



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0715963-3 A2



* B R P I 0 7 1 5 9 6 3 A 2 *

(22) Data de Depósito: 14/08/2007
(43) Data da Publicação: 06/08/2013
(RPI 2222)

(51) Int.Cl.:
C07D 493/04
A61K 31/425
A61K 35/00

(54) Título: COMPOSTOS ORGÂNICOS

(30) Prioridade Unionista: 16/08/2006 EP 06 119043.5

(73) Titular(es): Novartis AG

(72) Inventor(es): Ernst Küsters, Frank Stowasser, Michael Mutz

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigbler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007007173 de
14/08/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/019820 de
21/02/2008

(57) Resumo: COMPOSTOS ORGÂNICOS.

A presente invenção refere-se a formas cristalinas de epotilona.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "COMPOSTOS ORGÂNICOS".

A presente invenção refere-se a formas cristalinas de epotilonas, especialmente epotilona B, seus usos na produção de preparações farmacêuticas, preparações farmacêuticas novas compreendendo essas novas formas cristalinas e/ou o uso desses compostos no tratamento de doenças proliferativas, tais como tumores, ou na produção de formulações farmacêuticas que são adequadas para esse tratamento.

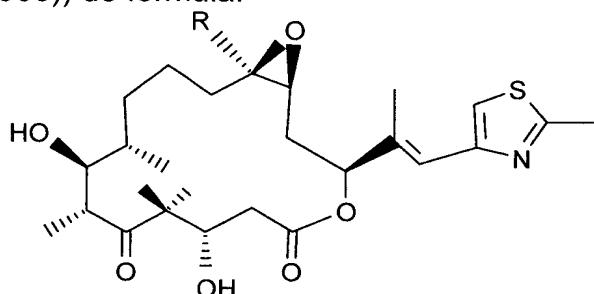
Antecedentes da invenção:

10 Dos ingredientes ativos citotóxicos existentes para tratar tumores, Taxol® (Paclitaxel; Bristol-Myers Squibb), um agente estabilizante de microtúbulos, desempenha um papel importante e tem excelente êxito comercial. No entanto, o Taxol tem inúmeras desvantagens. Em particular, sua solubilidade muito pobre em água é um problema. Por isso, torna-se necessário 15 administrar Taxol® em uma formulação com Cremophor EL® (óleo de rícino polioxietilatado; BASF, Ludwigshafen, Germany). Cremophor EL® tem efeitos colaterais severos; por exemplo, ele causa alergias que em pelo menos um caso levou à morte de um paciente.

Embora a classe de Taxano de agentes anticâncer estabilizantes 20 de microtúbulos tenha sido reconhecida como "talvez o acréscimo mais importante ao arsenal farmacêutico contra o câncer na última década" (ver Rowinsky E.K., Ann. rev. Med. 48, 353-374 (1997)), e apesar do êxito comercial do Taxol®, estes compostos ainda não parecem representar uma 25 ruptura realmente grande nas linhas inimigas na quimioterapia de câncer. O tratamento com Taxol® está associado a uma série de efeitos colaterais significantes, e poucas classes primárias de tumores compactos, especialmente tumores de cólon e de próstata, respondem a este composto somente em uma pequena medida (ver Rowinsky E.K., *inter alia*). Além disso, a eficácia 30 do Taxol pode ser prejudicada e até completamente neutralizada por mecanismos de resistência adquiridos, especialmente aqueles baseados na superexpressão de fosfoproteínas, que atuam como bombas de efluxo para ingredientes ativos, tais como "Resistência a Múltiplos Fármacos" devida à

superexpressão da glicoproteína de transporte de múltiplos fármacos "glicoproteína-P".

Epotilonas A e B representam uma nova classe de ingredientes ativos citotóxicos estabilizantes de microtúbulos (ver Gerth, K. et al., J. Antibiot. 49, 560-3 (1966)) de fórmula:



em que o R significa hidrogênio (epotilona A) ou metila (epotilona B).

Estes compostos têm as seguintes vantagens sobre o Taxol®:

- a) Eles têm melhor solubilidade em água superior e são assim mais facilmente acessíveis às formulações;
- b) Tem sido relatado que, em experimentos de cultura celular, eles são também ativos contra a proliferação celular, que, devido à atividade da bomba de efluxo glicoproteína-P que as faz "resistentes a múltiplos fármacos", mostram resistência ao tratamento com outros agentes de quimioterapia incluindo o Taxol® (ver Bolag, D. M., et al., "Epothilones, a new class of microtubuli-stabilizing agents with a Taxol-like mechanism of action", Cancer Research 55, 2325-33 (1995)); e
- c) poderia ser mostrado que eles são ainda muito eficazes *in vitro* contra uma linhagem celular de carcinoma ovariano resistente ao Taxol® com β-tubulina modificada (ver Kowalski, R. J., et al., J. Biol. Chem. 272 (4), 2534-2541 (1997)).

A aplicação farmacêutica das epotilonas, por exemplo, para o tratamento tumoral, é possível em uma maneira análoga ao que está descrito para o Taxol, ver, por exemplo, US 5.641.803; US 5.496.804; US 5.565.478).

Epotilonas podem ser produzidas como descrito nos pedidos de patente WO 93/10121, US 6.194.181, WO 98/25929, WO 98/08849, WO

99/43653, WO 98/22461 e WO 00/31247 em cada caso particular nas reivindicações do composto e os produtos finais dos exemplos práticos, o assunto dos produtos finais, as preparações farmacêuticas e as reivindicações são por este meio incorporados no presente pedido por referência a estas publicações. Os derivados de epotilona da fórmula I, especialmente epotilona B, podem ser administrados como parte de composições farmacêuticas que são descritas em WO 99/39694.

Descrição Detalhada da Invenção

Em um aspecto, a invenção relaciona-se a novas formas cristalinas de epotilona B.

Os termos gerais usados acima e abaixo mencionados preferencialmente têm os dados significados mencionados abaixo:

Onde referência é feita aos documentos acima e abaixo mencionados, estes são incorporados à medida que é necessário.

O prefixo "menor" sempre indica que o radical correspondente denominado contém preferencialmente até um máximo de 7 átomos de carbono, em particular até 4 átomos de carbono, e é ramificado ou não-ramificado. Alquila menor pode ser, por exemplo, não-ramificada ou ramificada uma vez ou mais e é, por exemplo, metila, etila, propila, tal como iso-propila ou n-propila, butila, tal como isobutila, sec-butila, terc-butila ou n-butila, ou também pentila, tal como amila ou n-pentila.

As epotilonas são principalmente epotilona A e/ou B, mas também outras epotilonas, por exemplo, epotilonas C e D denominadas nos Pedidos Internacionais WO 97/19086 e WO 98/22461, epotilonas E e F denominadas em WO 98/22461, e adicionalmente novas epotilonas obtêveis a partir de micro-organismos correspondentes.

Modalidade Preferencial da Invenção

A invenção refere-se a novas formas cristalinas de epotilona B, especialmente uma forma cristalina da epotilona B descrita como modificação C.

As formas cristalinas podem ser distinguidas em particular pelos seus diagramas de raios X. Os diagramas de raios X conseguidos com um

difratômetro e usando radiação Cu-K α_1 são preferencialmente usados para caracterizar sólidos de compostos orgânicos. Os diagramas de difração de raios X são usados particularmente com êxito para determinar a modificação cristalina de uma substância. Para caracterizar a modificação cristalina C da epotilona B existente, as medições são feitas em uma faixa angular (2θ) de 5 2° e 35° com amostras da substância que são colocadas à temperatura ambiente.

Estrutura cristalina única da Modificação C

A Modificação C é caracterizada por um grupo de espaço ortorrômbico 10 P2₁2₁2₁. Os parâmetros da estrutura (a 100 K) são:

Dados estruturais da Modificação C

Cristalizada em isopropilacetato

| | |
|----------------------------------|-------------|
| A (Å) | 10,3302(2) |
| b(Å) | 12,0132(14) |
| c (Å) | 27,070(4) |
| Beta (°) | - |
| Volume celular (Å ³) | 3359,4(7) |
| Z | 4 |
| Densidade (g/cm ³) | 1,206 |
| Solvente EPO906: | 1: 1 |

O diagrama de difração de raios X assim determinado (linhas de reflexão e intensidades das linhas mais importantes) da modificação cristalina C (modificação C) da epotilona B é caracterizada pela tabela seguinte.

| | |
|------|-------------|
| 20 | Intensidade |
| 6,5 | média |
| 11,8 | média |
| 13,1 | média |
| 17,5 | forte |
| 18,3 | forte |
| 19,6 | média |
| 21,6 | média |

A nova forma cristalina é especialmente estável, e é, por isso,

adequada como ingrediente ativo de formas sólidas de administração, para armazenamento na forma sólida ou como intermediários (com armazenabilidade particularmente boa) na preparação de formas sólidas ou líquidas de administração.

5 A invenção também relaciona-se ao uso da nova forma cristalina, mencionada daqui por diante como ingrediente ativo na produção de preparações farmacêuticas, novas preparações farmacêuticas que contenham essas novas formas cristalinas, e/ou o uso desses compostos no tratamento de doenças proliferativas, tais como tumores. A seguir, onde as
10 preparações farmacêuticas ou as composições compreendendo ou contendo o ingrediente ativo são mencionadas, no caso de composições líquidas ou composições que já não contêm a forma cristalina como tal, é sempre entendido que isto refere-se também às preparações farmacêuticas obtê-
15 veis pelo uso das formas cristalinas (por exemplo, soluções de infusão obtidas pelo uso da forma cristalina C da epotilona B), mesmo se elas não conterem mais a respectiva forma cristalina (por exemplo, porque elas existem em solução).

A invenção também relaciona-se especialmente ao uso de uma nova forma cristalina da epotilona B, na produção de preparações farmacêu-
20 ticas, caracterizadas pela mistura de uma nova forma cristalina da epotilona B com um ou vários veículos.

A invenção também relaciona-se a um método de tratamento de animais de sangue quente sofrendo de uma doença proliferativa, caracterizada pela administração de uma dose de epotilona B que é eficaz para tratar
25 a dita doença em uma ou as novas formas cristalinas para um animal de sangue quente necessitando de tal tratamento, incluindo também em particular o tratamento com aquelas preparações que são produzidas usando uma das novas formas cristalinas.

Para produzir as preparações farmacêuticas, o ingrediente ativo
30 pode ser usado, por exemplo, de tal modo que as preparações farmacêuticas contenham uma quantidade eficaz do ingrediente ativo em conjunto ou em uma mistura com uma quantidade significante de um ou vários veículos

farmaceuticamente aceitáveis orgânicos ou inorgânicos, líquidos ou sólidos.

A invenção também relaciona-se a uma composição farmacêutica que é adequada para a administração em um animal de sangue quente, especialmente seres humanos, no tratamento de uma doença proliferativa, 5 tal como um tumor, a composição contendo uma quantidade de ingrediente ativo que é adequada para tratar a dita doença em conjunto com um veículo farmaceuticamente aceitável.

As composições farmacêuticas, de acordo com a invenção, são aquelas destinadas à administração entérica, especialmente nasal, retal ou 10 oral, ou preferencialmente parenteral, especialmente intramuscular ou intravenosa a animais de sangue quente, especialmente seres humanos, e elas contêm uma dose eficaz do ingrediente ativo sozinho ou em conjunto com uma quantidade significante de um veículo farmaceuticamente aceitável. A dose do ingrediente ativo é dependente do tipo de animal de sangue quente, 15 do peso corporal, da idade e condição individual, das situações farmacocinéticas individuais, da doença a ser tratada e do tipo de administração.

As composições farmacêuticas contêm aproximadamente 0,0001 % a aproximadamente 95 %, preferencialmente 0,001 % a 10 % ou 20 % a aproximadamente 90 % do ingrediente ativo. As composições farmacêuticas, de acordo com a invenção, podem estar presentes, por exemplo, 20 em formas de dose única, tais como na forma de ampolas, frascos, supositórios, drágeas, comprimidas ou cápsulas.

As composições farmacêuticas, de acordo com a presente invenção, são produzidas por processos conhecidos, por exemplo, por dissolução convencional, liofilização, mistura, granulação ou processos de fabricação. 25

As soluções do ingrediente ativo, suspensões também, e em particular soluções aquosas ou suspensões, são preferencialmente empregadas, pelas quais é também possível, por exemplo, em caso de composições liofilizadas que contêm o ingrediente ativo sozinho ou em conjunto com 30 um veículo farmaceuticamente aceitável, por exemplo, manitol, para as soluções ou suspensões a serem preparadas antes da administração. As com-

posições farmacêuticas podem ser esterilizadas e/ou podem conter excipientes, por exemplo, conservantes, estabilizantes, agentes retentores de umidade e/ou agentes de formação de emulsão, que auxiliam na dissolução, sais para regulação da pressão osmótica e/ou tampões, e são produzidas

5 por processos conhecidos, por exemplo, por dissolução convencional ou processos de liofilização. As soluções ou suspensões mencionadas podem compreender substâncias que aumentam a viscosidade, tais como carboximetilcelulose de sódio, carboximetilcelulose, dextrana, polivinilpirrolidona ou gelatina.

10 As suspensões em óleo contêm como óleos componentes óleos vegetais, óleos sintéticos ou óleos semi-sintéticos, que são convencionais para finalidades de injeção. Exemplos notáveis são em particular ésteres de ácidos graxos líquidos, que contêm como componente ácido uma cadeia longa de ácidos graxos com 8 a 22, especialmente 12 a 22 átomos de carbono, por exemplo, ácido láurico, ácido tridecílico, ácido mirístico, ácido pentadecílico, ácido palmítico, ácido margárico, ácido esteárico, ácido araquídeo, ácido beênico ou ácidos não-saturados correspondentes, por exemplo, ácido oleico, ácido elaidico, ácido erúcico, ácido brassídico ou ácido linoleico, se desejado com a adição de antioxidantes, por exemplo, vitamina E, β-caroteno ou 3,5-di-terc-butil-4-hidroxitolueno. O componente alcoólico destes ésteres de ácidos graxos preferencialmente tem um máximo de 6 átomos de carbono e é um mono - ou poli-hidróxi de álcool, por exemplo álcool um mono-, di-, ou tri-hidróxi, por exemplo metanol, etanol, propanol, butanol ou pentanol, ou isômeros dos mesmos, porém, especialmente glicol e glicerol.

15

20

25 Exemplos a seguir de ésteres de ácidos graxos podem ser mencionados, em particular: miristato de propila, palmitato de isopropila, "M Labrafil 2375" (trioleato de polioxietileno glicerol, Gattefossé, Paris), "Miglyol 812" (triglicerídeo de ácidos graxos saturados tendo um comprimento de cadeia de 8 a 12 átomos de carbono, Hüls AG, Germany), mas em particular óleos vegetais,

30 tais como óleo de semente de algodão, óleo de amêndoas, óleo de oliva, óleo de rícino, óleo de sésamo, óleo de soja e em particular óleo de amendoim.

A injeção ou as preparações de infusão são produzidas de acor-

do com métodos usuais sob condições estéreis; o mesmo aplica-se também ao enchimento das composições em ampolas ou frascos e recipientes selados.

5 Preferência é dada a uma solução de infusão que contenha o ingrediente ativo e um solvente orgânico farmaceuticamente aceitável.

Os solventes orgânicos farmaceuticamente aceitáveis que podem ser usados em uma formulação de acordo com a invenção, podem ser selecionados a partir de todos esses solventes que são familiares a uma pessoa versada na técnica. O solvente é preferencialmente selecionado a 10 partir de um álcool, por exemplo, etanol absoluto, misturas de etanol/água, preferencialmente 70% etanol, polietileno glicol 300, polietileno glicol 400, polipropileno glicol e N-metilpirrolidona, especialmente polipropileno glicol ou 70% de etanol.

15 Preferência particular é dada a uma formulação em que polietileno glicol puro que é diluído antes da infusão em uma solução apropriada, tal como salina fisiológica.

O ingrediente ativo está presente na formulação em uma concentração de 0,001 a 100 mg/ml, preferencialmente de aproximadamente 0,05 a 5 mg/ml, ou de 5 a 50 mg/ml.

20 As formulações desse tipo são facilmente armazenadas como frascos ou ampolas. Os frascos ou ampolas são tipicamente feitos de vidro, por exemplo, silicato de boro. Os frascos ou ampolas podem ser apropriados para qualquer volume que seja conhecido antes da técnica anterior. Eles são preferencialmente de tamanho suficiente para ser capazes de aceitar 0,5 a 5 25 ml da formulação.

Antes da administração, as formulações têm que ser diluídas em um meio aquoso adequado para administração intravenosa antes que o ingrediente ativo possa ser administrado aos pacientes.

É preferível para a solução de infusão ter a mesma ou basicamente a mesma pressão osmótica como os fluidos corporais. Consequentemente, o meio aquoso contendo um agente isotônico que tem o efeito de restituir a pressão osmótica da solução de infusão à mesma ou essencial-

mente à mesma que a pressão osmótica de fluidos corporais.

O agente isotônico pode ser selecionado a partir todos os agentes que são familiares a uma pessoa versada na técnica, por exemplo, manitol, dextrose, glicose e cloreto de sódio. O agente isotônico é preferencialmente glicose ou cloreto de sódio. Os agentes isotônicos podem ser usados em quantidades que transmitam a mesma basicamente a mesma pressão osmótica à solução de infusão que os fluidos corporais. As quantidades exatas requeridas podem ser determinadas através de experimentos de rotina e dependem da composição da solução de infusão e do tipo de agente isotônico.

10

A concentração do agente isotonizante no meio aquoso depende do tipo de cada agente usado. Se a glicose é usada, é preferencialmente usada em uma concentração de 1 a 5% em p/v, preferencialmente de 5% em p/v. Se o agente isotonizante é cloreto de sódio, é preferencialmente usado em quantidades de até 1%, preferencialmente aproximadamente 0,9% em p/v.

15

A solução de infusão pode ser diluída com o meio aquoso. A quantidade do meio aquoso usada é escolhida de acordo com a concentração desejada do ingrediente ativo na solução de infusão. A solução de infusão é preferencialmente produzida pela mistura em um frasco ou uma ampola contendo o concentrado de infusão (ver acima) com um meio aquoso, de modo que um volume de entre 200 ml e 1000 ml seja alcançado com o meio aquoso. Soluções de infusão podem conter outros aditivos que são normalmente usados em formulações para administração intravenosa. Esses aditivos também incluem antioxidantes.

20

25

Antioxidantes podem ser usados para proteger o ingrediente ativo da degradação pela oxidação. Os antioxidantes podem ser selecionados daqueles que são familiares à pessoa versada na técnica e que são adequados a formulações intravenosas. A quantidade de antioxidante pode ser determinada por experimentos de rotina. Como uma alternativa à adição de um antioxidante, ou adicionalmente a isso, o efeito antioxidante pode ser obtido através da restrição de contato da solução de infusão com o oxigênio

30

(ar). Isso pode ser obtido de um modo simples, através do tratamento do vasilhame contendo a solução de infusão com um gás inerte, por exemplo, nitrogênio ou argônio.

Soluções de infusão podem ser produzidas através da mistura 5 em uma ampola ou um frasco com o meio aquoso, por exemplo, uma solução de glicose de 5% em WFI em um recipiente apropriado, por exemplo, uma bolsa de infusão ou uma garrafa de infusão.

Os recipientes para as soluções de infusão podem ser selecionados a partir de recipientes convencionais que sejam não-reativos com a 10 solução de infusão. Entre os adequados estão recipientes de vidro, especialmente de silicato de boro, porém, recipientes plásticos, tais como bolsas de infusão plásticas, são preferidos.

Recipientes plásticos também podem ser feitos de polímeros termoplásticos. Os materiais plásticos também podem conter aditivos, por 15 exemplo, emolientes, materiais de enchimento, antioxidantes, agentes antiestáticos ou outros aditivos usuais.

Plásticos adequados para a presente invenção devem ser resistentes a temperaturas elevadas usadas para a esterilização. As bolsas de infusão plásticas preferenciais são os materiais de PVC que são conhecidos 20 da pessoa versada na técnica.

Uma grande faixa de tamanhos de recipiente pode ser considerada. Quando selecionando o tamanho do recipiente, os fatores a serem levados em consideração são especialmente a solubilidade de epotilonas em um meio aquoso, fácil manuseio, e se apropriado, o armazenamento do recipiente. É preferível usar recipientes que mantenham entre aproximadamente 200 e 1000 ml da solução de infusão. 25

Devido às suas boas propriedades de formulação, as novas formas cristalinas da epotilona B, de acordo com a invenção, são especialmente adequadas para a produção simples e reproduzível das ditas soluções de infusão. No entanto, as novas formas cristalinas são especialmente adequadas para a produção de formulações farmacêuticas que contenham o 30 ingrediente ativo na forma sólida, por exemplo, formulações orais.

As formulações farmacêuticas para aplicação oral podem ser obtidas através da combinação do ingrediente ativo com veículos sólidos, se desejado através da granulação da mistura resultante, e processamento adicional da mistura, se desejado ou se necessário, depois da adição de adjuvantes adequados, em comprimidos, núcleos de drágeas ou cápsulas. É também possível embutí-las em substratos plásticos que permitam ao ingrediente ativo ser difundido ou liberado em quantidades mensuradas.

Veículos adequados farmaceuticamente empregáveis são especialmente enchimentos, tais como lactose, sacarose, manitol ou sorbitol, preparações de celulose e/ou, fosfatos de cálcio, por exemplo, fosfato tricálcico ou hidrogeno fosfato de cálcio, e ligantes, tais como amidos, por exemplo, milho, trigo, arroz ou amido de batatas, gelatina, tragacanto, metilcelulose, hidroxipropil-metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio e/ou polivinilpirrolidona, e/ou, se desejado, desintegradores, tais como os amidos supercitolados, vinilpirrolidonas reticuladas, ágar, ácido algínico ou um sal do mesmo, tal como alginato de sódio.

Adjuvantes são, em particular, agentes que melhoram o fluxo e lubrificantes, por exemplo, silicatos, talco, ácido esteárico ou sais do mesmo, tais como estearato de magnésio ou cálcio e/ou polietileno glicol. Os núcleos de drágeas são fornecidos, se desejado, com revestimentos resistentes ao suco gástrico apropriados, usando soluções concentradas de açúcar *inter alia*, goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, polietileno glicol e/ou dióxido de titânio, ou soluções de revestimento em solventes orgânicos adequados, ou a fim de produzir revestimentos resistentes ao suco gástrico, soluções de preparações de celulose apropriadas, tais como ftalato de etilcelulose ou ftalato de hidroxipropilmelilcelulose. As cápsulas são cápsulas secas compostas de gelatina ou pectina, e se requerido, um emoliente, tal como glicerol ou sorbitol. As cápsulas secas podem conter o ingrediente ativo na forma de grânulos, por exemplo, com enchimentos, tais como lactose, ligantes, tais como amidos, e/ou lubrificantes, tais como talco ou estearato de magnésio, e onde estabilizantes apropriados. Em cápsulas moles, o ingrediente ativo pode estar presente na forma dissolvida ou preferencialmente suspen-

sa, em que adjuvantes oleosos tais como óleos graxos, óleo de parafina ou propileno glicol líquido são adicionados; estabilizantes e/ou aditivos antibacterianos também podem ser adicionados. Corantes ou os pigmentos podem ser adicionados aos comprimidos ou revestimentos das drágeas, por exemplo, para melhorar a identificação ou para distinguir diferentes dosagens do 5 ingrediente ativo.

O uso no tratamento de uma doença proliferativa com uma das formas cristalinas B e em particular A, preferencialmente acontece por meio do que a forma cristalina (preferencialmente como para o uso na preparação 10 de uma solução de infusão, como descrito acima) é administrada a um animal de sangue quente, especialmente um ser humano, em uma dose que possa ser determinada entre 20 e 133 %, preferencialmente entre 25 e 100%, da Dose Máxima Tolerada (DMT) através de métodos padrão, por exemplo, usando uma série Fibonacci [Fibonacci] modificada, na qual os 15 aumentos nas dosagens para quantidades sucessivas são 100%, 67%, 50% e 40% seguidos por 33% de todas as doses subsequentes; e, se necessário, uma ou mais doses adicionais administradas na faixa de dosagem dada acima para a primeira dose, cada dose depois de um período de tempo que permite a recuperação suficiente do indivíduo que sendo tratado depois da 20 administração precedente, em particular uma semana ou mais depois da primeira administração, preferencialmente 2 a 10 semanas, especialmente 3 a 6 semanas depois de cada administração precedente. Em geral, este esquema de tratamento, no qual uma alta dosagem é administrada uma, duas ou várias vezes com intervalos suficientemente longos entre as administrações 25 individuais para recuperação acontecer, é preferido um tratamento mais frequente com doses mais baixas, uma vez que a hospitalização é menos frequente e durante um período mais curto e um efeito antitumoral melhorado pode ser esperado. A dosagem de epotilona B para seres humanos preferencialmente está entre 0,1 e 50 mg/m², preferencialmente entre 0,2 e 30 10 mg/m².

Os exemplos seguintes servem para ilustrar a invenção sem limitar o seu escopo.

Aviso: Quando houver manuseio de epotilonas, medidas de proteção apropriadas devem ser tomadas onde necessário, em vista da sua alta toxicidade.

Exemplo 1: Modificação cristalina C da Epotilona B

5 20 mg da epotilona B são dissolvidos em um excesso, 5 ml, de acetato de isopropila. Através de evaporação lenta em condições ambientes (25°C) cristais únicos similares a agulhas são obtidos depois de 2 dias. O produto é filtrado e secado. A modificação cristalina C da epotilona B é obtida.

10 **Exemplo 2: Concentrado de infusão**

Através da dissolução em polietileno glicol PEG 300, a modificação cristalina C da epotilona B, é produzida em um pré-concentrado para produção de soluções de infusão, e armazenada em frascos.

REIVINDICAÇÕES

1. Forma cristalina da epotilona B tendo a modificação de referência C, que é caracterizada pelo diagrama de difração de raios X reproduzido na forma de uma tabela.

| 2θ | Intensidade |
|------|-------------|
| 17,5 | forte |
| 18,3 | forte |

5 2. Forma cristalina da epotilona B tendo a modificação de referência C, que é caracterizada pelo diagrama de difração de raios X reproduzido na forma de uma tabela.

| 2θ | Intensidade |
|------|-------------|
| 6,5 | média |
| 11,8 | média |
| 13,1 | média |
| 17,5 | forte |
| 18,3 | forte |
| 19,6 | média |
| 21,6 | média |

10 3. Forma cristalina da epotilona B tendo a modificação de referência C, que é caracterizada pelos dados estruturais quando cristalizada em acetato de isopropila

| | |
|----------------------------------|-------------|
| A (Å) | 10,3302(2) |
| b(Å) | 12,0132(14) |
| c (Å) | 27,070(4) |
| Beta (°) | - |
| Volume celular (Å ³) | 3359,4(7) |
| Z | 4 |
| Densidade (g/cm ³) | 1,206 |
| Solvente: EPO906 | 1: 1 |

4. Composição farmacêutica que é adequada para a administra-

ção a um animal de sangue quente para tratamento de uma doença proliferativa, que contenham uma quantidade de um ingrediente ativo de acordo com uma das reivindicações 1, 2 ou 3, que é adequada para o tratamento da dita doença em conjunto com um veículo farmaceuticamente aceitável.

- 5 5. Método para tratar um animal de sangue quente sofrendo de uma doença proliferativa, através da administração de uma dosagem de epotilona B que é eficaz para o tratamento da dita doença de acordo com uma das reivindicações 1, 2 ou 3, para um animal de sangue quente exigindo tal tratamento.
- 10 6. Uso de uma nova forma cristalina de epotilona B de acordo com uma das reivindicações 1, 2 ou 3, na produção de preparações farmacêuticas.

RESUMO

Patente de Invenção: "**COMPOSTOS ORGÂNICOS**".

A presente invenção refere-se a formas cristalinas da epotilona

B.