



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

(11) BR 112012000750-5 B1



(22) Data do Depósito: 14/07/2010

(45) Data de Concessão: 25/05/2021

(54) Título: SAL CITRATO CRISTALINO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO O REFERIDO SAL E USO DO MESMO

(51) Int.Cl.: C07D 498/12; A61K 31/519; A61P 35/00.

(30) Prioridade Unionista: 15/07/2009 US 61/225609.

(73) Titular(es): CTI BIOPHARMA CORP..

(72) Inventor(es): BRYAN DYMOCK; CHENG HSIA ANGELINE LEE; ANTHONY DEODAUNIA WILLIAM.

(86) Pedido PCT: PCT SG2010000265 de 14/07/2010

(87) Publicação PCT: WO 2011/008172 de 20/01/2011

(85) Data do Início da Fase Nacional: 12/01/2012

(57) Resumo: SAL CITRATO DE 9E-15-(2-PIRROLIDIN-1-IL-ETOXI)-7,12,25-TRIOXA-19,21,24- TRIAZA-TETRACICLO[18.3.1.1 (2,5). 1(14,18)]1-HEXACOSA-1(24),2, 4, 9,14,16,18(26),20,22- NONAENO. A presente invenção relaciona-se a certos sais de um 9E-15-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)- 7 , 12,25-trioxa-19,21,24-triaza-tetraciclo[18.3.1.1(2,5). 1(14, 18)]hexacosa-1(24),2,4, 9, 14,16,18 (26),20,22-nonaeno (Composto 1) que têm sido encontrados ter propriedades melhoradas. Em particular a presente invenção relaciona-se ao sal citrato deste composto. A invenção também se relaciona às composições farmacêuticas contendo o sal citrato e método de uso do sal citrato no tratamento de certas condições médicas.

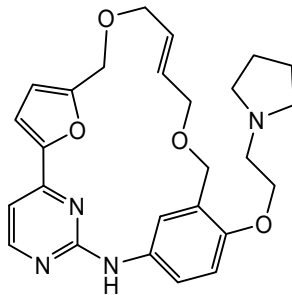
“SAL CITRATO CRISTALINO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO O REFERIDO SAL E USO DO MESMO”

CAMPO

[001]A presente invenção relaciona-se ao sal citrato de 9E-15-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-7,12,25, trioxa-tetraciclo[18.3.1.1(2,5).1(14.18)]hexacos1-1(24),2,4,9,14,16,18(26),20,22-nonaeno. Em adição a presente invenção relaciona-se a composições farmacêuticas contendo o sal citrato e métodos de uso do sal no tratamento de certas condições médicas.

ANTECEDENTES

[002]O composto 9E-15-(2-pirrolidin-1-yl-etóxi)-7,12,25-trioxa-19,21,24-triaza-tetraciclo [18.3.1.1(2,5).1(14,18)]hexacosa-1(24),2,4,9,14,16,18(26),20,22-nonaeno (Composto I) foi primeiro descrito em PCT/SG2006/000352 e mostra significativa promessa como um agente farmaceuticamente ativo para o tratamento de um número de condições médicas. Desenvolvimento farmacêutico deste composto a caminho baseado nos perfis de atividade demonstrados pelo composto.



Composto I

[003]No desenvolvimento de uma droga adequada para a produção em massa e níveis essencialmente aceitáveis de uso comercial da atividade de droga que contam o alvo de interesse é somente uma das importantes variáveis que devem ser consideradas. Por exemplo, na formulação de composições farmacêuticas é imperativo que a substância farmaceuticamente ativa esteja em uma forma que possa ser confiavelmente reproduzida em um processo de fabricação comercial e que seja robusto o suficiente para resistir às condições em que a substância farmaceuticamente ativa é exposta.

[004]A partir de uma perspectiva de fabricação, é importante que o processo de fabricação comercial de uma substância farmacologicamente ativa é tal que o mesmo material é produzido quando as mesmas condições de fabricação são usadas. Em adição, é desejável que a substância farmacologicamente ativa existe em uma forma sólida onde mudanças menores das condições de fabricação não levam a mudanças principais na forma sólida da substância farmacologicamente ativa produzida. Por exemplo, é importante que o processo de fabricação produza material tendo as mesmas propriedades cristalinas em uma base confiável, e também que o processo produza material tendo o mesmo nível de hidratação.

[005]Em adição, é importante que a substância farmacologicamente ativa seja estável a degradação, higroscopicidade e mudanças subsequentes a sua forma sólida. É importante facilitar a incorporação do ingrediente farmacologicamente ativo nas formulações farmacêuticas. Se a substância farmacologicamente ativa é higroscópica (“adesiva”) no senso que ela absorve água ao longo do tempo, e é quase impossível confiavelmente formular a substância farmacologicamente ativa em uma droga como a quantidade de substância a ser adicionada para prover a mesma dosagem variará grandemente dependendo do grau de hidratação. Além disso, variações em hidratação ou forma sólida (“polimorfismo”) podem levar a mudanças nas propriedades físico-químicas, tal como solubilidade ou taxa de dissolução, que podem por sua vez levar a absorção oral inconsistente em um paciente.

[006]Consequentemente, estabilidade química, estabilidade de estado sólido, e “meia vida” do agente farmacologicamente aceitável são fatores muito importantes. Em uma situação ideal o agente farmacologicamente ativo e quaisquer composições contendo o mesmo devem ser capazes de ser efetivamente estocado por períodos apreciáveis de tempo sem exibir uma mudança significativa em características físico-químicas do componente ativo tal como sua atividade, conteúdo de umidade, características de solubilidade, forma sólida e semelhantes.

[007]Em relação ao 9E-15-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-7,12,25,28-trioxa,19,21,24-triaza-tetraciclo [18.3.1.1(2,5).1(14,18)hexacosa-1(24),2,4,9,14,16,18(26),20,22-

nonaeno, estudos iniciais foram realizados no sal cloridrato e indicaram que polimorfismo foi prevalente, com o composto sendo encontrado por adotar mais que uma forma cristalina dependendo das condições de fabricação. Em adição, foi observado que a proporção dos polimorfos variou de lote para lote mesmo quando as condições de fabricação permaneceram constantes. Essas inconsistências de lote para lote fizeram o sal cloridrato menos desejável a partir da visão comercial.

[008]Consequentemente pode ser desejável desenvolver sais de 9E-15-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-7,12,25, trioxa,19,21,24-triaza-tetraciclo[18.3.1.1(2,5).1(14,18)hexacosa-1(24),2,4,9,14, 16,18(26),20,22-nonaeno que supera ou melhora um ou mais dos problemas identificados.

RESUMO

[009]A presente invenção provê um sal citrato (sal de ácido cítrico) de 9E-15-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-7,12,25, trioxa,19,21,24-triaza-tetraciclo[18.3.1.1(2,5).1(14,18)hexacosa-1(24),2,4, 9,14,16,18(26),20,22-nonaeno.

[0010]Em algumas modalidades o sal é cristalino.

[0011]Em algumas modalidades o sal é o sal citrato 1:1. Em algumas modalidades o sal citrato mostra na difração de raios-X um pico na escala 2theta a $22,4^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$.

[0012]Em algumas modalidades o sal citrato também mostra nos picos de difração de raios-X na escala 2theta a $10,0^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$, $15,6^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ e $17,2^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$.

[0013]Em algumas modalidades o sal citrato mostra na difração de raios-X pelo menos quatro picos na escala 2theta a partir do grupo consistindo em $7,9^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$, $10,0^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$, $15,6^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$, $15,9^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$, $16,8^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$, $17,2^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$, $21,1^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ e $22,4^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$.

[0014]Em algumas modalidades o sal citrato mostra na difração de raios-X pelo menos 6 picos na escala 2theta a partir do grupo consistindo em $7,9^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$, $10,0^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$, $15,6^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$, $15,9^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$, $16,8^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$, $17,2^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$, $21,1^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ e $22,4^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$.

[0015]Em algumas modalidades o sal citrato mostra nos picos da difração de raios-X na escala 2theta a partir do grupo consistindo em $7,9^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$, $10,0^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$, $15,6^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$, $15,9^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$, $16,8^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$, $17,2^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$, $21,1^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ e $22,4^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$.

[0016]Em algumas modalidades o sal citrato também mostra picos na difração de raios-X na escala 2theta em $11,1^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $18,1^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $21,8^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $23,2^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$ e $27,6^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$.

[0017]Em algumas modalidades o sal citrato também mostra na difração de raios-X picos na escala 2theta em $7,0^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $14,0^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $19,0^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $19,8^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $23,6^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $24,3^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $25,2^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $25,7^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $26,1^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $26,5^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$ e $32,1^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$.

[0018]A presente invenção também provê uma composição farmacêutica compreendendo um sal como descrito acima.

[0019]Em outra modalidade a presente invenção provê um método de tratar ou prevenir um distúrbio proliferativo compreendendo administração de uma quantidade terapeuticamente efetiva de um sal da invenção a um paciente em necessidade do mesmo. Em algumas modalidades o distúrbio proliferativo é câncer.

[0020]Em outra modalidade a presente invenção provê o uso de um sal da invenção no tratamento de um distúrbio proliferativo. Em algumas modalidades o distúrbio proliferativo é câncer.

[0021]Em outra modalidade a presente invenção provê o uso de um sal da invenção na fabricação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio proliferativo. Em algumas modalidades o distúrbio é câncer.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0022]A Figura 1 mostra difratogramas de Difração de Raios-X de alta resolução, em pó (RXDP) para Lote 1, sal HCl preparado em THF.

[0023]A Figura 2 mostra difratogramas de Difração de Raios-X de alta resolução, em pó (RXDP) para Lote 2, sal HCl preparado em MeCN.

[0024]A Figura 3 mostra difratogramas de Difração de Raios-X de alta resolução, em pó (RXDP) para Lote 3, sal HCl preparado em acetona.

[0025]A Figura 4 mostra difratogramas de Difração de Raios-X de alta resolução, em pó (RXDP) para Lote 4, sal Citrato preparado em THF.

[0026]A Figura 5 mostra difratogramas de Difração de Raios-X de alta resolução, em pó (RXDP) para Lote 5, sal Citrato preparado em MeCN.

[0027]A Figura 6 mostra difratogramas de Difração de Raios-X de alta resolução, em pó (RXDP) para Lote 6, sal Citrato preparado em Acetona.

[0028]A Figura 7 mostra difratogramas de Difração de Raios-X de alta resolução, em pó (RXDP) para Lote 7, sal Citrato preparado em Acetona (escala de 20 g).

[0029]A Figura 8 mostra difratogramas de Difração de Raios-X de alta resolução, em pó (RXDP) para Lote 8, sal Citrato preparado em Acetona (escala de 20 g).

[0030]A Figura 9 mostra difratogramas de Difração de Raios-X de alta resolução, em pó (RXDP) para Lotes 4-6.

[0031]A Figura 10 mostra difratogramas de Difração de Raios-X de alta resolução, em pó (RXDP) para Lotes 4-6.

[0032]A Figura 11 mostra uma sobreposição dos difratogramas de Difração de Raios-X de alta resolução e baixa resolução, em pó (RXDP) para Lote 4.

[0033]A Figura 12 mostra traços de Difração de Raios-X em Pó para o Lote 4 antes e depois da estocagem a 40°C e 75% de umidade relativa por 1 semana.

[0034]A Figura 13 mostra traços de Difração de Raios-X em Pó para o Lote 5 antes e após estocagem a 40°C e 75% de umidade relativa por 1 semana.

[0035]A Figura 14 mostra traços de difração de Raios-X em Pó para o Lote 6 antes e após a estocagem a 40°C e 75% de RH por 1 semana.

[0036]A Figura 15 mostra dados de um Escaneamento Diferencial por Calorimetria (EDC, acima) e Análise Termogravimétrica (TGA) para Lote 4.

[0037]A Figura 16 mostra uma sobreposição de traços EDC para Lotes 4-6.

[0038]A Figura 17 mostra uma sobreposição de traços TGA para Lotes 4-6.

[0039]A Figura 18 mostra um gráfico de cinética de Absorção de Vapor Gravimétrico para Lote 4.

[0040]A Figura 19 mostra um gráfico isotérmico de Absorção de Vapor Gravimétrico para Lote 4.

[0041]A Figura 20 mostra traços de difração de Raios-X em Pó para Lote 4

antes e após o experimento de Absorção de Vapor Gravimétrico ser conduzido.

[0042]A Figura 21 mostra traços de difração de Raios-X em pó em amostras a partir da seleção de solubilidade.

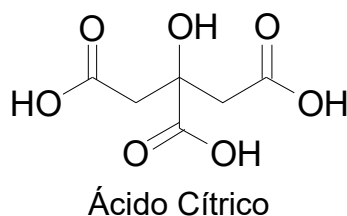
[0043]A Figura 22 mostra um espectro de ^1H RMN para o Lote 4 em $\text{d}_6\text{-DMSO}$.

[0044]A Figura 23 mostra um espectro de ^1H RMN para o Lote 4 em D_2O .

DESCRIÇÃO DETELHADA

[0045]Como atestado acima agora tem sido encontrado que certos sais de 9E-15-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-7,12,25-trioxa-19,21,24-triaza-tetraciclo[18.3.1.1(2,5).1(14,18)]hexacosa-1(24),2,4,9,14,16,18(26),20,22-nonaeno existem como polimorfos robustos únicos. Em particular o presente pedido tem encontrado que o sal citrato (sal de ácido cítrico) deste composto existe como um polimorfo único.

[0046]Por outro lado é considerado que a estrutura do ácido cítrico pode ser clara a um versado na técnica a fim de evitar qualquer incerteza da estrutura é mostrado abaixo.



[0047]Estudos comparativos descritos aqui para sais cloridrato e citrato foram realizados nos lotes descritos na Tabela 1.

Tabela 1- Lista de lotes de sal cloridrato e citrato utilizados para estudos comparativos

Número do Lote	Sal	Solvente de Cristalização	Comentário da Forma Sólida
1	HCl	THF	Cristalina
2	HCl	MeCN	Cristalina mais sinais diferentes a partir do Lote 1
3	HCl	Acetona	Cristalina mais sinais diferentes a partir dos Lotes 1 e 2

Número do Lote	Sal	Solvente de Cristalização	Comentário da Forma Sólida
4	Citrato	THF	Forma Cristalina 1
5	Citrato	MeCN	Forma Cristalina 1
6	Citrato	Acetona	Forma Cristalina 1
7	Citrato	Acetona	Forma Cristalina 1
8	Citrato	Acetona	Forma Cristalina 1

[0048]Estudos iniciais no composto 1 envolveram ao sal cloridrato. Ele foi encontrado como resumido abaixo, que o sal cloridrato inicialmente preparado produz uma forma sólida inconsistente com significativa variabilidade nos dados de Raios-X de Difração Em Pó (RXDP).

[0049]Composto 1 como o sal cloridrato foi preparado em 3 diferentes solventes dando Lote 1 (preparado em THF), Lote 2 (preparado em acetonitrila) e Lote 3 (preparado em acetona) como materiais cristalinos. Figuras 1, 2 e 3 mostram variabilidade significativa nos difratogramas RXDP entre esses lotes indicando que existe inconsistência geral na estrutura cristalina desses sais HCl mesmo quando preparado sobre condições similares em solventes diferentes.

[0050]Com um resultado da variabilidade inaceitável observada com o sal cloridrato como discutido acima, uma alternativa robusta de forma sólida foi requerida. Esforço adicional de descoberta identificou o sal citrato como sendo tal forma sólida.

[0051]Cinco lotes de citrato de 9E-15-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-7,12,25-trioxa-19,21,24-triaza-tetraciclo[18.3.1.1(2,5).1(14,18)]hexacosa-1(24),2,4,9,14,16,18(26),20,22-nonaeno foram caracterizados. Os resultados das análises são mostrados nos seguintes Exemplos.

[0052]Raios-X de Difração Em Pó (RXDF) foi usado para caracterizar os sais citratos do composto 1. Uma lista de picos de difração de Raios-X significantes para os sais citratos da invenção, coletados sobre condições de alta resolução, é incluída na Tabela 2.

Tabela 2- Lista de picos de difração de raios-X significantes para o sal citrato

Posição do Pico (2-theta°, $\pm 0,5^\circ$)	Intensidade Relativa
7,0	fraca
7,9	forte
10,0	forte
11,1	média
14,0	média
15,6	forte
15,9	forte
16,8	forte
17,2	forte
18,1	forte
19,0	média
19,8	média
21,1	forte
21,8	média
22,4	forte
23,2	média
23,6	média
24,3	média
25,2	fraca
25,7	média
26,1	média
26,5	fraca
27,6	forte
32,1	fraca

[0053] Como pode ser visto, o sal citrato pode ser caracterizado como mostrando na difração de raios-X um pico na escala 2theta em $22,4^\circ \pm 0,5^\circ$.

[0054] O sal citrato pode também ser caracterizado como mostrando na difração de raios-X picos na escala 2theta em $10,0^\circ \pm 0,5^\circ$, $15,6^\circ \pm 0,5^\circ$ e $17,2^\circ \pm 0,5^\circ$.

[0055] Em algumas modalidades o sal citrato pode ser ainda caracterizado como mostrado na difração de raios-X pelo menos quatro picos na escala 2theta se-

leccionados a partir do grupo consistindo em $7,9^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $10,0^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $15,6^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $15,9^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $16,8^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $17,2^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $21,1^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$ e $22,4^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$.

[0056]Em algumas modalidades, o sal citrato pode ser ainda caracterizado como mostrado na difração de raios-X pelo menos 6 picos na escala 2theta selecionados a partir do grupo consistindo em $7,9^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $10,0^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $15,6^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $15,9^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $16,8^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $17,2^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $21,1^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$ e $22,4^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$.

[0057]Em algumas modalidades o sal citrato pode ser ainda caracterizado como mostrado na difração de raios-X picos na escala 2theta em $7,9^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $10,0^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $15,6^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $15,9^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $16,8^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $17,2^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $21,1^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$ e $22,4^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$.

[0058]Em algumas modalidades o sal citrato também mostra um pico de difração de raios-X na escala 2theta em $11,1^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $18,1^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $21,8^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $23,2^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$ e $27,6^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$.

[0059]Em algumas modalidades o sal citrato pode ser ainda caracterizado como mostrado nos picos de difração de raios-X na escala 2theta em $7,9^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $10,0^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $11,1^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $15,6^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $15,9^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $16,8^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $17,2^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $18,1^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $21,8^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $21,1^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $22,4^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $23,2^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$ e $27,6^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$.

[0060]Enquanto que os picos discutidos acima são os picos característicos, o sal citrato pode também mostrar picos de difração de raios-X na escala 2theta em $7,0^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $14,0^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $19,0^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $19,8^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $23,6^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $24,3^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $25,2^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $25,7^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $26,1^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$, $26,5^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$ e $32,1^{\circ}\pm 0,5^{\circ}$.

[0061]Como será apreciado pelo versado na técnica, as intensidades relativas das difrações podem variar dependendo de um número de fatores tal como o método de preparação de amostra e o tipo de instrumento utilizado. Em adição, em certos exemplos alguns dos picos referidos acima podem não ser detectáveis.

[0062]Os sais da presente invenção podem ser produzidos por reação de base livre do composto 1 com ácido cítrico em um solvente apropriado e recuperando da mistura reacional o sal resultante após a cristalização, precipitação e evaporação.

[0063]A reação para formar o sal pode ser realizada em qualquer solvente

não interferente, ou misturas dos solventes, em que a base livre tem solubilidade apropriada. Exemplos de solventes adequados deste tipo incluem acetonitrila, tetra-hidrofurano e acetona. O processo tipicamente envolve dissolução da base livre em um solvente apropriado em temperatura elevada tal como mais que 20°C. Em algumas modalidades, por exemplo, acetona, a base livre é dissolvida no solvente em uma temperatura de cerca de 56°C. Em algumas modalidades, por exemplo, acetonitrila, a base livre é dissolvida no solvente em uma temperatura de cerca de 82°C.

[0064]Uma vez a base livre tenha sido dissolvida no solvente apropriado, o processo então envolve a adição de uma quantidade adequada do ácido. O ácido é usualmente adicionado como uma solução em um solvente apropriado, usualmente o mesmo solvente usado para dissolver a base livre. A quantidade de ácido pode variar embora tipicamente a quantidade de ácido usada é um equivalente estequiométrico ou um leve excesso estequiométrico. Seguindo a adição do ácido o processo então tipicamente envolve agitação da mistura reacional na temperatura de adição por um período de 1 hora, seguido por arrefecimento da mistura reacional a uma temperatura antes da temperatura reacional para facilitar cristalização. Uma vez o nível desejado da formação de cristal tenha ocorrido, os cristais podem ser isolados por filtração e secos usando significados normais na técnica.

[0065]Outra modalidade da presente invenção provê o uso de sais da invenção no tratamento de distúrbios proliferativos. As formulações e metodologia para o uso de compostos deste tipo e os distúrbios que podem ser tratados assim são descritos como revelado em PCT/SG2006/000352.

[0066]A presente invenção será agora descrita com referência nos seguintes exemplos não limitantes. Sais cloridratos foram preparados como discutido acima para exemplos comparativos e analisados em uma forma análoga.

Exemplo 1- Formação do sal HCl (Lote 1) em THF como solvente:

[0067]A base livre do Composto 1 (0,200 g, 0,432 mmol, 1 eq.) foi adicionada a 15 mL de THF. A solução foi aquecida em refluxo até completa dissolução ser observada e mantida por 1 h. HCl 1 N (0,518 mL, 0,518 mmols, 1,2 eq.) foi então

adicionado lentamente em condições de refluxo. A mistura foi deixada em refluxo por um adicional de 15 min e então arrefecida. Cristalização foi observada em arrefecimento gradual. Os cristais foram agitados em temperatura ambiente por 12 h e filtrados a vácuo. O produto foi seco sobre vácuo para fornecer 165 mg.

Exemplo 2- Formação do sal HCl (Lote 2) em CH₃CN como solvente:

[0068]A base livre do composto 1 (0,300 g, 0,648 mmols, 1 eq.) foi adicionada a 70 mL de CH₃CN. A solução foi aquecida em refluxo até completa dissolução foi observada e mantida por 1 h. HCl 1 N (0,778 mL, 0,778 mmols, 1,2 eq.) foi então adicionada lentamente em condições de refluxo. A mistura foi deixada em refluxo por um adicional de 15 min, então arrefecida. Cristalização foi observada em arrefecimento gradual. Os cristais foram agitados em t.a. por 12 h e filtrados a vácuo. O produto foi agitado sobre vácuo para fornecer 190 mg.

Exemplo 3- Formação do sal HCl (Lote 3) em Acetona como solvente:

[0069]A base livre do composto 1 (0,200 g, 0,432 mmols, 1 eq.) foi adicionada a 50 mL de acetona. A solução foi aquecida em refluxo até dissolução completa ser observada e mantida por 1 h. HCl 1N (0,518 mL, 0,518 mmols, 1,2 eq.) foi então adicionado lentamente em condições de refluxo. A mistura foi deixada em refluxo por um adicional de 15 min e então arrefecida. Cristalização foi observada em arrefecimento gradual. Os cristais foram agitados em t.a. por 12 h e filtrados sobre vácuo. O produto foi seco sobre vácuo para fornecer 180 mg.

Exemplo 4- Formação do Sal Citrato (Lote 4) em THF como solvente:

[0070]A base livre do composto 1 (0,300 g, 0,648 mmols, 1 eq.) foi adicionada a 12 mL de THF. A solução foi aquecida em refluxo até dissolução completa ser observada e mantida por 1h. Uma solução de ácido cítrico (0,149 g, 0,778 mmols, 1,2 eq) dissolvida em 12 mL de THF foi então adicionada lentamente em condições de refluxo. A mistura foi deixada em refluxo por um adicional de 15 min e então arrefecida. Cristalização foi observada em arrefecimento gradual. Os cristais foram agitados em temperatura ambiente por 12 h e filtrados sobre vácuo. O produto foi seco sobre vácuo para fornecer 250 mg.

Exemplo 5- Formação do Sal Citrato (Lote 5) em CH₃CN como solvente:

[0071]A base livre de composto 1 (0,200 g, 0,432 mmols, 1 eq,)foi adicionada a 45 mL de CH₃CN. A solução foi aquecida em refluxo até dissolução completa ser observada e mantida por 1 h. Uma solução de ácido cítrico (0,099 g, 0,518 mmols, 1,2 eq.) dissolvida em 12 mL de CH₃CN foi então adicionada lentamente em condições de refluxo. A mistura foi deixada em refluxo por um adicional de 15 min e então arrefecida. Cristalização foi observada em arrefecimento gradual. Os cristais foram agitados em temperatura ambiente por 12 h e filtrados sobre vácuo. O produto foi seco sobre vácuo para fornecer 220 mg.

Exemplo 6- Formação do sal Citrato (Lote 6) em Acetona como solvente:

[0072]A base livre do composto 1 (0,200 g, 0,432 mmols, 1 eq.) foi adicionada a 50 mL de acetona. A solução foi aquecida em refluxo até dissolução completa ser observada e mantida por 1 h. Uma solução de ácido cítrico (0,099 g, 0,518 mmols, 1,2 eq.) dissolvida em 20 mL de acetona foi então adicionada lentamente em condições de refluxo. A mistura foi deixada em refluxo por um adicional de 15 min e então arrefecida. Cristalização foi observada em arrefecimento gradual. Os cristais foram agitados em temperatura ambiente por 12 h e filtrados sobre vácuo. O produto foi seco sobre vácuo para fornecer 198 mg.

Exemplo 7- Estudos de Raios-X de Difração Em Pó

Condição 1a (Alta Resolução)

[0073]Padrões de Raios-X de Difração Em Pó (RXDP) foram coletados em um difratômetro αSIEMENS D5000 usando radiação Cu K (1,54 Å), 40 kV, 30 modo de escaneamento contínuo com tamanho de passo de 0,03° e passo tempo-0,5 s, foi θ - θmA. Uma variação de θ empregada com uma amostra- distância detector que dá um efetivo 22°-50°. O tempo de análise da amostra (pode ser exposta a irradiação de raios-X) foi 13 minutos e 33 segundos. O programa usado para coleção de dados foi DIFFRACplus-D5000 #1 e os dados foram analisados e apresentados usando Diffrac Plus –D5000 #1.

[0074]Amostras correndo sobre condições ambientes foram preparadas co-

mo espécies de placa reta usando pós como preparado sem trituração. Aproximadamente 100-200 mg de amostra foi levemente prensada em uma lâmina de vidro para obter uma superfície reta.

Condição 1b (Alta Resolução)

[0075] Raios-X de Difração Em Pó (EXDP) foram coletados em um difratômetro Bruker AXS C2 GADDS usando radiação Cu K (40 kV, 40 mA), estágio XYZ automatizado, microscópio a vídeo laser para posicionamento de auto-amostra e uma área detectora 2-dimensional HiStar. Raios-X óptico consistem em um espelho multicamada Göbel único com um colimador com um furo de 0,3 mm. A divergência de emissão, isto é, o tamanho efetivo dos raios-X efetivamente na amostra, foi aproximadamente 4 mm. Um modo de escaneamento contínuo $\theta - \theta$ foi empregado com uma amostra – distância detectora de 20 cm que dá uma variação efetiva de 2θ de $3,2^\circ - 29,7^\circ$. Tipicamente a amostra pode ser exposta a emissão de raios-X por 120 segundos. O programa usado para coleta de dados foi GADDS for WNT 4.1.16 e os dados foram analisados e apresentados usando *Diffraction Plus* EVA v 9.0.0.2 ou v 13.0.0.2. Amostras correm sobre condições ambientes foram preparadas como espécimes de placa reta usando pó como preparado sem trituração. Aproximadamente 1-2 mg da amostra foi lentamente pressionada em uma lâmina de vidro em uma superfície reta.

Condição 2 (baixa resolução)

[0076] Padrões de Difração de Raios-X em Pó foram também coletados em um difratômetro Bruker D8 usando radiação Cu K (40 kV, 40 mA), $\theta - 2\theta$ goniômetro, e divergência de V4 e recebendo fendas, um monocromador Ge e um detector Lynxeye. O instrumento tem seu desempenho checado usando um padrão Corundum certificado (NIST 1976). O programa usado para coleta de dados foi *Diffraction Plus* XRD Commander v2.5.0 e os dados foram analisados e apresentados usando *Diffraction Plus* EVA v 11.0.0.2 ou v 13.0.0.2. Amostras foram corridas sobre condições ambientes como espécimes de placa reta usando o pó como recebido. Aproximadamente 15 mg da amostra foi gentilmente embalado em uma cavidade reduzida

polida, nenhum background (510) e pedação de silicone. A amostra foi rotacionada em seu próprio plano durante a análise. Os detalhes da coleta de dados são:

- Variação angular: 2 a 42 °2θ
- Tamanho do passo: 0.05 °2θ
- Tempo de coleta: 0.5 s.passo⁻¹

[0077]Traços de RXDP de alta resolução (Condição 1a) foram obtidos para cada uma das amostras, e os resultados mostrados nas Figuras 4-8 mostram que as cinco amostras de sal citrato são todas da mesma fase cristalina. Dados para Lotes 4-6 foram também coletados sobre Condição 1b e Figura 9 mostram uma sobreposição indicando que os padrões são muito similares que mostram que eles são todas da mesma fase cristalina.

[0078]Traços de RXDP de baixa resolução (Condição 2) foram também coletados usando o difratômetro Bruker GADDS, então padrões de referência foram disponíveis para a análise de seleção de polimorfismo. Uma sobreposição dos traços para Lotes 4-6 é mostrada na Figura 10 e uma comparação de traços de alta resolução e baixa resolução para Lote 4 é mostrada na Figura 11.

[0079]As amostras que foram preparadas para a coleta de traços de RXDP de baixa resolução foram colocadas em uma câmara mantida a 40° C e 75% de umidade relativa. Após uma semana as amostras foram realizadas por RXDP de baixa resolução (Condição 2), para checar as mudanças de fase. Os resultados, em comparação com o traço RXDP inicial são mostrados nas Figuras 12 a Figura 14. Pode ser visto que nenhuma mudança de fase ocorreu, e que os sais citratos da invenção são estáveis por pelo menos uma semana sobre essas condições.

Exemplo 8- Estudos de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

[0080]Espectros de ¹H RMN foram coletados em um instrumento Bruker 400MHz equipado com uma auto-amostragem e controlado por um console DRX400. Experimentos automatizados foram adquiridos usando ICON-RMN v4.0.4 (construção 1) correndo com Topspin v 1.3 (sinal do nível 8) usando os experimentos carregados Bruker padrões. Amostras foram preparadas em *d*6-DMSO ou D₂O.

Análises desconectadas foram realizadas usando ACD SpecManager v 9.09 (construção 7703).

[0081]¹H RMN mostra que todas as três amostras são do mesmo composto. A determinação da estequiometria do citrato foi realizada por integração dos sinais do contra íon. Entretanto, esses parecem sobre o sinal de DMSO no espectro (Lote 4, Figura 22), e como um resultado a integração dos sinais do ácido cítrico não pode ser feita. Figura 23 mostra o ¹H-RMN do Lote 4 em D₂O. Neste solvente, a integração do sinal do ácido cítrico mostrou a estequiometria ser 1:1 como esperado.

Exemplo 9- Escaneamento de Diferencial de Calorimetria (EDC) e Análise Termo-Gravimétrica (ATG)

[0082]Dados de Escaneamento Diferencial de Calorimetria (EDC) coletados em um Mettler DSC 823e equipado com uma posição de auto-amostragem 34. O instrumento foi calibrado para energia e temperatura usando Índio certificado. Tipicamente 0,5-3 mg de cada amostra, em um recipiente de alumínio com orifício, foi aquecido a 10°C.min⁻¹ a partir de 25°C a 350°C. Uma purificação com nitrogênio a 50 mL.min⁻¹ foi mantida sobre a amostra. O instrumento controle e programa de análise de dados foi STARe v9.10.

[0083]Dados de Análise termogravimétrica (ATG) foram coletados em um Mettler TGA/SDTA 851e equipado com uma auto-amostragem na posição 34. O instrumento teve a temperatura calibrada usando o Índio certificado. Tipicamente 5-30 mg de cada amostra foi carregada em um cadinho de alumínio pré-pesado e foi aquecido a 10°C.min⁻¹ a partir da temperatura ambiente a 350°C. Uma purificação com nitrogênio a 50 mL.min⁻¹ foi mantida sobre a amostra. O instrumento controle e programa de análise de dados foi STARe v9.10.

[0084]O traço EDC para o Lote 4 (Figura 15) mostra que existe um evento térmico significativo a 176°C. Existe uma perda de peso correspondente de ~20% visto na ATG (Figura 15). Esta perda de peso, junto com a complexa forma do EDC endotérmico, indica que a degradação bruta está ocorrendo >176°C. Sem desejar estar ligado pela teoria, isto pode ser indicativo de dissociação do sal e subsequente

degradação do ácido cítrico.

[0085]Lotes 5 e 6 mostraram EDC e traços ATG similares (Figuras 16 e 17 mostram sobreposição de dados de EDC e TGA, respectivamente).

Exemplo 10- Absorção de Vapor Graviométrico (AVG)

[0086]Absorções isotérmicas foram obtidas usando um analisador de absorção de umidade intrínseca SMS SVS, controlado por programa de Análise Adequado SMS. A temperatura de amostra foi mantida a 25°C por instrumentos controles. A umidade foi controlada por mistura de correntes de nitrogênio seco e úmido, com um fluxo total de 200 mL.min⁻¹. A umidade relativa foi medida por um padrão Totrônico calibrado (variação dinâmica de 1,0-100 %RH), localizado perto da amostra. A mudança de peso, (massa de relaxamento) da amostra como uma função de %RH foi constantemente monitorada pela microbalança (acurácia ±0.005 mg). Tipicamente 5-20 mg de amostra foi colocada em uma cesta de aço inoxidável de trama tarada sobre condições ambientes. A amostra foi carregada e não carregada a 40% de RH e 25° C (condições típicas ambientes). A absorção isotérmica de umidade foi feita como ressaltado abaixo (2 varreduras dando um ciclo completo). O padrão isotérmico foi feito a 25° C em intervalos de 10% de RH em uma variação de 0,5-90% de RH.

Tabela 3- Parâmetros do Método para Experimentos Intrínsecos de SMS

DVS

Parâmetros	Valores
Adsorção – Varredura 1	40-90
Dessorção/ Adsorção – Varredura 2	90 – Seca, Seca – 40
Intervalos (%RH)	10
Número de Varreduras	2
Taxa de Fluxo (mL.min ⁻¹)	200
Temperatura (°C)	25
Estabilidade (°C.min ⁻¹)	0,2
Tempo de Absorção (horas)	Intervalo de 6 horas

[0087]A higroscopicidade do citrato foi investigada por realização de um ex-

perimento de absorção de vapor gravimétrico no Lote 4. Uma amostra de aproximadamente 20 mg foi mantida a 25°C enquanto a umidade de seu ambiente foi mudada através de dois ciclos completos. O gráfico de cinética mostrado na Figura 18 mostra que a amostra do Lote 4 alcança peso equilíbrio em cada passo %RH. A amostra leva mais tempo para alcançar o equilíbrio em estágios precoces dos experimentos. Isto pode ser devido ao deslocamento do solvente residual.

[0088]O gráfico isotérmico mostrado na Figura 19 mostra que a amostra leva até <0,6% de água entre 40% de RH e 90% de RH. A diferença de peso máximo (entre 0%RH e 90% de RH) é menor que 1% p/p que indica que o citrato é não higroscópico. Em adição, não existe evidência para a existência de uma forma hidratada do citrato.

Tabela 4- Valores de Peso Isotérmico para o GVS do Lote 4

	Alvo	Abs. Massa			Alvo	Abs. Massa
	RH (%)	Mudança (%)			RH (%)	Mudança (%)
Ciclo 1 Adsorção	40,0	-0,1186		Ciclo 2 Adsorção	40,0	-0,0643
	50,0	-0,0817			50,0	-0,0100
	60,0	0,0329			60,0	0,0513
	70,0	0,1086			70,0	0,1281
	80,0	0,2342			80,0	0,2567
	90,0	0,5631			90,0	0,5397
Ciclo 1 Dessorção	90,0	0,5631		Ciclo 2 Dessorção	90,0	0,5397
	80,0	0,2905			80,0	0,2771
	70,0	0,1610			70,0	0,1535
	60,0	0,0743			60,0	0,0738
	50,0	0,0100			50,0	0,0045
	40,0	-0,0548			40,0	-0,0528
	30,0	-0,1076			30,0	-0,1032
	20,0	-0,1545			20,0	-0,1565
	10,0	-0,2093			10,0	-0,2093
	0,0	-0,2816			0,0	-0,2836

Ciclo 1 Readsorção	0,0	-0,2816		Ciclo 2 Readsorção	0,0	-0,2863
	10,0	-0,2138			10,0	-0,2168
	20,0	-0,1620			20,0	-0,1630
	30,0	-0,1146			30,0	-0,1116
	40,0	-0,0643			40,0	-0,0653

[0089]No fim do experimento de GVS, a amostra foi retomada e analisada por RXDP para checar qualquer mudança de fase geral. Os resultados (Figura 20) mostram que não existe mudança de fase geral.

Exemplo 11- Determinação da Pureza Química por Cromatografia Líquida de Alto Desempenho (HPLC)

[0090]Análise de pureza foi feita em um sistema de séries Agilent HP1100 equipados com um detector de rede diodo e usando programa ChemStation vB.02.01-SR1. Os parâmetros usados são resumidos na Tabela 5.

Tabela 5- Parâmetros do Método HPLC para Determinações de Pureza Química

Preparação de Amostra:	0,5 mg/mL em acetonitrila:água 1:1 v/v		
Coluna:	Phenomenex Luna C18 (2), 150 x 4.6 mm, 5µm		
Temperatura da Coluna (°C):	25		
Injeção (µL):	5		
Detecção: Comprimento de onda, comprimento de banda (nm):	255, 90		
Taxa de fluxo (mL.min ⁻¹):	1		
Fase A:	0,1 % TFA em água		
Fase B:	0,085 % em acetonitrila		
Tabela de horário:	Tempo (min)	% Fase A	% Fase B
	0	95	8
	25	5	95
	25.2	95	5

	30	95	5
--	----	----	---

[0091]A pureza química dos Lotes 4-6 co citrato foi determinada usando este procedimento de HPLC. Os resultados numéricos são mostrados na Tabela 6.

Tabela 6 - Resultados de Determinação de Pureza

Amostra	Lote 4	Lote 5	Lote 6
Solvente de dissolução	AcN : H ₂ O 1:1 v/v		
Tempo de retenção	2,76	2,76	2,76
Área de Pico Parental	1431,73	1299,9	1368,57
RRT	Área %	Área %	Área %
0,97	0,61	0,41	0,48
1,00	98,12	98,45	98,37
1,04	0,14	0,16	0,14
1,05	0,22	0,13	0,20
1,07	0,18	0,13	0,14
1,12	0,28	0,31	0,28

Como pode ser visto, a medida de pureza de cada amostra é maior que 98,1%.

Exemplo 12- Avaliação de Solubilidade e Polimorfismo

[0092]Para cada solvente investigado, aproximadamente 8 mg de composto 1 foram pesados em um frasco de vidro com tampa de rosca de 8 mL. O solvente foi adicionado em 10 alíquotas de volume e a mistura sonicada e aquecida (com um revólver de ar quente) para encorajar dissolução. Se dissolução não for alcançada após a adição de 100 volumes de solvente, um adicional de 100 volumes foi adicionado. Os detalhes de cada experimento e as observações (Tabela 7) mostram que dissolução total foi somente alcançada em água.

Tabela 7- Detalhes da Avaliação de Solubilidade

Amos- tra ID	Lote de En- trada	Pe- so (mg)	Solvente (vols)	1 0	2 0	3 0	4 0	5 0	6 0	7 0	8 0	9 0	10 0	20 0
-----------------	-------------------------	-------------------	--------------------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	---------	---------

HC531 -16-01	4	8,1	Tolueno	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
HC531 -16-02	4	8,0	TBME	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
HC531 -16-03	4	7,3	Acetato de etila	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
HC531 -16-04	4	7,9	Acetato de i- propila	x	x	-	x	-	x	-	x	-	x	x
HC531 -16-05	5	7,9	THF	x	x	x	x	-	x	-	x	-	x	x
HC531 -16-06	5	8,2	IPA	x	x	x	x	-	x	-	x	-	x	x
HC531 -16-07	5	8,2	MEK	x	x	x	x	x	x	-	x	-	x	x
HC531 -16-08	5	8,2	Acetona	x	x	-	x	-	x	-	x	-	x	x
HC531 -16-09	5	9,7	Etanol	x	x	x	x	-	x	-	x	-	x	x
HC531 -16-10	5	9,6	Acetoni- trila	x	x	x	x	-	x	-	x	-	x	x
HC531 -16-11	5	7,8	Água	H	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

[0093] Os frascos foram então colocados em uma câmara de umidade e submetidos a ciclos de 25°C / 50°C (ciclos de 8 horas) por 24 horas. No final deste tempo as amostras foram examinadas e então deixadas com a tampa solta para permitir a evaporação do solvente. Essas amostras que foram secas foram então e então transferidas para uma rede de quartz, enquanto aquelas que ainda tinham solvente presente foram filtradas a vácuo em um sintetizador. As amostras foram então analisadas por RXDP para avaliar o estado cristalino e forma. Os resultados da análise de RXDP (Figura 21) mostraram que (com água como única exceção) todas as

amostras foram de Forma 1. A amostra obtida a partir da solução aquosa foi amorfa (Figura 21 o traço em cima não mostra picos acentuados).

[0094]A solubilidade do citrato composto 1 em solventes orgânicos tem provado ser extremamente limitada. A ausência de coloração nos solventes em contato com os cristais amarelos indicam que a solubilidade foi mínima. Todos os resíduos cristalinos a partir de solvente orgânico selecionando amostras foram Forma 1. O citrato foi encontrado dissolvido em água no nível 100 mg.mL^{-1} . O sólido recuperado por permitir a solução evaporada foi encontrada ser amorfa. A seleção de solubilidade não revelou a existência de qualquer solvato ou polimorfo dos sais citrato.

Os resultados dos Exemplos 1-12 são resumidos na tabela abaixo.

Tabela 8- Resumo da Caracterização do Lote

	Lote 4	Lote 5	Lote 6
RXDP	Forma Cristalina 1	Forma Cristalina 1	Forma Cristalina 1
Fase de Estabilidade 1 sem @ 40 °C / 75% RH	Forma Cristalina 1	Forma Cristalina 1	Forma Cristalina 1
Abosrção de Vapor Gravimétrica	Mudança de peso máximo <1% Nenhuma mudança de fase	-	-
Análise Termogravimétrica	-0.4% p/p ambiente para 160 °C -20% p/p 160 a 250 °C	-0.4% p/p ambiente a 160 °C -21% p/p 160 a 250 °C	-0.3% p/p ambiente a 160 °C -20% p/p 160 a 250 °C
Escaneamento Diferencial de Calorimetria	Complexo endotérmico início 176 °C	Complexo endotérmico início 178 °C	Complexo endotérmico início 176 °C
Pureza por HPLC	98.12% a/a	98.45% a/a	98.37% a/a

[0095]Os detalhes das modalidades específicas descritas nesta invenção não são para serem construídos como limitações. Vários equivalentes e modificações podem ser feitos sem sair da essência e objetivo desta invenção, e é entendido

que tais modalidades equivalentes são parte desta invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Sal citrato cristalino, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é sal citrato cristalino de 9E-15-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-7,12,25-trioxa-19,21,24-triazatetraciclo[18.3.1.1(2,5).1(14,18)]hexacosa-1(24),2,4,9,14,16,18(26),20,22-nonaeno.

2. Sal, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o sal é o sal 1:1.

3. Sal, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que mostra na difração de raios-X um pico na escala 2theta em $22,4^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$.

4. Sal, de acordo com a reivindicação 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que também mostra na difração de raios-X picos na escala 2theta em $10,0^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$, $15,6^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ e $17,2^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$.

5. Sal, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que mostra na difração de raios-X pelo menos quatro picos na escala 2theta selecionados do grupo consistindo em $7,9^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$, $10,0^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$, $15,6^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$, $15,9^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$, $16,8^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$, $17,2^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$, $21,1^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$, e $22,4^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$.

6. Sal, de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que mostra na difração de raios-X pelo menos 6 picos na escala 2theta selecionados do grupo consistindo em $7,9^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$, $10,0^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$, $15,6^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$, $15,9^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$, $16,8^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$, $17,2^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$, $21,1^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$, e $22,4^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$.

7. Sal, de acordo com a reivindicação 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que mostra na difração de raios-X picos na escala 2theta em $7,9^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$, $10,0^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$, $15,6^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$, $15,9^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$, $16,8^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$, $17,2^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$, $21,1^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$, e $22,4^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$.

8. Sal, de acordo com a reivindicação 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de que também mostra na difração de raios-X picos na escala 2theta em $11,1^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$, $18,1^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$, $21,8^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$, $23,2^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$, e $27,6^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$.

9. Sal, de acordo com a reivindicação 8, **CARACTERIZADO** pelo fato de que também mostra na difração de raios-X picos na escala 2theta em $7,0^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$,

14,0°±0,5°, 19,0°±0,5°, 19,8°±0,5°, 23,6°±0,5°, 24,3°±0,5°, 25,2°±0,5°, 25,7°±0,5°, 26,1°±0,5°, 26,5°±0,5°, e 32,1°±0,5°.

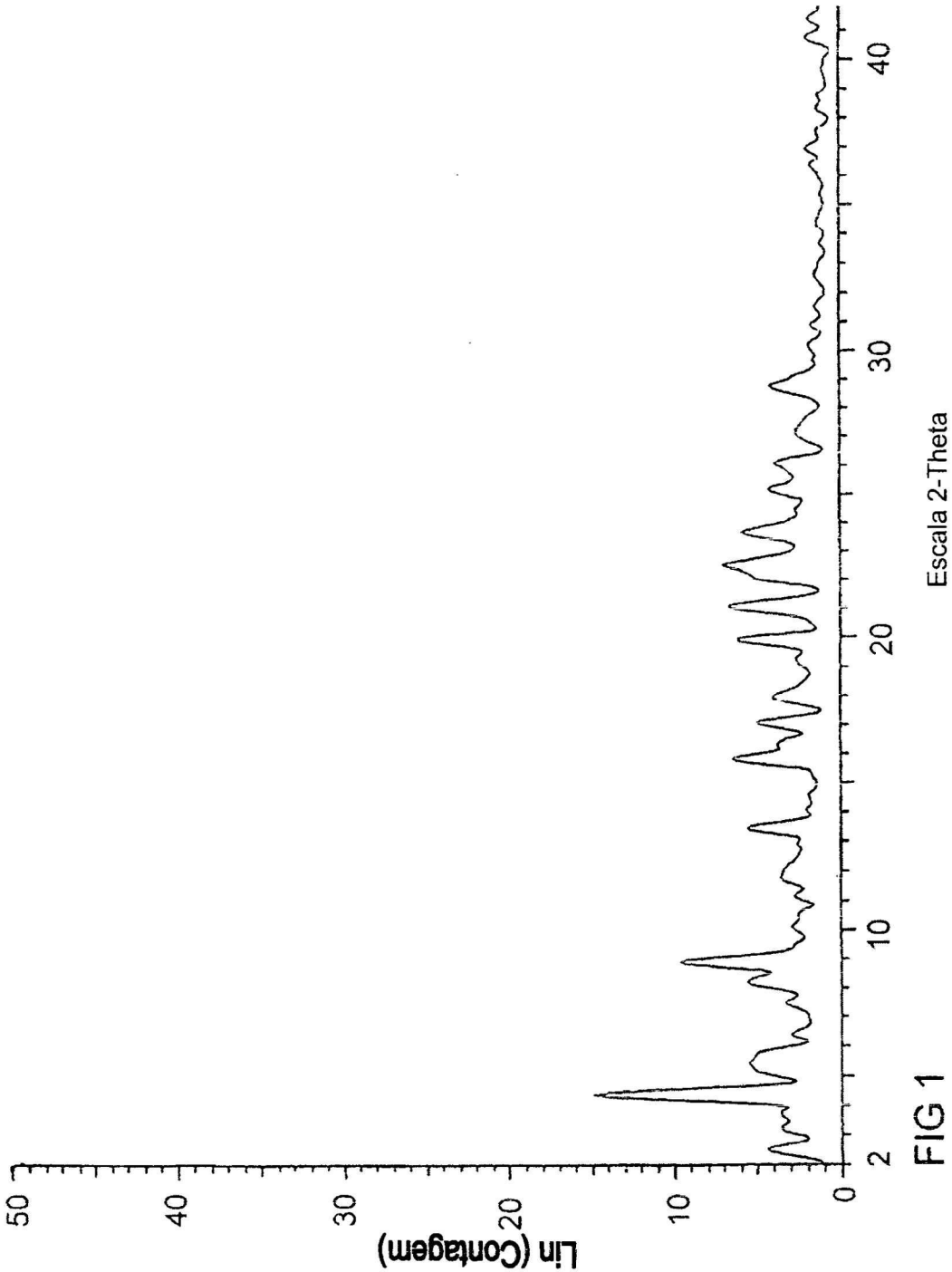
10. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende um sal conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 9.

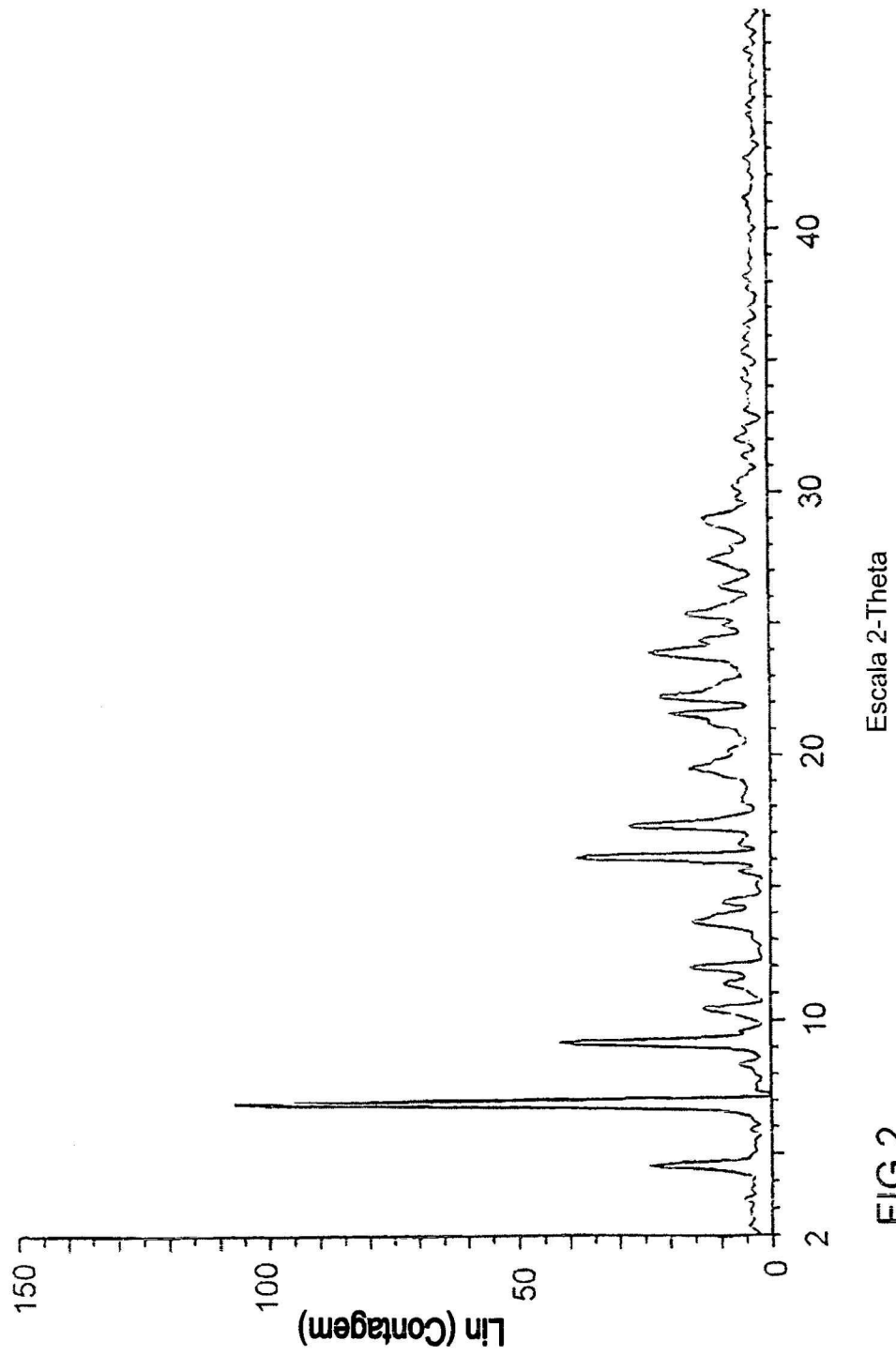
11. Sal, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para o tratamento de um distúrbio proliferativo.

12. Sal, de acordo com a reivindicação 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o distúrbio proliferativo é câncer.

13. Uso de um sal, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento para a prevenção ou tratamento de um distúrbio proliferativo.

14. Uso de acordo com a reivindicação 13, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o distúrbio proliferativo é câncer.





Escala 2-Theta

FIG 2

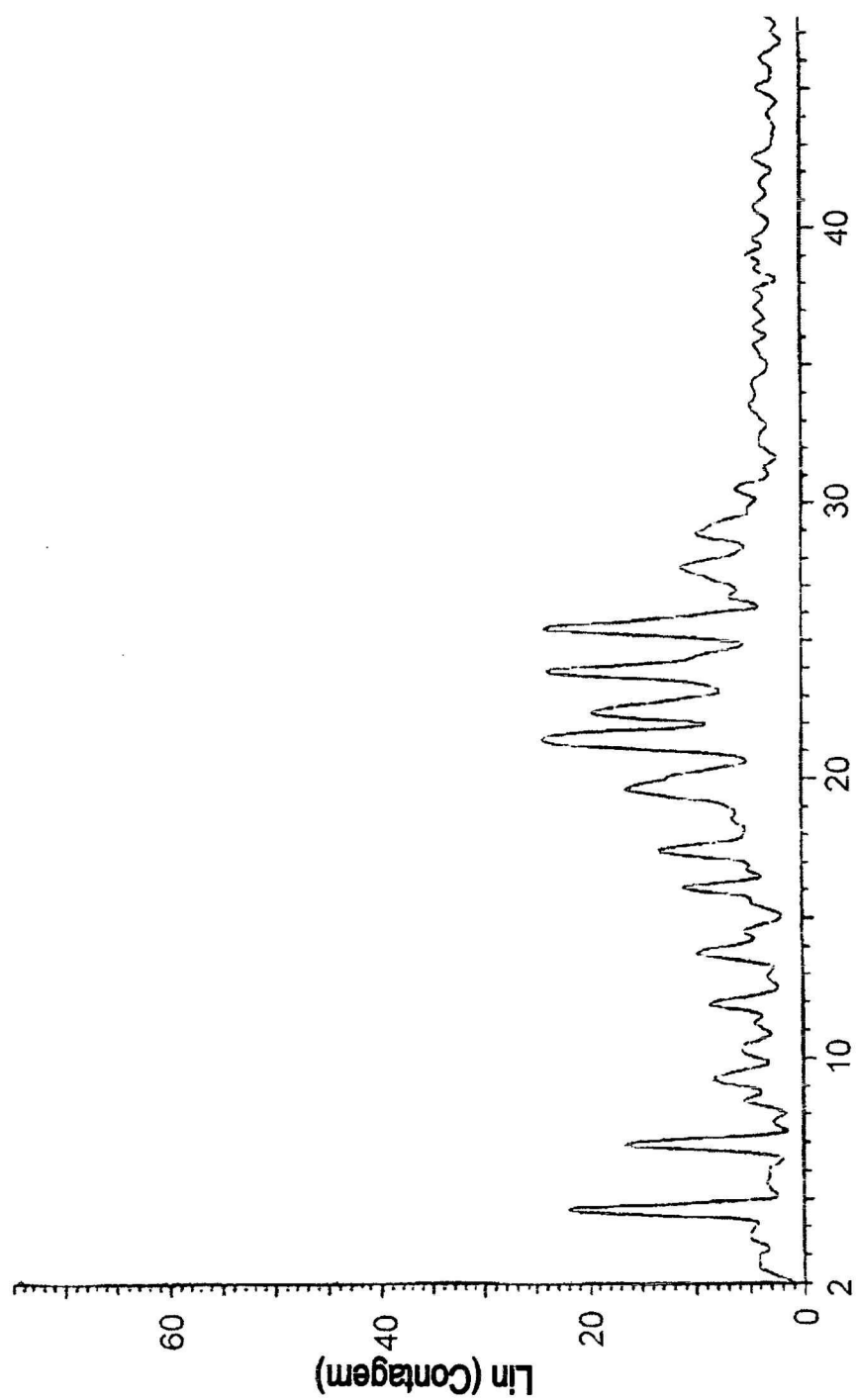
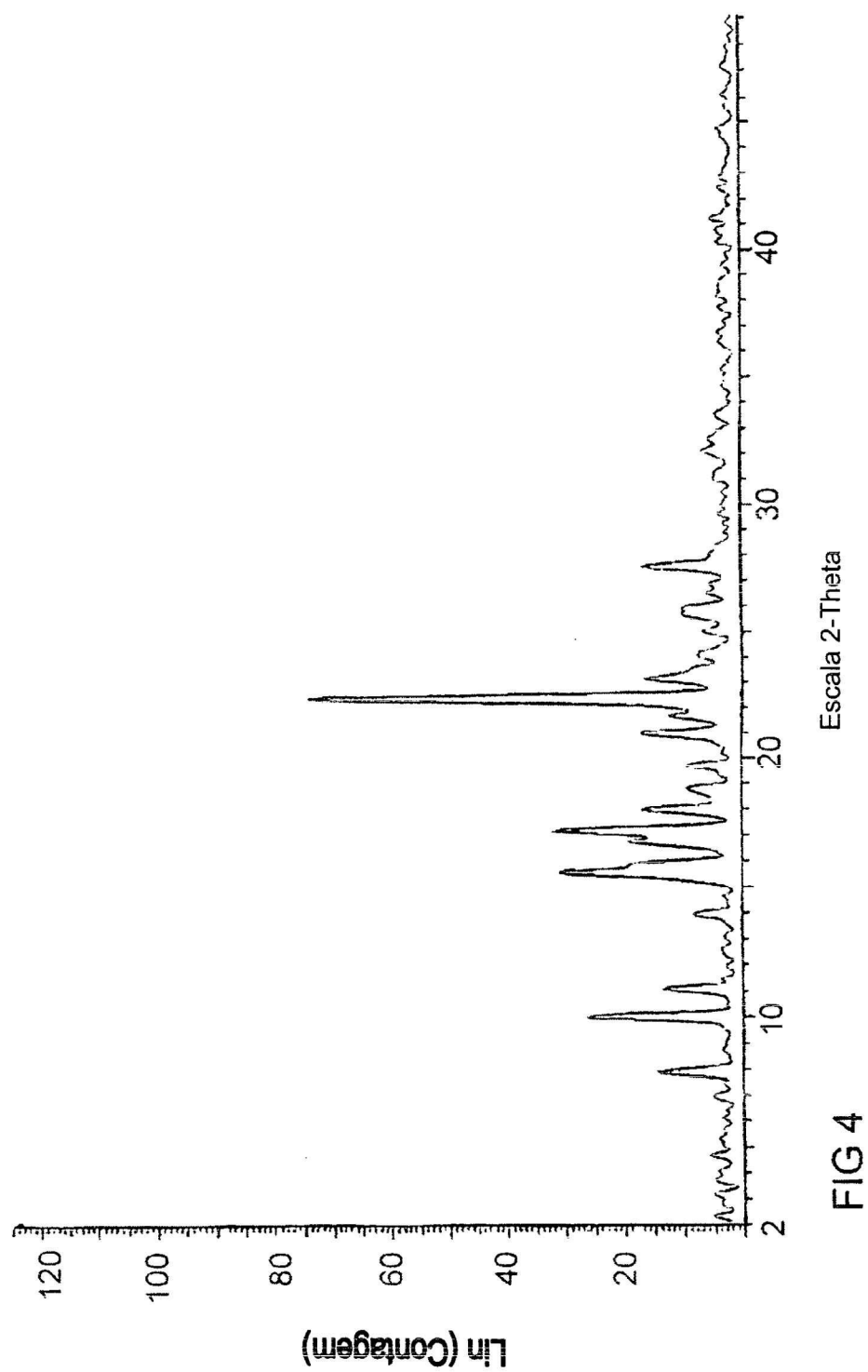


FIG 3

Escala 2-Theta



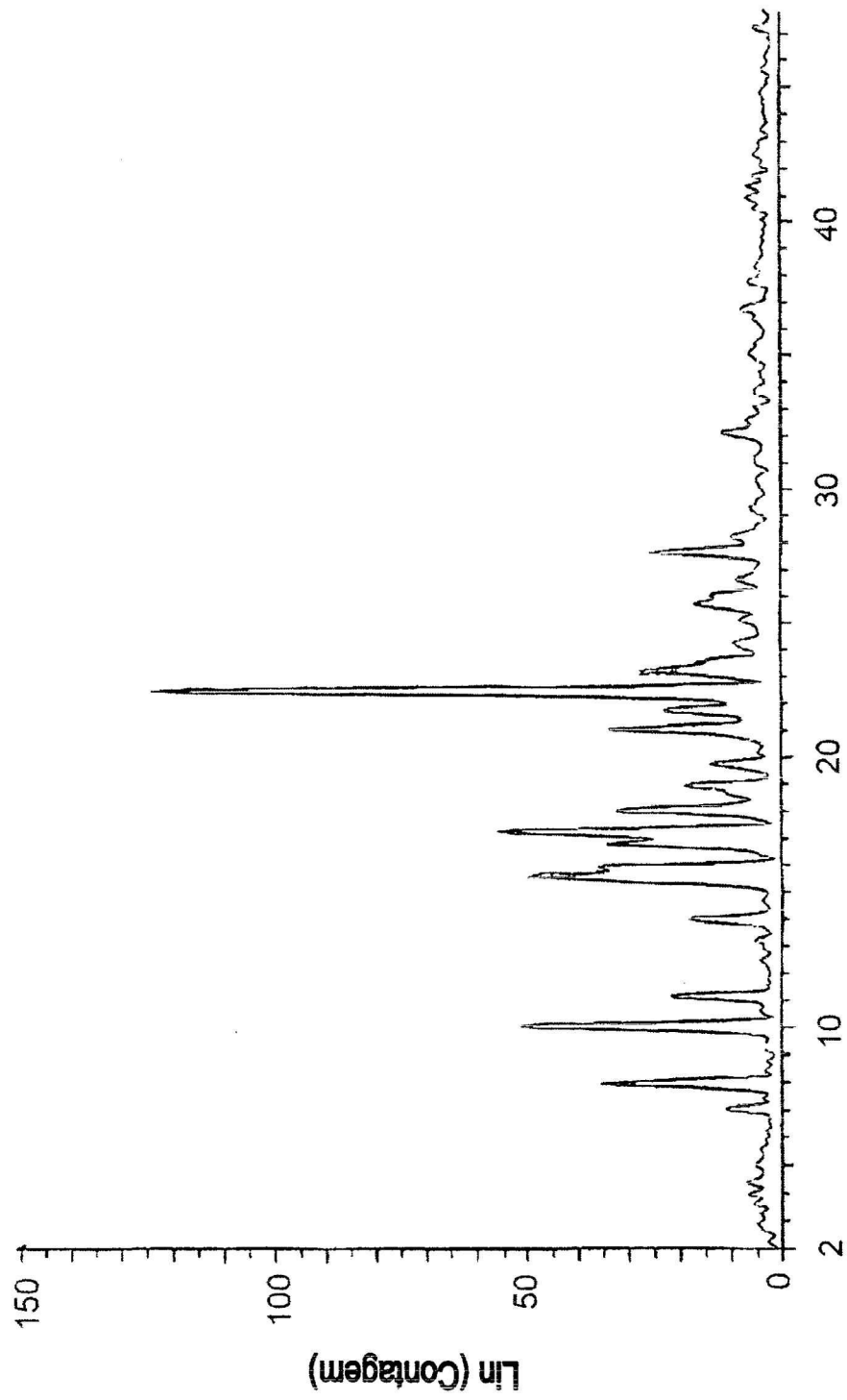
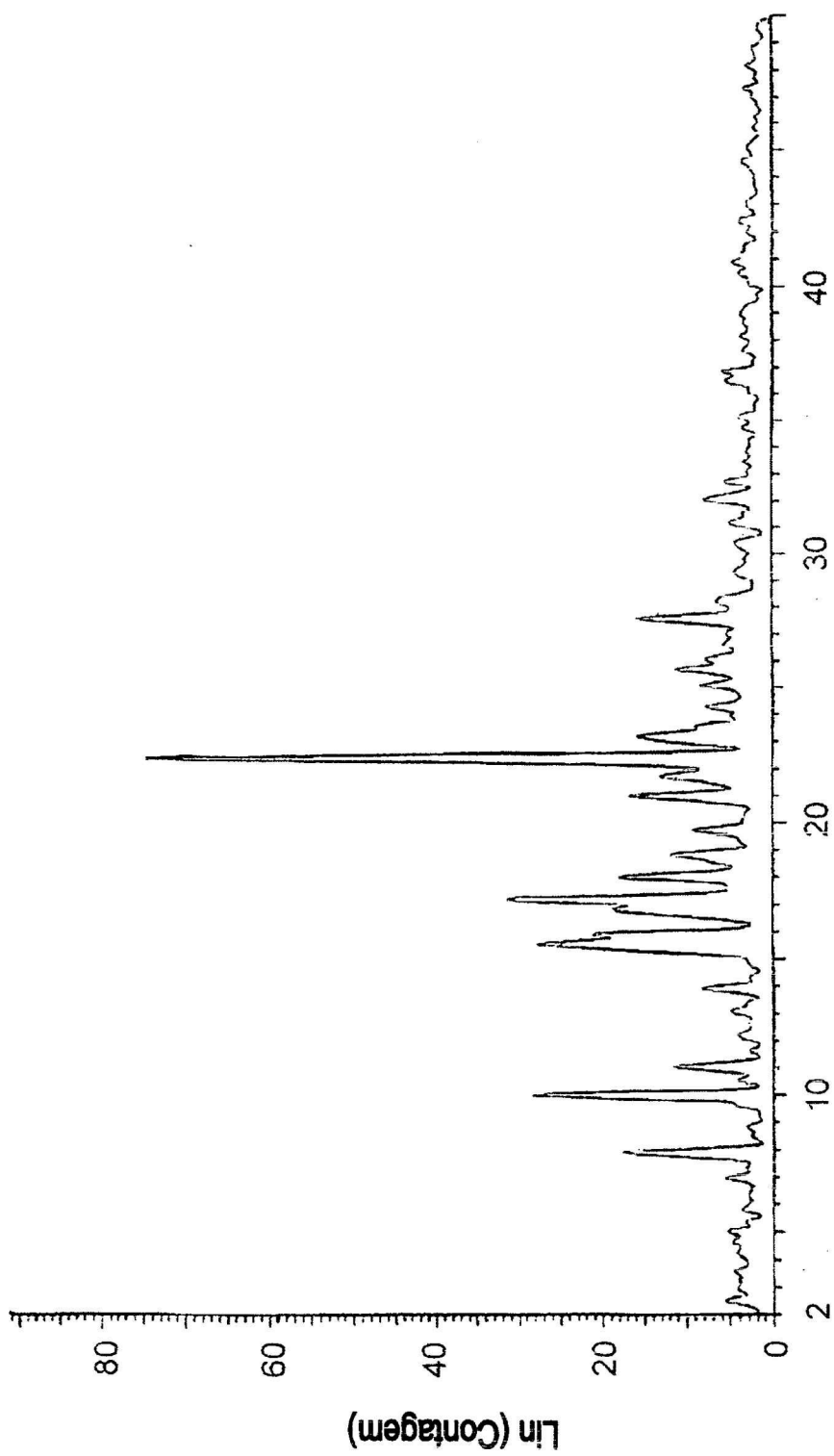


FIG 5



Escala 2-Theta

FIG 6

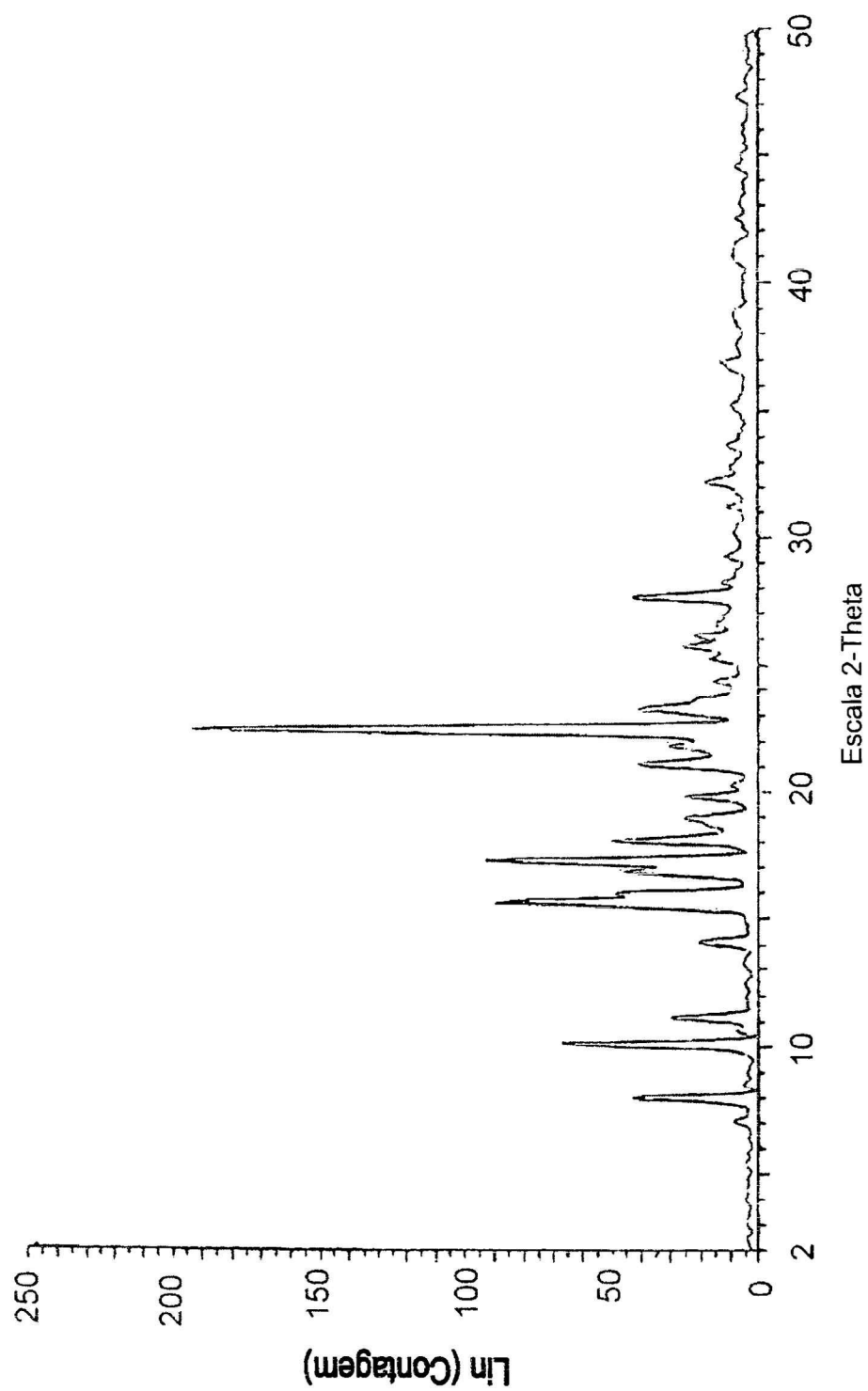


FIG 7

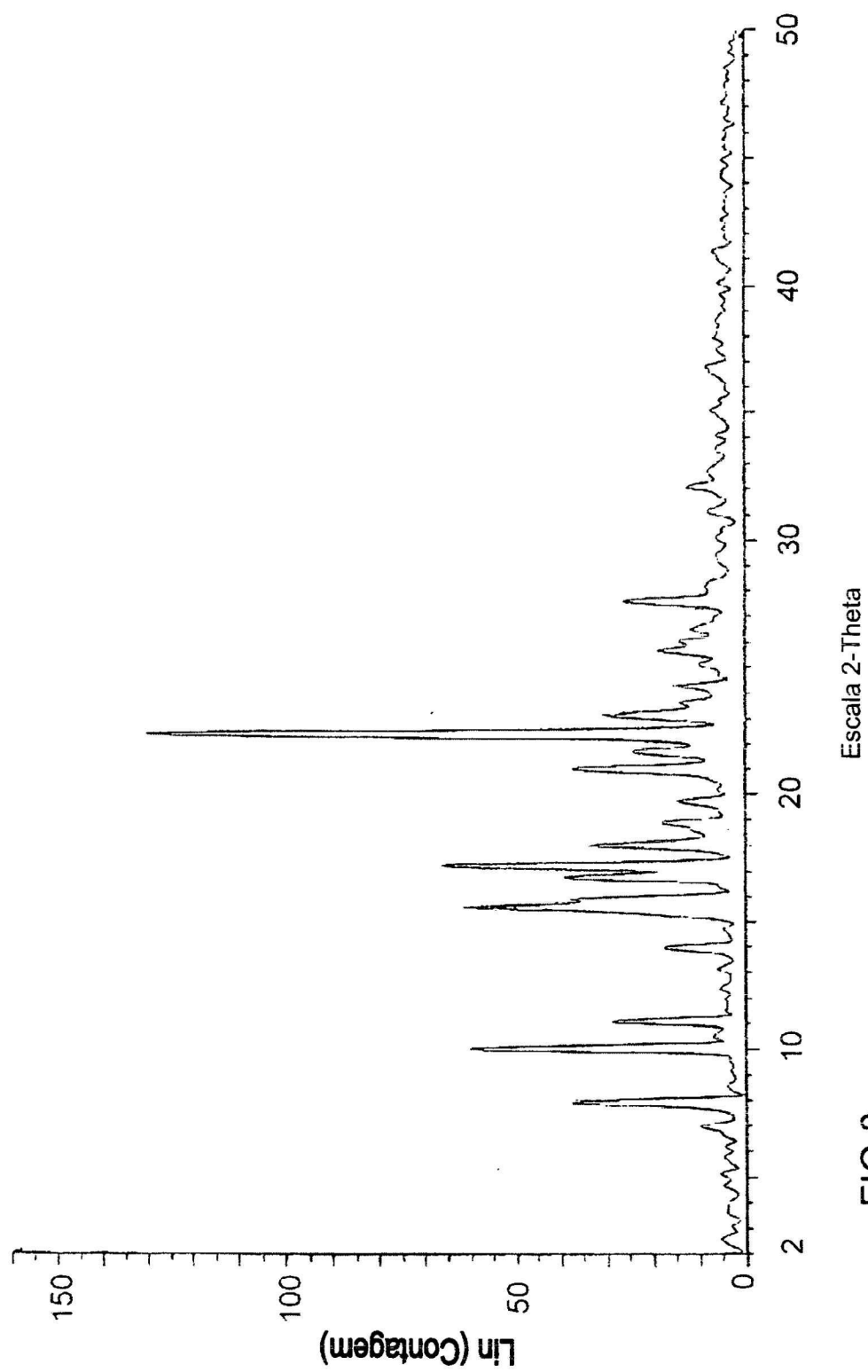


FIG 8

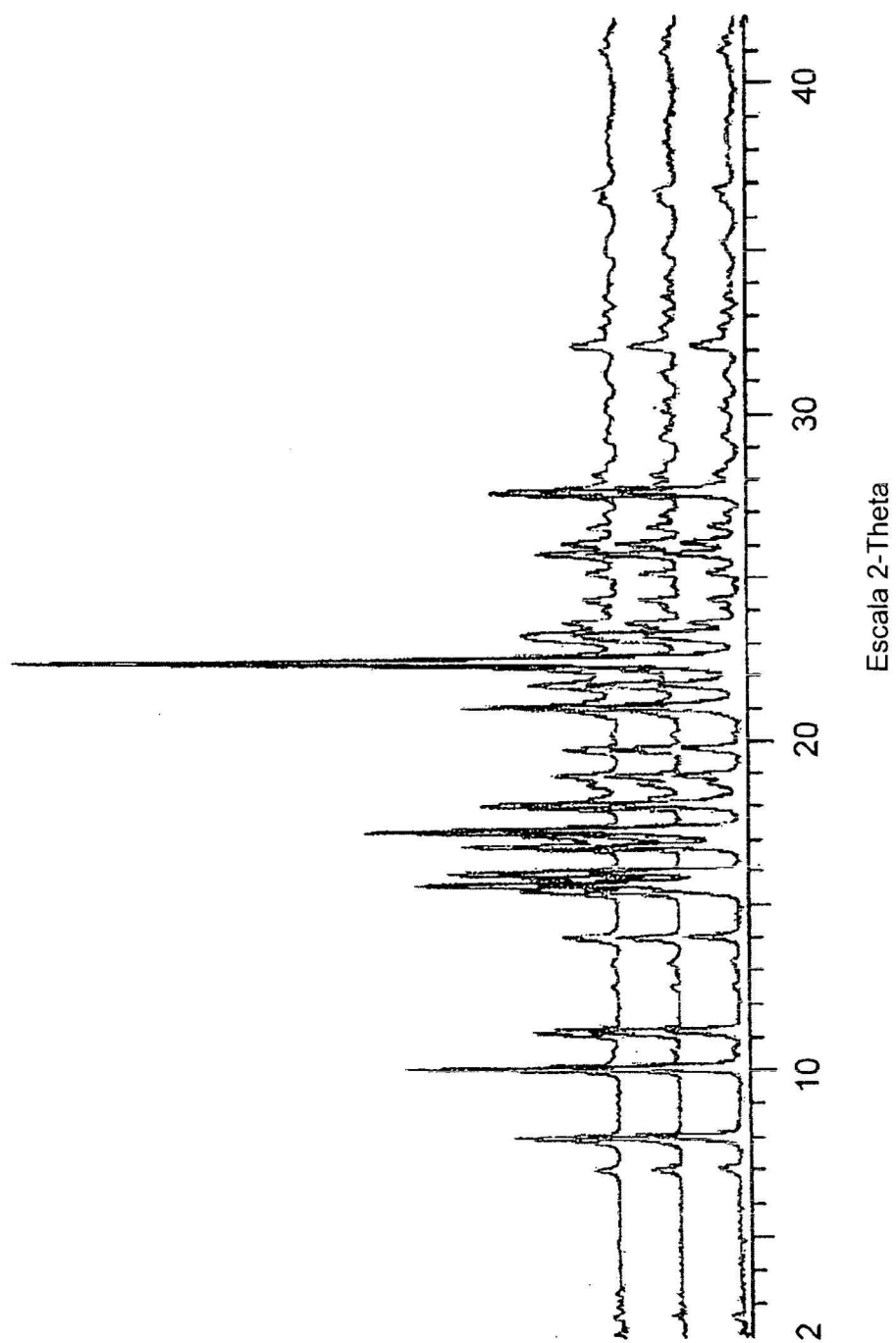
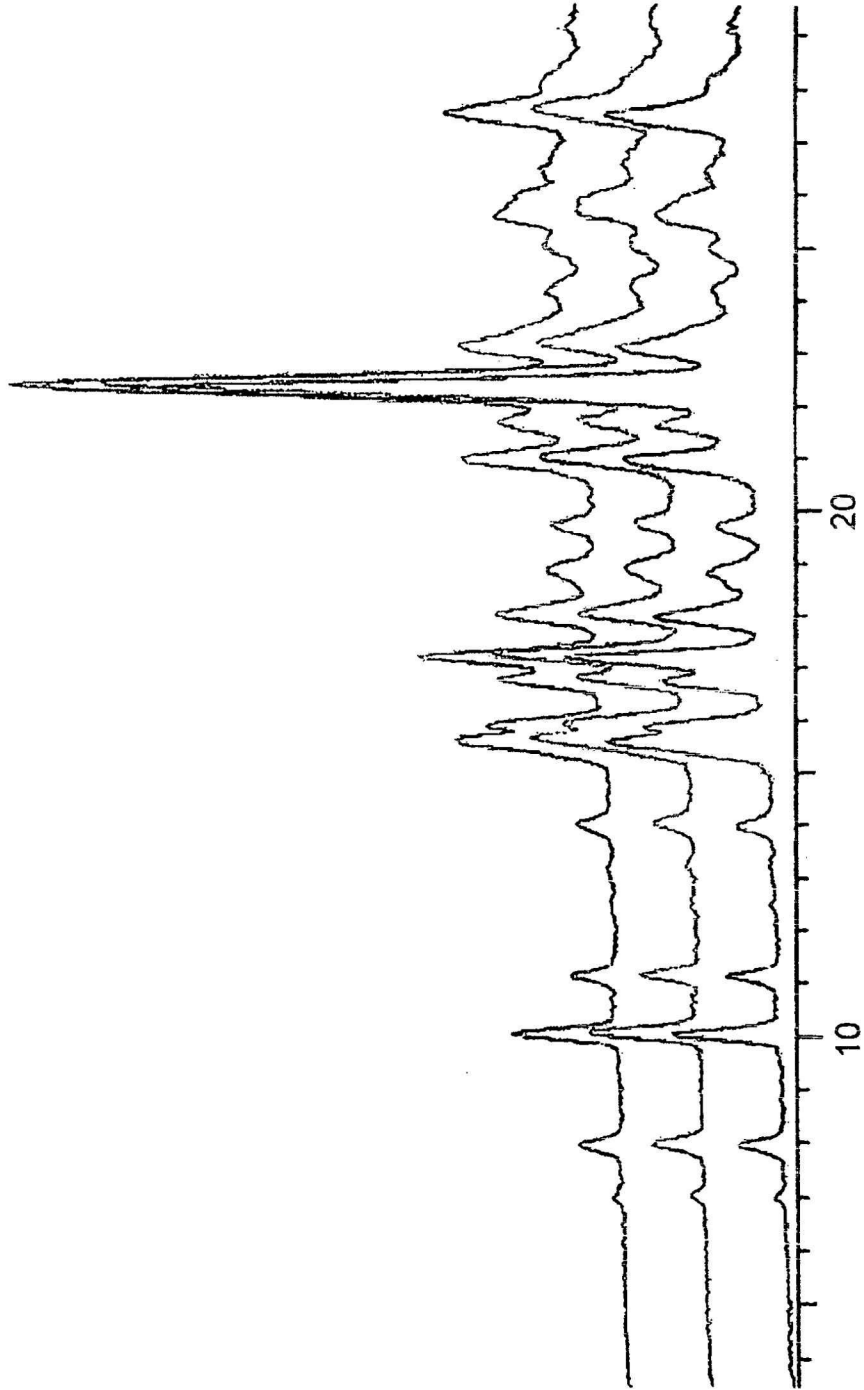


FIG 9



Escala 2-Theta

FIG 10

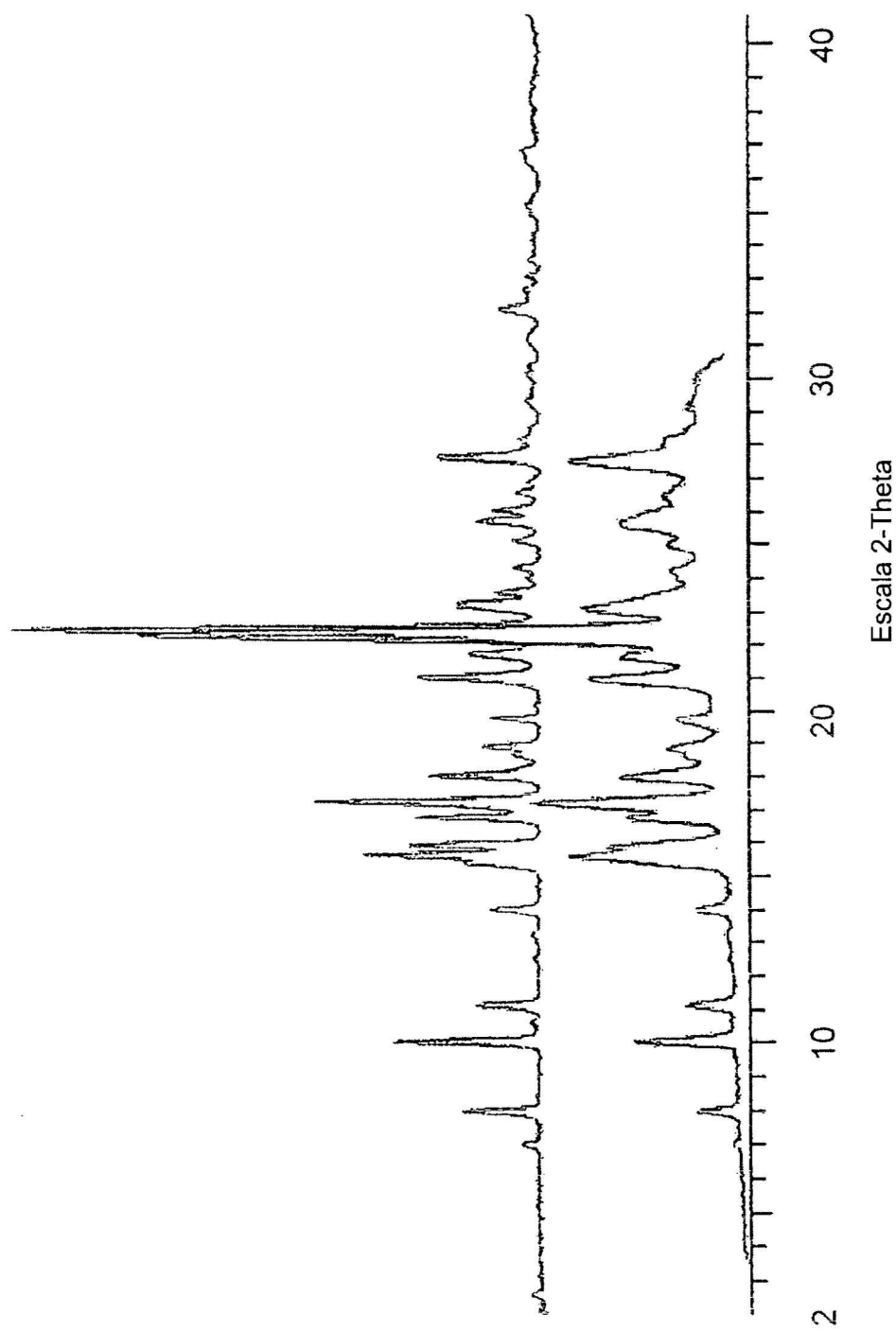


FIG 11

TOP: Após 1 semana a 40° C, 75% RH
Bottom: Original

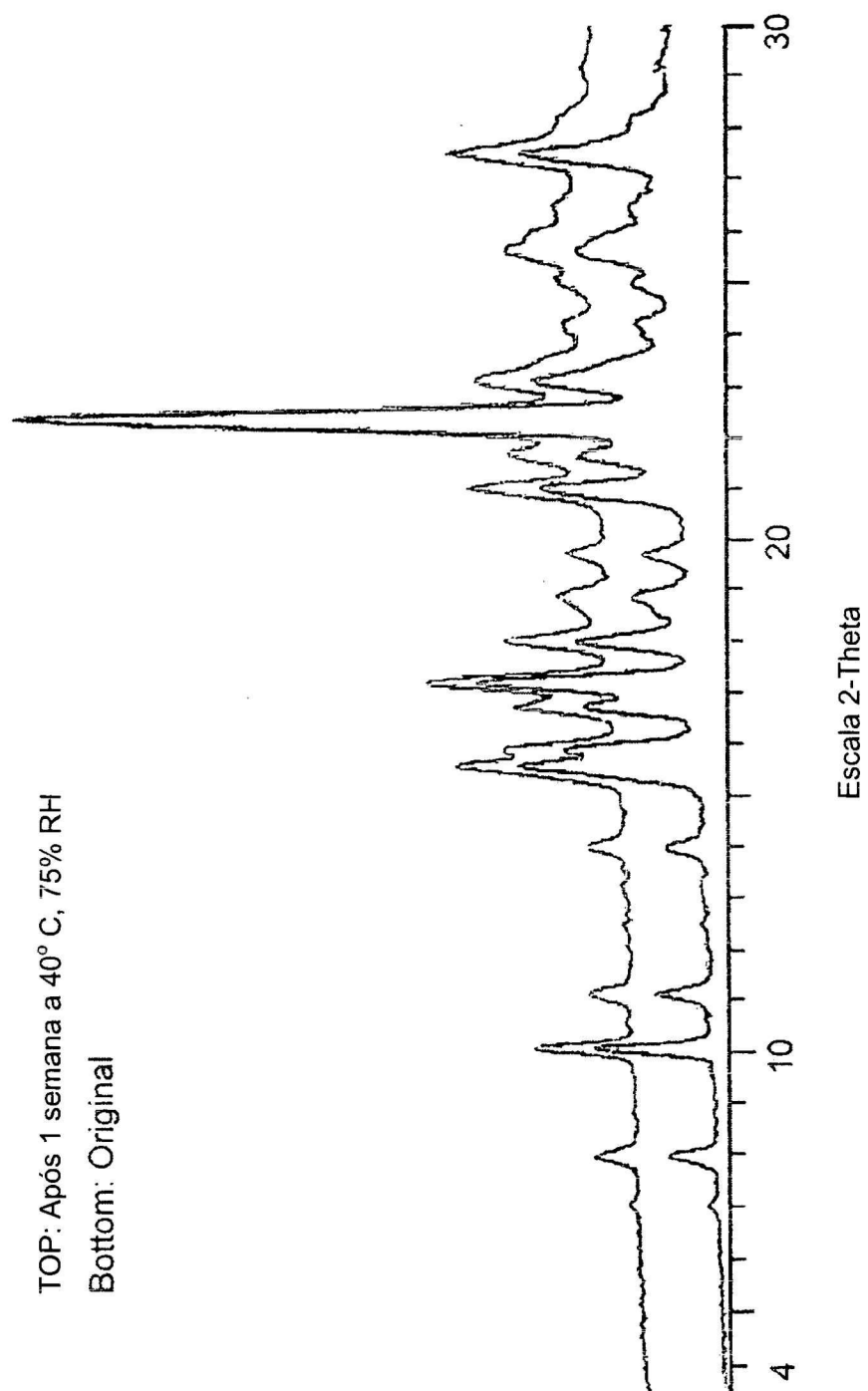


FIG 12

TOP: Após 1 semana a 40° C, 75% RH
Bottom: Original

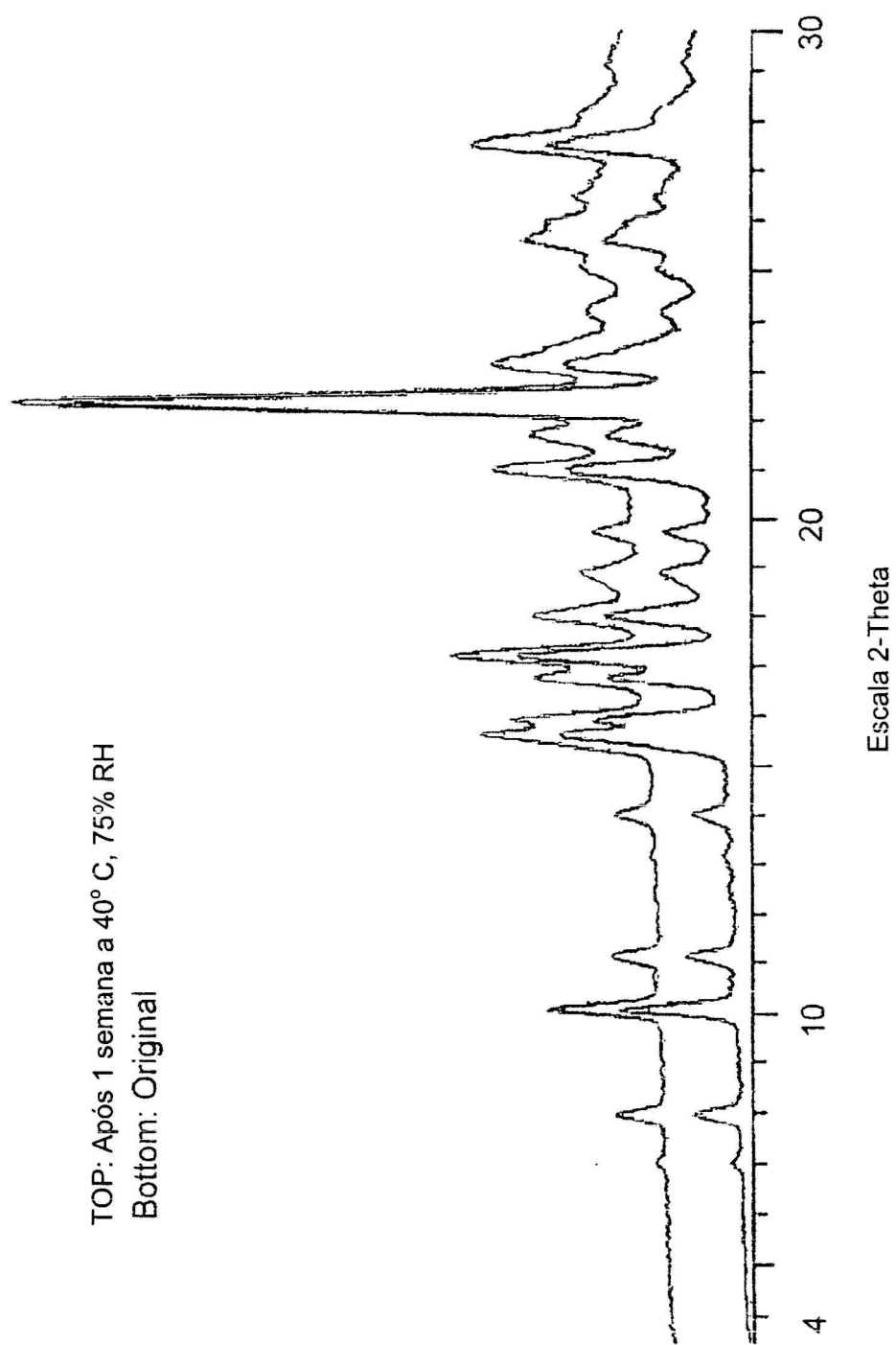


FIG 13

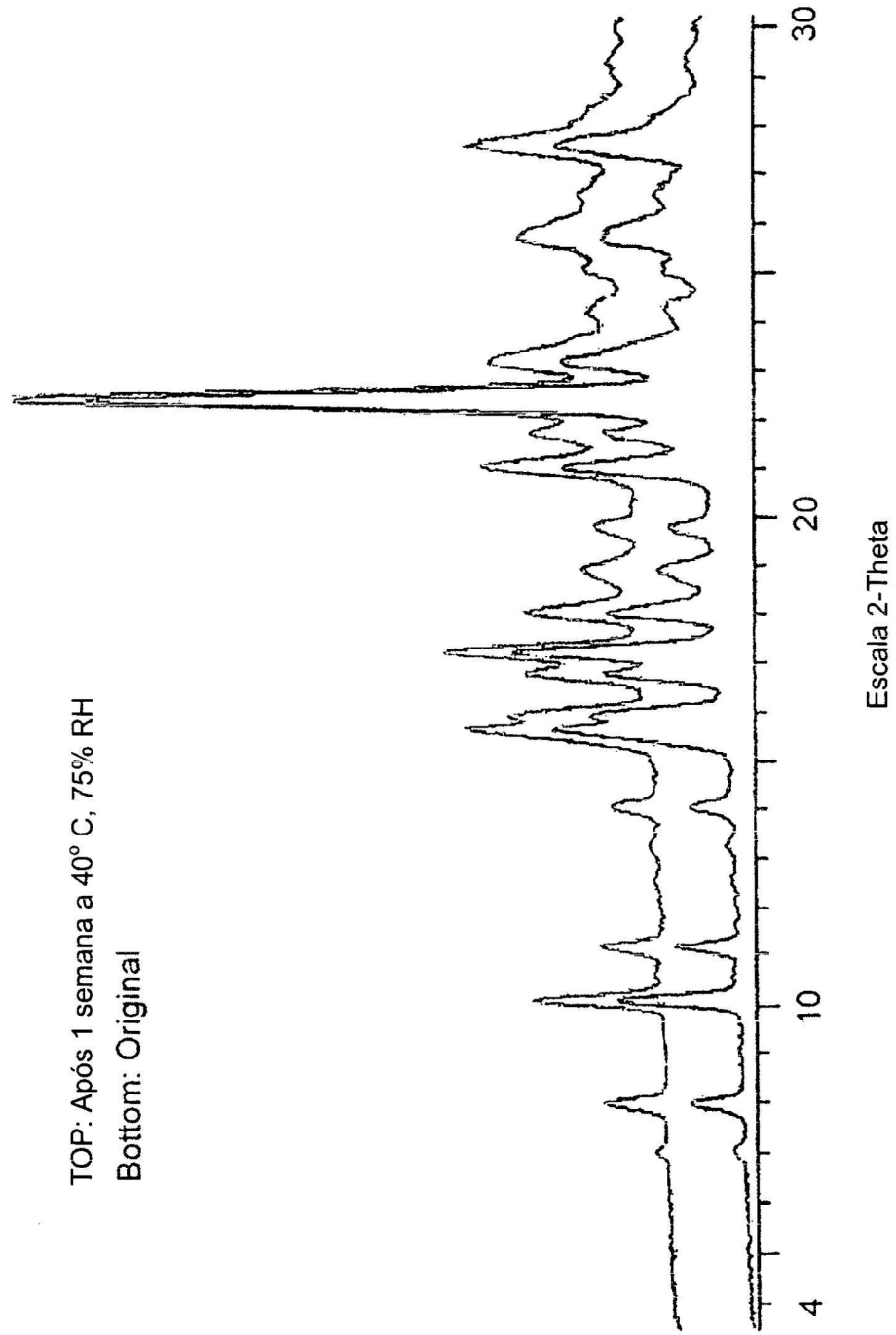


FIG 14

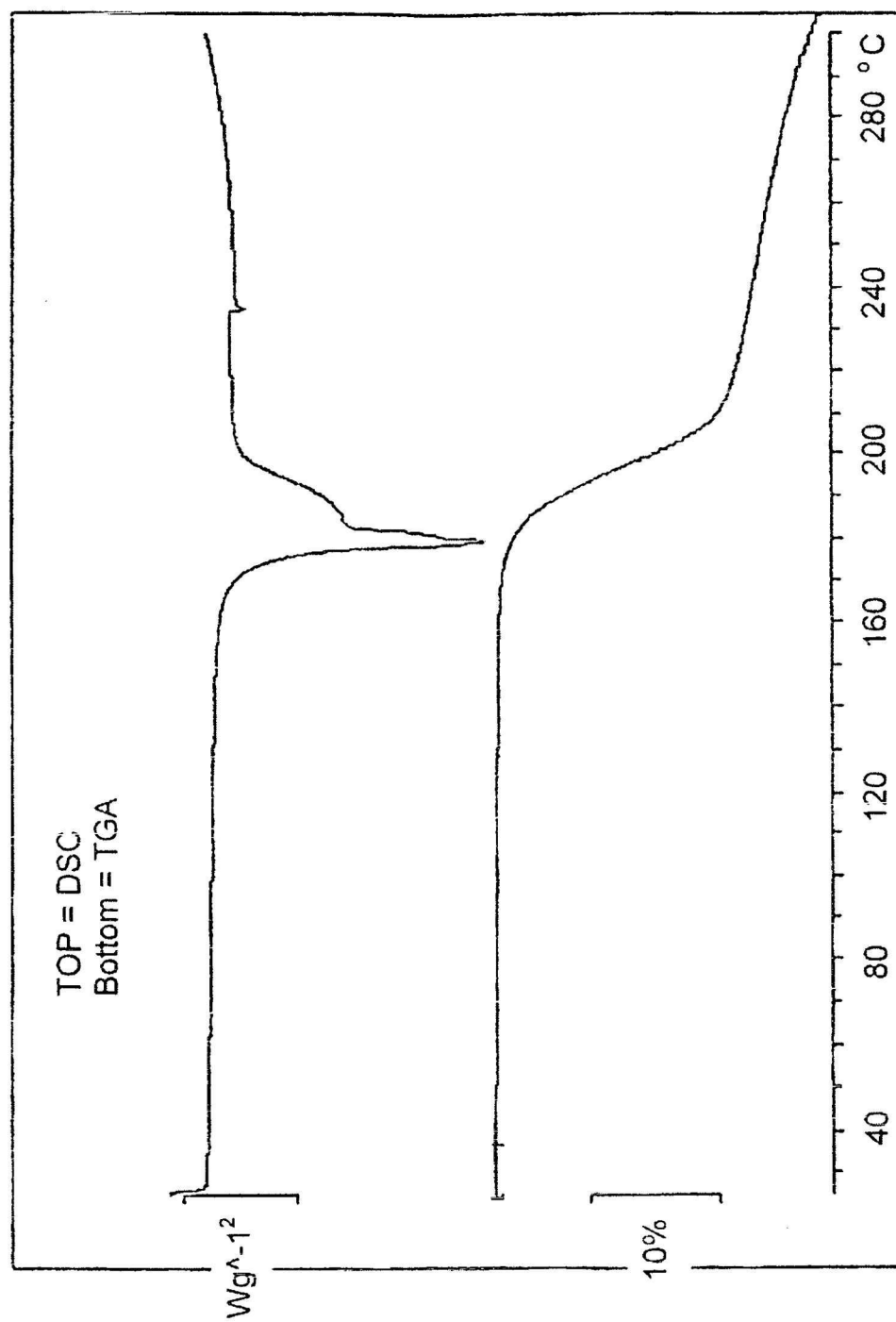


FIG 15

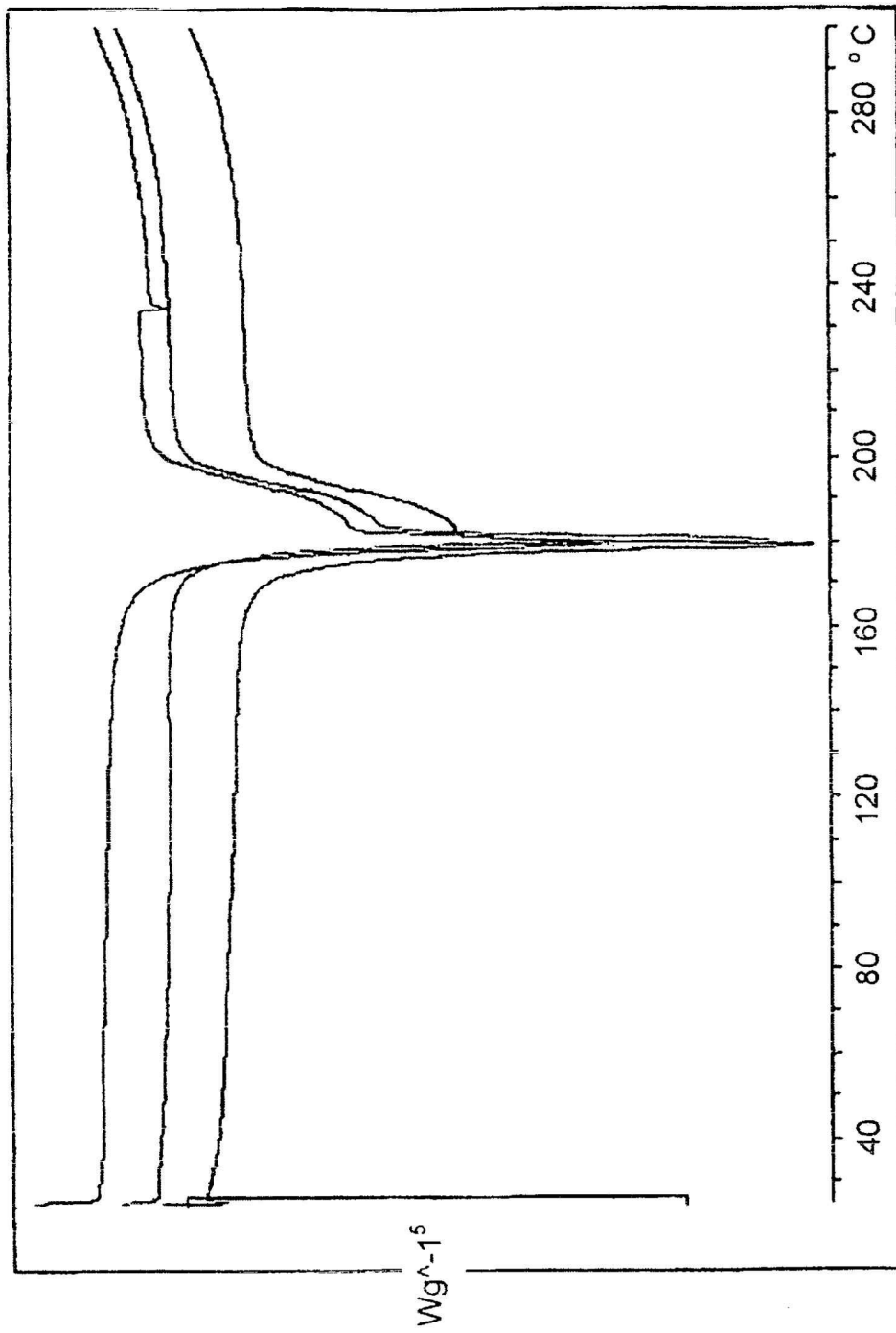


FIG 16

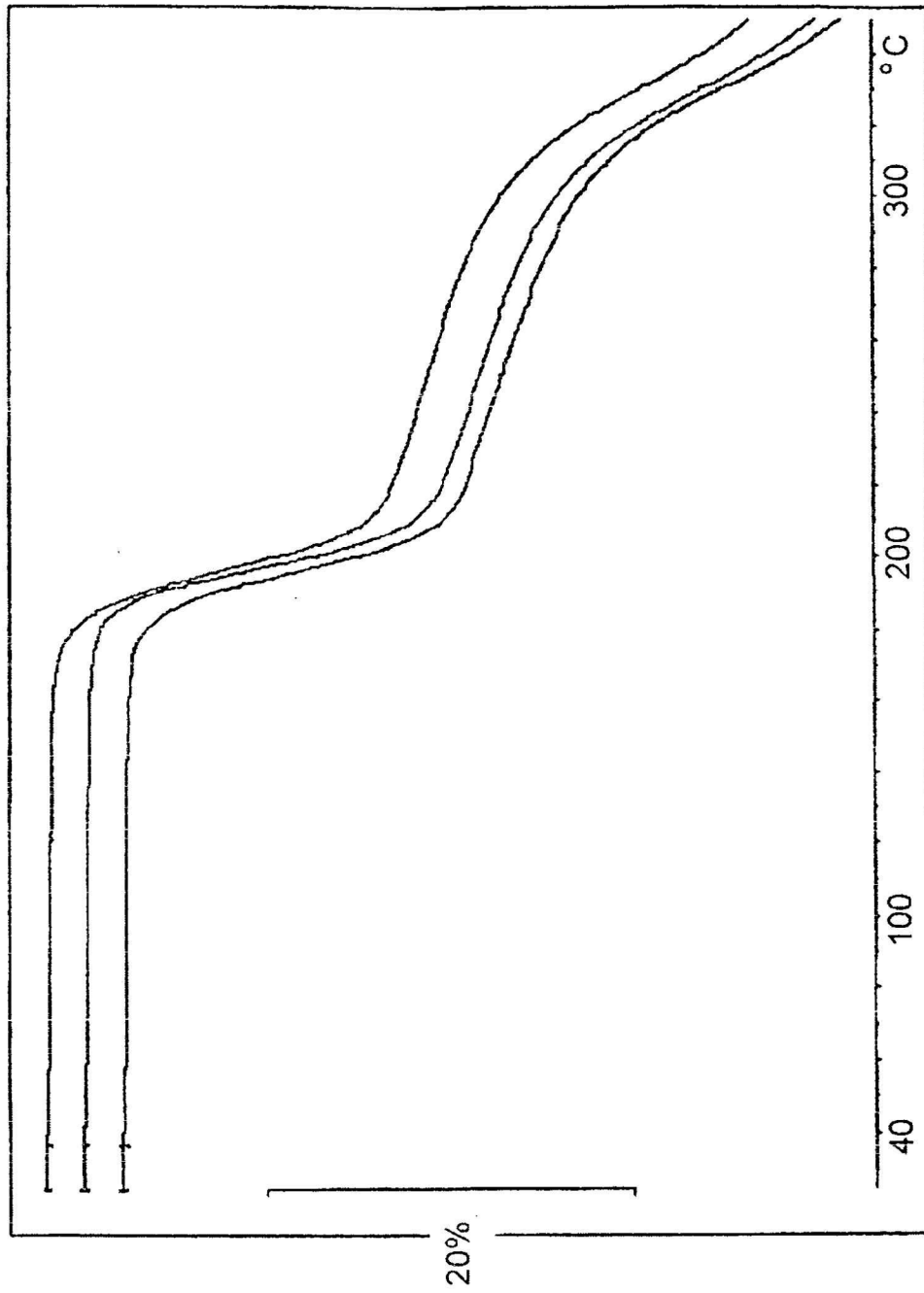


FIG 17

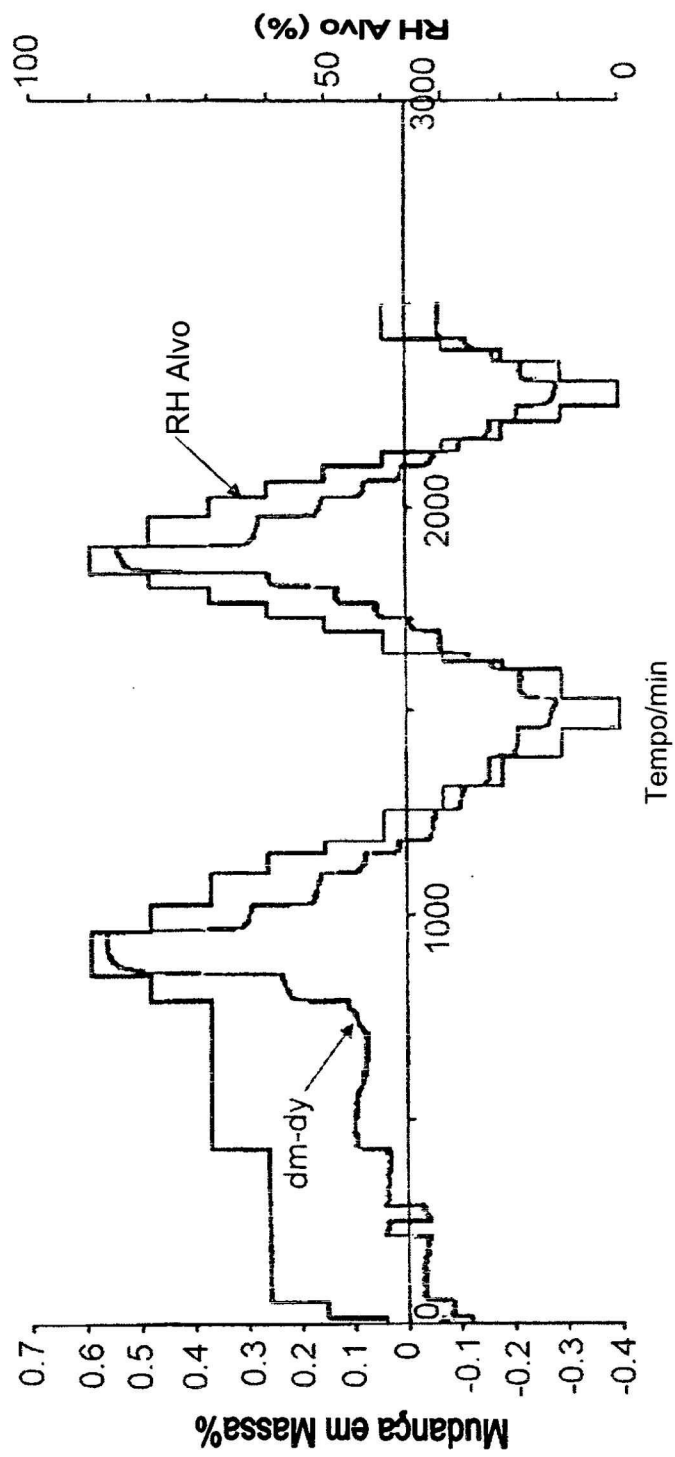


FIG 18

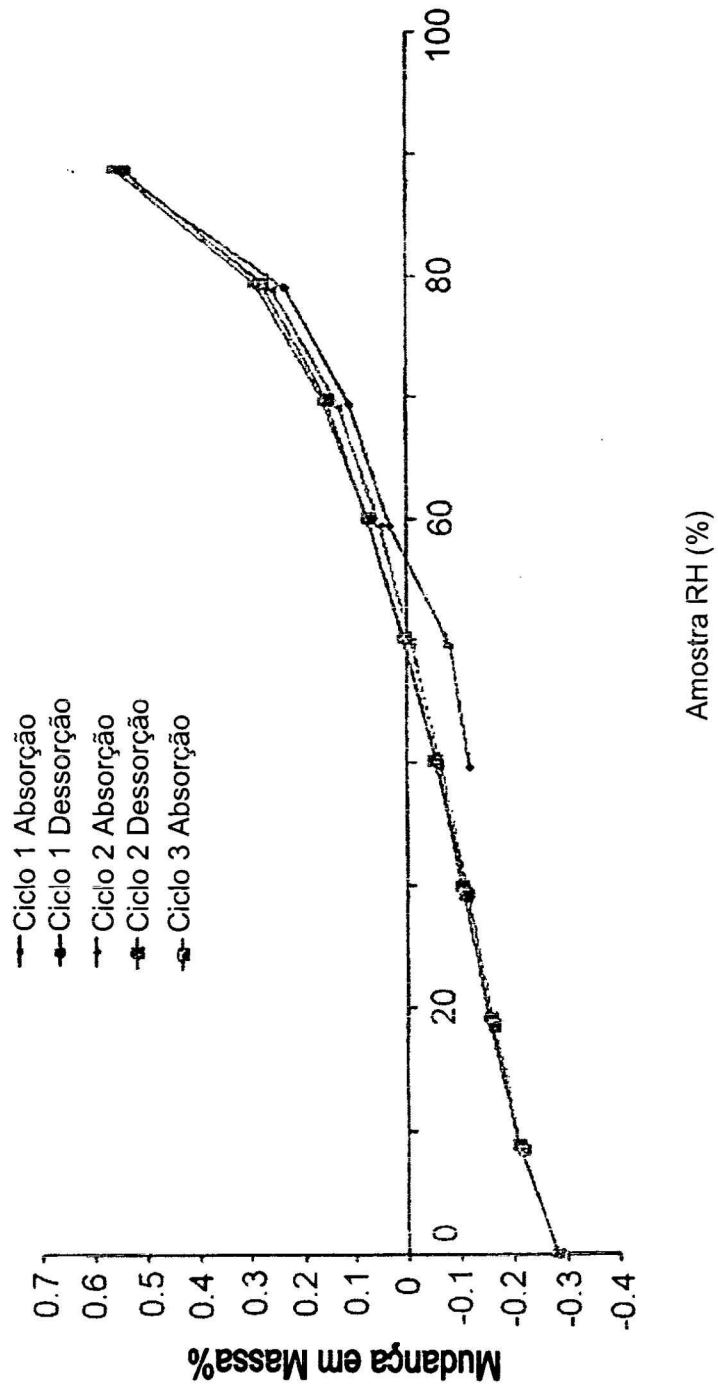
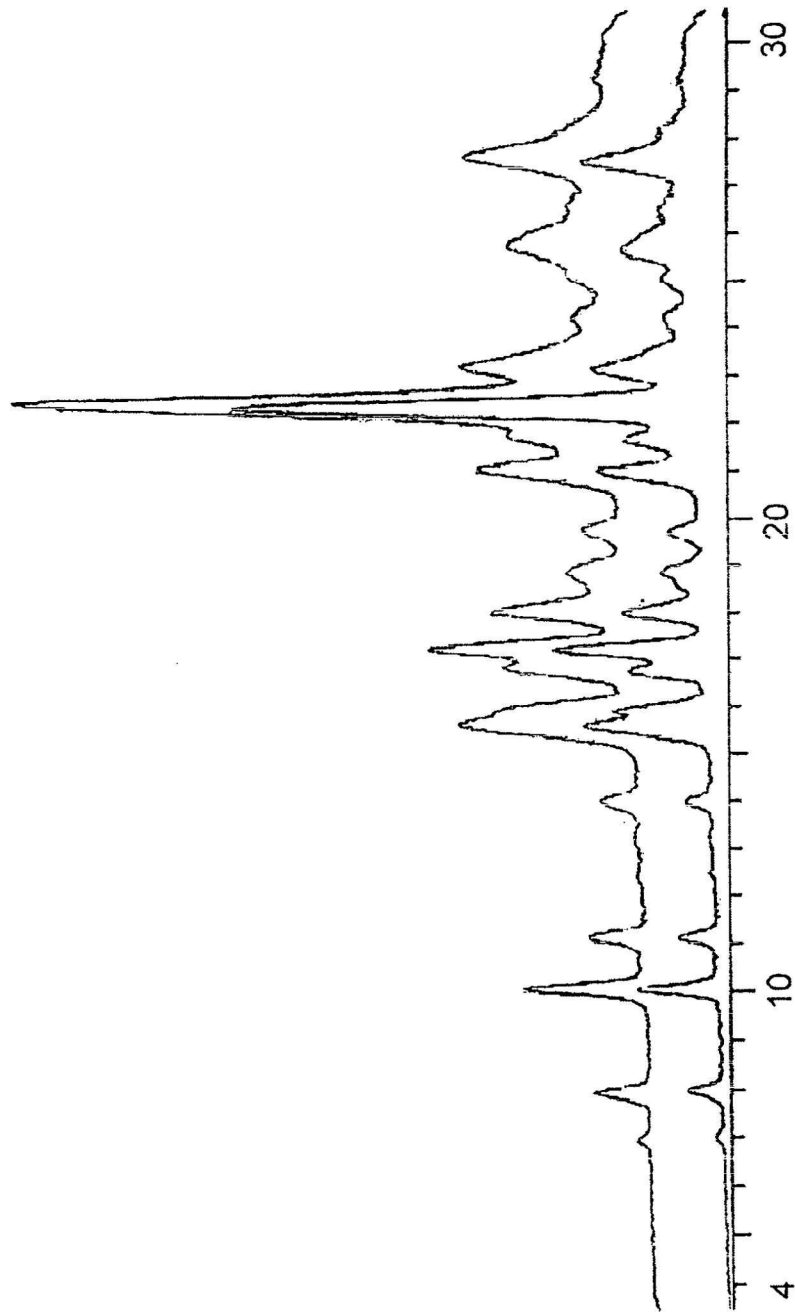
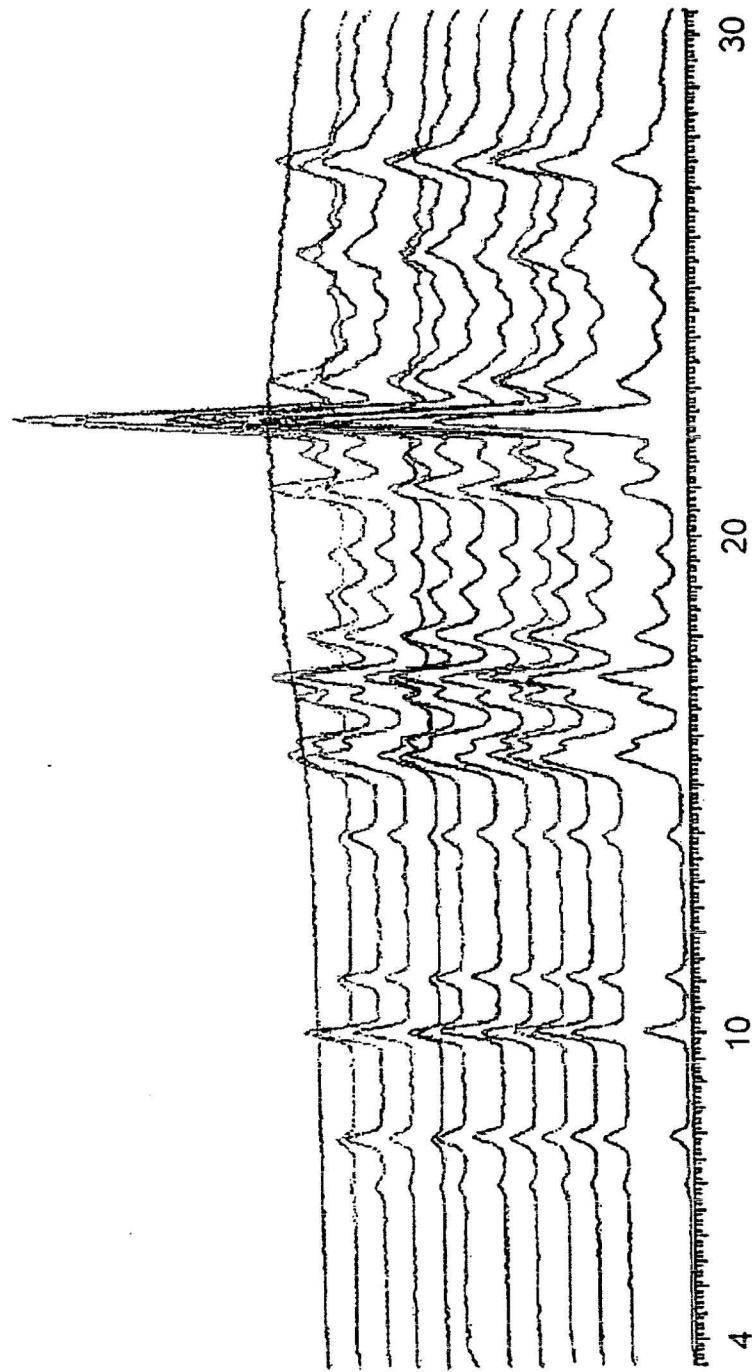


FIG 19



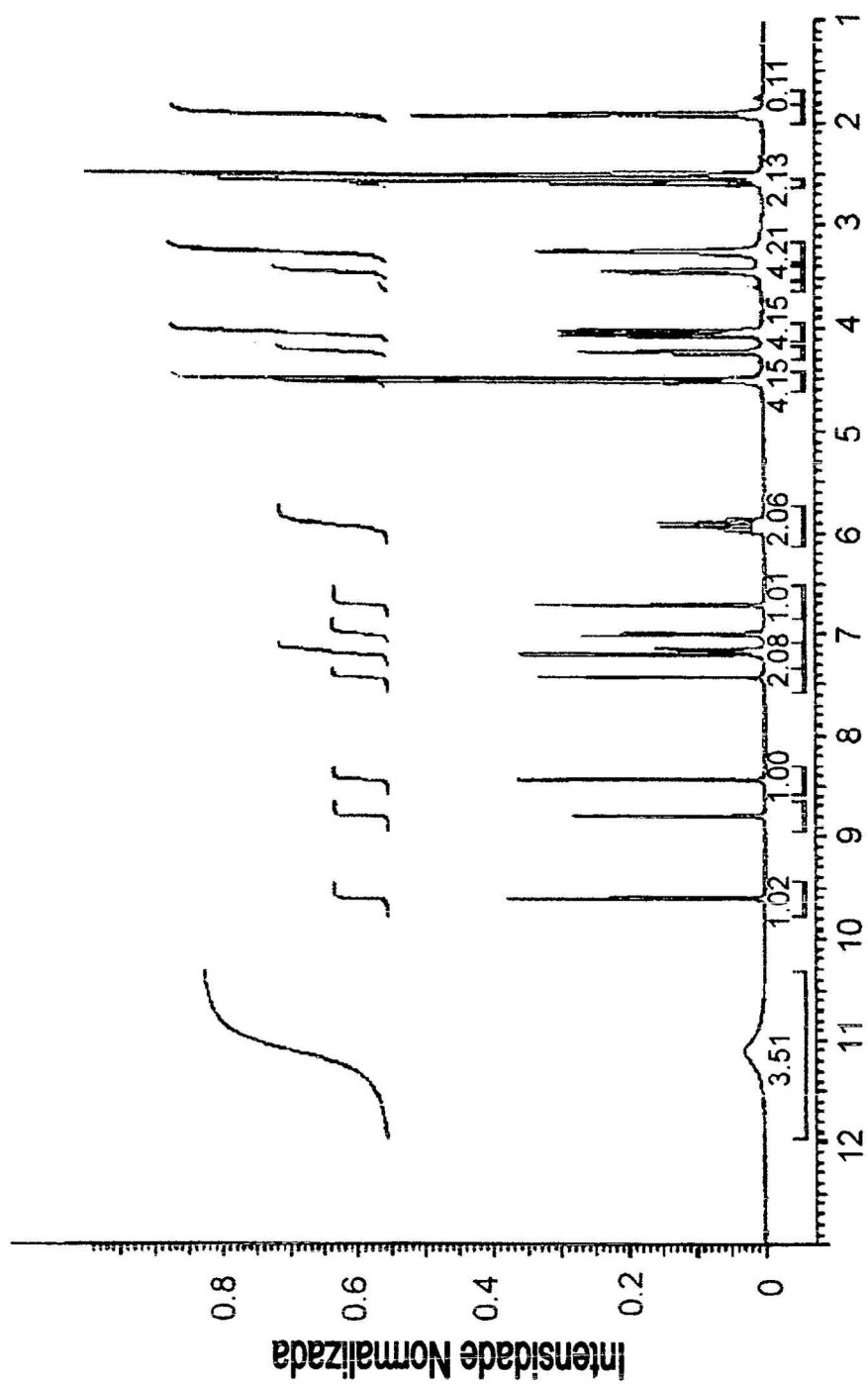
Escala 2-Theta

FIG 20



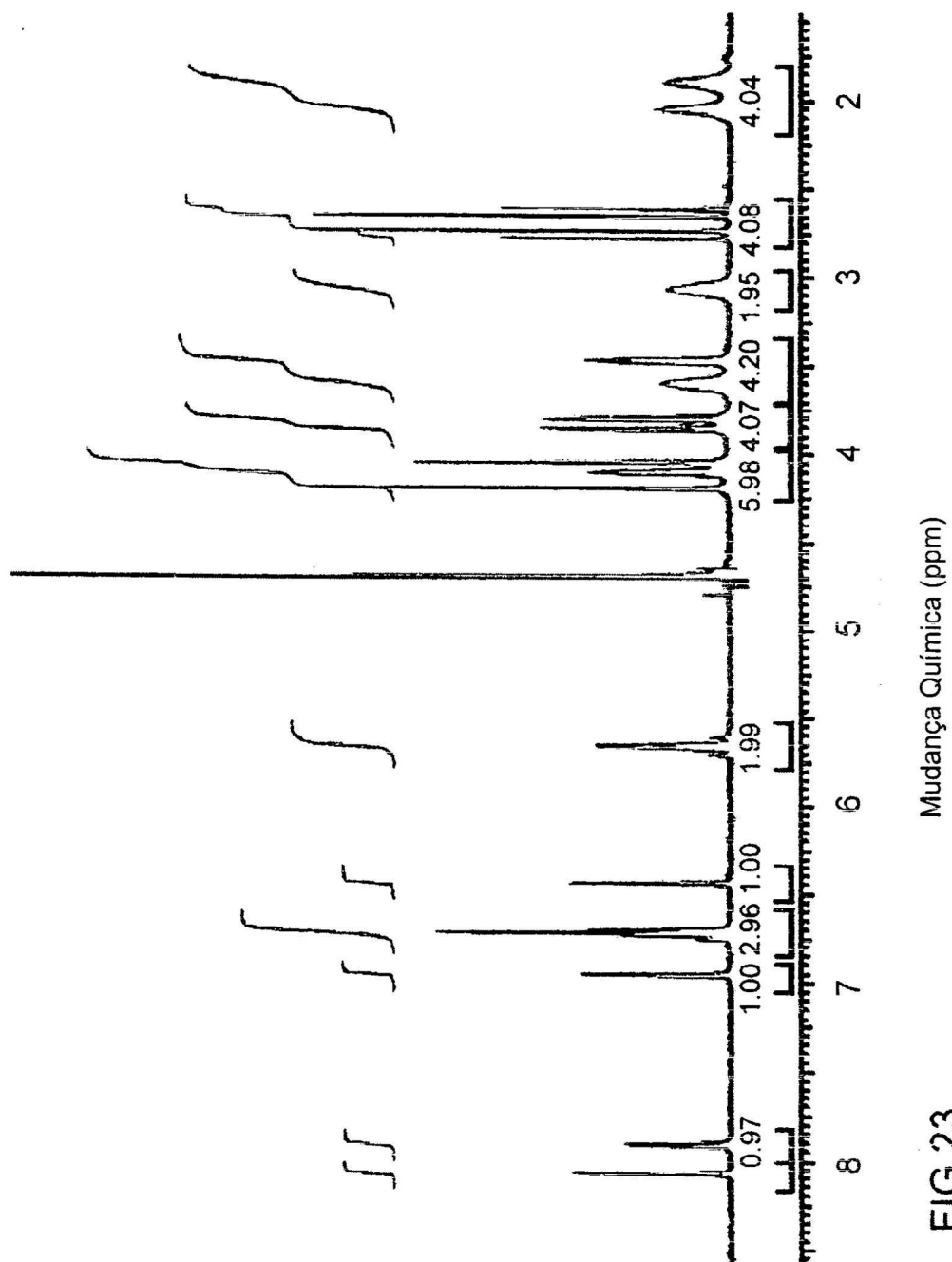
Escala 2-Theta

FIG 21



Mudança Química (ppm)

FIG 22



Mudança Química (ppm)

FIG 23