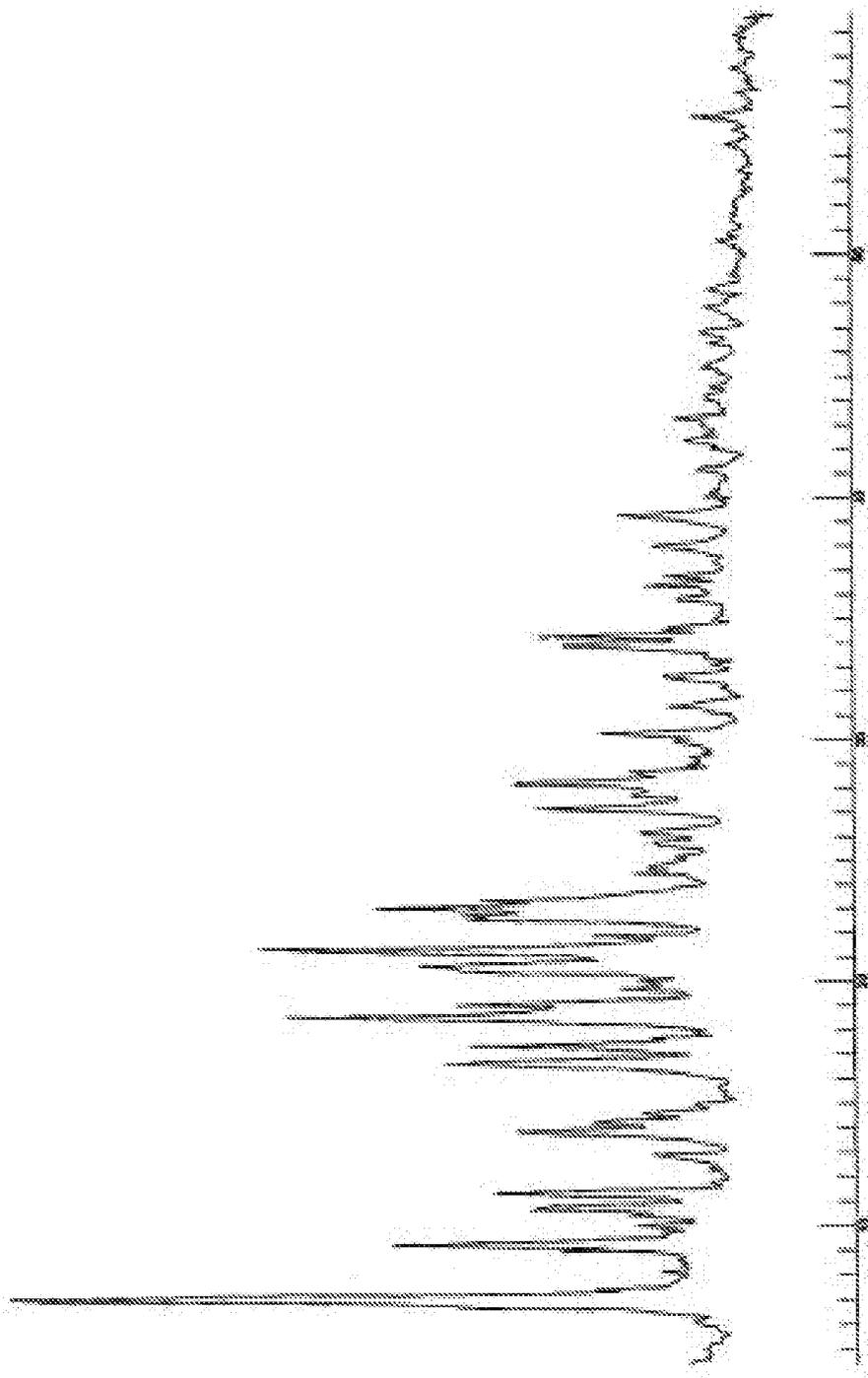


Figura 3

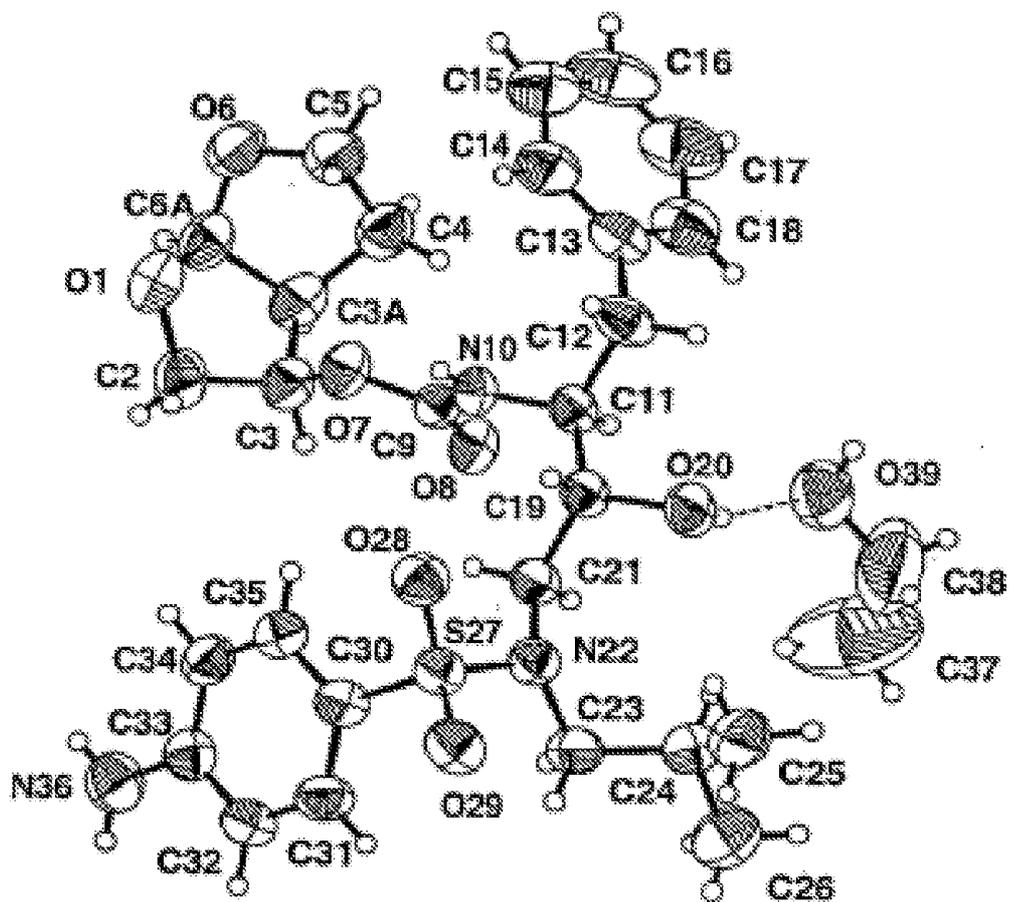


Figura 4

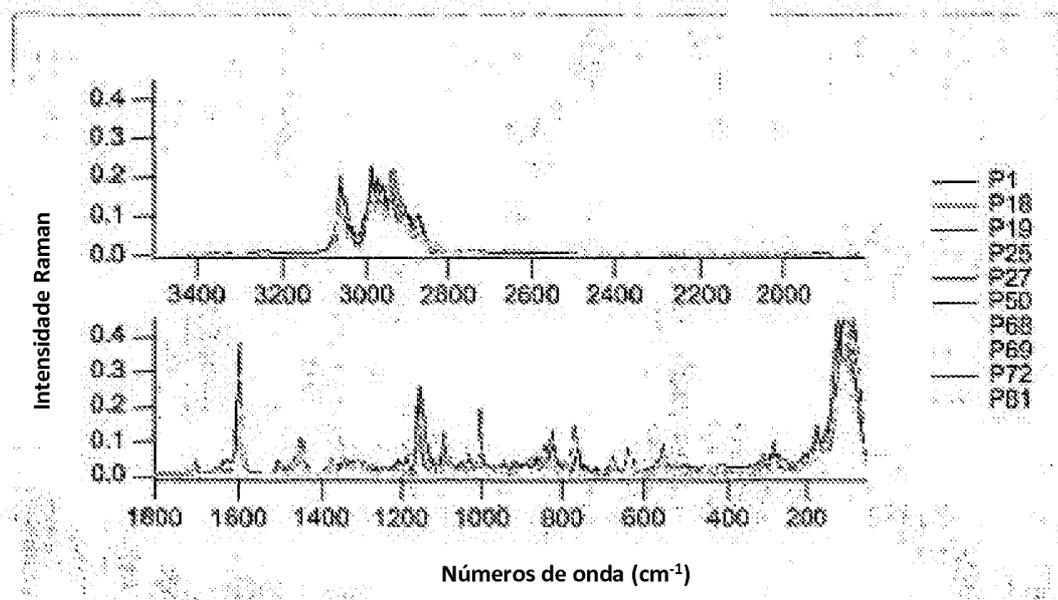


Figura 5

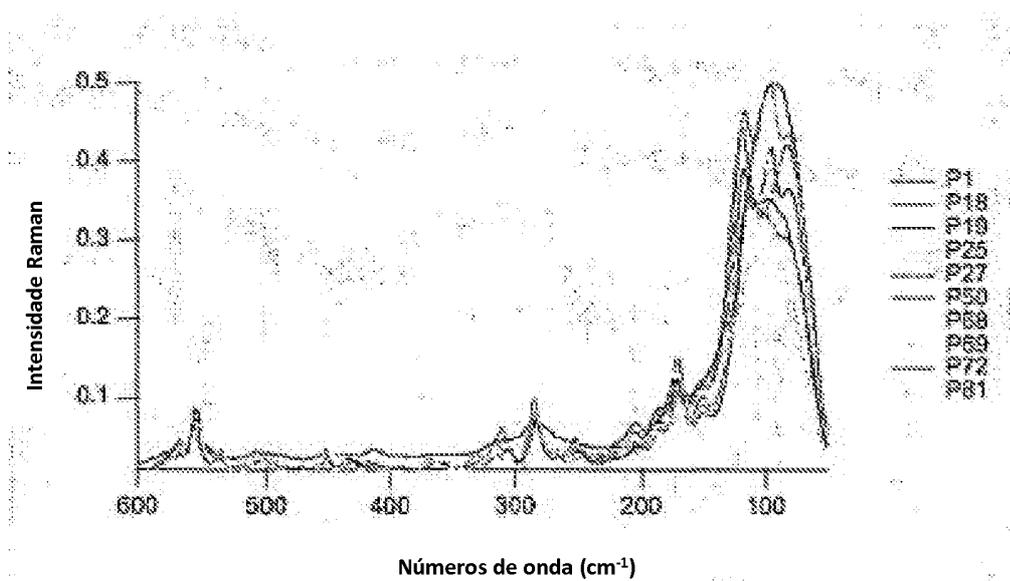


Figura 6

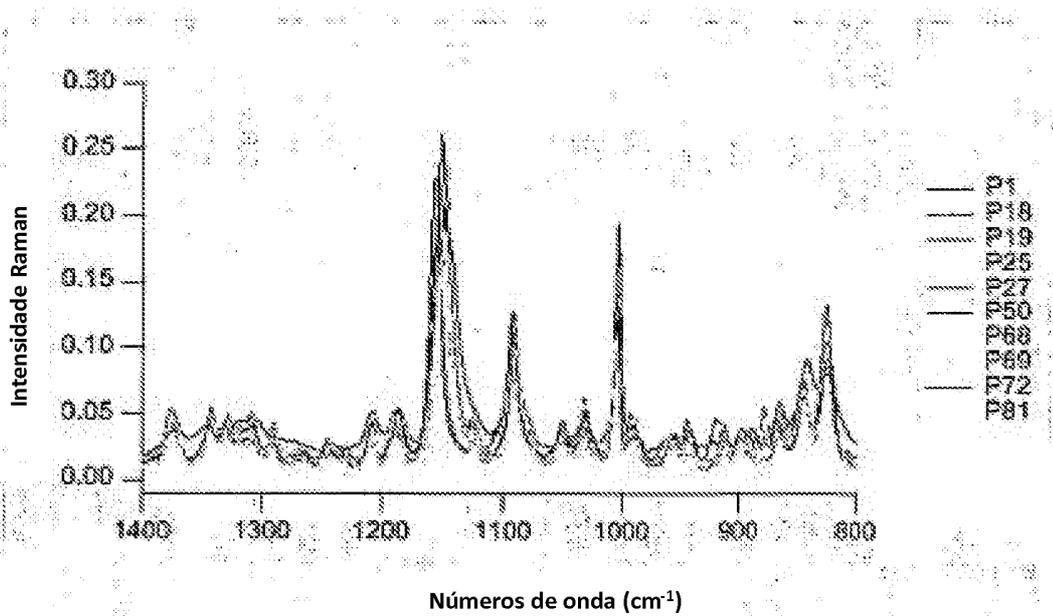


Figura 7

CDV mW/mg

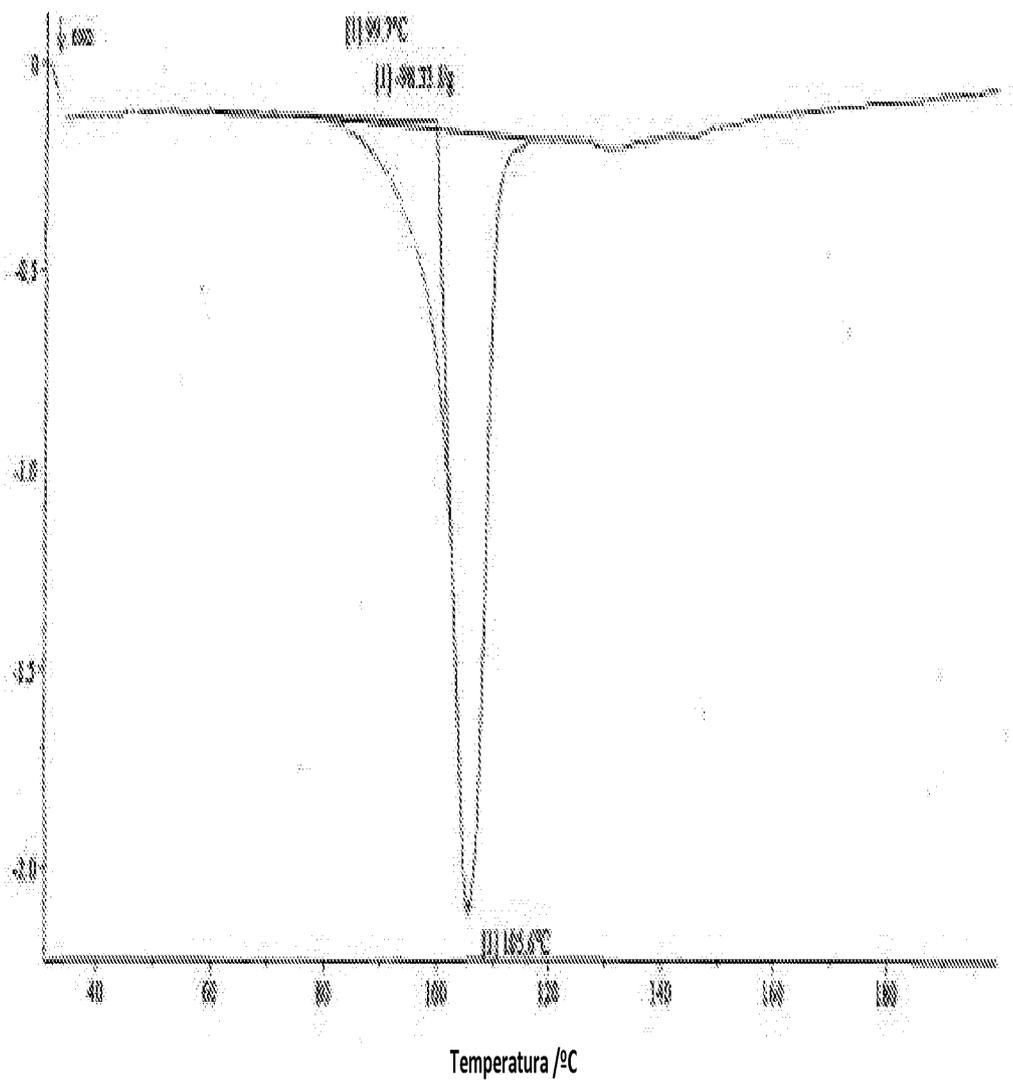


Figura 8

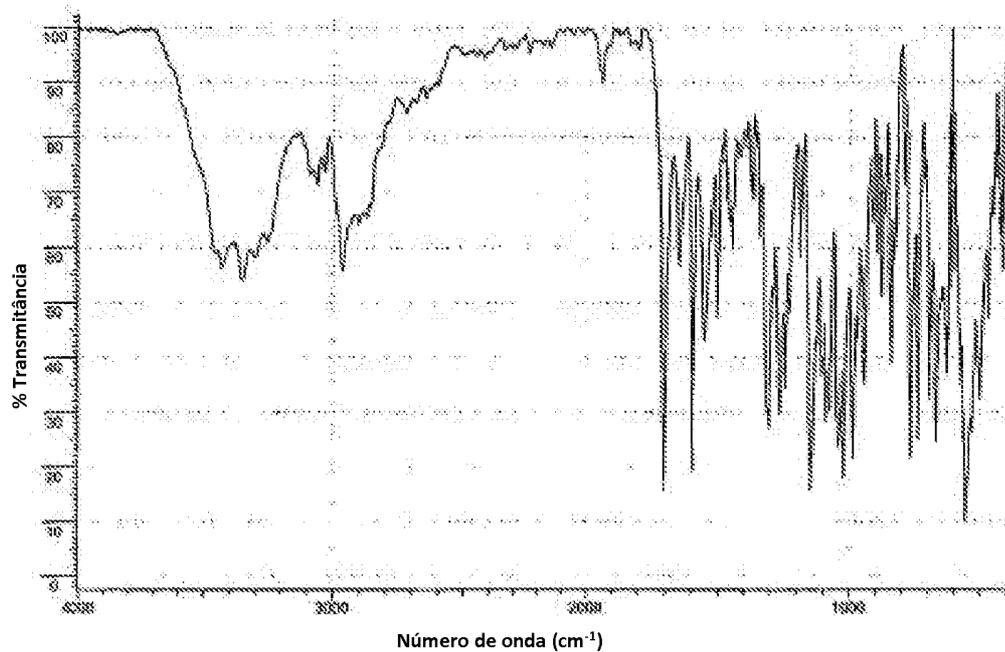
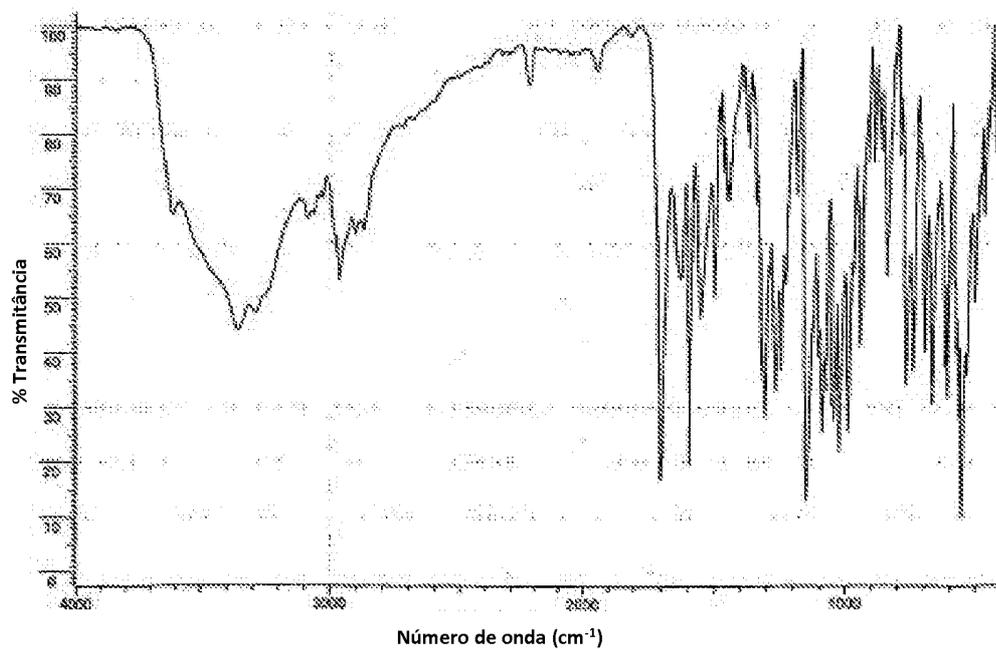
Figura 9**Figura 10**

Figura 11

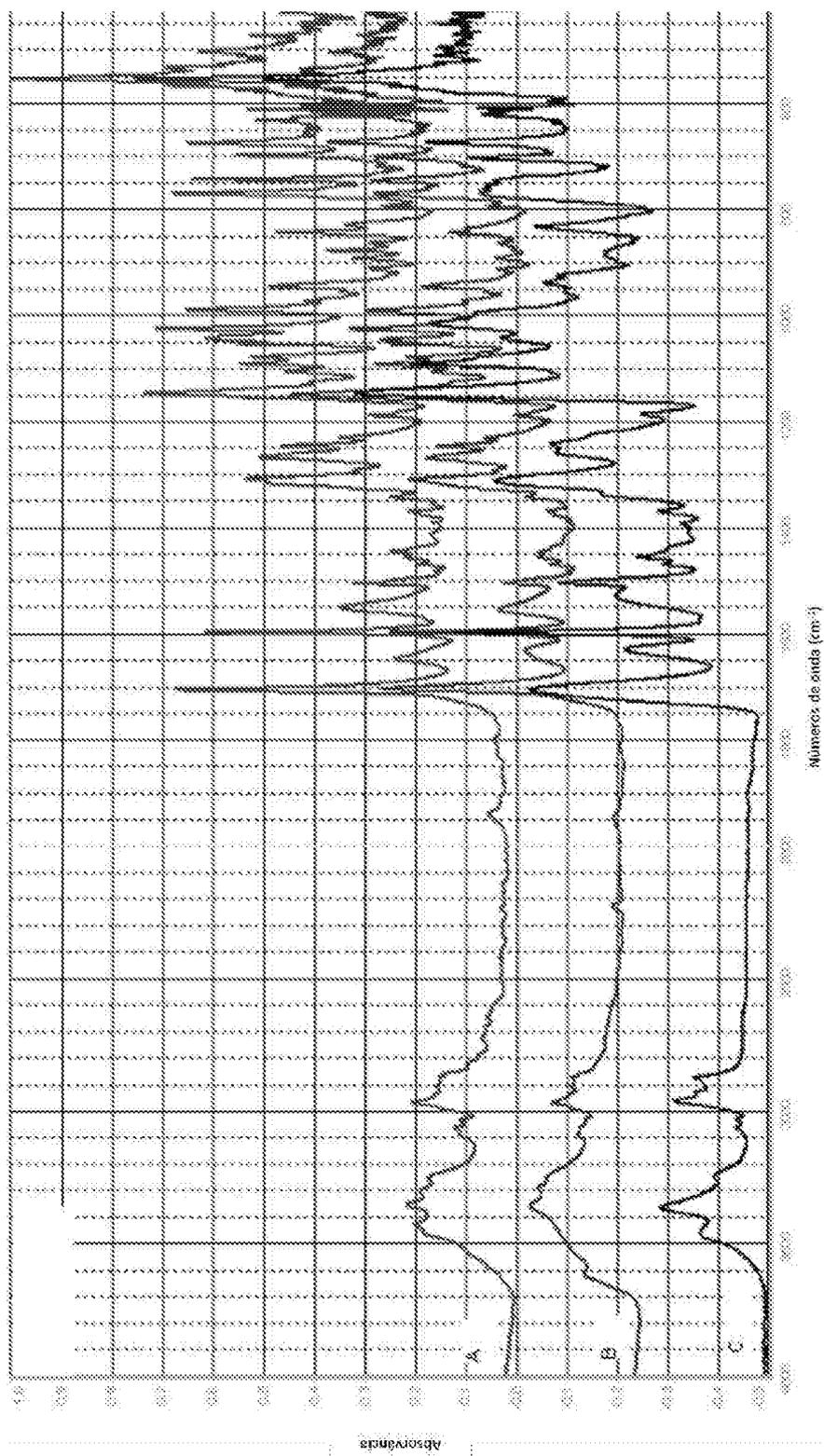


Figura 12

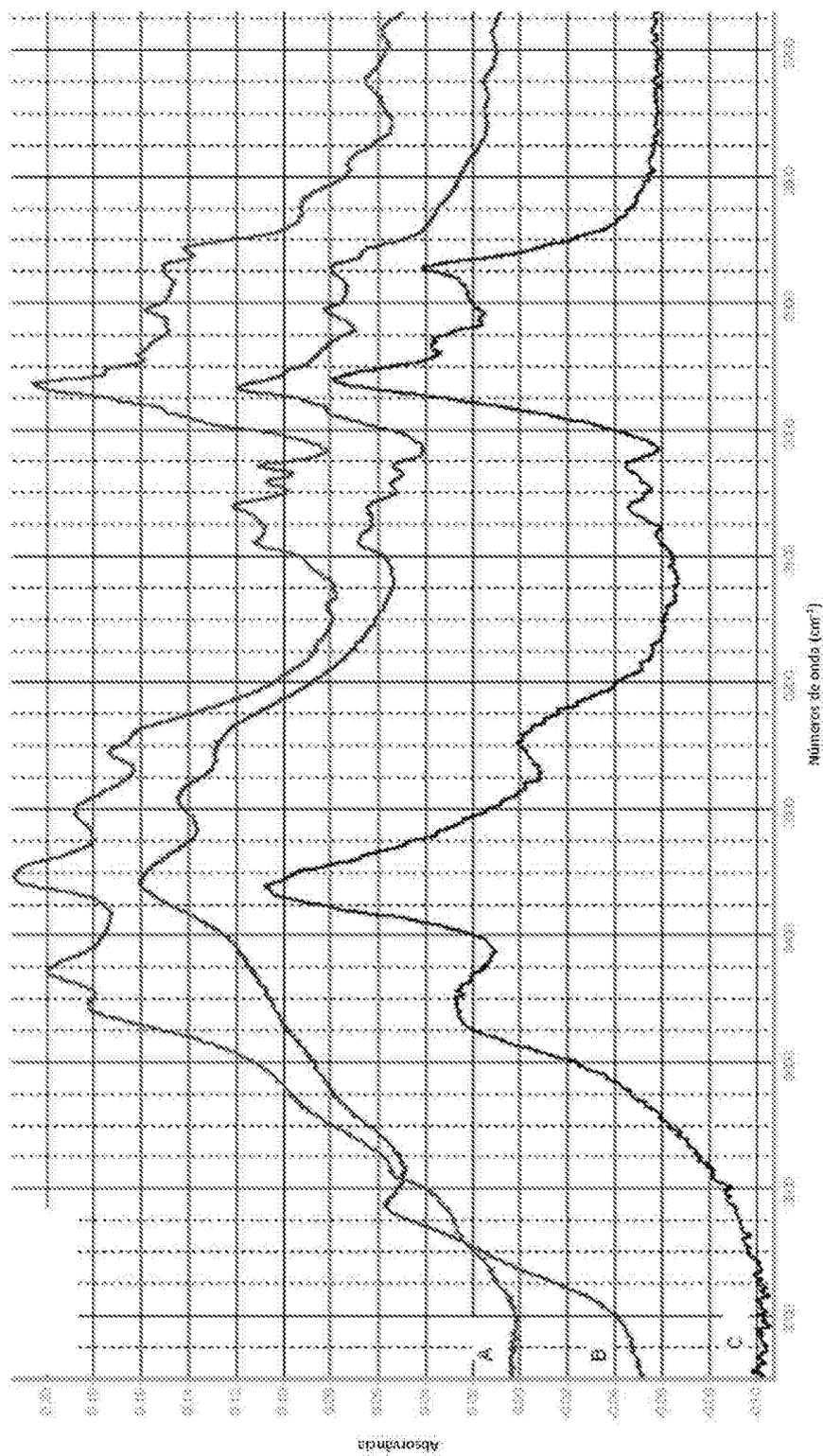


Figura 13

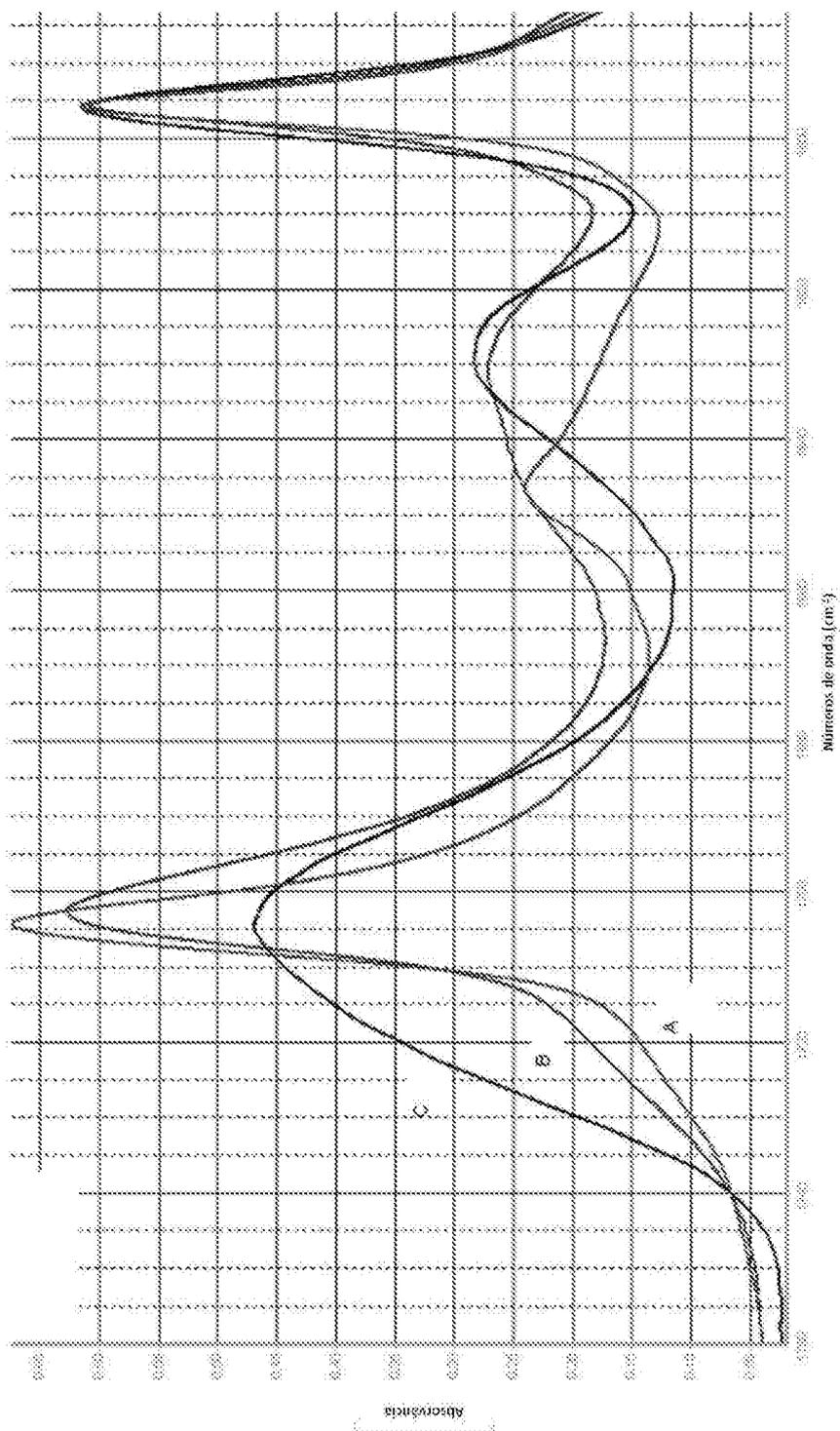


Figura 14

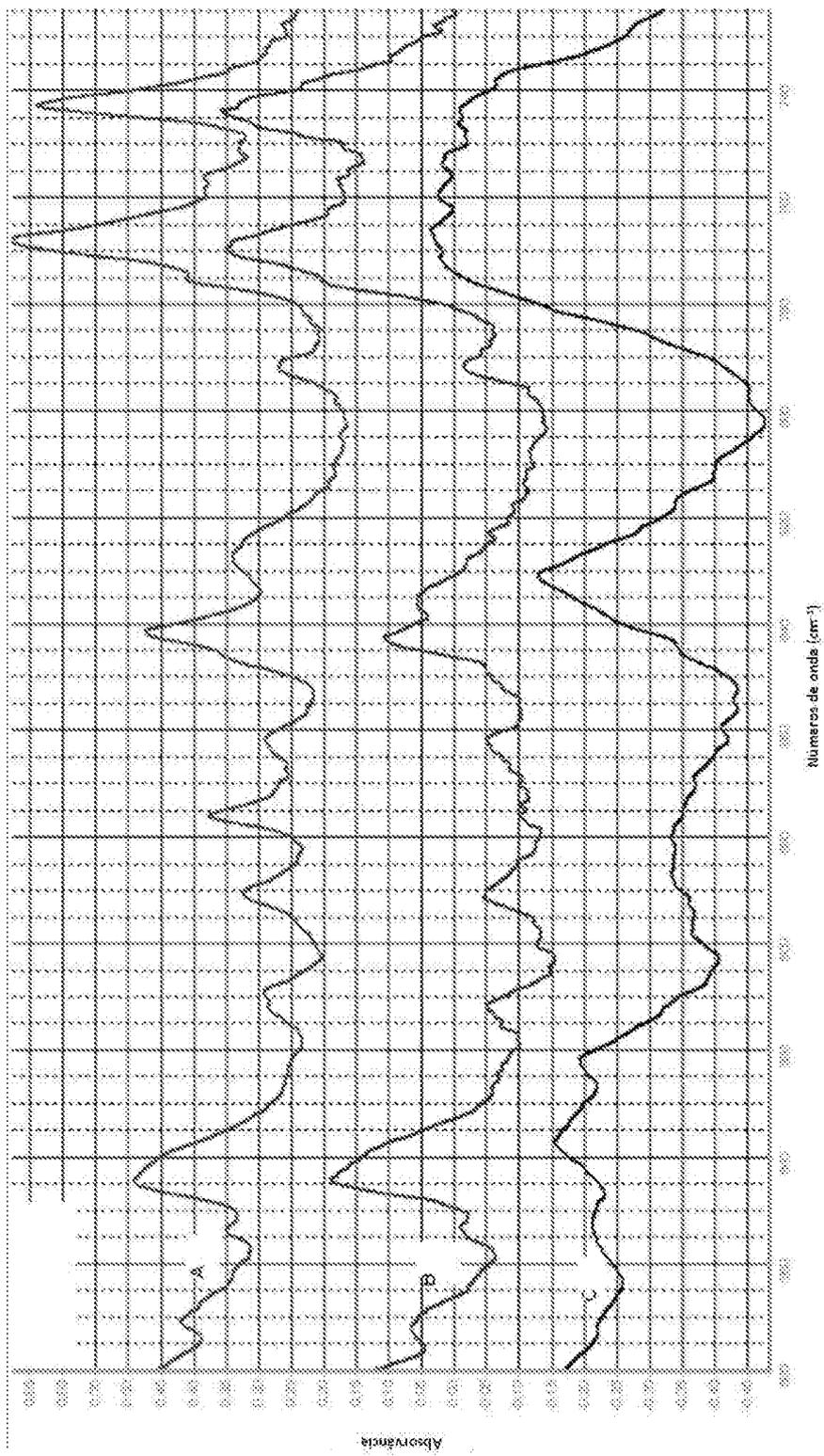


Figura 15

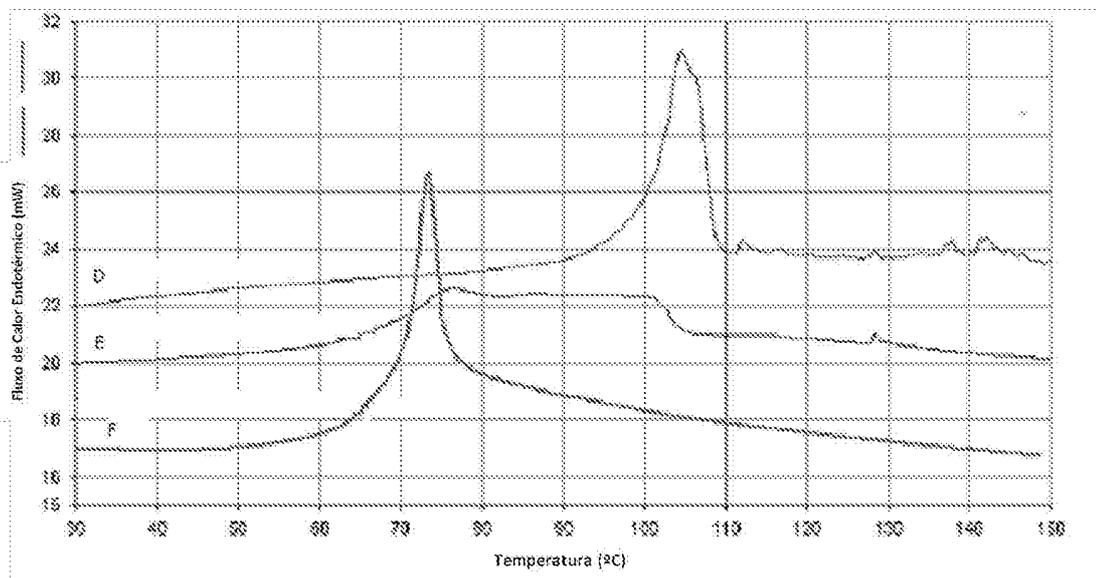


Figura 16

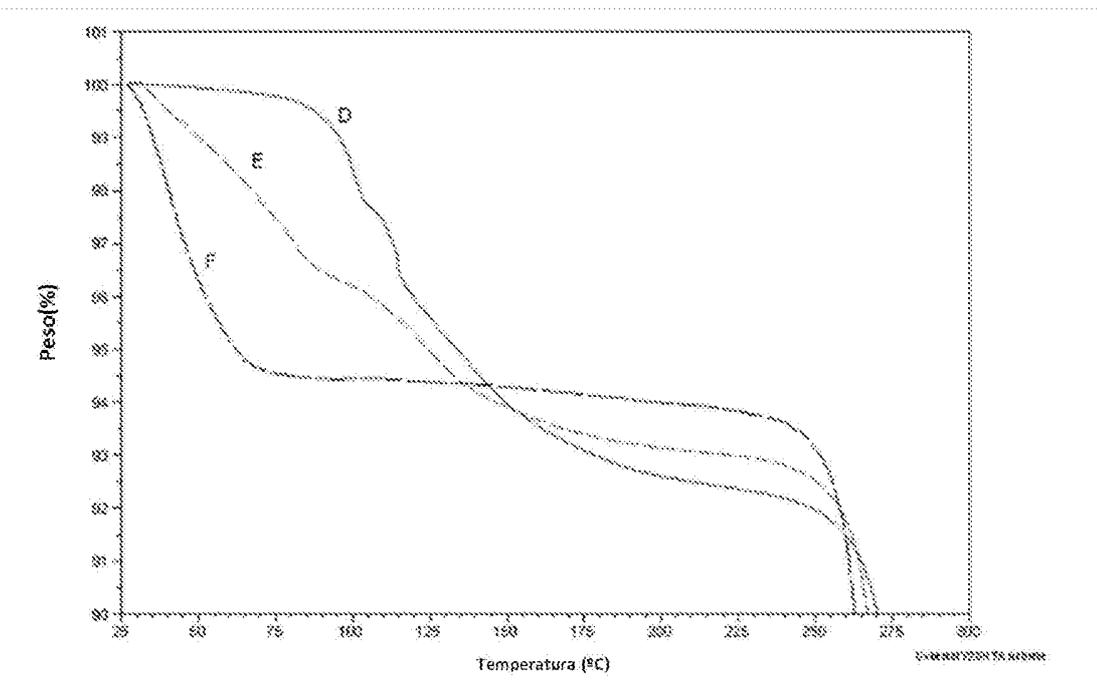


Figura 17

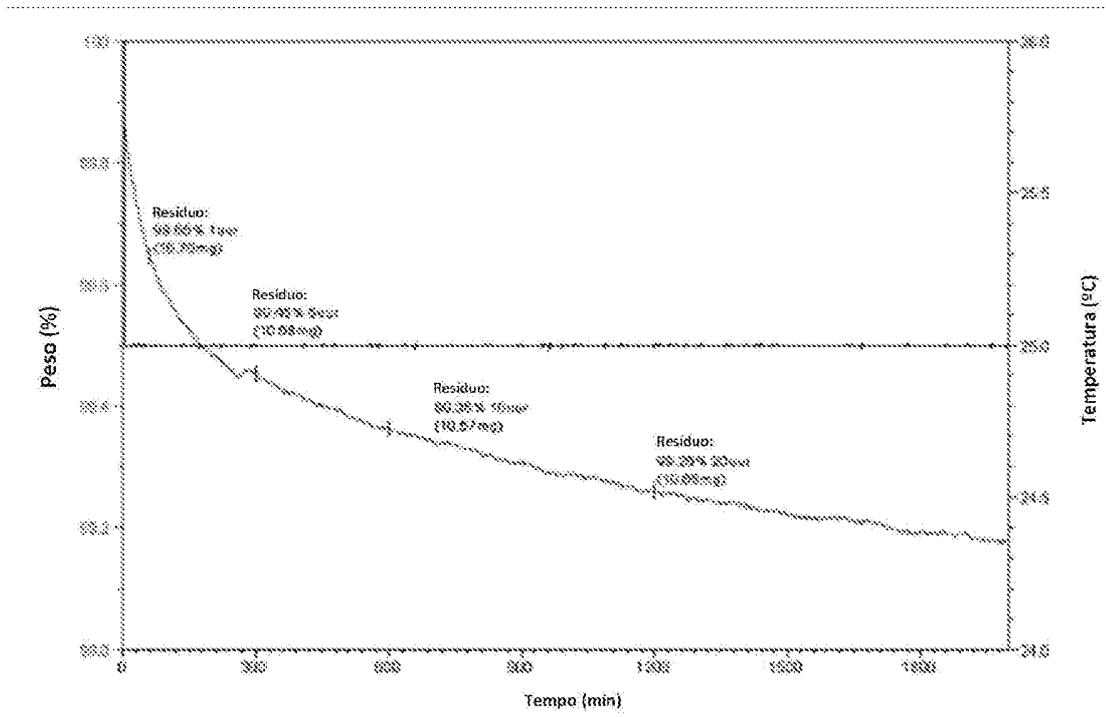


Figura 18

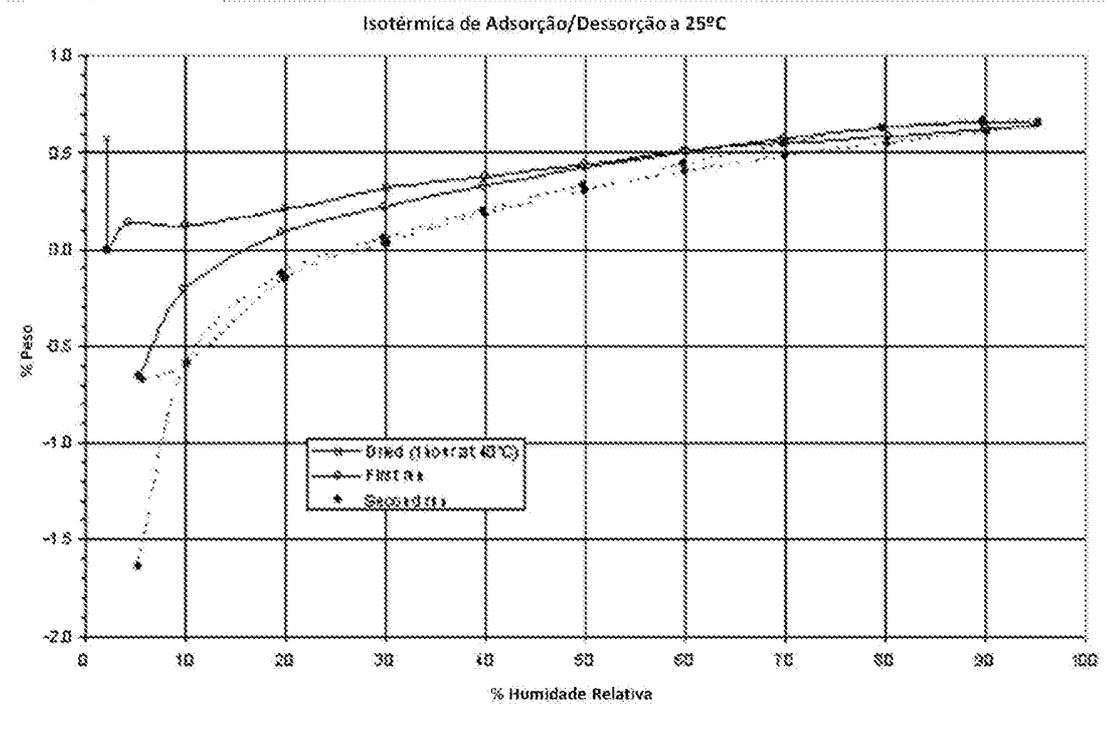


Figura 19

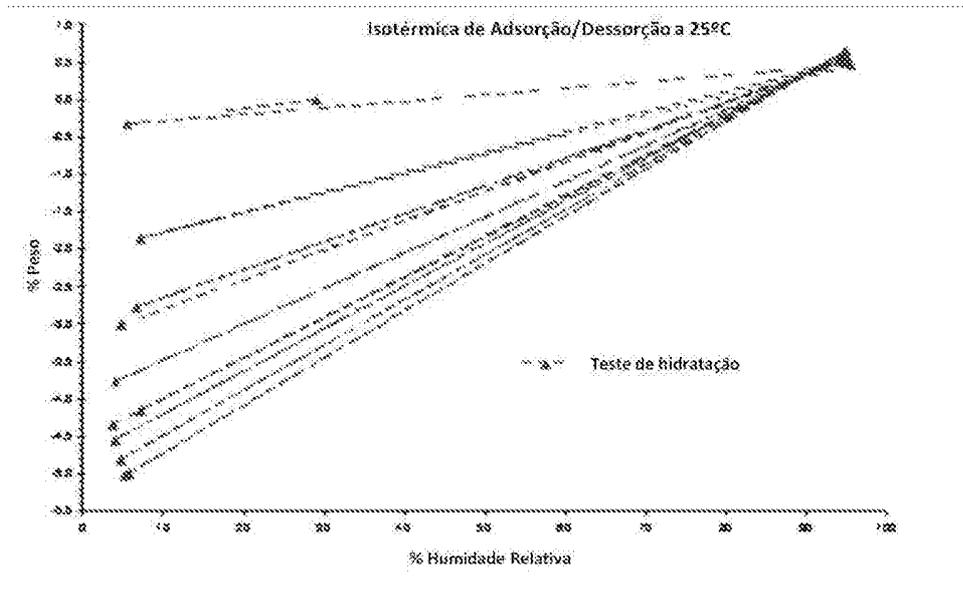


Figura 20

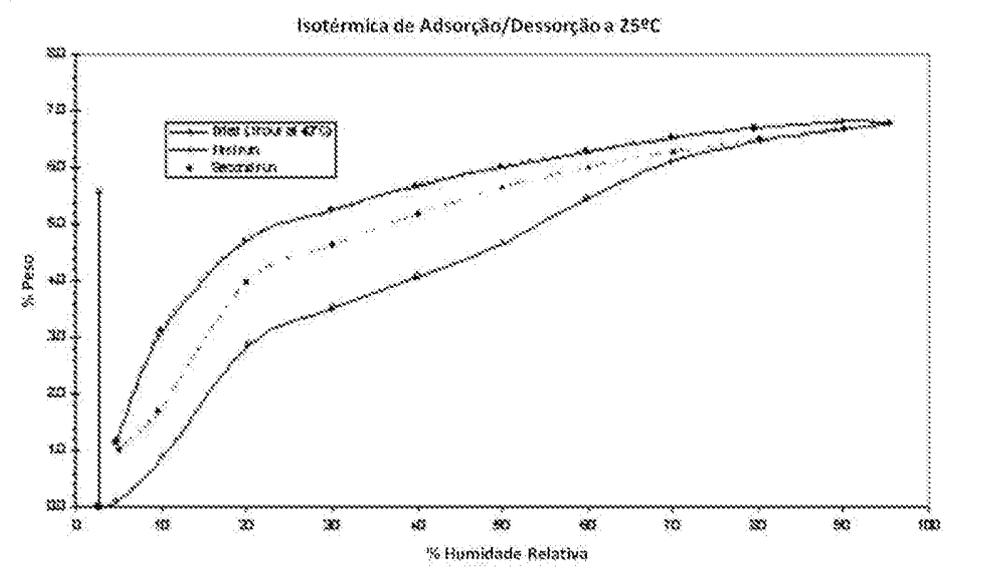


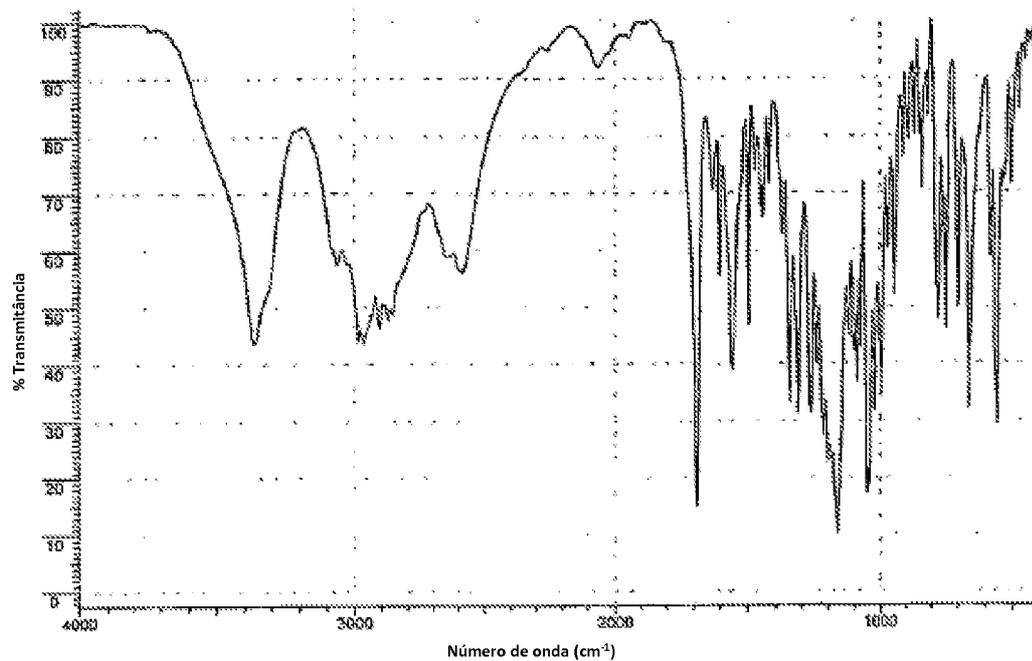
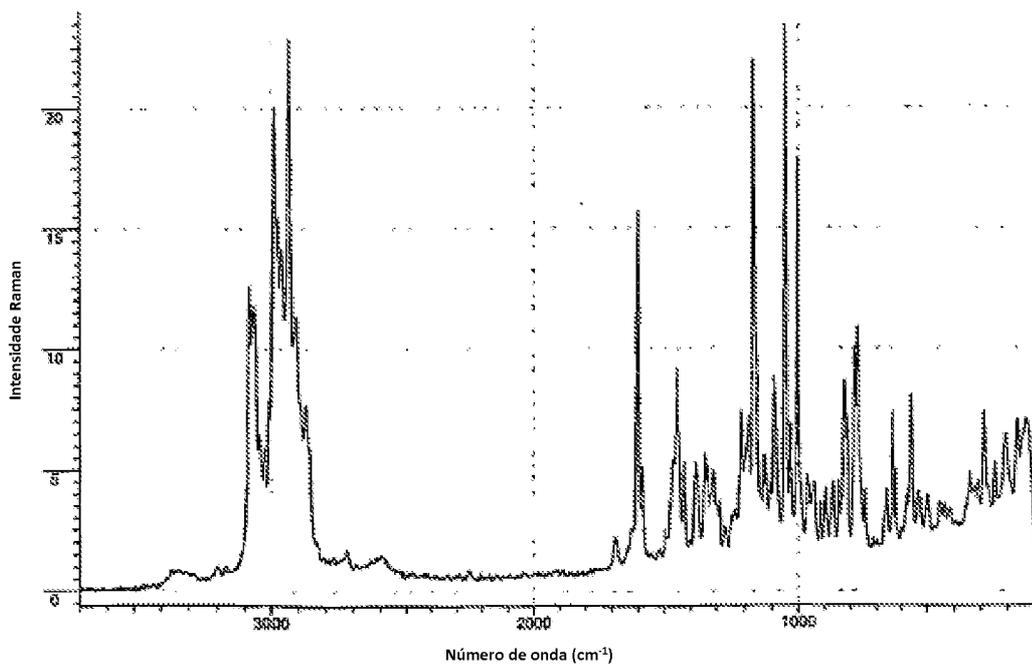
Figura 21**Figura 22**

Figura 23

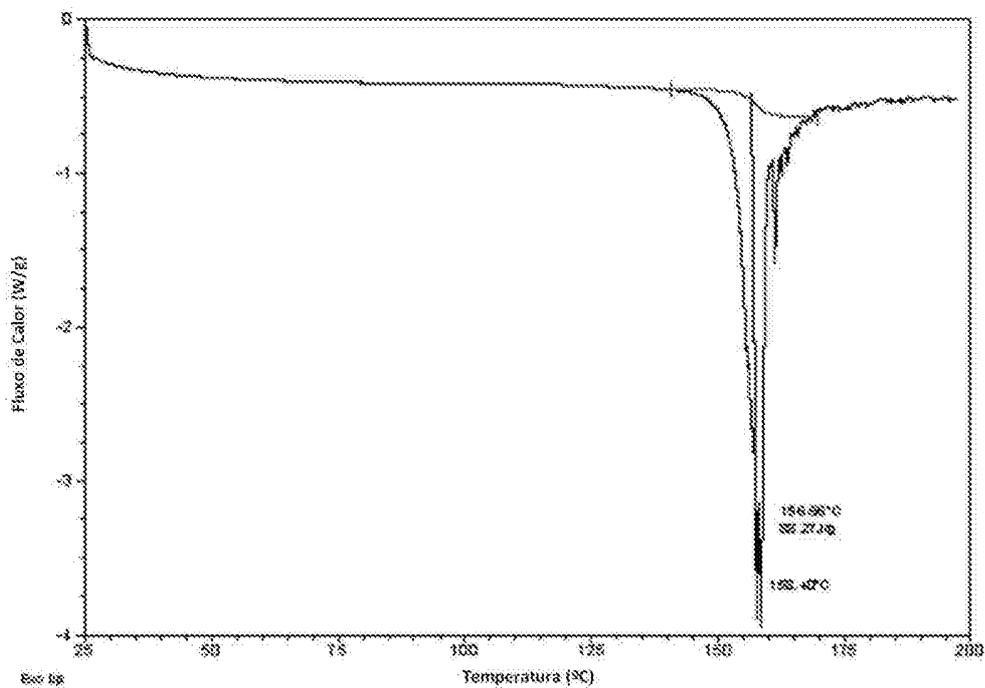


Figura 24

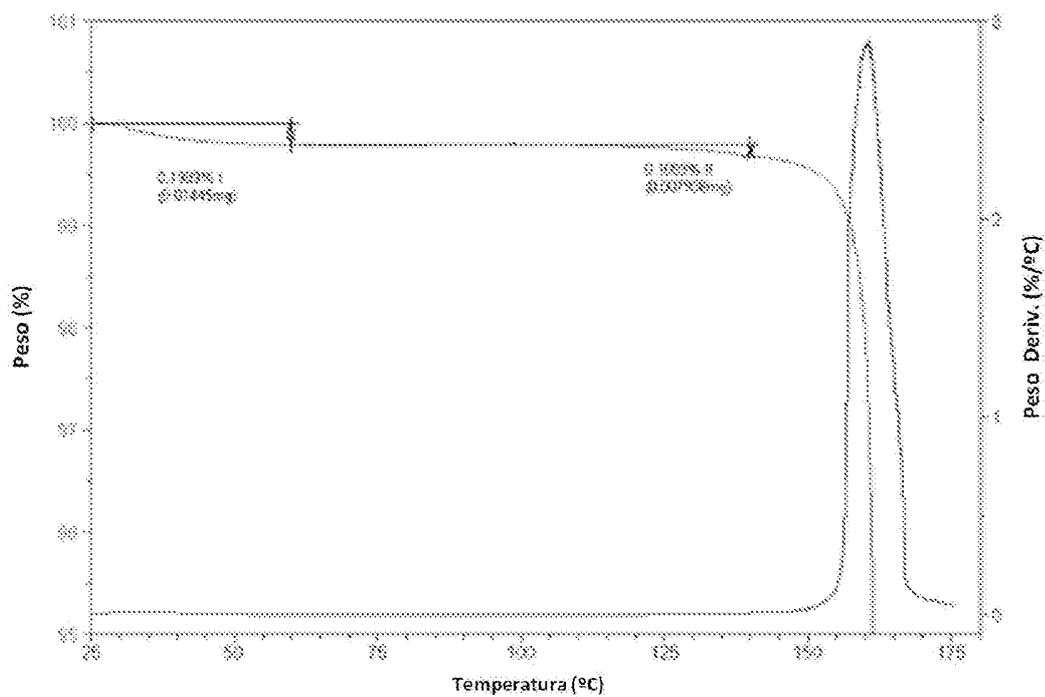


Figura 25

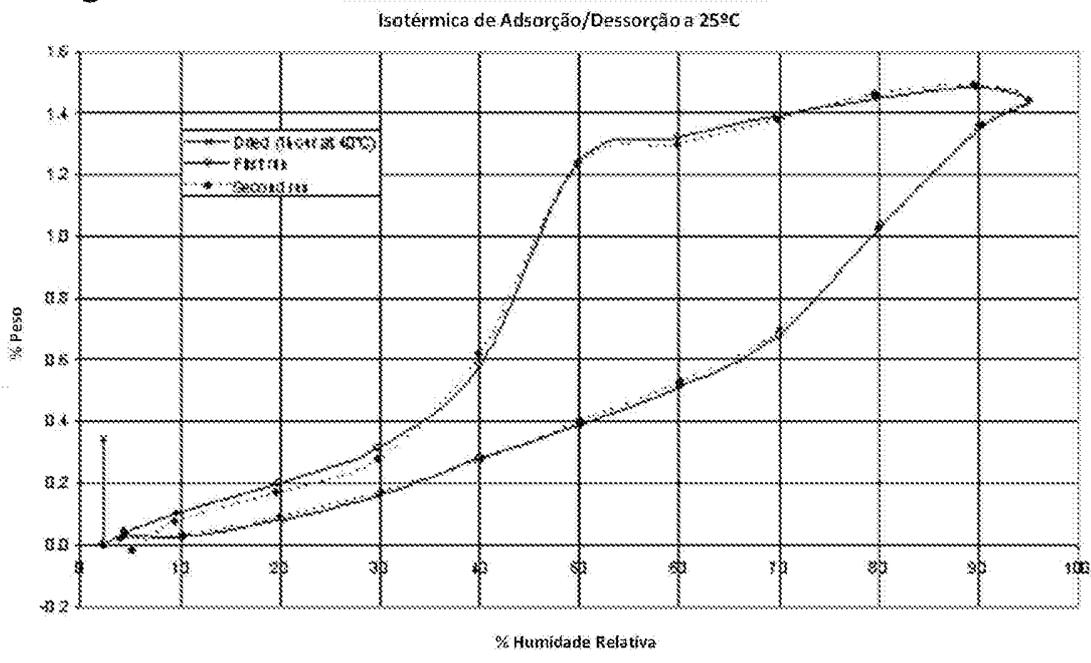


Figura 26

