



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112019013244-9 A2



(22) Data do Depósito: 28/12/2017

(43) Data da Publicação Nacional: 24/12/2019

(54) Título: SAIS E POLIMORFOS DE OXALATO DE TIANEPTINA

(51) Int. Cl.: C07D 281/02; A61K 31/554.

(30) Prioridade Unionista: 28/12/2016 US 62/439,533.

(71) Depositante(es): TONIX PHARMA HOLDINGS LIMITED.

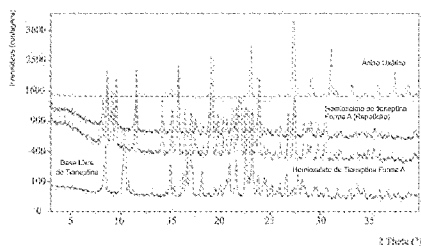
(72) Inventor(es): STEFANO LUCA GIAFFREDA; ENRICO MODENA; SERENA FABBIONI; MICHEL CHIARUCCI; MARK T. EDGAR.

(86) Pedido PCT: PCT IB2017001709 de 28/12/2017

(87) Publicação PCT: WO 2018/122606 de 05/07/2018

(85) Data da Fase Nacional: 26/06/2019

(57) Resumo: A presente invenção refere-se a um sal/cocrystal de oxalato (oxalato de tianeptina) de S,S-dióxido de ácido (RS)-7-(3-cloro-6-metil-6,11-di-hidrobenzo[c,f][1,2]tiazepin-11-ilamino)heptanoico (tianeptina) como mostrado na Fórmula (I).



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "SAIS E POLIMORFOS DE OXALATO DE TIANEPTINA".

CAMPO DA INVENÇÃO

[0001] A presente invenção refere-se ao campo de sais/cocristais de tianeptina, incluindo formas polimórficas de oxalato de tianeptina, métodos de produção dos sais e formas polimórficas e composições farmacêuticas compreendendo os mesmos são também descritos.

PEDIDOS RELACIONADOS

[0002] O presente pedido reivindica o benefício de e prioridade do Pedido Provisório dos Estados Unidos 62/439.533, depositado em 28 de dezembro de 2016, cujos conteúdos e descrições são aqui incorporados a título de referência em sua totalidade.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[0003] Tianeptina, ou ácido 7-[(3-cloro-6-metil-5,5-dioxo-11H-benzoc[2,1]benzotiazepin-11-il)amino]heptanoico, é um antidepressivo com efeitos restauradores cognitivos. Os investigadores relataram que ele pode ser usado para tratar distúrbio do estresse pós-traumático (PTSD) (Onder, E. e outros (2005), *European Psychiatry* 21:174-179).

[0004] Embora a tianeptina compartilhe similaridade estruturais com antidepressivos tricíclicos clássicos, seu comportamento farmacológico é único. Mais comumente conhecida pelos nomes comerciais Stablon®, Coaxil, Tatinol, Tianeurax e Salymbra, a tianeptina está atualmente disponível em toda a Europa, Ásia e América Latina para o tratamento de depressão. A tianeptina modula o sistema glutamatérgico e reverte a neuroplasticidade inibidora observada durante períodos de estresse e uso de esteroide. Na modulação do sistema glutamatérgico, a tianeptina normaliza os níveis de glutamato no hipocampo, amígdala e córtex pré-frontal. Através de mecanismos genômicos e não genômicos, a modulação do glutamato restaura a plasticidade, alivia inibição de potenciação de longa duração e reverte as mudanças

estruturais induzidas por exposição crônica a corticosteroides.

[0005] As propriedades ansiolíticas da tianeptina e sua habilidade relatada em modular a resposta a estresse neuroendócrino sugerem que ela pode ser usada para tratar PTSD. De fato, vários estudos mostraram a tianeptina como sendo uma terapia eficaz para pacientes com PTSD porque ela é relatada melhorar muitos dos sintomas característicos da condição (Crocq, L. & Goujon C: The Anxio-Depressive component of the psychotraumatic syndrome and its treatment by tianeptine. *Psychol Med*, 1994; 26 (2): 192-214; Rumyantseva, G.M. & Stepanov, A.L.: Post-traumatic stress disorder in different types of stress (características clínicas e tratamento). *Neurosci Behav Physiol*, 2008; 38:55-61; e Frančisković, Tanja e outros "Tianeptine in the combined treatment of combat related posttraumatic stress disorder." *Psychiatria Danubina* 23(3) (2011): 257-263).

[0006] Em adição às ações neuroprotetoras da tianeptina, incluindo sua habilidade em reverter as mudanças estruturais e inibição de potenciação de longa duração (LTP) causada por exposição a esteroide, ela é relatada ser potencialmente útil para tratamento de disfunção neurocognitiva e efeitos colaterais similares em pacientes tratados com corticosteroides. A habilidade da tianeptina em restaurar funcionalidade cognitiva foi também observada em alguns modelos animais.

[0007] Devido à suas propriedades anti-inflamatórias, corticosteroides são usados no tratamento de muitas doenças e condições incluindo asma, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, doença inflamatória do intestino, síndrome nefrítica, câncer, transplante de órgão, hepatite autoimune, reações de hipersensibilidade, choques cardiogênico e séptico, doenças de deficiência de glucocorticoide (doença de Addison e pan-hipopituitarismo) e esclerose múltipla. Quando o corpo passa por estresse, as glândulas adrenais liberam corticosteroides, tal como cortisol. Corticosteroides sintéticos trabalham imitando

hormônios esteroides naturalmente produzidos pelas glândulas adrenais. Quando da liberação no sistema circulatório do corpo, esses hormônios ajudam a regular inflamação bem como a resposta imune do corpo. Corticosteroides sintéticos comuns incluem prednisona, cortisona, hidrocortisona e metilprednisona. Suplementação dos níveis normais de hormônio do corpo com corticosteroides sintéticos induz uma cascata genômica que reduz inflamação e suprime a resposta imune. Esta cascata genômica é iniciada pela ligação de esteroides a receptores glucocorticoides intracelulares (GRs) (Datson, N.A. e outros. Identification of corticosteroid-responsive genes in rat hippocampus using serial analysis of gene expression. *European Journal of Neuroscience*. 2001; 14(4): 675-689).

[0008] Apesar de seu uso difundido e benefício terapêutico, corticosteroides sintéticos frequentemente causam vários efeitos colaterais psicológicos, metabólicos e somáticos adversos (Warrington, T.P., Bostwick, J.M. Psychiatric adverse effects of corticosteroids. *Mayo Clinic Proceedings*. 2006; 81(10)). Exemplos de tais efeitos colaterais somáticos são exibidos na Tabela 1. Efeitos colaterais psicológicos incluem distúrbios de humor e ansiedade, distúrbio comportamental, prejuízo cognitivo e psicose.

Tabela 1. Efeitos Colaterais Somáticos de Uso de Corticosteroide

Cardiovascular	Hipertensão Aterosclerose acelerada
Dermatológico	Acne Alopecia Hirsutismo Estria Atrofia da pele Púrpura
	Obesidade

Endócrino/Metabólico	Diabetes Mellitus Supressão do eixo adrenal-pituitária Hiperlipidemia Retenção de fluido e sódio Crescimento retardado
Neurológico	Pseudotumor cerebral
Gastrointestinal	Doença da úlcera péptica Pancreatite Fígado gorduroso
Hematológico	Leucocitose Neutrofilia Linfopenia
Infeccioso	Candidíase oral Risco aumentado de infecção sistêmica
Musculoesqueletal	Miopatia Osteoporose Necrose avascular
Oftalmológico	Cataratas Glaucoma

[0009] Prejuízo cognitivo, ansiedade e distúrbios de humor estão dentre os efeitos colaterais psicológicos mais comuns de uso de corticosteroide. Especialmente para pacientes que requerem tratamento com esteroide a longo prazo, esses efeitos resultam em qualidade de vida menor. Por exemplo, 33% de indivíduos tomando corticosteroides (cerca de 13 milhões) são relatados exibir déficits em memória de trabalho ou de curto prazo, memória declarativa, períodos de atenção e concentração (desempenho acadêmico & ocupacional) e funcionamento executivo (Stoudemire, A., Anfinson, T., Edwards, J.. Corticosteroid-induced delirium and dependency. *Gen Hosp Psychiatry*. 1984; 141:

369-372). Em casos extremos, esteroides podem até mesmo induzir delírio, demência (prejuízo à memória persistente) e mania (Varney, N.R., Alexander B., MacIndoe. J.H. Reversible steroid dementia in patients without steroid psychosis. *Am J Psychiatry*. 1984; 141:369-372).

[0010] Atualmente não há nenhum fármaco aprovado pelo FDA destinado ao tratamento de prejuízo cognitivo e distúrbios psiquiátricos similares, tais como ansiedade e distúrbios de humor, associados com uso de corticosteroide. Antidepressivos tricíclicos não parecem ser agentes terapêuticos úteis para modular os efeitos colaterais psiquiátricos induzidos por esteroides, e podem na verdade exacerbar esses sintomas (Lewis, D.A., Smith, R.E. Steroid-induced Psychiatric Syndromes: A Report of 14 Cases and a review of the Literature. *Journal of Affective Disorders*. 1983; 5: 319-332). Ainda, não há quaisquer alternativas para corticosteroides para o tratamento de distúrbios inflamatórios – corticosteroides devem ser usados.

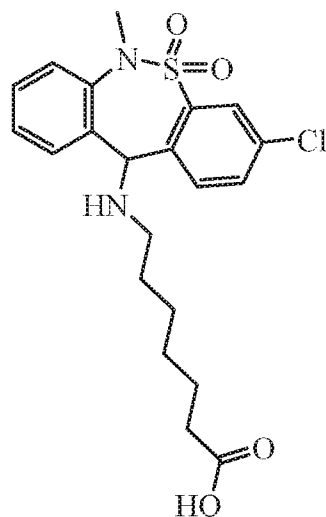
[0011] A presente invenção refere-se a formulações químicas mais estáveis, sais cristalinos e polimorfos dos mesmos de tianeptina para uso no tratamento de disfunção neurocognitiva e distúrbios psiquiátricos relacionados induzidos por tratamento com corticosteroide. Esses distúrbios incluem distúrbios relacionados a trauma e estressores incluindo PTSD e distúrbio do estresse agudo; distúrbios depressivos incluindo distúrbio depressivo maior, distúrbio depressivo persistente, depressão bipolar e distúrbio disfórico pré-menstrual; doenças neurodegenerativas tais como doença de Alzheimer e demência multi- infarto; e

distúrbios neurodesenvolvimentais incluindo distúrbio de déficit de atenção/hiperatividade. A presente invenção pode ser também usada no tratamento de asma e doença pulmonar obstrutiva crônica.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

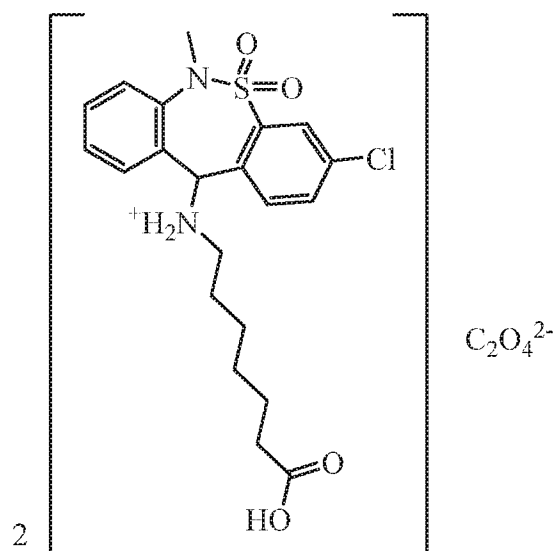
[0012] Em alguns aspectos, a presente invenção compreende um

sal /cocrystal de oxalato (oxalato de tianeptina) de S,S-dióxido do ácido (RS)-7-(3-cloro-6-metil-6,11-di-hidro-dibenzo[c,f][1,2]tiazepin-11-ilamino)heptanoico (tianeptina) como mostrado na Fórmula I, incluindo formas cristalinas e polimorfos:



Fórmula I.

[0013] O sal de hemioxalato de tianeptina é mostrado como Fórmula (II):



Fórmula II.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0014] Figura 1: padrões de XRPD sobrepostos de hemioxalato de tianeptina Forma A, base livre de tianeptina e ácido oxálico.

[0015] Figura 2: padrão de XRPD de hemioxalato de tianeptina Forma A.

[0016] Figura 3: perfil de DSC de hemioxalato de tianeptina Forma

A.

[0017] Figura 4: perfil de TGA de hemioxalato de tianeptina Forma A.

[0018] Figura 5: espectro de FTIR de hemioxalato de tianeptina Forma A.

[0019] Figura 6: espectro de ^1H NMR (em DMSO- d_6) de hemioxalato de tianeptina Forma A.

[0020] Figura 7: desenho Ortep da unidade assimétrica com elipsoides de hemioxalato de tianeptina (diânion).

[0021] Figura 8: ligações hidrogênio entre o oxalato (central) e as quatro moléculas de tianeptina.

[0022] Figura 9: comparação de XRPD entre base livre de tianeptina, hemioxalato de tianeptina Forma A e hemioxalato de tianeptina Forma A + mono-oxalato de tianeptina Forma A.

[0023] Figura 10: padrão de XRPD de mono-oxalato de tianeptina Forma A.

[0024] Figura 11: espectro de FT-IR para mono-oxalato de tianeptina Forma A.

[0025] Figura 12: perfil de DSC de mono-oxalato de tianeptina Forma A.

[0026] Figura 13: perfil de TGA de mono-oxalato de tianeptina Forma A.

[0027] Figura 14: padrão de XRPD de mono-oxalato de tianeptina Forma B.

[0028] Figura 15: espectro de FT-IR de mono-oxalato de tianeptina Forma B.

[0029] Figura 16: perfil de DSC de mono-oxalato de tianeptina Forma B.

DESCRIÇÃO DETALHADA DAS MODALIDADES

[0030] A presente invenção refere-se a formas de sal/cocrystal de

oxalato de tianeptina, mais particularmente hemioxalato de tianeptina e/ou mono-oxalato de tianeptina. As propriedades dos sais/cocristais de tianeptina são aperfeiçoadas com relação a uma ou mais formas conhecidas de tianeptina, tais como base livre de tianeptina ou tianeptina sódica (a forma atualmente disponível de tianeptina). Os sais/cocristais podem tomar várias formas incluindo, mas não limitado a, hidratos e solvatos bem como várias razões estequiométricas de tianeptina para ácido oxálico. A descrição também inclui outras formas de oxalato de tianeptina incluindo, mas não limitado a, formas polimórficas e amorfas. A descrição também provê composições farmacêuticas compreendendo os sais/cocristais de oxalato de tianeptina, métodos de produção desses sais/cocristais e métodos relacionados de tratamento.

[0031] Uma modalidade da presente invenção é um sal/cocrystal de oxalato (oxalato de tianeptina).

[0032] Em algumas modalidades, o oxalato de tianeptina é cristalino.

[0033] Em algumas modalidades, o sal/cocrystal é hemioxalato de tianeptina cristalino Forma A, mono-oxalato de tianeptina Forma A, mono-oxalato de tianeptina Forma B ou misturas dos mesmos.

[0034] Em algumas modalidades, o sal/cocrystal é hemioxalato de tianeptina cristalino anidro Forma A, mono-oxalato de tianeptina Forma A, mono-oxalato de tianeptina Forma B ou combinações dos mesmos.

[0035] Uma composição farmacêutica compreendendo o sal/cocrystal de oxalato de tianeptina e um veículo, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

[0036] Em algumas modalidades, o sal/cocrystal da composição farmacêutica é hemioxalato de tianeptina cristalino anidro Forma A, mono-oxalato Forma A ou uma combinação dos mesmos.

[0037] Em algumas modalidades, o sal/cocrystal da composição

farmacêutica é hemioxalato de tianeptina Forma A.

[0038] Em algumas modalidades, a hemioxalato de tianeptina cristalino anidro Forma A exibe padrão de difração de raios-X em pó (XRPD) compreendendo pelo menos um pico em cerca de 8,2, 8,6, 9,1 e 9,5 graus 2θ .

[0039] Em algumas modalidades, o hemioxalato de tianeptina cristalino anidro Forma A exibe um padrão de XRPD compreendendo pelo menos um pico em cerca de 8,2, 8,6, 9,1 e 9,5 graus 2θ com uma tolerância associada de 0,3 grau 2θ .

[0040] Em algumas modalidades, o hemioxalato de tianeptina cristalino anidro Forma A exibe um padrão de XRPD compreendendo ainda pelo menos um pico selecionado do grupo consistindo em 4,5, 8,2, 8,6, 9,1, 9,5, 11,5, 14,2, 15,2, 15,8, 16,4, 19,2, 22,1, 23,9, 26,9 e 27,4 graus 2θ .

[0041] Em algumas modalidades, o hemioxalato de tianeptina anidro cristalino Forma A exibe um padrão de XRPD substancialmente igual ao da Figura 2.

[0042] Em algumas modalidades, o hemioxalato de tianeptina cristalino anidro Forma A é caracterizado por pelo menos um de a) um padrão de XRPD exibindo pelo menos quatro dos picos mostrados na Figura 2; b) um espectro de FT-IR substancialmente igual ao mesmo que na Figura 5; e c) um espectro de NMR substancialmente igual ao da Figura 6.

[0043] Em algumas modalidades, a forma cristalina é um mono-oxalato de tianeptina Forma A.

[0044] Em algumas modalidades, o mono-oxalato de tianeptina cristalino anidro Forma A exibe um padrão de difração de raios-X (XRPD) compreendendo pelo menos um pico em cerca de 10,2 e 10,5 graus 2θ .

[0045] Em algumas modalidades, o mono-oxalato de tianeptina

cristalino anidro Forma A exibe um padrão de difração de raios-X (XRPD) compreendendo pelo menos um pico em cerca de 10,2 e 10,5 graus 2θ com uma tolerância associada de 0,3 grau 2θ .

[0046] Em algumas modalidades, o mono-oxalato de tianeptina cristalino anidro Forma A exibe um padrão de XRPD compreendendo ainda pelo menos um pico selecionado do grupo consistindo em cerca de 7,5, 8,3, 10,2, 10,5, 11,9, 14,7, 16,2, 16,3, 17,9, 18,7, 21,0, 21,7 e 22,1 graus 2θ .

[0047] Em algumas modalidades, o mono-oxalato de tianeptina cristalino anidro Forma A exibe um padrão de XRPD substancialmente igual ao da Figura 10.

[0048] Em algumas modalidades, o mono-oxalato de tianeptina cristalino anidro Forma A é caracterizado por pelo menos um de a) um padrão de XRPD exibindo pelo menos quatro dos picos mostrados na Figura 10; e b) um espectro de FT-IR substancialmente igual ao da Figura 11.

[0049] Em algumas modalidades, a forma cristalina é um mono-oxalato de tianeptina Forma B.

[0050] Em algumas modalidades, o mono-oxalato de tianeptina cristalino anidro Forma B exibe um padrão de difração de raio-X (XRPD) compreendendo pelo menos um pico em cerca de 10,4 e 10,8 graus 2θ .

[0051] Em algumas modalidades, o mono-oxalato de tianeptina cristalino anidro Forma B exibe um padrão de difração de raios-X (XRPD) compreendendo pelo menos um pico em cerca de 10,4 e 10,8 graus 2θ com uma tolerância associada de 0,3 grau 2θ .

[0052] Em algumas modalidades, o mono-oxalato de tianeptina cristalino anidro Forma B exibe um padrão de XRPD compreendendo ainda pelo menos um pico selecionado do grupo consistindo em cerca de 7,4, 7,8, 10,4, 10,8, 13,7, 14,8, 15,6, 16, 17,5, 19,9, 21,0, 20,2,

20,4, 20,9, 21,3, 21,6 e 21,9 graus 2 θ .

[0053] Em algumas modalidades, o mono-oxalato de tianeptina cristalino anidro Forma B exibe um padrão de XRPD substancialmente igual ao da Figura 14.

[0054] Em algumas modalidades, o mono-oxalato de tianeptina cristalino anidro Forma B é caracterizado por pelo menos um de a) um padrão de XRPD exibindo pelo menos quatro dos picos mostrados na Figura 14; e b) um espectro de FT-IR substancialmente igual ao da Figura 15.

[0055] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica está em uma forma sólida, uma forma líquida, uma forma de suspensão, uma forma de liberação sustentada, uma forma de liberação retardada ou uma forma de liberação prolongada.

[0056] Em algumas modalidades, a forma cristalina do oxalato de tianeptina anidro compreende uma mistura de hemioxalato de tianeptina Forma A e mono-oxalato de tianeptina Forma A.

[0057] Em algumas modalidades, a forma cristalina de oxalato de tianeptina anidro compreende uma mistura de hemioxalato de tianeptina Forma A e mono-oxalato de tianeptina Forma A, onde a forma cristalina de oxalato de tianeptina anidro exibe um padrão de XRPD compreendendo pelo menos um pico selecionado do grupo consistindo em cerca de 10,2 e 10,5 graus 2 θ .

[0058] Em algumas modalidades, a forma cristalina do oxalato de tianeptina anidro compreende uma mistura de hemioxalato de tianeptina Forma A e mono-oxalato de tianeptina Forma A, onde a forma cristalina de oxalato de tianeptina anidro exibe um padrão de XRPD compreendendo pelo menos um pico selecionado do grupo consistindo em cerca de 10,2 e 10,5 graus 2 θ com uma tolerância associada de 0,3 grau 2 θ .

[0059] Em algumas modalidades, a forma cristalina de oxalato de

tianeptina anidro compreende uma mistura de hemioxalato de tianeptina Forma A e mono-oxalato de tianeptina Forma A, onde a forma cristalina exibe um padrão de XRPD compreendendo ainda pelo menos um pico selecionado do grupo consistindo em cerca de 7,5, 8,3, 10,2, 10,5, 11,9, 14,7, 16,2, 16,3, 17,9, 18,7, 21,0, 21,7 e 22,1 graus 2 θ .

[0060] Em algumas modalidades, a forma cristalina de oxalato de tianeptina anidro compreende uma mistura de hemioxalato de tianeptina Forma A e mono-oxalato de tianeptina Forma A, onde a forma cristalina exibe um padrão de XRPD substancialmente igual ao da Figura 9.

[0061] As formas de sal/cocrystal das várias modalidades da presente invenção proveem estabilidade, biodisponibilidade aperfeiçoada, menor higroscopicidade, pK mais consistente e processamento e fabricação mais fáceis, incluindo composições farmacêuticas comparado com tianeptina sódica.

[0062] Em um aspecto, a presente invenção também provê formulações de sais de oxalato de tianeptina a serem desenvolvidas como terapia de primeira geração para o tratamento de efeitos colaterais psicológicos induzidos por corticosteroide.

[0063] O oxalato de tianeptina nas formas de sal/cocrystal das várias modalidades da invenção tem um ponto de fusão maior do que a formulação de tianeptina (Stablon®) atualmente usada para tratar depressão, sugerindo maior estabilidade cristalina e então desempenho de produto aperfeiçoado em forma de comprimido. Desta maneira, o oxalato de tianeptina tem formação de comprimido mais fácil comparado com Stablon® e tolerabilidade aperfeiçoada tais como menos eventos adversos e eventos adversos graves.

[0064] Em algumas modalidades da presente invenção, os sais de hemioxalato (Forma A) e/ou mono-oxalato (Forma A e/ou Forma B) de tianeptina podem ser incorporados a uma composição farmacêutica. Em algumas modalidades, a composição está em qualquer uma das

formas que seguem: liberação sustentada, liberação controlada, liberação retardada ou liberação prolonga. Em algumas modalidades, as misturas de hemioxalato e/ou mono-oxalato de tianeptina podem ser incorporadas a um sistema de matriz hidrofílica com um polímero. As misturas de hemioxalato e/ou mono-oxalato de tianeptina são liberadas através de dissolução, difusão e/ou erosão a partir da matriz hidrofílica quando o polímero incha em contato com o meio aquoso para formar uma camada de gel sobre a superfície do sistema.

[0065] Em uma outra modalidade, o hemioxalato (Forma A) e/ou mono-oxalato de tianeptina (Forma A e/ou Forma B) pode ser incorporado a uma composição farmacêutica compreendendo duas ou mais camadas de hemioxalato e/ou oxalato de tianeptina de modo que uma camada é substancialmente liberada antes da liberação substancial de uma outra cama *in vivo*. Em uma outra modalidade, o sal de hemioxalato e/ou oxalato de tianeptina pode ser incorporado a uma composição farmacêutica compreendendo péletes, onde os péletes têm graus ou composições de revestimento variáveis de modo a permitir liberação de tianeptina durante um período de tempo substancialmente mais longo do que aquele da tianeptina atualmente disponível (por exemplo, STABLON®, Coaxil ou Tanitol).

[0066] Em uma outra modalidade, o sal de hemioxalato (Forma A) e/ou mono-oxalato (Forma E e/ou Forma B) de tianeptina pode ser incorporado a uma composição farmacêutica osmoticamente ativa adequada para administração oral. Composições farmacêuticas osmoticamente ativas, bombas osmóticas, administração de fármaco osmótica e outra tecnologia osmótica adequada para administração oral podem incluir, mas não estão limitadas a, composições farmacêuticas de Tri-camada OROS® Push-Pull e OROS®. Em uma outra modalidade, o sal de hemioxalato (Forma A) e/ou mono-oxalato (Forma A e/ou Forma B) de tianeptina pode ser incorporado a um sistema de administração

de fármaco OROS®. Tais composições farmacêuticas de liberação controlada compreendendo o sal de oxalato de tianeptina, tal como uma composição farmacêutica osmoticamente ativa adequada para administração oral, podem levar a um efeito terapêutico de duração mais longa do que aquele de sal de tianeptina sódica na forma atualmente comercializada.

[0067] Em algumas modalidades, as composições da presente invenção podem estar em formas de dosagem sólidas tais como cápsulas, comprimidos, drágeas, pílulas, pastilhas, pós e grânulo. Onde apropriado, elas podem ser preparadas com revestimentos tais como revestimento entéricos ou elas podem ser formuladas de modo a prover liberação controlada de um ou mais ingrediente ativo tal como liberação sustentada ou prolongada de acordo com métodos bem conhecidos na técnica. Em certas modalidades, a composição está na forma de uma liberação lenta, controlada ou prolonga. O termo "liberação prolonga" é amplamente reconhecido na técnica de ciências farmacêuticas e é usado aqui para se referir a uma liberação controlada de um composto ou agente ativo a partir de uma forma de dosagem para um ambiente durante (por todo o ou durante) um período de tempo prolongado, por exemplo, maior do que ou igual a uma hora. Uma forma de dosagem de liberação prolonga liberará fármaco em uma taxa substancialmente constante durante um período de tempo prolongado ou uma quantidade substancialmente constante de fármaco será liberada incrementalmente durante um período de tempo prolongado. O termo "liberação prolongada" como aqui usado inclui os termos "liberação controlada", "liberação prolongada", "liberação sustentada" ou "liberação lenta", uma vez que esses termos são usados na ciência farmacêutica. A composição também pode estar nas formas de dosagem líquidas incluindo soluções, emulsões, suspensões, xaropes e elixires. A composição pode ser formulada para administração uma vez por dia.

TÉCNICAS INSTRUMENTAIS

Técnicas Instrumentais

[0068] Identificação das formas cristalinas obtidas pela presente invenção pode ser feita através de métodos conhecidos na técnica, incluindo, mas não limitado a, difração de raios-X em pó (XRPD), espectros de Transformada Infravermelha de Fourier (FT-IR), calorimetria de Varredura Diferencial (DSC), Análise Termogravimétrica (TGA) e Ressonância Magnética Nuclear (RMN). Ainda, deve ser compreendido que operador, instrumento e outras mudanças relacionadas podem resultar em alguma margem de erro com relação à caracterização analítica dos sais/cocristais.

Calorimetria de Varredura Diferencial:

[0069] A análise foi realizada na amostra não tratada usando um DSC Mettler Toledo DSC1. A amostra foi pesada em uma panela de alumínio hermeticamente vedada com uma tampa de alumínio. A análise foi realizada aquecendo a amostra de a partir de 25°C até 350°C a 10 K/min.

Tabela 2. Especificação Técnica

Faixa de temperatura	-170°C ... 600°C
Taxas de aquecimento	0,001 K/min ... 100 K/min
Taxa de resfriamento	0,001 K/min ... 100 K/min (dependendo da temperatura)
Sensor	Sistema de fluxo de aquecimento
Faixa de medição	0 mW ... $\pm$ 600 mW
Exatidão da temperatura	0,1 K
Exatidão da entalpia	Geralmente <1%
Opções de resfriamento	Ar forçado (para baixo para TA), LN2 (para baixo para -170°C)
Taxa de gás de purga	60 mL/min
<i>Intracooler</i> para a taxa prolongada	-40°C ... 600°C

Análise Termogravimétrica:

[0070] A análise TG foi realizada em uma amostra não tratada usando o Mettler Toledo TGA/DSC1. A amostra foi pesada em uma panela de alumínio hermeticamente vedada com uma tampa furada de alumínio. A análise foi realizada aquecendo a amostra de a partir de 25°C até 450°C a 10 K/min.

Tabela 3. Dados de Temperatura

Faixa de temperatura	TA ... 1100°C
Exatidão da temperatura	± 1 K
Precisão da temperatura	± 0,4 K
Taxa de aquecimento	0,02 ... 250 K/min
Tempo de resfriamento	20 min (1100°C ... 100°C)
Volume da amostra	≤100 µL

Tabela 4. Modos Especiais

Automação	34 posições de amostra
TGA-FTIR	Acoplado com espectrômetro Thermo Nicolet iS10
Dados de equilíbrio	XP5
Faixa de medição	≤5 g
Resolução	1,0 µg
Exatidão da pesagem	0,005%
Precisão da pesagem	0,0025%
Pesos dos anéis internos	2
Reprodutibilidade da curva de <i>blank</i>	Melhor do que ± 10 µg em toda a faixa de temperatura

Difração de Raios-X em Pó (XRPD):

[0071] Os padrões de difração de raios-X em pó foram obtidos usando um Difratorômetro de Raios-X X'Pert PRO PANalytical.

[0072] O Difratorômetro de Raios-X X'Pert PRO PANalytical foi equipado com uma fonte de cobre (Cu/K_α1,5406 Å). O difractograma foi adquirido usando *software* de controle (X'Pert Data Collector vs. 2.2d) sob condições ambientes em um ajuste de energia de 40 kV a 40 mA em

modo de reflexão, enquanto girando a 360 graus a 1 grau/segundo.

Tabela 5. (Difração de Raios-X em Pó (XRPD): detalhes de medição)

Tipo de medição	Varredura única
Modo de amostra:	Reflexão
Varredura	
Eixo de varredura:	Gonio
Faixa de varredura (°):	3,0010 – 39,9997
Tamanho do passo (°):	0,0167
Tempo de contagem (s):	12,700
No. de pontos:	2214
Modo de varredura:	Contínuo
Comprimento de onda usado	
Tipo de comprimento de onda pretendido:	K α 1
K α 1 (Å):	1,540598
K α 2 (Å):	1,544426
Razão de intensidade K α 2/K α 1:	0,50
K α (Å):	1,541874
K β (Å):	1,392250
Curso do feixe incidente	
Raio (mm):	240,0

Tabela 6. (Difração de Raios-X em Pó (XRPD): tubo de raios-X)

Nome:	PW3373/00 Cu LFF DK184511
Material do anodo:	Cu
Tensão (kV):	40
Corrente (mA):	40
Foco	
Tipo de foco:	Linha
Comprimento (mm):	12,0
Largura (mm):	0,4
Ângulo de saída (°):	6,0
Fenda Soller	
Nome:	Soller 0,04 rad.
Abertura (rad.):	0,04

Nome:	PW3373/00 Cu LFF DK184511
Máscara	
Nome:	Inc. Mask Fixa 15 mm (MPD/MRD)
Largura (mm):	11,60
Fenda antiespalhamento	
Nome:	Fenda fixa 1/2°
Tipo:	Fixa
Altura (mm):	0,76
Fenda de divergência	
Nome:	Fenda Fixa 1/4°
Tipo:	Fixa
Altura (mm):	0,76
Movimento da amostra	
Tipo de movimento:	Giratório
Tempo de rotação (s):	1,0
Caminho do feixe que sofreu difração	
Raio (mm):	240,0
Fenda antiespalhamento	
Nome:	Fenda antiespalhamento 5,0 mm
Tipo:	Fixa
Altura (mm):	5,00
Fenda Soller	
Nome:	Soller 0,04 rad.
Abertura (rad.):	0,04
Filtro	
Nome:	Níquel
Espessura (mm):	0,020
Material:	Ni

Tabela 7. (Difração de Raios-X em Pó (XRPD): detector)

Nome:	X'Celerator
Tipo:	Detector de RTMS
PHD – Nível inferior (%):	39,5
PHD – Nível superior (%):	80,0
Modo:	Varredura
Comprimento ativo (°):	2,122

Espectroscopia de Infravermelho de Transformada de Fourier (FT-IR):

[0073] A análise foi realizada em uma amostra não tratada usando um Espectrômetro de módulo iS50-ATR Thermo Nicolet equipado com um Smart Performer Diamond, Detector de KBr DTGS, Fonte de IR e um divisor de feixe de KBr. A amostra foi medida usando os parâmetros descritos na Tabela 8 abaixo.

Tabela 8. Condições Experimentais

Resolução	4000-650 cm ⁻¹
Número de varreduras de amostra	32
Número de varreduras em <i>background</i>	32
Ganho de amostra	8
Velocidade Óptica	0,6329
Abertura	100,00

Ressonância Magnética Nuclear (RMN):

[0074] Os espectros de ¹H NMR foram adquiridos em temperatura ambiente em um espectrômetro Gemini Varian 400 MHz. As amostras foram preparadas para espectroscopia de RMN como soluções de ~5-50 mg em DMSO-d₆. Para cada amostra 16 transientes com um retardo de t₁=1 seg foram coletados a 25°C.

Dados de Estrutura de Cristal:

[0075] Todos os dados de cristal foram coletados em um instrumento Oxford Xcalibur usando radiação de Mo K α (λ = 0,71073 Å) e um monocromador de grafite em temperatura ambiente. SHELX97 foi usado para solução de estrutura e refinamento e era baseado em F2. Átomos de não hidrogênio foram refinados anisotropicamente. Átomos de hidrogênio ligados a átomos de carbono e nitrogênio foram adicionados em posições calculadas. Átomos de hidrogênio de hidroxila foram localizados usando um mapa Fourier e sua posição refinada. O programa Mercury foi usado para figura e cálculo de padrões de pó de raios-X com base em dados de cristal único.

DEFINIÇÕES

[0076] Para os propósitos do presente pedido e reivindicações apenas, a menos que de outro modo indicado, todos os números expressando quantidades, porcentagens ou proporções, e outros valores numéricos usados no relatório e reivindicações, devem ser compreendidos como sendo modificados em todos os casos pelo termo "cerca de". Como aqui usado, o significado do termo "cerca de" depende do contexto no qual ele é usado. Quando usado com relação à posição de um pico em um padrão de difração de raios-X em pó (XRPD), o termo "cerca de" inclui picos dentro de uma tolerância associada de $\pm 0,3$ grau 2θ . Por exemplo, como usado aqui, um pico de XRPD em "cerca de 10,0 graus 2θ " significa que o pico declarado ocorre de a partir de 9,7 a 10,3 graus 2θ . Quando usado com relação à posição de um pico em um espectro de ^{13}C RMN de estado sólido, o termo "cerca de" inclui picos dentro de $\pm 0,2$ ppm da posição declarada. Por exemplo, como aqui usado, um pico de espectro de ^{13}C RMN em "cerca de 100,0 ppm" significa que o pico declarado ocorre de a partir de 99,8 a 100,2 ppm. Desta maneira, a menos que indicado o contrário, os parâmetros numéricos mostrados no relatório que segue e reivindicações apenas são aproximações que podem variar dependendo das propriedades desejadas que se busca obter.

[0077] Como aqui usado, o termo "substancialmente" em referência a um padrão de XRPD refere-se a um espectro tendo pelo menos 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 picos (talvez diferindo em amplitude) em comum com o padrão referido; ou um padrão tendo uma tolerância de $\pm 0,3$ grau 2θ dentro dos picos de referência. Em referência a um padrão de RMN, "substancialmente" refere-se a um espectro tendo pelo menos 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 picos (talvez diferindo em amplitude) em comum com o padrão referido; ou um padrão tendo uma tolerância de $\pm 0,2$ ppm dentro dos picos referidos. Em

referência a um padrão de FT-IR, "substancialmente" refere-se a um espectro tendo pelo menos 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 picos (talvez diferindo em amplitude) em comum com o padrão de referência; ou um padrão tendo uma tolerância de $\pm 0,5 \text{ cm}^{-1}$ dentro dos picos referidos.

[0078] Como aqui usado, o termo "cocrystal" refere-se a um aduto molecular de duas moléculas, cada uma das quais é sólida em temperatura ambiente. Um cocrystal de oxalato de tianeptina é um aduto molecular de tianeptina e qualquer um de oxalato, hemioxalato e monooxalato. As duas moléculas do aduto formam ligações hidrogênio sem transferência de hidrogênio entre as moléculas.

[0079] Como usado presente relatório e nas reivindicações apenas, as formas singulares "um", "uma" e "o", "a" incluem referências no plural a menos que expressamente e inequivocadamente limitado a um referente.

[0080] Como usado aqui, o termo "inclui" e suas variantes gramaticais pretendem ser não limitantes, de modo que menção de itens em uma lista não é para a exclusão de outros itens do tipo que podem ser substituídos ou adicionados aos itens listados.

[0081] Como aqui usado, o termo "compreendendo" significa incluindo elementos ou etapas que são identificados seguindo este termo, mas quaisquer de tais elementos ou etapas não são exaustivos, e uma modalidade pode incluir outros elementos ou etapas.

[0082] Como será compreendido por um versado na técnica, para qualquer um e todos os propósitos, particularmente em termos de provisão de uma descrição escrita, todas as faixas reveladas aqui também compreendem quaisquer e todas as possíveis subfaixas e combinações de subfaixas das mesmas. Qualquer faixa listada pode ser facilmente reconhecida como descrevendo suficientemente e permitindo que a mesma faixa seja quebrada em pelo menos metades, terços,

quartos, quintos, décimos, etc., iguais. Como um exemplo não limitante, cada faixa discutida aqui pode ser prontamente quebrada em um terço inferior, terço médio e terço superior, etc. Como será também compreendido por um versado na técnica todas as expressões "até", "pelo menos", "maior do que", "menor do que" e similar incluem o número mencionado e referem-se a faixas que podem ser subsequentemente quebradas em subfaixas como acima discutido. Finalmente, como será compreendido por um versado na técnica, uma faixa inclui cada membro individual.

Exemplo 1

Hemioxalato de Tianeptina Forma A

[0083] 100-1000 mg de S,S-Dióxido de ácido (RS)-7-(3-cloro-6-metil-6,11-di-hidrodibenzo[c,f][1,2]tiazepin-11-ilamino)heptanoico-material de partida (SM) e 20-200 mg de ácido oxálico (1 eq.) foram misturados em acetona (2-20 mL) e a solução foi aquecida a 40-60°C até dissolução total ocorrer. A solução transparente foi esfriada em temperatura ambiente e agitada por 12-24 horas. O precipitado branco foi recuperado sob vácuo, lavado com acetona e seco a 40-60°C por 12-24 horas.

Tabela 9. Detalhes de Caracterização de Hemioxalato de Tianeptina Forma A

Técnicas/Experimento	Resultados para Hemioxalato de Tianeptina Forma A
Síntese	Hemioxalato de tianeptina Forma A foi preparado através de precipitação a partir de uma solução de acetona de tianeptina e ácido oxálico
XRPD	A forma cristalina evidenciada foi rotulada como Forma A
FT-IR	O espectro de infravermelho confirmou a formação de uma nova espécie
DSC	O perfil de DSC mostrou um pico endotérmico

	em aproximadamente 205°C (Início 204,43°C)
TGA	O perfil de TGA era típico de um composto anidro decompondo acima de 200°C. EGA mostrou a evolução de CO ₂ confirmando a presença do coformador
¹ H-NMR	¹ H-NMR confirmou a integridade estrutural da tianeptina enquanto o coformador não era visível. Os prótons da molécula sofreram leves mudanças em suas frequências de ressonância

DSC/TGA

[0084] O perfil de DSC de hemioxalato de tianeptina Forma A como ilustrado na Figura 3 foi caracterizado por um evento endotérmico que aconteceu um pouco antes da decomposição da amostra. O pico a 205°C (Início 204,43°C) foi devido à fusão da amostra e o ressalto mais amplo foi associado com decomposição.

[0085] O perfil de TGA de hemioxalato de tianeptina Forma A como ilustrado na figura 4 é típico de composto anidro. Decomposição da amostra foi caracterizada pela primeira perda de peso de 8,13% p/p, que corresponde a 0,5 equivalente de ácido oxálico. Uma estequiometria de 1:0,5 entre tianeptina:ácido oxálico foi sugerida. O oxalato mostrou um ponto de fusão muito alto acima dos 200°C, quando a fusão e a decomposição ocorreram ao mesmo tempo.

XRPD

[0086] As Figuras 1 e 2 ilustram o padrão de XRPD do sal de hemioxalato de tianeptina.

Tabela 10. Lista de picos de XRPD de Hemioxalato de
Tianeptina Forma A

Pos. [°2 θ .]	Altura [cts]	FWHM [°2 θ .]	Espaçamento-d [Å]	Int. Rel. [%]
4,5010	34,97	0,9368	19,63245	1,56
8,2252	607,21	0,0669	10,74980	27,02
8,6666	1323,95	0,1004	10,20325	58,92
9,1460	799,69	0,0836	9,66947	35,59
9,5853	1166,90	0,1004	9,22727	51,93
11,5807	1467,88	0,1004	7,64149	65,33
14,1914	714,49	0,1004	6,24106	31,80
15,2018	454,39	0,0836	5,82843	20,22
15,7987	1647,80	0,1338	5,60952	73,33
16,4473	422,17	0,1004	5,38976	18,79
19,1657	2246,97	0,1506	4,63098	100,00
22,0891	773,13	0,0836	4,02427	34,41
23,9294	1253,33	0,1840	3,71878	55,78
26,8794	476,25	0,1673	3,31697	21,20
27,4168	751,73	0,1338	3,25317	33,46
28,3866	229,43	0,1171	3,14419	10,21
28,7606	152,29	0,1673	3,10416	6,78
29,1253	224,40	0,1171	3,06611	9,99

Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	FWHM [°2Th.]	Espaçamento-d [Å]	Int. Rel. [%]
29,8763	174,82	0,1673	2,99072	7,78
30,6136	287,62	0,1171	2,92035	12,80
31,5515	44,50	0,1171	2,83565	1,98
32,1254	89,62	0,2676	2,78629	3,99
33,5303	64,44	0,1673	2,67270	2,87
34,4758	64,22	0,1338	2,60153	2,86
34,9300	96,39	0,1673	2,56873	4,29
35,4906	138,82	0,2007	2,52944	6,18
36,0079	82,53	0,1004	2,49428	3,67
36,4741	23,82	0,1004	2,46346	1,06
36,9223	65,21	0,1004	2,43458	2,90
37,8937	29,49	0,4684	2,37437	1,31
39,6005	74,60	0,2676	2,27588	3,32

[0087] O espectro de FT-IR e os picos de hemioxalato de tianeptina na Forma A são ilustrados na Figura 5 e na Tabela 11. Comparação com o material de partida mostrou muitas diferenças incluindo o desaparecimento do alongamento de NH a 3300 cm^{-1} e o aparecimento da faixa ampla a 1615 cm^{-1} do alongamento de C=O associável à presença do oxalato.

Tabela 11. Lista de Pico de FT-IR de Hemioxalato de Tianeptina Forma A

Posição (cm ⁻¹)	Intensidade [%T]
432,49	62,178
466,63	50,071
488,10	54,917
519,00	60,449
539,59	38,578
570,25	27,820
584,10	25,441
602,02	50,697
633,03	83,567
670,00	56,310
692,71	61,686
724,21	47,215
765,61	28,950
814,36	71,754
847,32	51,291
876,39	70,707
900,03	63,088
911,81	64,771
958,77	81,157
1042,00	54,177

Posição (cm-1)	Intensidade [%T]
1055,28	61,901
1105,17	50,022
1138,76	50,102
1178,74	39,915
1235,36	39,678
1344,85	43,888
1434,82	66,912
1493,92	62,230
1614,97	60,669
1679,91	82,130
2932,88	86,038
3210,13	92,735

NMR

[0088] ^1H -NMR de hemioxalato de tianeptina Forma A (vide Figura 6) mostrou que os sinais dos prótons próximos da porção amina foram mudados *downfield* comparado com o material de partida. Isso sugere uma possível interação entre o nitrogênio básico e uma porção carboxílica do conformador. Nem a presença do conformador nem a estequiometria da amostra puderam ser confirmadas através de análise de ^1H -NMR.

^1H -NMR (400 MHz, dmso-d₆) δ (ppm): 1,10-1,32 (m, 4H), 1,38-1,54 (m, 4H), 2,16 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,40-2,58 (faixa ampla, 2H + DMSO-d₆), 3,37 (s, 3H), 5,34 (s, 1H), 7,33-7,60 (m, 4H), 7,76 (s amplo, 2H), 7,82 (s amplo, 1H).

[0089] Hemioxalato de tianeptina Forma A cristalina como P-1 tri-clínica onde $a = 9,5477(7)\text{\AA}$, $b = 11,4514(10)\text{\AA}$, $c = 11,8918(12)\text{\AA}$, $\alpha = 113,071(9)^\circ$, $\beta = 94,351(7)^\circ$ e $\gamma = 100,164(7)^\circ$. A unidade assimétrica é feita de uma molécula de tianeptina protonada e metade de molécula de oxalato (vide Figura 7). A estequiometria do sal é 2:1 de tianeptina

para oxalato significando que o oxalato é um diânion.

[0090] O diânion de oxalato forma ligações hidrogênio com quatro moléculas de tianeptina diferentes (vide Tabela 12 e Figura 8). O grupo carboxílico de tianeptina interage com o grupo carboxilato, enquanto o grupo amino forma uma ligação hidrogênio bifurcada com os dois átomos de oxigênio do oxalato como mostrado na Figura 8.

Tabela 12. Distâncias de ligação hidrogênio em hemioxalato de tianeptina

Doador-H...Aceitador	Distância (Å)
Intra N(1) --H(1B) ..O(1)	2,762(3)
O(3) --H(300) ..O(7)	2,551(4)
N(1) --H(1A) ..O(7)	2,788(3)
N(1) --H(1A) ..O(6)	2,735(3)

Tabela 13. Coordenadas atômicas (x104) e parâmetros de deslocamento isotrópico equivalentes (Å²x 10³) para hemioxalato de tianeptina

Forma A

	x	y	z	U(eq)
C(14)	1205(3)	6111(3)	3786(3)	41(1)
C(1)	5009(3)	7193(3)	4985(3)	34(1)
C(2)	5571(4)	7638(3)	6220(3)	45(1)
C(3)	5203(4)	8732(3)	7060(3)	53(1)
C(4)	4321(4)	9369(3)	6677(3)	51(1)
C(5)	3757(3)	8902(3)	5434(3)	42(1)
C(6)	4083(3)	7804(3)	4558(3)	33(1)
C(7)	3349(3)	7316(3)	3232(3)	34(1)
C(8)	4245(3)	7116(3)	2186(3)	34(1)
C(9)	3644(4)	7303(3)	1189(3)	50(1)
C(10)	4305(4)	7160(4)	164(3)	62(1)
C(11)	5614(4)	6813(4)	118(3)	61(1)
C(12)	6235(4)	6615(3)	1078(3)	51(1)
C(13)	5578(3)	6764(3)	2120(3)	37(1)

	x	y	z	U(eq)
C(15)	-56(3)	4935(3)	3249(3)	41(1)
C(16)	351(3)	3639(3)	2964(3)	45(1)
C(17)	-927(4)	2490(3)	2379(4)	60(1)
C(18)	-562(5)	1171(3)	2010(4)	73(1)
C(19)	125(5)	944(3)	3033(4)	68(1)
C(20)	477(4)	-368(3)	2746(4)	57(1)
C(21)	7782(4)	7559(4)	3692(4)	58(1)
N(1)	2204(2)	6082(2)	2887(2)	36(1)
N(2)	6413(3)	6588(2)	3078(2)	41(1)
O(1)	4442(2)	4906(2)	3091(2)	42(1)
O(2)	6693(3)	5568(2)	4545(2)	57(1)
O(3)	-238(3)	-1283(2)	1694(3)	70(1)
O(4)	1273(3)	-557(3)	3438(3)	92(1)
Cl(1)	5903(2)	9287(1)	8610(1)	98(1)
S(1)	5633(1)	5905(1)	3894(1)	40(1)
C(22)	-288(3)	5635(3)	208(3)	34(1)
O(6)	-1158(2)	5753(2)	-532(2)	52(1)
O(7)	207(2)	6468(2)	1306(2)	43(1)

U(eq) é definido como um terço do traço do tensor U_{ij} ortogonalizado

Tabela 14. Comprimentos de ligação [Å] e ângulos [o] para hemioxalato de tianeptina Forma A

C(14)-N(1)	1,480(4)
C(14)-C(15)	1,519(4)
C(1)-C(2)	1,379(4)
C(1)-C(6)	1,399(4)
C(1)-S(1)	1,773(3)
C(2)-C(3)	1,386(5)
C(3)-C(4)	1,366(5)
C(3)-Cl(1)	1,730(3)
C(4)-C(5)	1,385(5)

C(5)-C(6)	1,386(4)
C(6)-C(7)	1,514(4)
C(7)-N(1)	1,514(3)
C(7)-C(8)	1,529(4)
C(8)-C(9)	1,386(4)
C(8)-C(13)	1,400(4)
C(9)-C(10)	1,381(5)
C(10)-C(11)	1,375(5)
C(11)-C(12)	1,361(5)
C(12)-C(13)	1,396(4)
C(13)-N(2)	1,440(4)
C(15)-C(16)	1,516(4)
C(16)-C(17)	1,514(4)
C(17)-C(18)	1,511(5)
C(18)-C(19)	1,471(5)
C(19)-C(20)	1,511(5)
C(20)-O(4)	1,184(4)
C(20)-O(3)	1,311(4)
C(21)-N(2)	1,478(4)
N(2)-S(1)	1,615(3)
O(1)-S(1)	1,426(2)
O(2)-S(1)	1,423(2)
C(22)-O(6)	1,227(3)
C(22)-O(7)	1,269(3)
C(22)-C(22)#1	1,555(6)
N(1)-C(14)-C(15)	111,5(2)
C(2)-C(1)-C(6)	122,4(3)
C(2)-C(1)-S(1)	118,2(2)
C(6)-C(1)-S(1)	119,1(2)

C(1)-C(2)-C(3)	118,3(3)
C(4)-C(3)-C(2)	121,1(3)
C(4)-C(3)-Cl(1)	120,6(3)
C(2)-C(3)-Cl(1)	118,3(3)
C(3)-C(4)-C(5)	119,8(3)
C(6)-C(5)-C(4)	121,4(3)
C(5)-C(6)-C(1)	117,1(3)
C(5)-C(6)-C(7)	117,8(3)
C(1)-C(6)-C(7)	125,0(2)
N(1)-C(7)-C(6)	110,6(2)
N(1)-C(7)-C(8)	108,5(2)
C(6)-C(7)-C(8)	120,3(2)
C(9)-C(8)-C(13)	117,0(3)
C(9)-C(8)-C(7)	115,1(3)
C(13)-C(8)-C(7)	127,8(3)
C(10)-C(9)-C(8)	122,8(3)
C(11)-C(10)-C(9)	119,2(4)
C(12)-C(11)-C(10)	119,7(4)
C(11)-C(12)-C(13)	121,5(3)
C(12)-C(13)-C(8)	119,8(3)
C(12)-C(13)-N(2)	114,5(3)
C(8)-C(13)-N(2)	125,7(3)
C(16)-C(15)-C(14)	114,7(2)
C(17)-C(16)-C(15)	112,9(3)
C(18)-C(17)-C(16)	114,9(3)
C(19)-C(18)-C(17)	115,1(3)
C(18)-C(19)-C(20)	118,3(3)
O(4)-C(20)-O(3)	123,6(3)
O(4)-C(20)-C(19)	122,8(3)

O(3)-C(20)-C(19)	113,5(3)
C(14)-N(1)-C(7)	116,0(2)
C(13)-N(2)-C(21)	116,4(3)
C(13)-N(2)-S(1)	120,6(2)
C(21)-N(2)-S(1)	116,4(2)
O(2)-S(1)-O(1)	118,86(14)
O(2)-S(1)-N(2)	108,81(14)
O(1)-S(1)-N(2)	107,18(13)
C(9)-C(8)-C(13)	117,0(3)
C(9)-C(8)-C(7)	115,1(3)
C(13)-C(8)-C(7)	127,8(3)
C(10)-C(9)-C(8)	122,8(3)
C(11)-C(10)-C(9)	119,2(4)
C(12)-C(11)-C(10)	119,7(4)
C(11)-C(12)-C(13)	121,5(3)
C(12)-C(13)-C(8)	119,8(3)
C(12)-C(13)-N(2)	114,5(3)
C(8)-C(13)-N(2)	125,7(3)
C(16)-C(15)-C(14)	114,7(2)
C(17)-C(16)-C(15)	112,9(3)
C(18)-C(17)-C(16)	114,9(3)
C(19)-C(18)-C(17)	115,1(3)
C(18)-C(19)-C(20)	118,3(3)
O(4)-C(20)-O(3)	123,6(3)
O(4)-C(20)-C(19)	122,8(3)
O(3)-C(20)-C(19)	113,5(3)
C(14)-N(1)-C(7)	116,0(2)
C(13)-N(2)-C(21)	116,4(3)
C(13)-N(2)-S(1)	120,6(2)

C(21)-N(2)-S(1)	116,4(2)
O(2)-S(1)-O(1)	118,86(14)
O(2)-S(1)-N(2)	108,81(14)
O(1)-S(1)-N(2)	107,18(13)
C(13)-N(2)-S(1)	120,6(2)
C(21)-N(2)-S(1)	116,4(2)
O(2)-S(1)-O(1)	118,86(14)
O(2)-S(1)-N(2)	108,81(14)
O(1)-S(1)-N(2)	107,18(13)
O(2)-S(1)-C(1)	108,21(14)
O(1)-S(1)-C(1)	110,17(13)
N(2)-S(1)-C(1)	102,35(14)
O(6)-C(22)-O(7)	125,7(3)
O(6)-C(22)-C(22)#1	118,6(3)
O(7)-C(22)-C(22)#1	115,6(3)

Solubilidade

[0091] A solubilidade do hemioxalato de tianeptina Forma A foi comparada com aquela do sal de tianeptina sódica em vários pHs usando tampões padrão como mostrado na Tabela 15 abaixo.

Tabela 15. Comparação de Solubilidade

Meio	Preparado de acordo com	Solubilidade do hemioxalato de Tianeptina Forma A (mg/ml)	Solubilidade da Tianeptina Sódica (mg/ml)
pH 1,2	USP	0,702	4,645
pH 4,5 (Fosfato)	USP	0,313	2,101
pH 4,5 (Acetato)	PhEu	0,317	3,676
pH 6,8 (Fosfato)	USP	0,585	1,768
Água	20 mg em 100ml	Solúvel após 40 minutos de mistura com agitador magnético	Livremente solúvel

Higroscopicidade

[0092] A higroscopicidade do hemioxalato de tianeptina Forma A foi comparada com aquela do sal de tianeptina sódica. Cristais das

amostras de tianeptina foram observados ao ar livre ou em condições fechadas (frasco de vidro crimpado) sob parâmetros de temperatura e umidade relativa (RH) variáveis como mostrado nas Tabelas 16-17 abaixo. Higroscopicidade foi medida como a porcentagem (%) de água na amostra usando o método Karl Fisher (KF) nos dias 1, 3 e 7. Enquanto tianeptina sódica é extremamente higroscópica (Tabela 17), o teor de água do sal de hemioxalato de tianeptina estava praticamente sem modificação após 7 dias, ao ar livre ou em um frasco de vidro crimpado (Tabela 16).

Tabela 16. Higroscopicidade de Hemioxalato de Tianeptina Forma A

hemioxalato de Tianeptina Forma A	Tempo 0	Tempo 1 dia		Tempo 3 dias		Tempo 7 dias	
Condições de Armazenamento	0,47%	Ar Livre	Frasco de Vidro Crimpado	Ar Livre	Frasco de Vidro Crimpado	Ar Livre	Frasco de Vidro Crimpado
25°C, 60%RH		0,35%	0,34%	0,28%	0,18%	0,22%	0,28%
30°C, 65%RH		0,28%	0,27%	0,18%	0,16%	0,30%	0,30%
40°C, 75%RH		0,06%	0,30%	0,30%	0,16%	0,17%	0,20%

Tabela 17. Higroscopicidade de Tianeptina Sódica

Tianeptina Sódica	Tempo 0	Tempo 1 dia		Tempo 3 dias		Tempo 7 dias	
Condições de Armazenamento	3,09%	Ar Livre	Frasco de Vidro Crimpado	Ar Livre	Frasco de Vidro Crimpado	Ar Livre	Frasco de Vidro Crimpado
25°C, 60%RH		13,86%	2,94%	NP	2,42%	NP	2,56%
30°C, 65%RH		14,80%	2,63%	NP	2,65%	NP	2,77%
40°C, 75%RH		16,22%	2,84%	NP	2,73%	NP	2,53%

NP=não realizado devido à decomposição visual da amostra extremamente higroscópica no dia 1

Exemplo 2

Mistura de hemioxalato e mono-oxalato de tianeptina Forma A

[0093] A reação acima foi repetida em uma escala menor para

confirmar a formação de novas espécies. 10-100 mg de base livre de tianeptina foram dissolvidos em 200-2000 mL de acetona e a solução foi aquecida em refluxo. 2-20 g (1 eq.) de ácido oxálico foram adicionados à solução transparente e a mistura resultante foi agitada a 40-60°C por 30-60 minutos. O conformador foi instantaneamente solubilizado e uma solução transparente foi observada. Após alguns minutos, a formação de um precipitado branco foi observada. A mistura foi então esfriada em temperatura ambiente e agitada por 12-24 horas. O precipitado branco foi recuperado sob vácuo, lavado com acetona e seco a 40-60°C por 12-24 horas.

[0094] Replicação da reação confirmou a presença de monooxalato de tianeptina Forma A em mistura com hemioxalato Forma A. Tais misturas puderam ser também obtidas misturando as duas espécies independentemente preparadas.

[0095] Análise DSC da mistura mostrou dois picos endotérmicos distintos. O primeiro pico endotérmico a 176°C (início em 174,64°C) e o segundo pico endotérmico foi detectado a 200°C (início 195,45°C), o que foi atribuído à fusão e decomposição do hemioxalato de tianeptina Forma A. Análise TG confirmou que a amostra foi seca e que a decomposição ocorreu abaixo de 17°C em dois eventos distintos onde aproximadamente 12% e 9% de peso foram perdidos.

[0096] Análise do ponto de fusão da mistura ressaltou que o primeiro evento observado durante a análise DSC era atribuível à fusão da amostra sem sua decomposição (conforme visível a 166, 178 e 188°C). O segundo evento endotérmico começou com o ponto de fusão da amostra seguido por decomposição.

Testes de pasta fluida de interconversão

[0097] A mistura foi submetida a experimentos de pasta fluida para avaliar conversão potencial entre os dois sais. 100 mg foram suspensos em 2 mL de um solvente único e deixados sob agitação magnética

em aproximadamente 200 rpm em temperatura ambiente por 3 e 7 dias bem como 50°C por 3 dias. Em seguida, as amostras foram checas através de análises XRPD e os difractogramas resultantes foram comparados com o padrão de XRPD do material de partida e aquele de hemioxalato de tianeptina Forma A. Os resultados dos experimentos de pasta fluida são mostrados na Tabela 18.

Tabela 18. Resultados de experimentos de pasta fluida

Solvente	Pasta fluida-3 dias-TA	Pasta fluida-7 dias-TA	Pasta fluida-50°C-3 dias
Acetona	hemioxalato de tianeptina Forma A + monooxalato de tianeptina Forma A	hemioxalato de tianeptina Forma A + monooxalato de tianeptina Forma A	hemioxalato de tianeptina Forma A
Acetato de etila	hemioxalato de tianeptina Forma A + monooxalato de tianeptina Forma A	hemioxalato de tianeptina Forma A + monooxalato de tianeptina Forma A	hemioxalato de tianeptina Forma A + monooxalato de tianeptina Forma A

Estabilidade de sal de hemioxalato de tianeptina

[0098] Essas análises confirmaram que hemioxalato de tianeptina Forma A é a forma mais termodinamicamente estável devido ao seu ponto de fusão e estabilidade maiores durante experimentos de pasta fluida. Para avaliar a estabilidade de fase do hemioxalato de tianeptina Forma A, vários experimentos de pasta fluida foram realizados em solventes ou misturas de solvente diferentes e condições de temperatura diferentes. Quaisquer modificações significantes no padrão de XRPD foram observadas após os testes. Ainda, testes de estabilidade foram realizados em condições diferentes de temperatura (25-60°C) e umidade relativa (0-75% C). Em todas as condições testadas, a forma de cristal não quebrou e experimentos de amassamento com água foram conduzidos também e não induziram uma mudança de fase. Com base nos experimentos de pasta fluida e testes de estabilidade realizados, hemioxalato de tianeptina Forma A pode ser considerado a forma estável termodinâmica.

[0099] Quando a razão de reação entre tianeptina e ácido oxálico foi 2:1, a formação de hemioxalato de tianeptina Forma A foi preferida, enquanto quando a razão foi 1:1 em alguns solventes pouco polares, a formação de mono-oxalato de tianeptina Forma A foi favorecida.

Exemplo 3

Mono-oxalato de tianeptina Forma A

[00100] A metodologia sintética que segue foi usada para preparar mono-oxalato de tianeptina Forma A. 2-20 g de tianeptina foram dissolvidos em 200-2000 mL de acetato de etila sob agitação magnética a 40-60°C. Após 15-30 minutos, a solução quente transparente foi esfriada para a temperatura ambiente e deixada sob agitação por 90-180 minutos, mas a solução permaneceu transparente. 1-10 g de ácido oxálico foram dissolvidos em 20-200 mL de acetato de etila em temperatura ambiente, obtendo uma solução transparente (concentração=50 mg/mL). 8-80 mL da solução de ácido oxálico (1 eq.) foram então adicionados rapidamente à solução de tianeptina sob agitação magnética em temperatura ambiente. Um pó branco precipitou instantaneamente. Após 60-90 minutos, a suspensão foi recuperada sob vácuo, lavada com acetato de etila e seca sob vácuo (10^{-2} atm) em temperatura ambiente de um dia para o outro.

[00101] O padrão de difração de XRPD e sua lista de pico para mono-oxalato de tianeptina Forma A são ilustrados na Figura 10 e Tabela 19, respectivamente. O espectro de FT-IR para mono-oxalato de tianeptina Forma A é relatado na Figura 11 e sua lista de pico é relatada na Tabela 20.

Tabela 19. Lista de Picos de XRPD de Mono-oxalato de Tianeptina Forma A

Pos. [2Th.]	Altura [cts]	FWHM [2Th.]	Espaçamento-d [Å]	Int. Rel. [%]
5,7082	63,61	0,8029	15,48295	2,10
7,4941	709,24	0,1171	11,79669	23,46
8,2794	645,85	0,1171	10,67947	21,36
10,1224	3023,10	0,1338	8,73884	100,00

Pos. [°2 θ .]	Altura [cts]	FWHM [°2 θ .]	Espaçamento-d [Å]	Int. Rel. [%]
10,4738	2158,15	0,1338	8,44637	71,39
11,9311	1022,01	0,1171	7,41780	33,81
14,7375	1181,20	0,1171	6,01097	39,07
16,2068	732,25	0,0669	5,46918	24,22
16,3175	775,67	0,0836	5,43235	25,66
17,0803	441,14	0,1673	5,19140	14,59
17,9805	1507,42	0,1673	4,93348	49,86
18,1409	907,54	0,0836	4,89022	30,02
18,6654	1066,16	0,1506	4,75396	35,27
19,2422	130,86	0,1338	4,61275	4,33
19,8272	160,52	0,2007	4,47796	5,31
20,9993	2021,18	0,1840	4,23059	66,86
21,6871	986,74	0,1673	4,09795	32,64
22,0789	1127,40	0,2007	4,02611	37,29
22,7397	1599,50	0,0669	3,91058	52,91
22,9548	1145,78	0,1004	3,87441	37,90
23,3796	1431,11	0,1673	3,80498	47,34
23,9564	741,27	0,1428	3,71157	24,52
24,0542	767,99	0,0816	3,70589	25,40
24,9620	622,68	0,1224	3,56429	20,60
25,4332	493,19	0,0816	3,49931	16,31
25,8455	120,08	0,1224	3,44442	3,97
27,1812	272,70	0,1224	3,27811	9,02
28,2343	273,69	0,2856	3,15819	9,05
28,7192	564,65	0,1632	3,10596	18,68
29,8322	823,17	0,1428	2,99257	27,23
30,7901	374,48	0,1224	2,90161	12,39
31,8007	237,28	0,2856	2,81167	7,85
32,5020	239,28	0,1428	2,75258	7,91
33,7079	166,14	0,2040	2,65681	5,50
34,6256	49,87	0,2448	2,58847	1,65
35,1208	141,34	0,2448	2,55310	4,68
36,2371	158,16	0,2040	2,47697	5,23
36,5029	184,56	0,2448	2,45954	6,11
37,0868	179,15	0,3672	2,42215	5,93
38,2112	90,60	0,2448	2,35342	3,00
38,9995	95,43	0,4896	2,30765	3,16
39,7161	60,60	0,2448	2,26765	2,00

Tabela 20. Lista de Pico de FT-IR de Mono-oxalato de
Tianeptina Forma A

Posição (cm-1)	Intensidade [%T]
407	78,015
420	69,840
437	49,006
472	60,639
503	66,437
542	38,170
574	14,288
590	25,372
599	45,604
634	87,938
672	51,844
698	48,676
715	46,116
730	63,379
745	58,880
756	51,876
765	38,000
817	58,594
848	59,972
881	67,940
895	69,758
915	46,973
956	85,792
1012	82,832
1044	57,782
1058	61,391
1068	73,339
1103	53,620
1140	54,137
1162	39,190

Posição (cm-1)	Intensidade [%T]
1183	39,124
1206	58,980
1218	61,413
1241	35,677
1291	50,234
1319	66,721
1347	38,293
1393	55,381
1445	69,191
1459	74,454
1474	67,558
1500	73,813
1578	59,760
1623	44,368
1724	51,663
1763	57,945
2162	98,026
2324	93,872
2495	91,427
2633	89,069
2862	87,030
2932	84,185
3098	91,653
3177	86,700
3245	89,155

[00102] O perfil de DSC relatado na Figura 12 mostrou um pico endotérmico nítido a 175°C (início 174,8°C), que foi associado com a fusão da amostra. Ele também mostrou um pico exotérmico a 179°C associado com recristalização da amostra. Dois eventos endotérmicos também foram observados a 196°C. Esses picos foram associados com a fusão de mono-oxalato de tianeptina Forma A enquanto o pico

amplo foi devido à decomposição do ácido oxálico.

[00103] O perfil de TGA relatado na Figura 13 apenas mostrou a degradação da amostra durante os eventos térmicos vistos no perfil de DSC. A perda de peso causada pela decomposição do ácido oxálico em CO₂ foi 16,4%.

[00104] Mono-oxalato de tianeptina Forma A era anidro, levemente higroscópico e começou a converter em hemioxalato de tianeptina Forma A a 40-60°C sob umidade alta (75% RH) e através de amassamento com água. Ele parecia estável se fosse moído sem água e se fosse armazenado em condições mais amenas (25°C e 60-75% RH) ou em temperaturas altas (40-60°C) sem umidade (RH≈0%).

[00105] Nenhuma diferença significativa na solubilidade em água em temperatura ambiente foi visualmente observada entre as duas formas (menos de 1 mg/mL).

Exemplo 4

Mono-oxalato de tianeptina Forma B

[00106] Para preparar mono-oxalato de tianeptina Forma B, 50 mg de base livre de tianeptina foram dissolvidos em 6,0 mL de nitrometano. 10 mg (1 equivalente) de ácido oxálico foram dissolvidos em 0,5 mL de nitrometano e a solução resultante foi adicionada à solução de tianeptina. Imediatamente após a adição, a mistura de reação foi esfriada em um banho gelado. Após aproximadamente 7 minutos, o precipitado branco foi recuperado sob vácuo e analisado através de XRPD.

[00107] O difractograma e lista de pico correspondente de mono-oxalato de tianeptina Forma B são relatados na Figura 14 e Tabela 21. O espectro de FT-IR de mono-oxalato de tianeptina Forma B é relatado na Figura 15 e sua lista de pico é relatada na Tabela 22.

Tabela 21. Lista de Picos de XRPD de mono-Oxalato de
Tianeptina Forma B

Pos. [°2 θ .]	Altura [cts]	FWHM[°2 θ .]	Espaçamento-d [Å]	Int. Rel. [%]
5,9877	53,99	0,2007	14,76081	2,46
7,4484	644,86	0,1171	11,86894	29,42
7,8000	332,97	0,1171	11,33473	15,19
8,6132	2191,71	0,1506	10,26635	100,00
10,4137	1467,04	0,1338	8,49500	66,94
10,7756	561,19	0,1171	8,21054	25,61
12,0662	111,82	0,1338	7,33509	5,10
13,6920	257,13	0,0836	6,46751	11,73
14,8560	875,54	0,1840	5,96332	39,95
15,5731	811,65	0,1338	5,69028	37,03
16,0391	451,42	0,1506	5,52600	20,60
17,4715	795,13	0,1338	5,07603	36,28
17,8589	167,53	0,1338	4,96679	7,64
18,8422	163,02	0,1004	4,70975	7,44
19,2387	206,33	0,1338	4,61359	9,41
19,8786	562,24	0,1338	4,46648	25,65
20,2416	478,57	0,1004	4,38719	21,84
20,4483	579,19	0,1338	4,34331	26,43
20,9058	684,79	0,1171	4,24929	31,24
21,2650	622,71	0,1338	4,17831	28,41
21,6364	453,54	0,1338	4,10743	20,69
21,9569	437,70	0,1171	4,04820	19,97
22,7958	225,10	0,0669	3,90109	10,27
23,4708	1586,21	0,1506	3,79039	72,37
23,7824	397,64	0,1338	3,74144	18,14
24,3598	833,23	0,1506	3,65404	38,02
24,6971	1117,13	0,1506	3,60489	50,97
25,2005	227,05	0,1506	3,53402	10,36
25,7272	95,62	0,1338	3,46284	4,36

Pos. [°2Th.]	Altura [cts]	FWHM[°2Th.]	Espaçamento-d [Å]	Int. Rel. [%]
26,7623	64,66	0,1673	3,33121	2,95
27,3979	469,15	0,1171	3,25537	21,41
27,6142	248,09	0,1004	3,23036	11,32
29,0818	182,64	0,1004	3,07059	8,33
29,5176	62,93	0,1004	3,02624	2,87
30,1255	254,64	0,1506	2,96655	11,62
30,4403	205,52	0,1004	2,93658	9,38
30,8331	56,14	0,1338	2,90006	2,56
31,3986	69,24	0,1338	2,84911	3,16
31,7911	85,16	0,2007	2,81483	3,89
32,3064	438,17	0,1224	2,76880	19,99
32,4065	443,19	0,0816	2,76733	20,22
33,1884	54,59	0,1632	2,69721	2,49
33,8013	48,48	0,1632	2,64969	2,21
34,5438	170,40	0,1020	2,59441	7,77
35,4188	36,28	0,2448	2,53230	1,66
35,8785	69,62	0,1224	2,50091	3,18
36,2912	126,50	0,2040	2,47341	5,77
37,2195	37,44	0,2448	2,41382	1,71
38,2239	25,23	0,2856	2,35267	1,15
39,0687	83,00	0,2040	2,30372	3,79

**Tabela 22. Lista de Pico de FT-IR de mono-Oxalato de
Tianeptina Forma B**

Posição (cm-1)	Intensidade [%T]
417	80,583
433	60,709
470	61,112
490	73,589
506	74,658
542	44,891

Posição (cm-1)	Intensidade [%T]
573	33,138
588	34,548
598	45,975
636	88,682
672	64,770
697	62,702
718	53,966
726	58,476
743	69,288
754	66,477
767	56,363
806	74,846
817	74,210
842	71,115
858	71,329
892	75,547
913	60,377
1009	87,441
1043	64,997
1053	74,675
1066	76,779
1107	63,129
1140	60,337
1181	44,309
1217	50,155
1240	43,325
1289	69,256
1355	58,928

Posição (cm-1)	Intensidade [%T]
1407	72,611
1445	80,501
1474	80,926
1495	79,647
1575	71,109
1618	58,270
1716	60,858
1755	70,768
2324	96,331
2859	88,179
2932	85,760
3178	90,209

[00108] O perfil de DSC (Figura 16) mostra um pico endotérmico nítido a 178°C (início 177,3°C), que foi associado com a fusão da amostra. Ele também mostrou dois eventos endotérmicos que aconteceram a 197°C. Esses eventos foram provavelmente associados com a fusão de mono-oxalato de tianeptina enquanto o pico amplo foi devido à decomposição do ácido oxálico.

[00109] Embora certas modalidades tenham sido ilustradas e descritas, deve ser compreendido que mudanças e modificações podem ser feitas nas mesmas de acordo com habilidade comum na técnica sem se afastar da tecnologia em seus aspectos mais amplos como definido nas reivindicações que seguem.

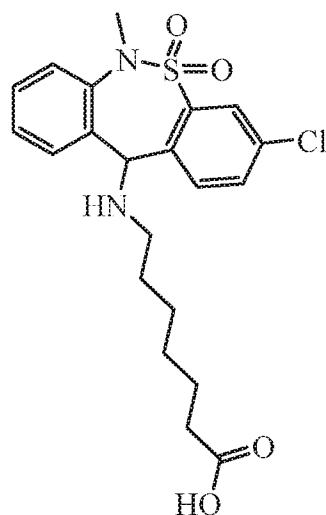
[00110] A presente invenção não deve ser limitada em termos das modalidades particulares descritas no presente pedido. Muitas modificações e variações podem ser feitas sem se afastar do seu espírito e escopo, como será aparente àqueles versados na técnica. Métodos e dispositivos funcionalmente equivalentes dentro do escopo da invenção, em adição àqueles enumerados aqui, serão aparentes àqueles de

habilidade na técnica a partir das descrições acima. Tais modificações e variações pretendem se encaixar no escopo das reivindicações apensas. A presente invenção deve ser limitada apenas pelos termos das reivindicações apensas, junto com o escopo integral de equivalentes aos quais tais reivindicações são intituladas. Deve ser compreendido que a presente invenção não é limitada aos métodos ou dispositivos particulares, que podem, por certo, variar. Deve ser também compreendido que a terminologia usada aqui é para o propósito de descrição de modalidades particulares apenas, e não pretende ser limitante.

[00111] Todas as publicações, pedidos de patente, patentes emitidas e outros documentos referidos no presente pedido são aqui incorporados a título de referência como se cada publicação, pedido de patente, patente emitida ou outro documento fosse especificamente e individualmente indicado ser incorporado a título de referência em sua totalidade. Definições que estão contidas em texto incorporado a título de referência são excluídas até o ponto que elas contradigam quaisquer definições na presente descrição.

REIVINDICAÇÕES

1. Sal/cocrystal de oxalato (oxalato de tianeptina) de S,S-dióxido de ácido (RS)-7-(3-cloro-6-metil-6,11-di-hidro-dibenzo[c,f][1,2]tiazepin-11-ilamino)heptanoico (tianeptina), caracterizado pelo fato de que é como mostrado na Fórmula I:



Formula I.

2. Sal/cocrystal, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o oxalato de tianeptina é cristalino.

3. Sal/cocrystal, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que o sal é uma mistura de hemioxalato de tianeptina cristalino Forma A e mono-oxalato de tianeptina Forma A, mono-oxalato de tianeptina Forma B ou uma combinação das mesmas.

4. Sal/cocrystal, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que o sal é hemioxalato de tianeptina cristalino anidro Forma A, mono-oxalato de tianeptina Forma A, mono-oxalato de tianeptina Forma B ou uma combinação dos mesmos.

5. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende o sal/cocrystal de oxalato de tianeptina com um veículo, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

6. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que o sal/cocrystal é hemioxalato de tianeptina cristalino anidro Forma A, mono-oxalato Forma A ou uma

combinação dos mesmos.

7. Hemioxalato de tianeptina cristalino anidro Forma A, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que a forma cristalina exibe um padrão de difração de raios-X (XRPD) compreendendo pelo menos um pico em cerca de 8,2, 8,6, 9,1 e 9,5 graus 2θ .

8. Composto, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que o hemioxalato de tianeptina cristalino Forma A exibe um padrão de XRPD compreendendo ainda pelo menos um pico selecionado do grupo consistindo em cerca de 4,5, 8,2, 8,6, 9,1, 9,5, 11,5, 14,2, 15,2, 15,8, 16,4, 19,2, 22,1, 23,9, 26,9 e 27,4 graus 2θ .

9. Hemioxalato de tianeptina anidro cristalino Forma A, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que a Forma A cristalina exibe um padrão de XRPD substancialmente igual à Figura 2.

10. Hemioxalato de tianeptina cristalino anidro Forma A, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por pelo menos um de:

- (a) um padrão de XRPD exibindo pelo menos quatro dos picos mostrados na Figura 2;
- (b) um espectro de FT-IR substancialmente igual ao da Figura 5;
- (c) um espectro de NMR substancialmente igual ao da Figura 6.

11. Mono-oxalato de tianeptina cristalino anidro, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que a forma cristalina exibe um padrão de difração de raios-X (XRPD) compreendendo pelo menos um pico em cerca de 10,2 e 10,5 graus 2θ .

12. Composto, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que a forma cristalina exibe um padrão de XRPD compreendendo ainda pelo menos um pico selecionado do grupo consistindo em cerca de 7,5, 8,3, 10,2, 10,5, 11,9, 14,7, 16,2, 16,3, 17,9,

18,7, 21,0, 21,7 e 22,1 graus 2 θ .

13. Mono-oxalato de tianeptina cristalino anidro Forma A, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que a forma cristalina exibe um padrão de XRPD substancialmente igual ao da Figura 10.

14. Mono-oxalato de tianeptina cristalino anidro Forma A, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por um padrão de XRPD exibindo pelo menos quatro dos picos mostrados na Figura 10.

15. Forma cristalina de oxalato de tianeptina anidro, de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que a forma cristalina é hemioxalato de tianeptina Forma A e mono-oxalato de tianeptina Forma A.

16. Forma cristalina de oxalato de tianeptina anidro, de acordo com a reivindicação 15, caracterizada pelo fato de que a forma cristalina exibe um padrão de XRPD compreendendo pelo menos um pico selecionado do grupo consistindo em cerca de 10,2 e 10,5 graus 2 θ .

17. Composto, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que a forma cristalina exibe um padrão de XRPD compreendendo ainda pelo menos um pico selecionado do grupo consistindo em cerca de 7,5, 8,3, 10,2, 10,5, 11,9, 14,7, 16,2, 16,3, 17,9, 18,7, 21,0, 21,7 e 22,1 graus 2 θ .

18. Forma de oxalato de tianeptina cristalino anidro, de acordo com a reivindicação 15, caracterizada pelo fato de que a forma cristalina exibe um padrão de XRPD substancialmente igual à Figura 9.

19. Forma cristalina de oxalato de tianeptina anidro, de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que a forma cristalina é mono-oxalato de tianeptina Forma B.

20. Forma de oxalato de tianeptina cristalino anidro, de

acordo com a reivindicação 19, caracterizada pelo fato de que a forma cristalina exibe um padrão de XRPD substancialmente igual à Figura 14.

21. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que a composição está em uma forma sólida, uma forma líquida, uma forma de suspensão, uma forma de liberação sustentada, uma forma de liberação retardada ou uma forma de liberação prolongada.

22. Cocrystal, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o cocrystal é uma mistura de sal de hemioxalato de tianeptina cristalino Forma A e mono-oxalato de tianeptina Forma A, mono-oxalato de tianeptina Forma B ou uma combinação dos mesmos.

23. Cocrystal, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o cocrystal é hemioxalato de tianeptina cristalino anidro Forma A, mono-oxalato de tianeptina Forma A, mono-oxalato de tianeptina Forma B ou uma combinação dos mesmos.

FIG. 1

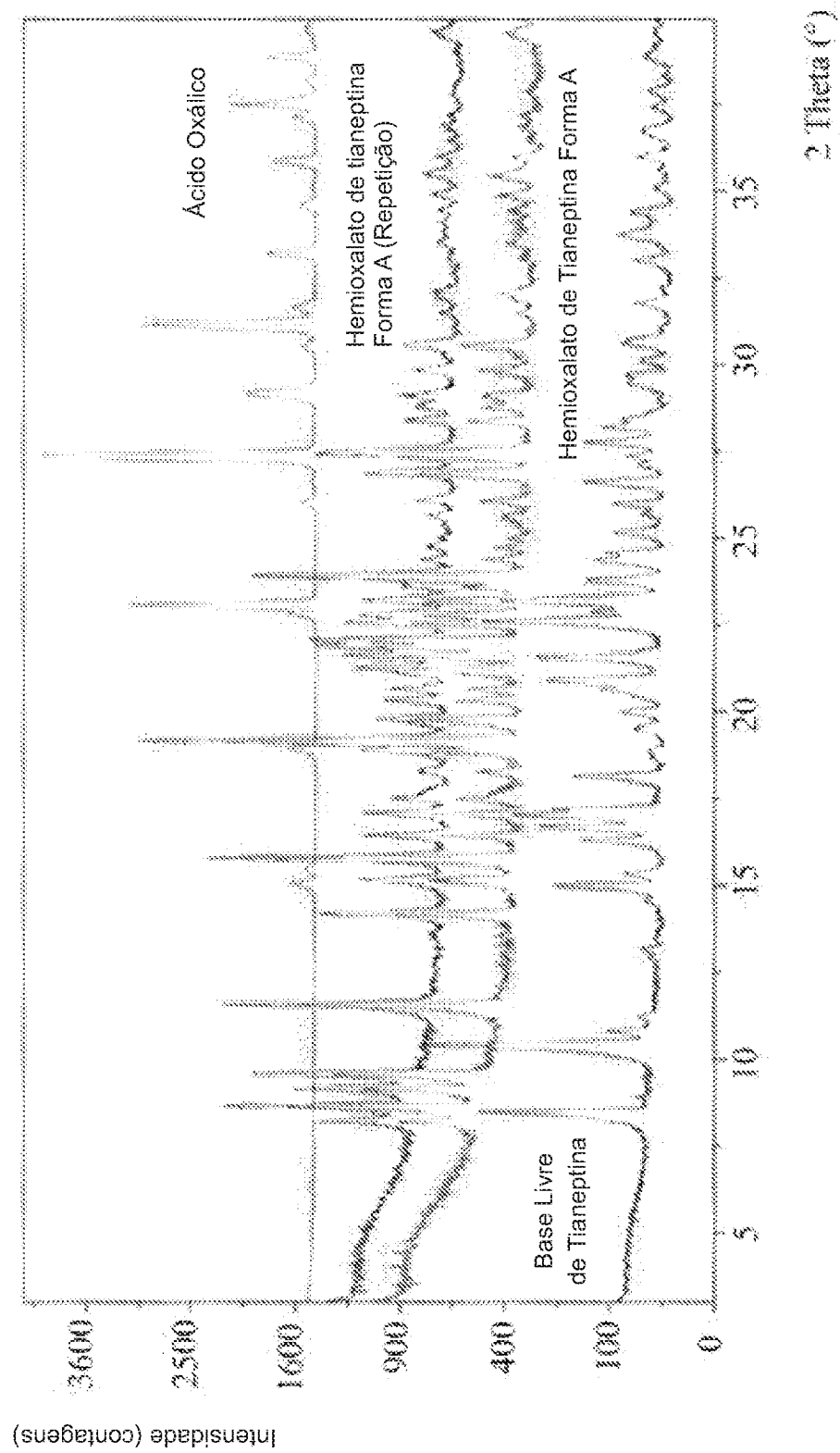


FIG. 2

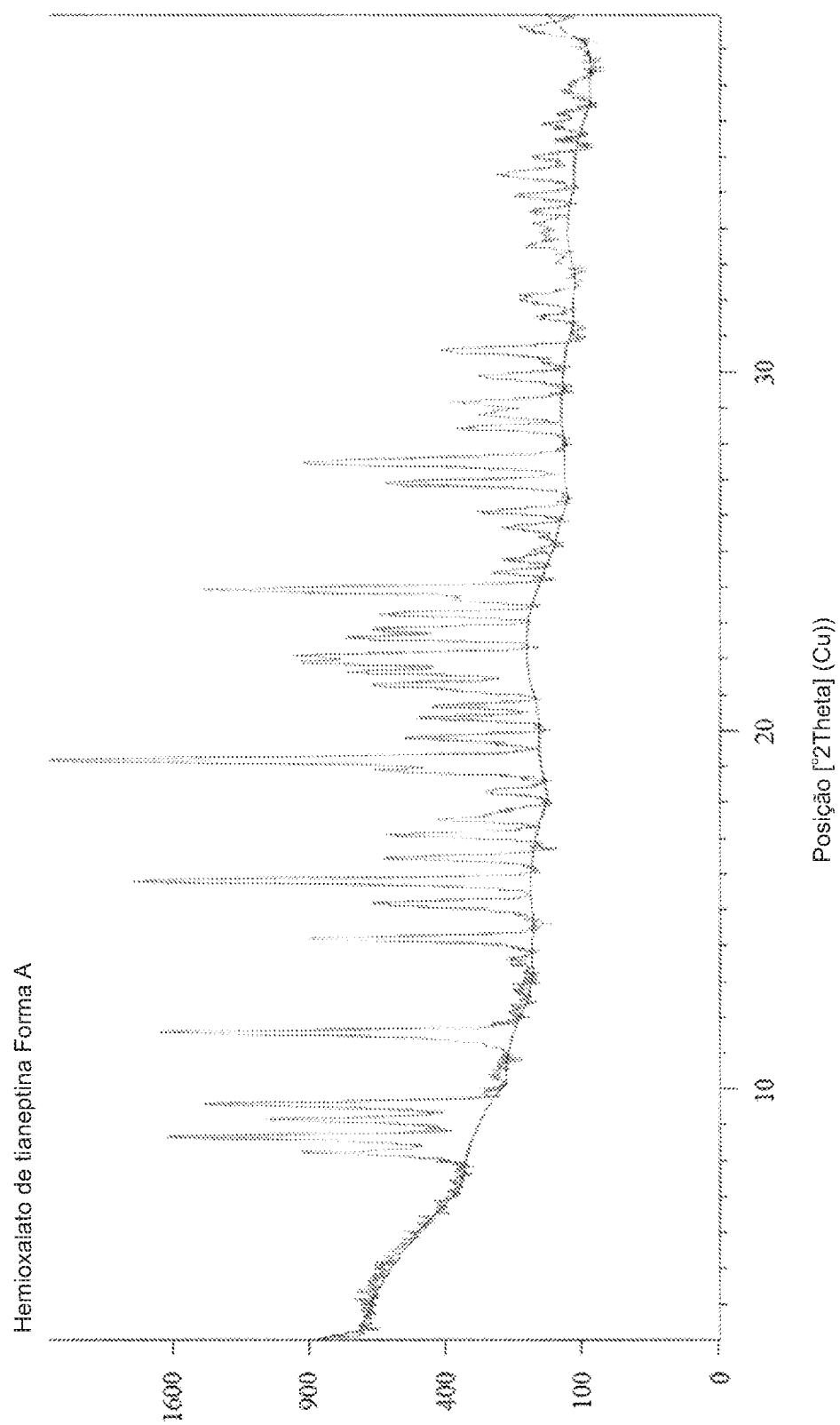


FIG. 3

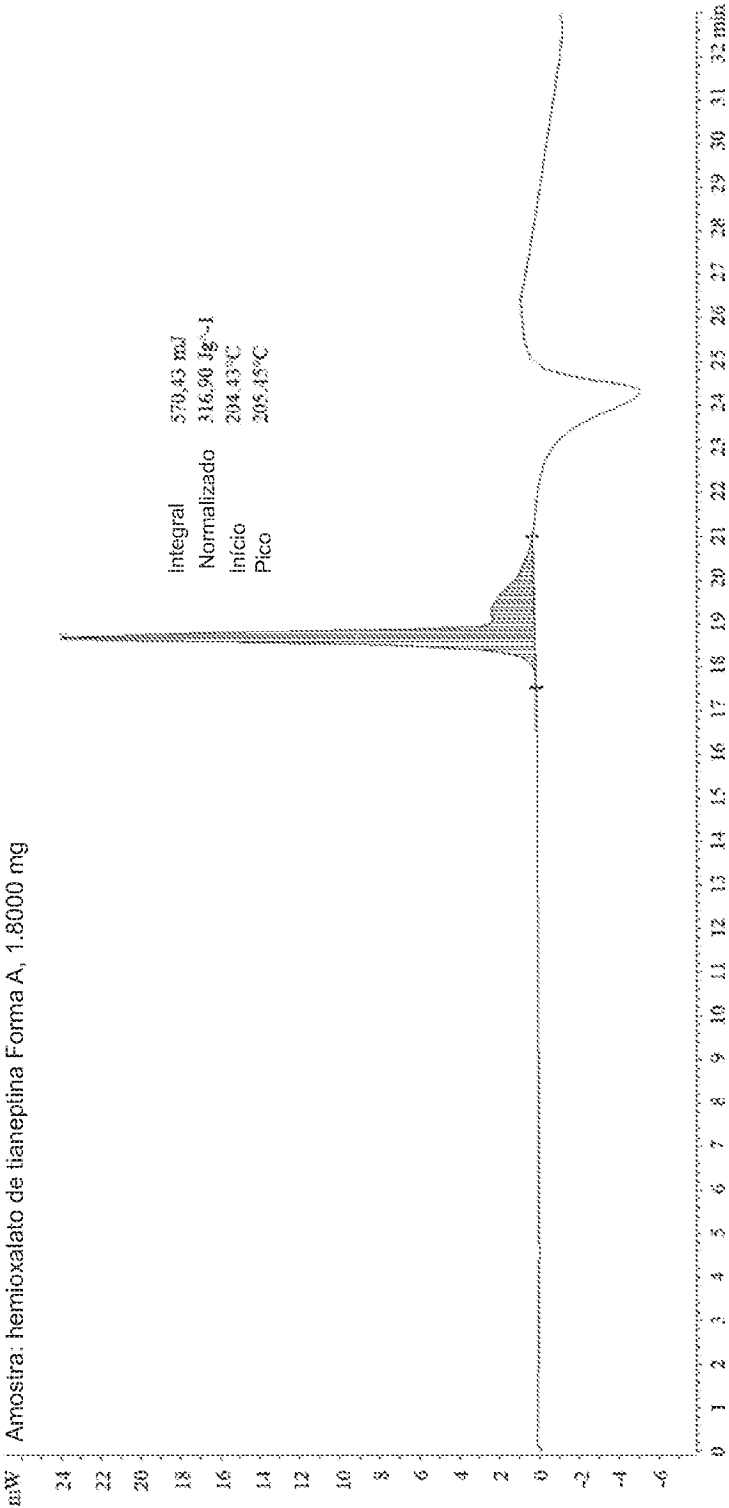


FIG. 4

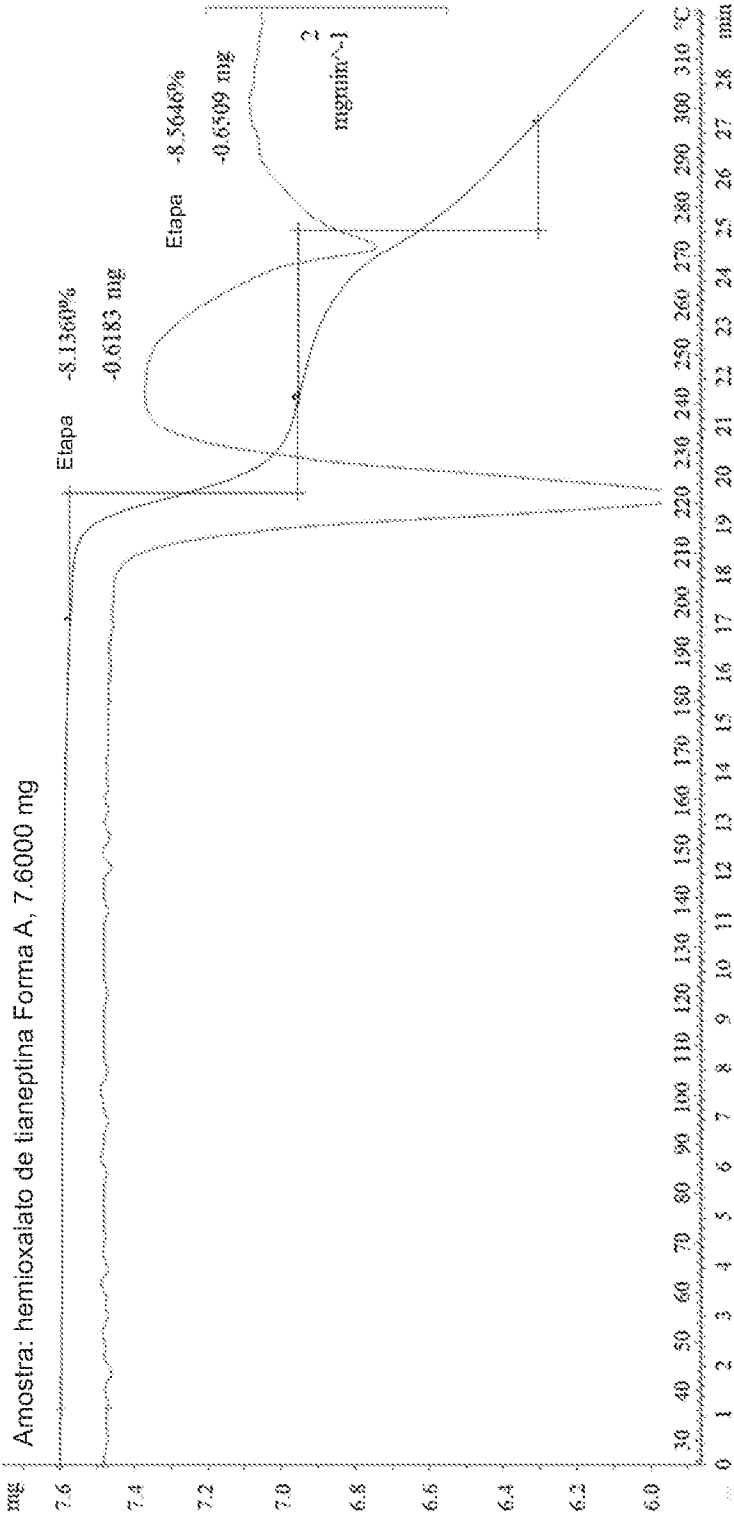


FIG. 5

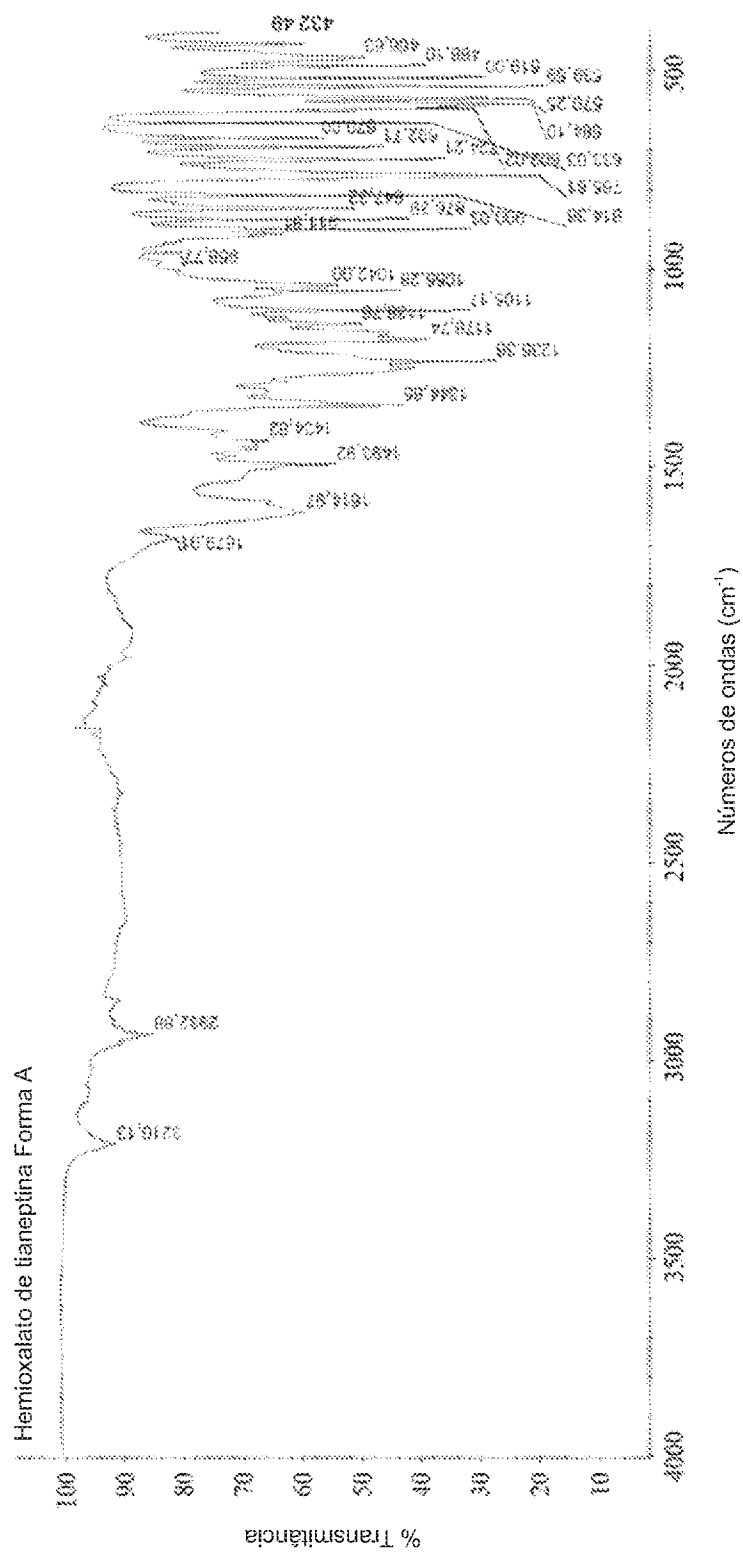


FIG. 6

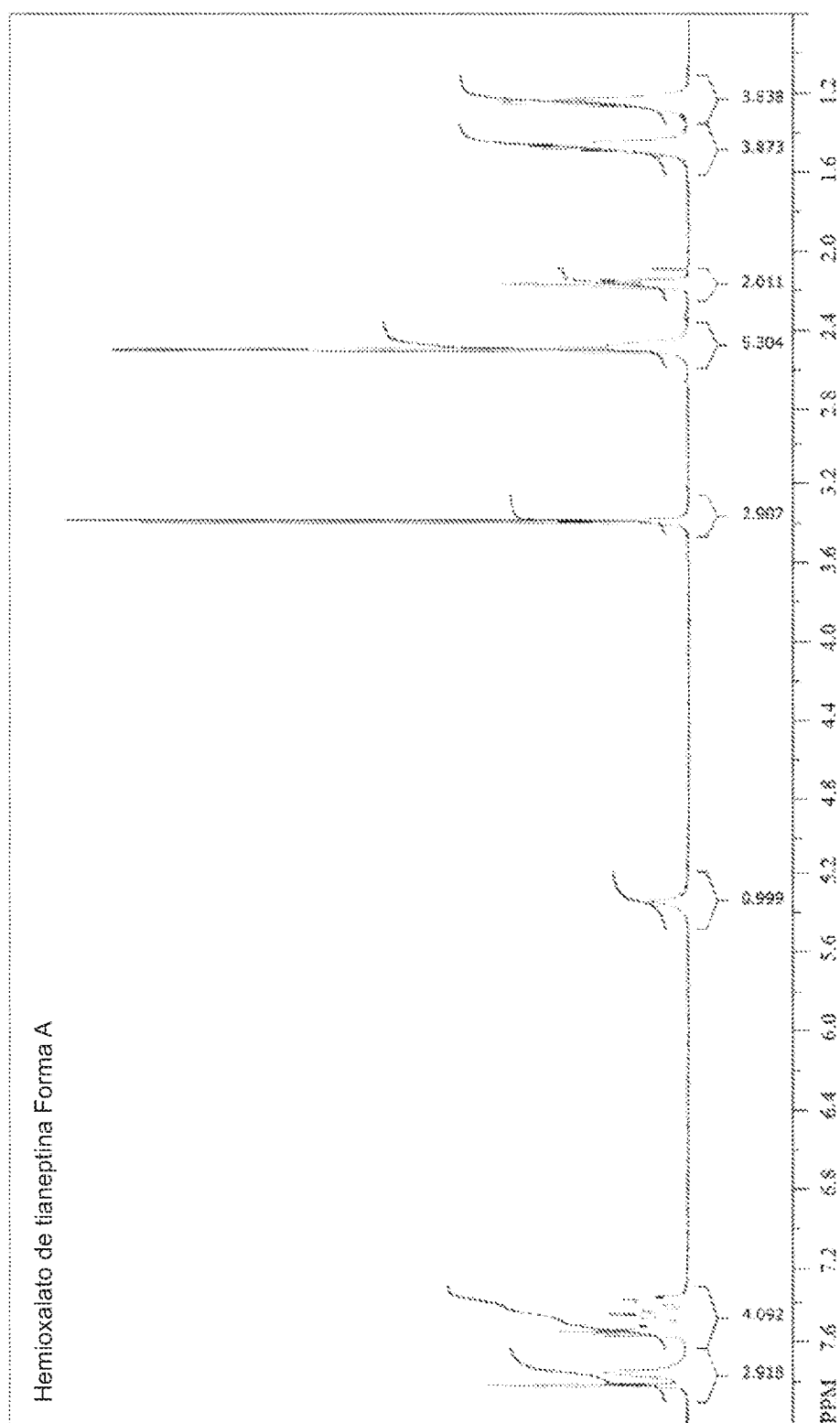


FIG. 7

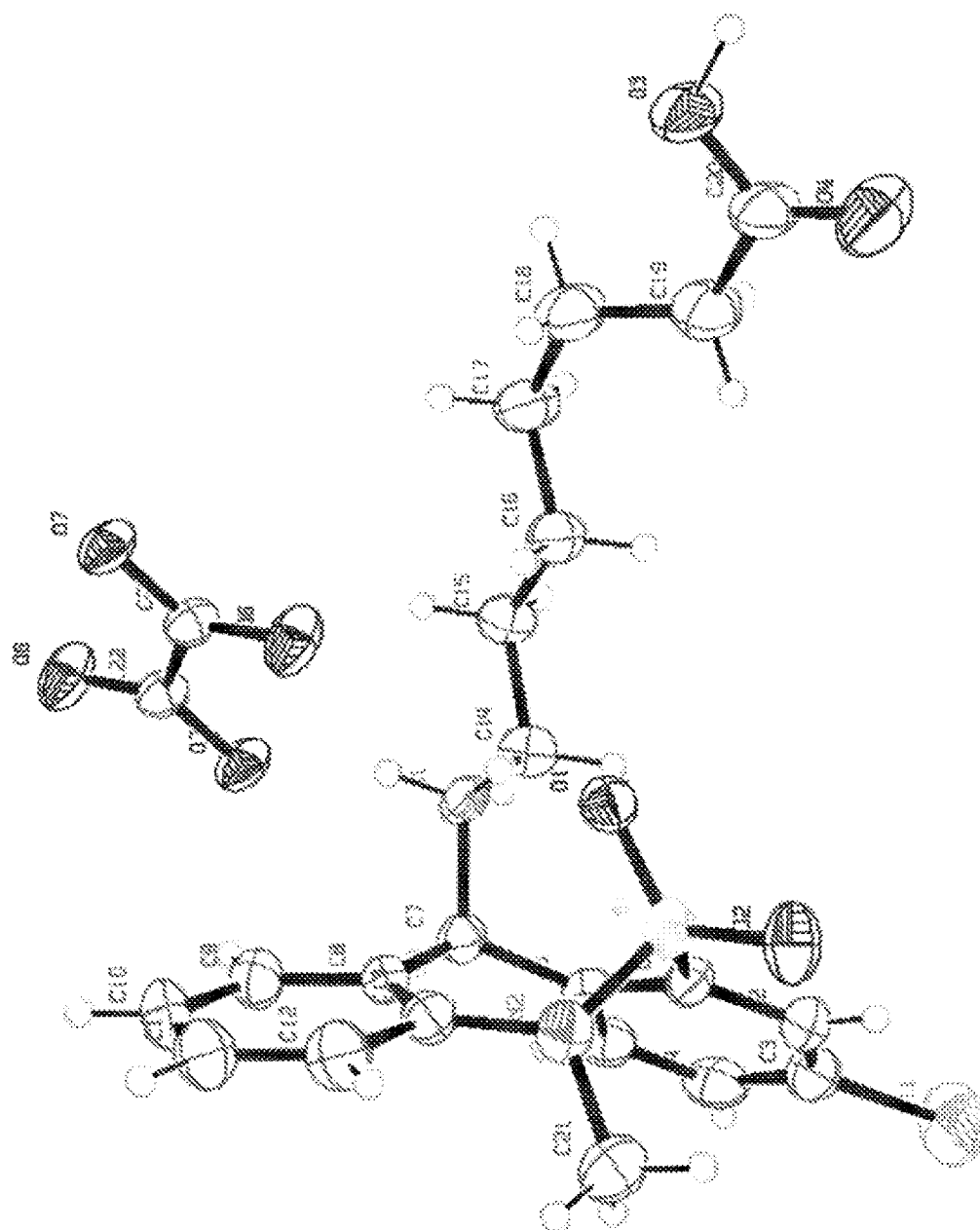


FIG. 8

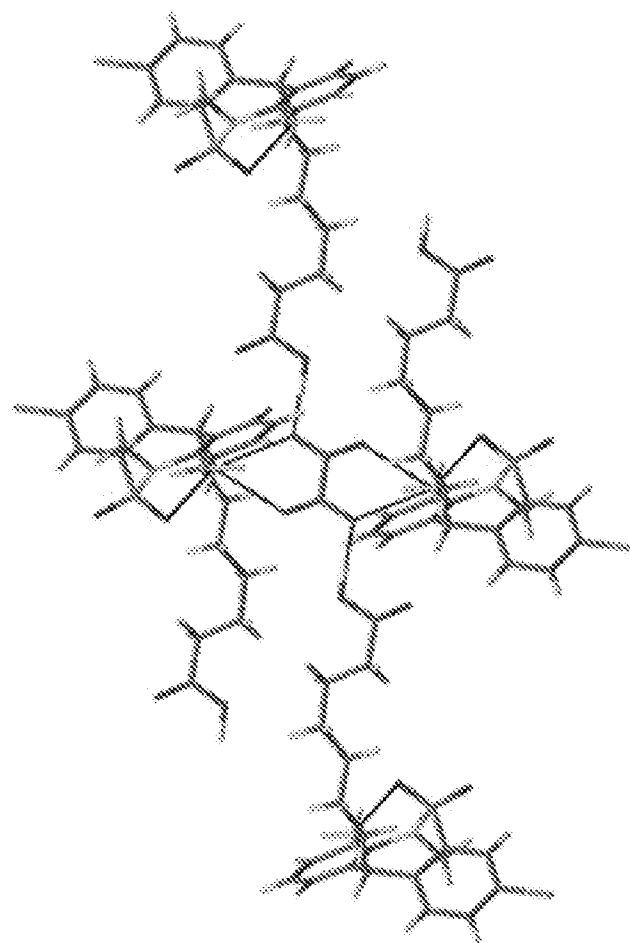


FIG. 9

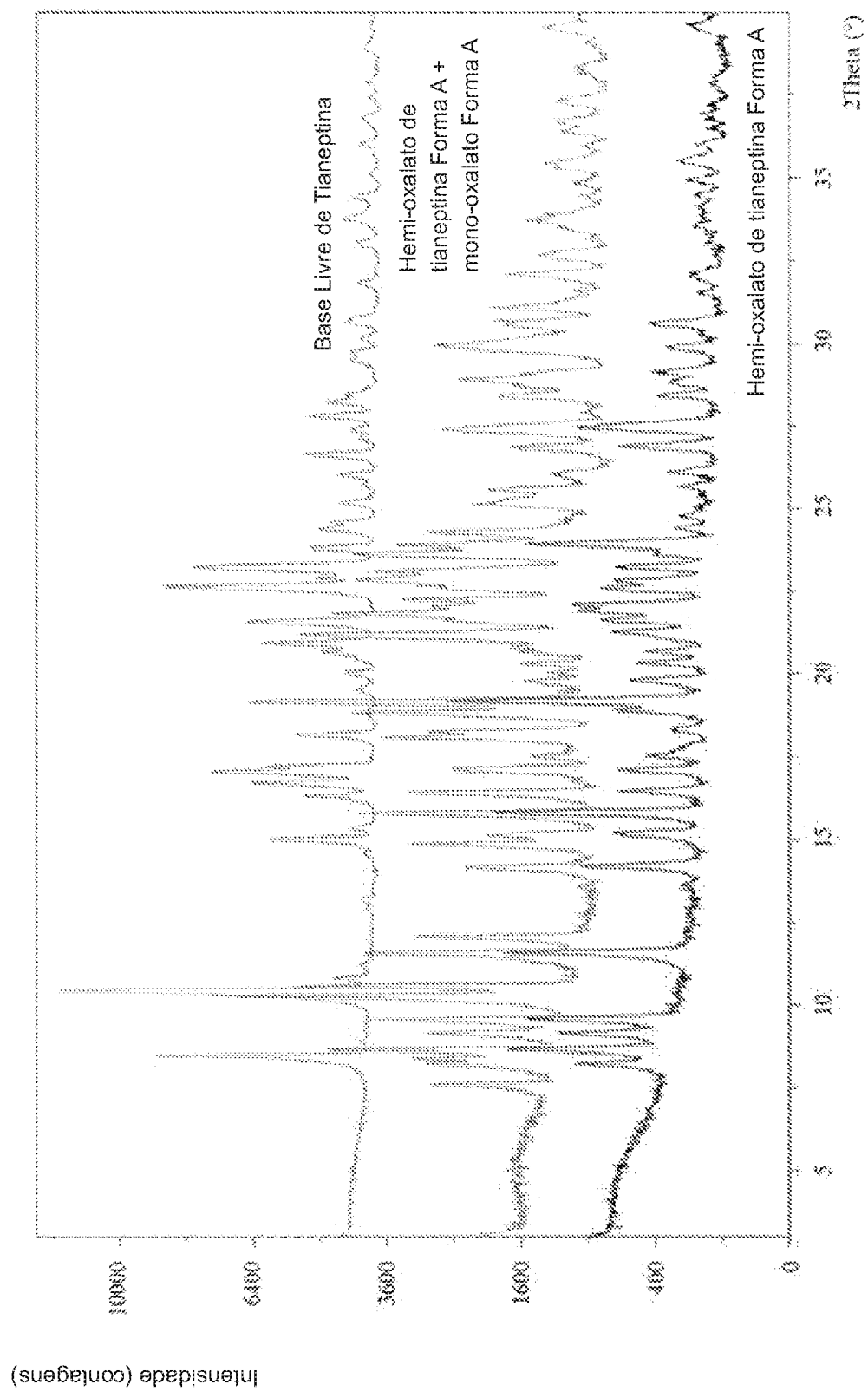


FIG. 10

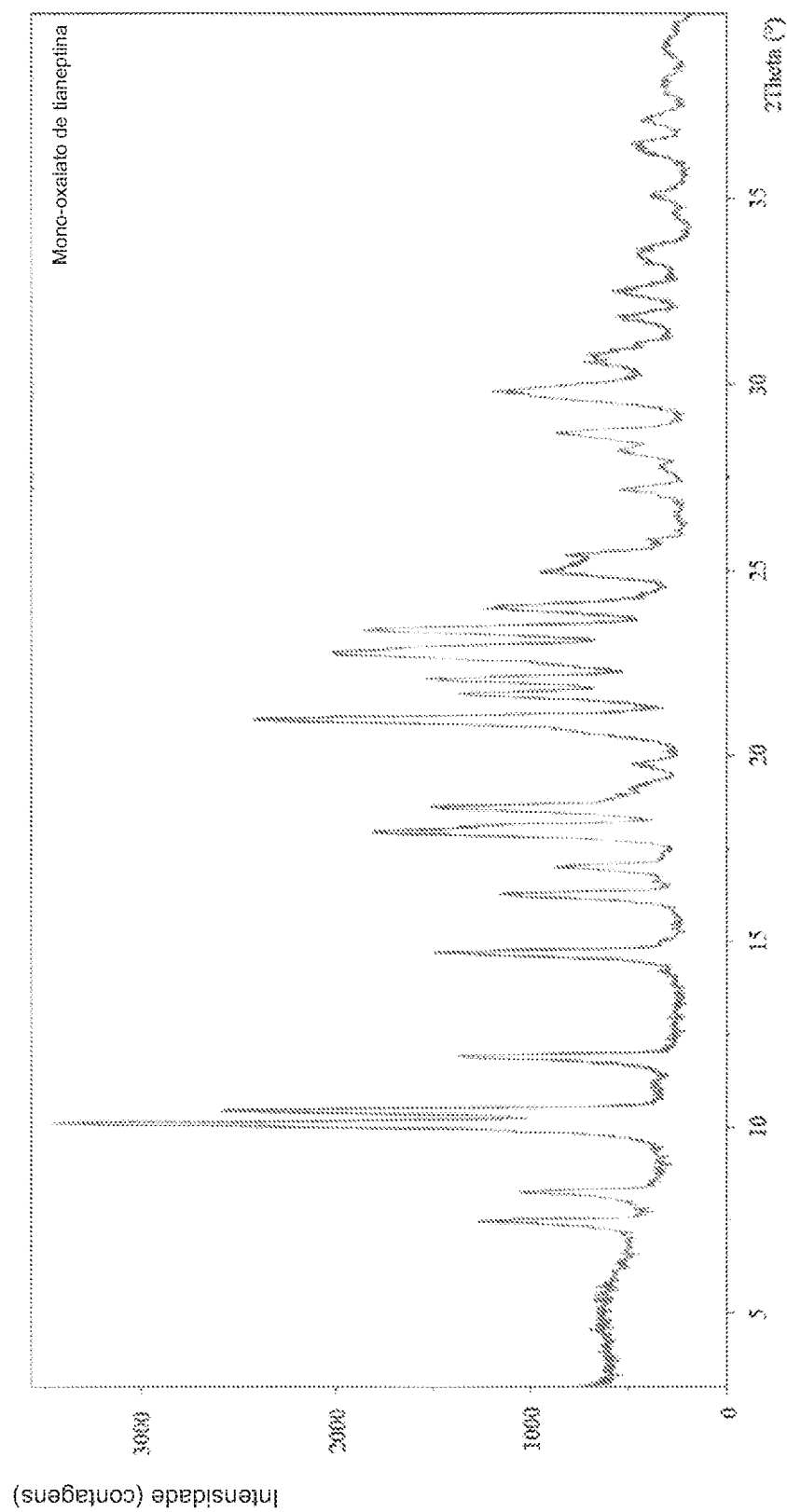


FIG. 11

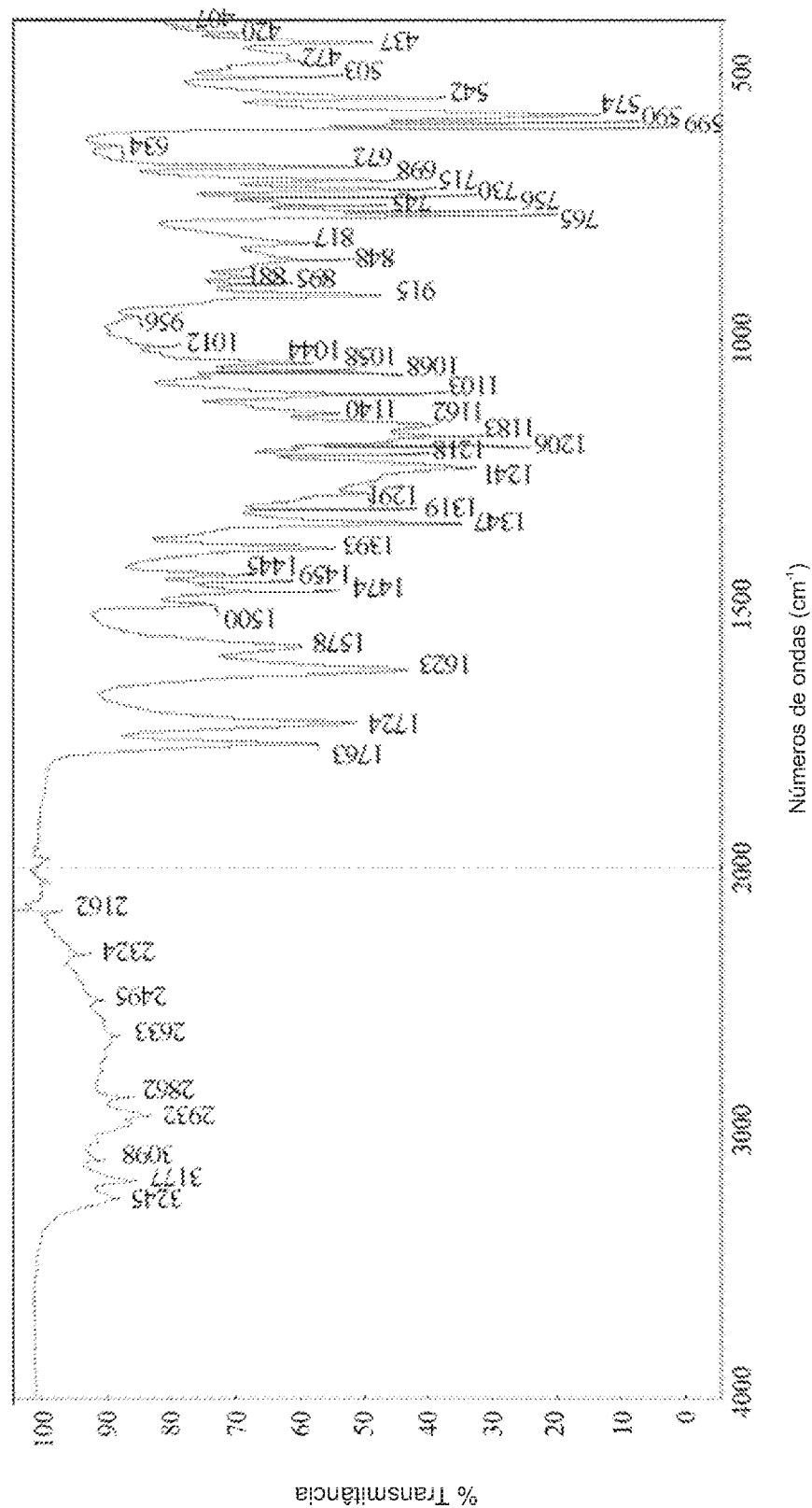


FIG. 12

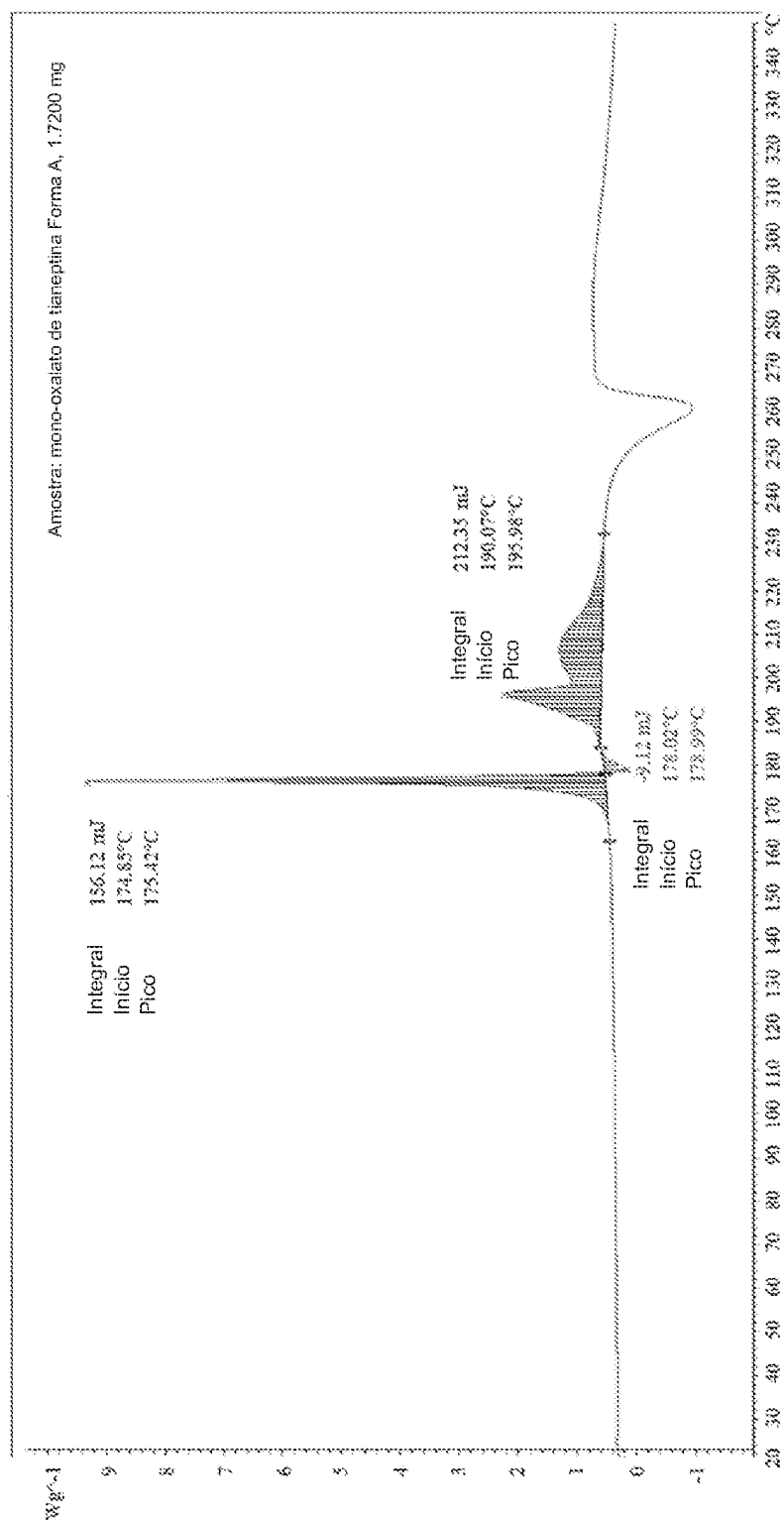


FIG. 13

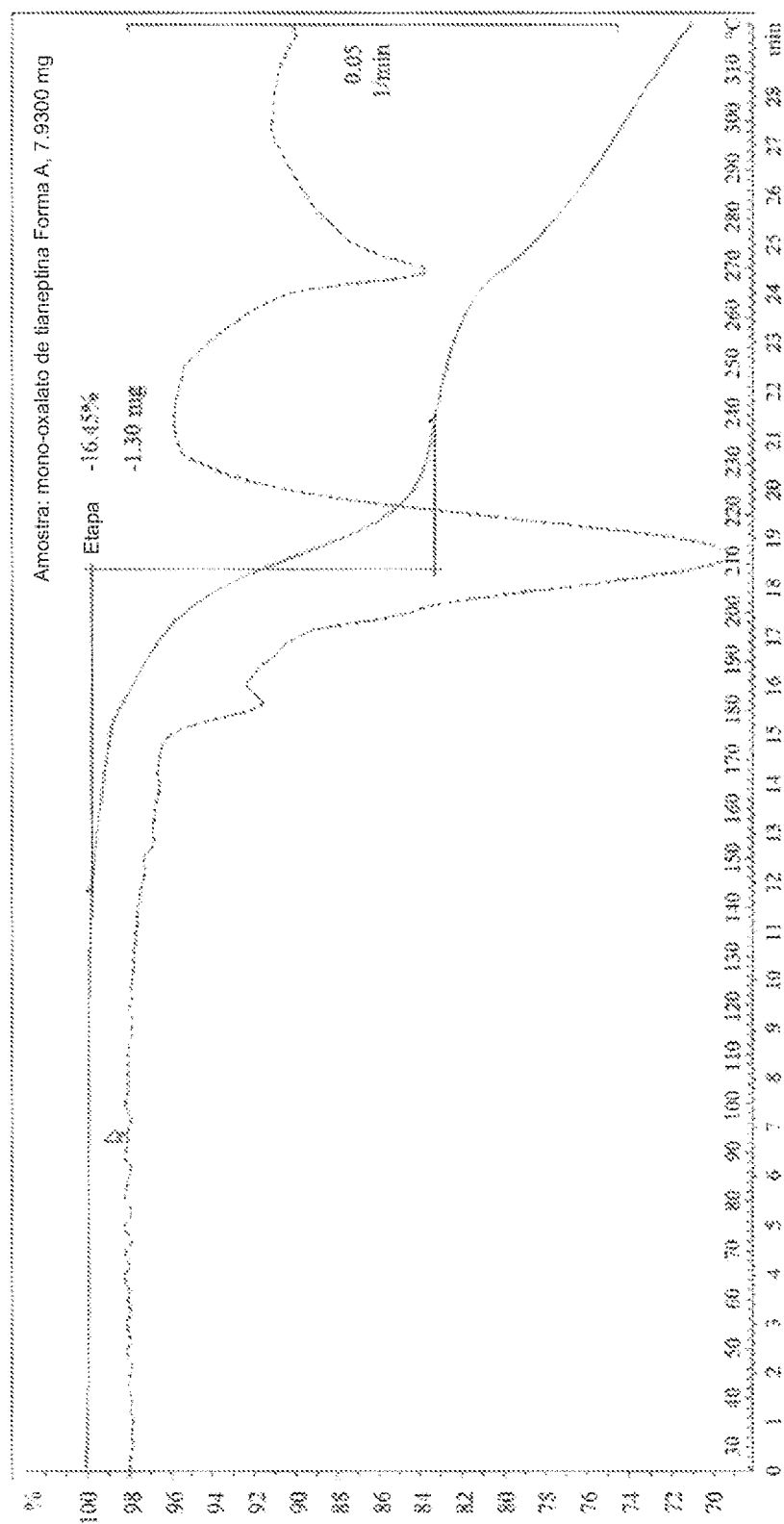


FIG. 14

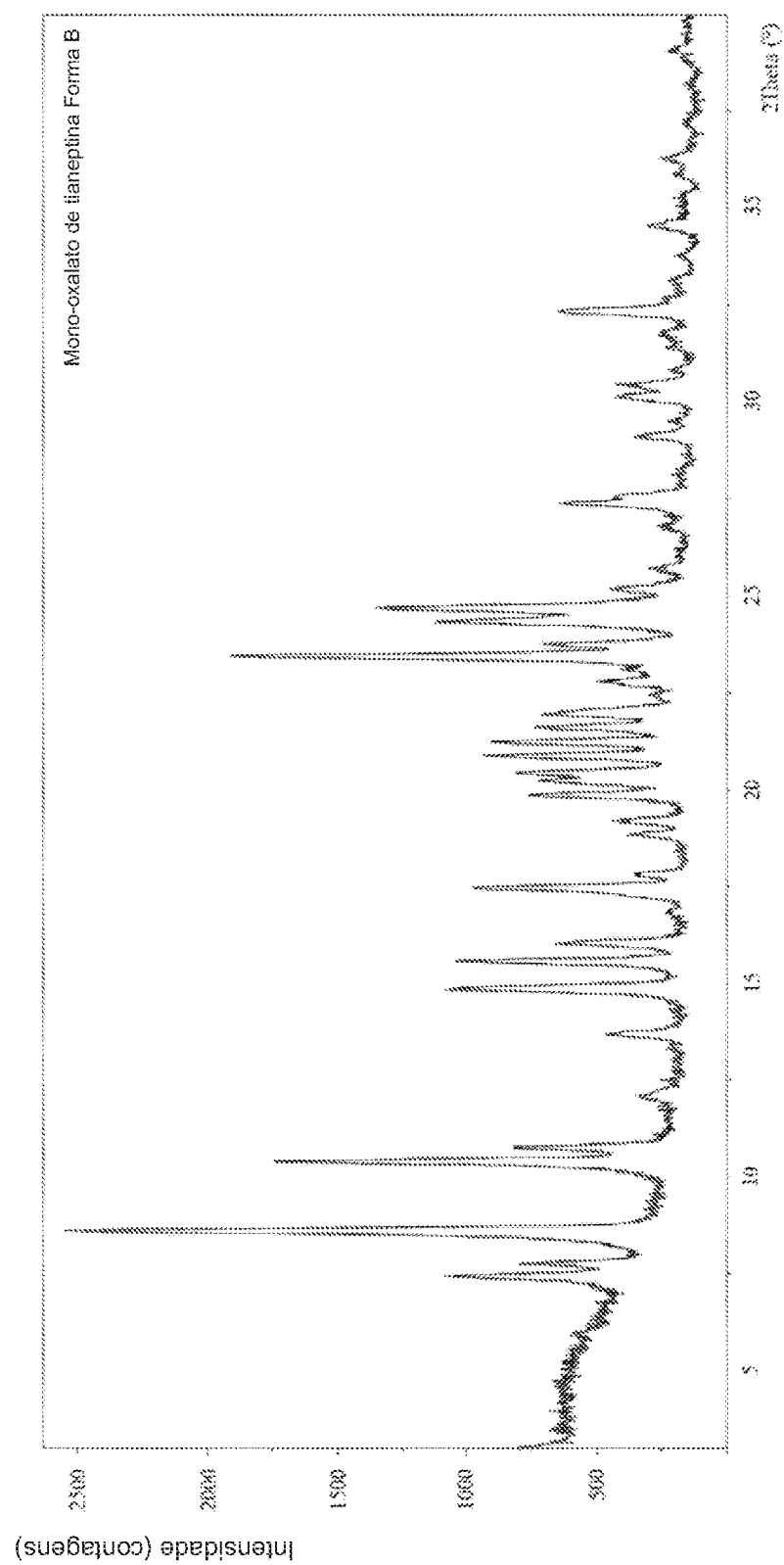


FIG. 15

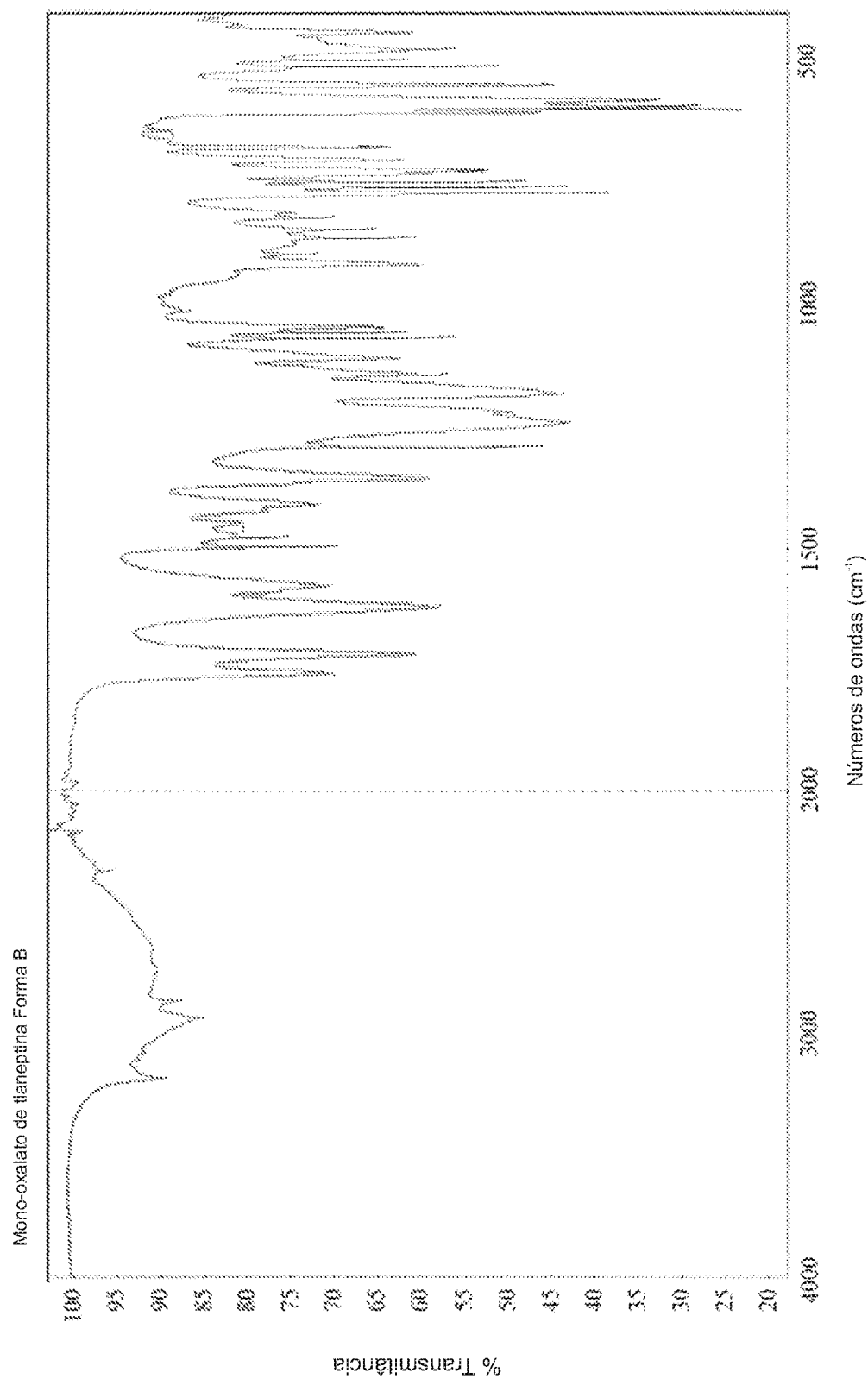
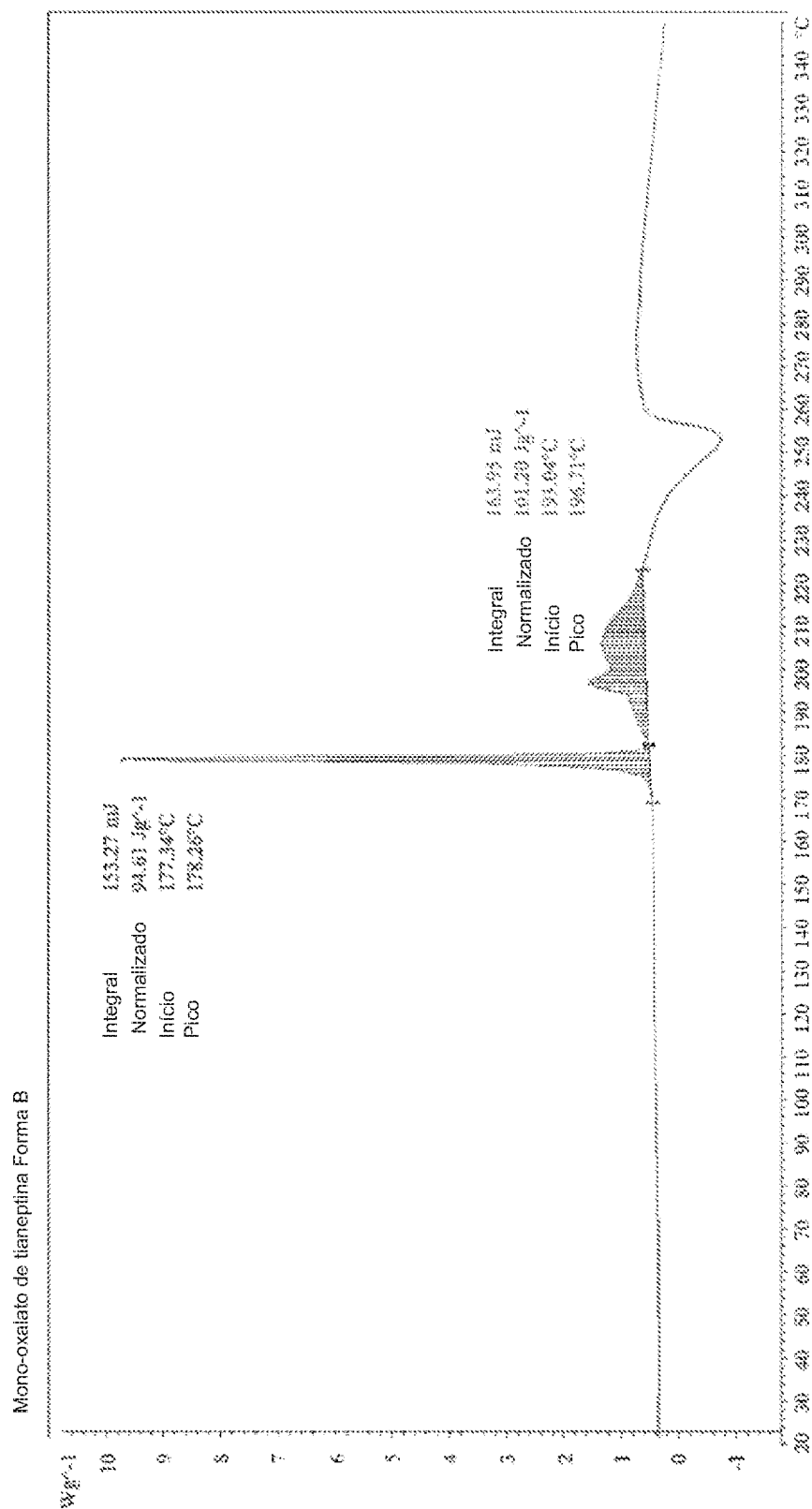


FIG. 16



RESUMO

Patente de Invenção: "SAIS E POLIMORFOS DE OXALATO DE TIANEPTINA".

A presente invenção refere-se a um sal/cocrystal de oxalato (oxalato de tianeptina) de S,S-dióxido de ácido (RS)-7-(3-cloro-6-metil-6,11-di-hidrodibenzo[c,f][1,2]tiazepin-11-ilamino)heptanoico (tianeptina) como mostrado na Fórmula (I).