(11) Número de Publicação: **PT 1999128 E**

(51) Classificação Internacional:
C07D 417/04 (2007.10) ***A61K 31/4439*** (2007.10)
A61P 11/00 (2007.10)

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

(22) Data de pedido: **2007.03.15**

(30) Prioridade(s): **2006.03.17 JP 2006075307**

(43) Data de publicação do pedido: **2008.12.10**

(45) Data e BPI da concessão: **2010.08.04**
014/2011

(73) Titular(es):
OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.
9, KANDA TSUKASAMACHI 2-CHOME
CHIYODA-KU TOKYO 101-8535 **JP**

(72) Inventor(es):
SATOSHI AOKI **JP**
KENJI NAKAYA **JP**
MASAHIRO SOTA **JP**
MASASHI ISHIGAMI **JP**

(74) Mandatário:
PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA
RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1399-019 LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **POLIMORFOS DE TETOMILASTE**

(57) Resumo:
A PRESENTE INVENÇÃO PROPORCIONA UM CRISTAL DE TETOMILASTE QUE É INDUSTRIALMENTE FÁCIL DE PRODUZIR NUM GRANDE VOLUME. (1) UM CRISTAL DE HIDRATO DE TETOMILASTE POSSUINDO UM ESPECTRO DE DIFRACÇÃO DE RAIOS X QUE É ESSENCIALMENTE IGUAL AO ESPECTRO DE DIFRACÇÃO DE RAIOS X MOSTRADO NA FIG. 2; (2) UM CRISTAL DE TETOMILASTE ANIDRO DE TIPO A POSSUINDO UM ESPECTRO DE DIFRACÇÃO DE RAIOS X QUE É ESSENCIALMENTE IGUAL AO ESPECTRO DE DIFRACÇÃO DE RAIOS X MOSTRADO NA FIG. 4; (3) UM CRISTAL DE TETOMILASTE ANIDRO DE TIPO C POSSUINDO UM ESPECTRO DE DIFRACÇÃO DE RAIOS X QUE É ESSENCIALMENTE IGUAL AO ESPECTRO DE DIFRACÇÃO DE RAIOS X MOSTRADO NA FIG. 8; (4) UM CRISTAL DE SOLVATO DE ACETONITRILO DE TETOMILASTE POSSUINDO UM ESPECTRO DE DIFRACÇÃO DE RAIOS X QUE É ESSENCIALMENTE IGUAL AO ESPECTRO DE DIFRACÇÃO DE RAIOS X MOSTRADO NA FIG. 10; E (5) UMA MISTURA CONSISTINDO DO CRISTAL DE TETOMILASTE ANIDRO DE TIPO A ACIMA E UM CRISTAL DE TETOMILASTE ANIDRO DE TIPO B. ESTES CRISTAIS SÃO ESTÁVEIS AO CALOR E HUMIDADE E, TAMBÉM SÃO EXCELENTES EM TERMOS DE PROPRIEDADE DE DESINTEGRAÇÃO E PROPRIEDADE DE DISSOLUÇÃO DE COMPRIMIDOS. POR CONSEGUINTE, ESTES CRISTAIS SÃO, DE UM MODO PREFERIDO, UTILIZADOS NA FORMA DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS.

DESCRIÇÃO

"POLIMORFOS DE TETOMILASTE"

CAMPO TÉCNICO

A presente invenção refere-se a um novo cristal de tetomilaste.

TÉCNICA ANTECEDENTE

O 2-(3,4-dietoxifenil)-4-(2-carboxi-6-piridil)tiazole (ou ácido 6-[2-(3,4-dietoxifenil)tiazol-4-il]piridina-2-carboxílico) é um composto conhecido. Este composto chama-se tetomilaste. Este tetomilaste tem acção inibidora do oxigénio activo, acção inibidora da produção de citocinas, acção inibidora da adesão, etc., e é útil para o tratamento de colite ulcerosa, doença de Crohn, asma e semelhantes (documento JP-A-5-51318 (parágrafo [0015], Exemplo 371) e documento JP-A-10-152437 (parágrafos [0024] e [0029]). Adicionalmente, o tetomilaste também é útil como um agente terapêutico para a doença pulmonar obstrutiva crónica (documento JP-A-2003-104890). Além disso, um tal cristal de tetomilaste é estável ao calor e humidade, e é excelente em termos de propriedade de desintegração e propriedade de dissolução de comprimidos.

De acordo com o Exemplo 371 do documento JP-A-5-51318, um cristal de tetomilaste anidro (doravante referido como um "cristal de tetomilaste anidro de tipo B") é produzido deixando

reagir 3,4-dietoxitiobenzamida com ácido 2-(2-cloroacetil)-6-piridina-carboxílico e recristalizando, em seguida, o produto em bruto de tetomilaste obtido, por exemplo, de etanol.

Além disso, de acordo com o Journal of Medicinal Chemistry, 1995, 38, p. 353-358, um tal cristal de tetomilaste anidro de tipo B é produzido deixando reagir 3,4-dietoxitiobenzamida com ácido 2-(2-bromoacetil)-6-piridina-carboxílico, hidrolisando então o éster metílico do ácido metil 6-[2-(3,4-dietoxifenil)tiazol-4-il]piridina-2-carboxílico obtido e recristalizando, em seguida, o produto em bruto de tetomilaste obtido de acetato de etilo.

No entanto, uma vez que um cristal de tetomilaste anidro de tipo B tem a propriedade de provocar colmatação, se um tal cristal de tetomilaste anidro de tipo B for produzido pelo método de recristalização convencional, a eficiência da operação deteriora-se significativamente durante a filtração. Deste modo, é difícil de produzir industrialmente num grande volume cristais de tetomilaste anidro de tipo B. Por conseguinte, é fortemente desejado que seja desenvolvido um novo cristal de tetomilaste, que seja vantajoso em termos de produção industrial em larga escala.

DIVULGAÇÃO DA INVENÇÃO

É um objecto principal da presente invenção proporcionar um novo cristal de tetomilaste que seja produzido industrialmente num grande volume.

A actual requrente realizou estudos intensivos orientados para se alcançar o objecto supramencionado. Como uma consequência, a requerente constatou que se pode obter um novo cristal de tetomilaste, o qual pode ser produzido industrialmente num grande volume, agitando cristais de tetomilaste anidro de tipo B num solvente aquoso e em que o cristal de tetomilaste anterior é ainda recristalizado utilizando um solvente adequado ou é, ainda, aquecido enquanto se suspende num solvente específico, de modo a obter um cristal de tetomilaste possuindo várias propriedades físicas. A presente invenção foi realizada com base nestas observações.

A saber, a presente invenção refere-se a um cristal de tetomilaste anidro de tipo A possuindo um espectro de difracção de raios X possuindo picos característicos a 2 θ = 10,5°, 13,1°, 18,4°, 21,9° e 25,8° (o qual é essencialmente igual ao espectro de difracção de raios X mostrado na Fig. 4).

Num outro aspecto, a invenção refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo o referido cristal de tetomilaste anidro de tipo A.

Num outro aspecto, a invenção refere-se a um processo para a preparação do referido cristal de tetomilaste anidro de tipo A, o qual é caracterizado por compreender a recristalização de uma solução preparada dissolvendo um cristal de tetomilaste anidro de tipo B em etanol ou acetona.

Ainda num outro aspecto, a invenção refere-se a um processo para a preparação de um cristal de tetomilaste anidro de tipo A como definido na reivindicação 1, o qual é caracterizado por compreender a dissolução de um cristal de tetomilaste anidro de

tipo B numa mistura de acetona e água, em que o teor de acetona é 40% ou superior em volume, seguida de retenção da solução obtida a 40 a 50 °C durante 60 minutos ou superior e, em seguida, arrefecimento da solução para se obter o cristal de tetomilaste anidro de tipo A.

Ainda num outro aspecto, a invenção refere-se a um processo para a preparação de um cristal de tetomilaste anidro de tipo A como definido na reivindicação 1, o qual é caracterizado por compreender a agitação de uma suspensão preparada suspendendo, pelo menos um tipo de cristal de tetomilaste seleccionado do grupo consistindo de cristal de tetomilaste de tipo C, cristal de tetomilaste anidro de tipo B, cristal de tetomilaste de tipo C e um cristal de solvato de acetonitrilo de tetomilaste num solvente misto consistindo de água e, pelo menos, um solvente orgânico seleccionado do grupo consistindo de metanol, etanol, acetona e tetra-hidrofurano, em que a temperatura da suspensão está entre 0 e 65 °C e o tempo de agitação está entre 10 minutos e 48 horas. As formas de realização preferidas tornam-se evidentes da descrição seguinte e constituem as reivindicações dependentes apensas.

Na presente invenção, o termo “novos cristais de tetomilaste” é utilizado para significar um cristal de hidrato de tetomilaste, um cristal de tetomilaste anidro de tipo A, um cristal de tetomilaste anidro de tipo C, um cristal de solvato de acetonitrilo de tetomilaste e uma mistura de um cristal de tetomilaste anidro de tipo A e um cristal de tetomilaste anidro de tipo B.

O significado dos termos “cristal de hidrato de tetomilaste,” “cristal de tetomilaste anidro de tipo C” e

“cristal de solvato de acetonitrilo de tetomilaste” tornar-se-á evidente a partir da descrição que se segue.

Além disso, na presente invenção, o termo “cristal de tetomilaste” é utilizado somente para expressar um nome genérico para esses novos cristais de tetomilaste e um cristal de tetomilaste anidro de tipo B que é conhecido como um cristal de tetomilaste.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

Fig. 1 é um gráfico que mostra a análise termogravimétrica/térmica diferencial do cristal de hidrato de tetomilaste obtido no Exemplo 5 (1);

Fig. 2 é um gráfico que mostra a difracção de raios X do cristal de hidrato de tetomilaste obtido no Exemplo 5 (1);

Fig. 3 é um gráfico que mostra a análise termogravimétrica/térmica diferencial do cristal de tetomilaste anidro de tipo A obtido no Exemplo 1 (1);

Fig. 4 é um gráfico que mostra a difracção de raios X do cristal de tetomilaste anidro de tipo A obtido no Exemplo 1 (1);

Fig. 5 é um gráfico que mostra a análise termogravimétrica/térmica diferencial do cristal de tetomilaste anidro de tipo B obtido no Exemplo de Referência 1 (2);

Fig. 6 é um gráfico que mostra a difracção de raios X do cristal de tetomilaste anidro de tipo B obtido no Exemplo de referência 1 (2);

Fig. 7 é um gráfico que mostra a análise termogravimétrica/térmica diferencial do cristal de tetomilaste anidro de tipo C obtido no Exemplo 2;

Fig. 8 é um gráfico que mostra a difracção de raios X do cristal de tetomilaste anidro de tipo C obtido no Exemplo 2;

Fig. 9 é um gráfico que mostra a análise termogravimétrica/térmica diferencial do cristal de solvato de acetonitrilo de tetomilaste obtido no Exemplo 3;

Fig. 10 é um gráfico que mostra a difracção de raios X do cristal de solvato de acetonitrilo de tetomilaste obtido no Exemplo 3;

Fig. 11 é um gráfico que mostra a análise termogravimétrica/térmica diferencial da mistura consistindo de um cristal de tetomilaste anidro de tipo A e um cristal de tetomilaste anidro de tipo B obtido no Exemplo 4(1);

Fig. 12 é um gráfico que mostra a difracção de raios X da mistura consistindo de um cristal de tetomilaste anidro de tipo A e um cristal de tetomilaste anidro de tipo B obtido no Exemplo 4(1);

Fig. 13 é um gráfico que mostra a análise termogravimétrica/térmica diferencial da mistura consistindo de

um cristal de tetomilaste anidro de tipo A e um cristal de tetomilaste anidro de tipo B obtido no Exemplo 4(2); e

Fig. 14 é um gráfico que mostra a difracção de raios X da mistura consistindo de um cristal de tetomilaste anidro de tipo A e um cristal de tetomilaste anidro de tipo B obtido no Exemplo 4 (2).

MELHOR MODO DE REALIZAR A INVENÇÃO

Cristal de hidrato de tetomilaste

O cristal de hidrato de tetomilaste inclui 0,5 a 3 cristais de hidrato. De entre os cristais de hidrato de tetomilaste, um cristal de mono-hidrato tem as propriedades físico-químicas descritas em (1) a (3) abaixo:

(1) O cristal de mono-hidrato tem uma curva endotérmica que é essencialmente igual à curva endotérmica da análise termogravimétrica/térmica diferencial (velocidade de subida da temperatura/min) mostrada na Fig. 1. Especificamente, um tal cristal de mono-hidrato é caracterizado por ter um pico endotérmico a cerca de 189 °C e um pico largo a cerca de 102 °C.

(2) O cristal de mono-hidrato tem um espectro de difracção de raios X que é essencialmente igual ao espectro de difracção de raios X mostrado na Fig. 2. Especificamente, este tem picos característicos a 2θ = 10,6°, 12,9°, 21,1°, 22,3° e 25,0°.

(3) O cristal de mono-hidrato tem bandas de absorção no infravermelho significativas a 3516, 3433, 1742, 1709, 1587, 1472, 1267, 1143, 1040, 758 e 716 cm^{-1} no espectro de IV (KBr).

Método de produção de cristal de hidrato de tetomilaste

O cristal de hidrato de tetomilaste pode ser obtido agitando, num solvente aquoso, o cristal de tetomilaste anidro de tipo B conhecido ou um cristal de tetomilaste anidro de tipo B obtido pelo método como descrito abaixo.

Um tal solvente aquoso é um solvente misto obtido misturando um solvente orgânico, tais como metanol, etanol, isopropanol, acetona ou etilmetilcetona, com água. Exemplos de um tal solvente misto podem incluir metanol-água (um teor de metanol de 10% a 80% em volume), etanol-água (um teor de etanol de 10% até 70% em volume), isopropanol-água (um teor de isopropanol de 10% a 60% em volume), acetona-água (um teor de acetona de 10% a 80% em volume) e etilmetilcetona-água (um teor de etilmetilcetona de 10% até 80% em volume). Destes, a acetona-água (um teor de acetona de 10% a 60% em volume) e a etilmetilcetona-água (um teor de etilmetilcetona de 10% a 60% em volume) são particularmente preferidas. A acetona-água (um teor de acetona de 35% a 55% em volume) é a mais preferida.

A quantidade de um solvente aquoso utilizado não está limitada. Utiliza-se numa quantidade de, pelo menos, 10 mL e, de um modo preferido, entre 10 e 50 mL, em relação a 1 g de um cristal de tetomilaste anidro de tipo B.

A temperatura de agitação não está particularmente limitada. É, de um modo preferido, entre aproximadamente 10 °C e 35 °C e, de um modo mais preferido, entre aproximadamente 20 °C e 30 °C. O tempo de agitação é, de um modo preferido, entre aproximadamente 5 minutos e 3 horas e, de um modo mais preferido, entre aproximadamente 30 e 90 minutos.

Além disso, quando se produz um cristal de hidrato de tetomilaste a partir de um cristal de tetomilaste anidro de tipo B, é preferível deixar que o cristal de hidrato de tetomilaste produzido pelo método supramencionado exista separadamente como um núcleo de cristalização numa suspensão.

O momento de adição de um núcleo de cristalização não está particularmente limitado. É preferível adicionar um tal núcleo de cristalização antes ou durante a agitação.

O cristal de hidrato de tetomilaste obtido pode ser separado por operações de isolamento, tais como filtração, concentração ou extracção. Além do mais, após separação, os cristais separados podem ser submetidos a um tratamento de secagem por um método conhecido. Além disso, os cristais podem ser purificados por uma operação de purificação conhecida.

O cristal de hidrato de tetomilaste assim obtido tem uma pureza de 95% ou superior e pode ser triturado utilizando um triturador vulgar (por exemplo, um atomizador). Deste modo, pode obter-se um produto tetomilaste triturado possuindo um tamanho de partícula médio entre 10 e 50 µm e um tamanho de partícula acumulativo a 90% de 80 µm ou superior pequeno, o qual é adequado para formulação.

Cristal de tetomilaste anidro de tipo B

Um cristal de tetomilaste anidro de tipo B tem as propriedades físico-químicas descritas em (4) até (6) abaixo:

(4) O cristal de tetomilaste anidro de tipo B tem uma curva endotérmica que é essencialmente igual à curva endotérmica da análise termogravimétrica/térmica diferencial (velocidade de subida da temperatura/min) mostrada na Fig. 5. Especificamente, um tal cristal de tetomilaste anidro de tipo B é caracterizado por ter picos endotérmicos a cerca de 177 °C e a cerca de 188 °C.

(5) O cristal de tetomilaste anidro de tipo B tem um espectro de difracção de raios X que é essencialmente igual ao espectro de difracção de raios X mostrado na Fig. 6. Especificamente, este tem picos característicos a 2θ = 4,1°, 8,1°, 11,9°, 16,1° e 24,2°.

(6) O cristal de tetomilaste anidro de tipo B tem bandas de absorção no infravermelho significativas a 3298, 3090, 1744, 1593, 1474, 1348, 1269, 1132, 1045, 762 e 706 cm^{-1} no espectro de IV (KBr).

O cristal de tetomilaste anidro de tipo B pode ser produzido pelo método descrito no documento JP-A-5-51318 ou Journal of Medicinal Chemistry, 1995, 38, p. 353-358.

Além disso, o cristal de tetomilaste anidro de tipo B pode ser obtido dissolvendo completamente um novo cristal de tetomilaste num solvente enquanto se agita sob aquecimento a

refluxo e deixando, em seguida, a solução obtida em repouso até arrefecer. Aqui, um tal novo cristal de tetomilaste pode ser utilizado isoladamente ou como uma mistura consistindo de dois ou superior tipos.

Os exemplos de um solvente podem incluir isopropanol, acetato de etilo e um solvente misto destes.

A quantidade de um solvente utilizado não está particularmente limitada, desde que seja capaz de dissolver completamente um novo cristal de tetomilaste enquanto se agita sob aquecimento a refluxo. No caso de isopropanol, a quantidade utilizada é, de um modo preferido, entre 70 e 600 mL em relação a 1 g de um novo cristal de tetomilaste. No caso de acetato de etilo, aquela é, de um modo preferido, entre 30 e 300 mL em relação a 1 g de um novo cristal de tetomilaste. Quando é utilizado um solvente misto consistindo de isopropanol e acetato de etilo, o isopropanol é misturado com acetato de etilo em qualquer proporção e a quantidade utilizada de um tal solvente misto pode ser ajustada de modo a dissolver completamente um novo cristal de tetomilaste enquanto se agita sob aquecimento a refluxo.

A solução obtida é arrefecida até aproximadamente 30 °C ao longo de cerca de 5 minutos até 1 hora ou é arrefecida naturalmente, de modo a obter um cristal de tetomilaste anidro de tipo B. Além disso, depois da suspensão ter sido deixada em repouso até arrefecer, esta pode ser arrefecida a uma temperatura de 10 °C ou inferior e, de um modo preferido, a uma temperatura entre aproximadamente 0 °C e 10 °C. Através desta operação, obtém-se um cristal de tetomilaste anidro de tipo B com um rendimento mais elevado.

Além disso, um tal cristal de tetomilaste anidro de tipo B também é obtido deixando um composto básico actuar num novo cristal de tetomilaste de modo a formar sais, dissolvendo os sais num solvente aquoso adequado e adicionando, em seguida, um ácido adequado à solução obtida.

Exemplos de um composto básico podem incluir carbonato, hidróxido de metal alcalino e hidróxido de metal alcalino-terroso. Destes, o hidróxido de metal alcalino é particularmente preferido. Exemplos de carbonato podem incluir carbonato de sódio, carbonato de potássio, bicarbonato de sódio e bicarbonato de potássio. Exemplos de hidróxido de metal alcalino podem incluir hidróxido de sódio e hidróxido de potássio. Exemplos de hidróxido de metal alcalino-terroso podem incluir hidróxido de cálcio, hidróxido de bário e hidróxido de magnésio. Estes compostos são utilizados isoladamente ou como uma mistura de dois ou superior tipos. Destes, o hidróxido de potássio e o hidróxido de sódio são particularmente preferidos.

A quantidade aditiva de um composto básico não está particularmente limitada. De um modo geral, é 1 equivalente ou maior e, de um modo preferido, entre aproximadamente 1 e 1,5 equivalentes, em relação a 1 equivalente de um novo cristal de tetomilaste a ser tratado.

Exemplos do ácido acima descrito podem incluir ácidos inorgânicos, tais como ácido clorídrico, ácido sulfúrico e ácido bromídrico.

A quantidade aditiva de ácido é geralmente de 1 equivalente (quantidade de neutralização) ou maior e, de um modo preferido,

entre aproximadamente 1 e 1,5 equivalentes, em relação ao composto básico utilizado, acima descrito.

Exemplos de um solvente aquoso aqui utilizado podem incluir aqueles descritos acima, no método de produção de um cristal de hidrato de tetomilaste. Entre outros, a acetona-água (um teor de acetona de 30% a 70% em volume) é particularmente preferida.

A quantidade de um solvente aquoso utilizado não está limitada. Ela é 5 mL ou maior, de um modo preferido, entre 5 e 300 mL e, de um modo mais preferido, entre 30 e 70 mL, em relação a 1 g de um novo cristal de tetomilaste.

A temperatura de uma solução é, de um modo preferido, entre 10 °C e 30 °C, quando se adiciona ácido.

Uma solução é convertida numa suspensão por adição de ácido. Assim, essa suspensão é geralmente arrefecida a 10 °C ou inferior e, de um modo preferido, a uma temperatura entre 0 °C e 10 °C, de modo a extrair eficientemente um cristal de tetomilaste anidro de tipo B.

Além disso, estes métodos são aplicados a cristais de tetomilaste anidro de tipo B de modo a obter cristais de tetomilaste anidro de tipo B de pureza mais elevada.

Cristal de tetomilaste anidro de tipo A.

Um cristal de tetomilaste anidro de tipo A tem as propriedades físico-químicas descritas em (7) a (9) abaixo:

(7) O cristal de tetomilaste anidro de tipo A tem uma curva endotérmica que é essencialmente igual à curva endotérmica da análise termogravimétrica/térmica diferencial (velocidade de subida da temperatura/min) mostrada na Fig. 3. Especificamente, um tal cristal de tetomilaste anidro de tipo A é caracterizado por ter um pico endotérmico a cerca de 188 °C.

(8) O cristal de tetomilaste anidro de tipo A tem um espectro de difracção de raios X que é essencialmente igual ao espectro de difracção de raios X mostrado na Fig. 4. Especificamente, ele tem picos característicos a 2 θ = 10,5°, 13,1°, 18,4°, 21,9° e 25,8°.

(9) O cristal de tetomilaste anidro de tipo A tem bandas de absorção no infravermelho significativas a 3306, 3084, 1746, 1593, 1474, 1348, 1271, 1132, 1045, 758 e 704 cm^{-1} no espectro de IV (KBr).

Método de produção de cristal de tetomilaste anidro de tipo A

O cristal de tetomilaste anidro de tipo A pode ser obtido por recristalização a partir de uma solução que é obtida dissolvendo um cristal de tetomilaste anidro de tipo B conhecido ou um cristal de tetomilaste anidro de tipo B obtido pelo método supramencionado num solvente adequado.

Exemplos do solvente supramencionado, que pode ser aqui utilizado, podem incluir etanol, acetona e acetona-água (um teor de acetona de 40% ou superior em volume). Destes, a acetona-água

(um teor de acetona de 40% ou superior em volume) é particularmente preferida.

A quantidade de um solvente utilizado não está particularmente limitada, desde que seja capaz de dissolver completamente um cristal de tetomilaste anidro de tipo B enquanto se agita sob aquecimento a refluxo. No caso de etanol, a quantidade utilizada é, de um modo preferido, entre 70 e 400 mL em relação a 1 g de um cristal de tetomilaste anidro de tipo B. No caso de acetona, aquela é, de um modo preferido, entre 30 e 120 mL em relação a 1 g do cristal de tetomilaste anidro de tipo B acima. No caso de acetona-água (um teor de acetona de 40% até 80% em volume), aquela é, de um modo preferido, entre 30 e 500 mL em relação a 1 g do cristal de tetomilaste anidro de tipo B acima.

Um tal cristal de tetomilaste anidro de tipo B é, de um modo preferido, dissolvido num solvente enquanto se agita sob aquecimento a refluxo. Nessa altura, a temperatura de aquecimento não está particularmente limitada. De um modo geral, esta situa-se entre aproximadamente 40 °C e 85 °C e, de um modo preferido, entre aproximadamente 55 °C e 80 °C.

Após essa dissolução, a temperatura da solução obtida é diminuída, de modo a poder cristalizar o cristal de tetomilaste anidro de tipo A da presente invenção.

A velocidade de diminuição da temperatura não está particularmente limitada. Por exemplo, quando se utiliza etanol como solvente, a velocidade de diminuição da temperatura é, de um modo preferido, 0,8 °C/min ou inferior. Além disso, quando se utiliza acetona-água (um teor de acetona de 40% ou superior em

volume) como solvente, a velocidade de diminuição da temperatura é, de um modo preferido, de 0,4 °C/min ou inferior. Ao ajustar a velocidade de diminuição da temperatura nessa gama, o cristal de tetomilaste anidro de tipo A da presente invenção pode ser obtido de um modo mais eficiente.

Quando se utiliza acetona-água (um teor de acetona de 40% ou superior em volume) como um solvente, a solução supramencionada é retida a 40 °C a 50 °C durante 60 minutos ou superior, e é arrefecida em seguida, de modo a poder cristalizar um cristal de tetomilaste anidro de tipo A. A velocidade de diminuição da temperatura durante o arrefecimento supramencionado não afecta particularmente a cristalização do cristal de tetomilaste anidro de tipo A.

Além disso, durante essa diminuição de temperatura, a solução é agitada durante aproximadamente 30 minutos a 5 horas enquanto a temperatura é retida em várias gamas de temperatura tais como 40 °C a 50 °C, 30 °C a 40 °C, 15 °C a 25 °C ou 0 °C a 10 °C, de modo a que a temperatura possa diminuir em degrau. Neste método de diminuição da temperatura em degrau pode adicionar-se um cristal de tetomilaste anidro de tipo A, o qual foi produzido separadamente, como um núcleo de cristalização a uma temperatura entre 40 °C e 50 °C.

Além do mais, um tal cristal de tetomilaste anidro de tipo A é produzido utilizando um novo cristal de tetomilaste (excluindo um cristal de tetomilaste anidro de tipo A) em vez do cristal de tetomilaste anidro de tipo B conhecido, e recristalizando de uma solução preparada dissolvendo o novo cristal de tetomilaste acima, num solvente adequado.

Especificamente, um cristal de tetomilaste anidro de tipo A é produzido por recristalização de uma solução preparada dissolvendo, pelo menos, um tipo de cristal de tetomilaste seleccionado do grupo consistindo de um cristal de hidrato de tetomilaste, um cristal de tetomilaste anidro de tipo C e um cristal de solvato de acetonitrilo de tetomilaste, num solvente.

Aqui, um novo cristal de tetomilaste é utilizado isoladamente ou como uma mistura consistindo de dois ou superior tipos.

Um tal cristal de tetomilaste anidro de tipo A também pode ser produzido suspendendo o cristal de tetomilaste anidro de tipo B conhecido ou um novo cristal de tetomilaste (excluindo um cristal de tetomilaste anidro de tipo A) num solvente aquoso (um teor de água de 90% ou inferior em volume) e agitando em seguida a suspensão.

Exemplos de um solvente aquoso que pode ser aqui utilizado podem incluir solventes mistos preparados misturando solventes orgânicos possuindo alta compatibilidade com a água, tais como metanol, etanol, acetona ou tetra-hidrofurano, com água.

Especificamente, o solvente aquoso que pode ser utilizado como um solvente misto é constituído por água, e pelo menos um solvente orgânico seleccionado do grupo consistindo de metanol, etanol, acetona e tetra-hidrofurano. Em particular, a acetona-água (um teor de acetona de 30% a 60% em volume) é preferível como esse solvente aquoso.

A temperatura de uma suspensão não está particularmente limitada durante a agitação. De um modo geral, esta situa-se entre 0 °C e 65 °C e, de um modo preferido, entre 10 °C e 60 °C.

O tempo de agitação é geralmente entre 10 minutos e 48 horas e, de um modo preferido, entre 10 minutos e 3 horas.

Além disso, estes métodos são aplicados a cristais de tetomilaste anidro de tipo A, de modo a obter cristais de tetomilaste anidro de tipo A de pureza mais elevada.

O cristal de tetomilaste anidro de tipo A obtido pode ser separado por operações de isolamento, tais como filtração, concentração ou extracção. Além do mais, após separação, os cristais separados podem ser submetidos a um tratamento de secagem por um método conhecido. Além disso, o cristal pode ser purificado por uma operação de purificação conhecida.

O cristal de tetomilaste anidro de tipo A assim obtido tem uma pureza de 95% ou superior, e pode ser triturado utilizando um triturador vulgar (por exemplo, um atomizador). Deste modo pode obter-se um produto tetomilaste triturado possuindo um tamanho de partícula médio entre 10 e 50 μm e um tamanho de partícula acumulativo a 90% de 80 μm ou superior pequeno, o qual é adequado para formulação.

Cristal de tetomilaste anidro de tipo C

Um cristal de tetomilaste anidro de tipo C tem as propriedades físico-químicas descritas em (10) a (12) abaixo:

(10) O cristal de tetomilaste anidro de tipo C tem uma curva endotérmica que é essencialmente igual à curva endotérmica da análise termogravimétrica/térmica diferencial (velocidade de subida da temperatura/min) mostrada na Fig. 7. Especificamente, um tal cristal de tetomilaste anidro de tipo C é caracterizado por ter picos endotérmicos a cerca de 184 °C e a cerca de 189 °C.

(11) O cristal de tetomilaste anidro de tipo C tem um espectro de difracção de raios X que é essencialmente igual ao espectro de difracção de raios X mostrado na Fig. 8. Especificamente, este tem picos característicos a 2θ = 4,2°, 8,2°, 12,0°, 16,4°, 24,7° e 25,9°.

(12) O cristal de tetomilaste anidro de tipo C tem bandas de absorção no infravermelho significativas a 3300, 3088, 1744, 1593, 1476, 1346, 1267, 1132, 1045, 754 e 704 cm^{-1} no espectro de IV (KBr).

Método de produção de cristal de tetomilaste anidro de tipo C

O cristal de tetomilaste anidro de tipo C pode ser produzido por recristalização a partir de uma solução que é obtida dissolvendo o cristal de tetomilaste anidro de tipo B conhecido ou um cristal de tetomilaste anidro de tipo B obtido pelo método supramencionado num solvente adequado.

Exemplos de um solvente que pode ser aqui utilizado podem incluir metanol e etanol. Destes, o metanol é particularmente preferido.

A quantidade de um solvente utilizado não está particularmente limitada, desde que seja capaz de dissolver completamente o cristal de tetomilaste anidro de tipo B supramencionado enquanto, se agita sob aquecimento a refluxo. A quantidade de um solvente utilizado é, de um modo preferido, entre 70 e 200 mL, e de um modo mais preferido entre 80 e 120 mL, em relação a 1 g do cristal de tetomilaste anidro de tipo B supramencionado.

Após essa dissolução, a temperatura da solução obtida é reduzida até uma temperatura entre 10 °C e 30 °C, para poder cristalizar o cristal de tetomilaste anidro de tipo C. A velocidade de diminuição da temperatura não está particularmente limitada, quando o solvente é metanol. Esta pode ser de aproximadamente de 0,4 °C a 0,6 °C/min. Quando se utiliza etanol como um solvente, a solução obtida pode ser rapidamente arrefecida a uma velocidade de diminuição da temperatura de 5 °C/min ou superior e, de um modo preferido, 10 °C/min ou superior. Ao ajustar a velocidade de diminuição da temperatura dentro dessa gama, o cristal de tetomilaste anidro de tipo C pode ser obtido de modo mais eficiente.

Além disso, um tal cristal de tetomilaste anidro de tipo C é produzido por recristalização a partir de uma solução obtida dissolvendo um novo cristal de tetomilaste (excluindo o cristal de tetomilaste anidro de tipo C) que é utilizado em vez do cristal de tetomilaste anidro de tipo B conhecido, num solvente adequado.

Especificamente, o cristal de tetomilaste anidro de tipo B conhecido é inicialmente adicionado a metanol e, é em seguida,

dissolvido neste, enquanto se agita sob aquecimento a refluxo. A solução obtida é deixada arrefecer em repouso até aproximadamente 30 °C durante cerca de 40 minutos a 1 hora. Depois disso, a suspensão obtida pelo arrefecimento supramencionado é arrefecida a 10 °C ou inferior e, de um modo preferido, a uma temperatura entre aproximadamente 0 °C e 10 °C, durante 30 minutos até 3 horas, de modo a poder ser obtido o cristal de tetomilaste anidro de tipo C na forma de um cristal.

Especificamente, um cristal de tetomilaste anidro de tipo C é produzido por recristalização de uma solução preparada dissolvendo, pelo menos, um tipo de cristal de tetomilaste seleccionado do grupo consistindo de um cristal de hidrato de tetomilaste, um cristal de tetomilaste anidro de tipo A e um cristal de solvato de acetonitrilo de tetomilaste, num solvente. Aqui, um novo cristal de tetomilaste é utilizado isoladamente ou como uma mistura consistindo de dois ou superior tipos. O solvente e as condições de recristalização aqui aplicados são equivalentes aos utilizados no caso de se utilizar o cristal de tetomilaste anidro de tipo B conhecido supramencionado, como um material de partida.

Além do mais, o método supramencionado é aplicado a cristais de tetomilaste anidro de tipo C, de modo a obter cristais de tetomilaste anidro de tipo C de pureza mais elevada.

O cristal de tetomilaste anidro de tipo C obtido pode ser separado por operações de isolamento, tais como filtração, concentração ou extracção. Além do mais, após separação, os cristais separados podem ser submetidos a um tratamento de secagem por um método conhecido. Além disso, o cristal pode ser purificado por uma operação de purificação conhecida.

O cristal de tetomilaste anidro de tipo C, assim obtido, tem uma pureza de 95% ou superior e pode ser triturado utilizando um triturador vulgar (por exemplo, um atomizador). Deste modo pode obter-se um produto tetomilaste triturado possuindo um tamanho de partícula médio entre 10 e 50 μm e um tamanho de partícula acumulativo a 90% de 80 μm ou superior pequeno, o qual é adequado para formulação.

Cristal de solvato de acetonitrilo de tetomilaste

Um cristal de solvato de acetonitrilo de tetomilaste tem as propriedades físico-químicas descritas em (13) a (15) abaixo:

(13) O cristal de solvato de acetonitrilo de tetomilaste tem uma curva endotérmica que é essencialmente igual à curva endotérmica da análise termogravimétrica/térmica diferencial (velocidade de subida da temperatura/min) mostrada na Fig. 9. Especificamente, um tal cristal de solvato de acetonitrilo de tetomilaste é caracterizado por ter picos endotérmicos a cerca de 91 °C, a cerca de 176 °C e a cerca de 189 °C.

(14) O cristal de solvato de acetonitrilo de tetomilaste tem um espectro de difracção de raios X que é essencialmente igual ao espectro de difracção de raios X mostrada na Fig. 10. Especificamente, este tem picos característicos a 2 θ = 3,6°, 7,1°, 10,6°, 14,2° e 24,8°.

(15) O cristal de solvato de acetonitrilo de tetomilaste tem bandas de absorção no infravermelho significativas a 3300,

3090, 2249 (grupo nitrilo), 1744, 1593, 1476, 1346, 1269, 1132, 1045, 752 e 704 cm^{-1} no espectro de IV (KBr).

Método de produção de cristal de solvato de acetonitrilo de tetomilaste

O cristal de solvato de acetonitrilo de tetomilaste pode ser produzido por recristalização a partir de uma solução que é obtida dissolvendo o cristal de tetomilaste anidro de tipo B conhecido ou um cristal de tetomilaste anidro de tipo B obtido pelo método supramencionado, em acetonitrilo.

A quantidade de acetonitrilo utilizada não está particularmente restringida, desde que seja capaz de dissolver completamente o cristal de tetomilaste anidro de tipo B acima enquanto se agita sob aquecimento a refluxo. A quantidade de acetonitrilo utilizada é, de um modo preferido, entre 70 e 150 mL e, de um modo mais preferido, entre 70 e 100 mL, em relação a 1 g do cristal de tetomilaste anidro de tipo B acima.

Por exemplo, o cristal de tetomilaste anidro de tipo B acima pode ser dissolvido em acetonitrilo, enquanto se agita sob aquecimento a refluxo. Após essa dissolução, a temperatura da solução na qual o cristal de tetomilaste anidro de tipo B foi dissolvido é reduzida, de modo a poder cristalizar o cristal de solvato de acetonitrilo de tetomilaste. A velocidade de diminuição da temperatura não está particularmente limitada, e pode ser entre aproximadamente 0,1 °C/min e 1,5 °C/min. O cristal de solvato de acetonitrilo de tetomilaste não é particularmente afectado por essa velocidade de diminuição da temperatura e pode ser obtido de um modo preferido.

Especificamente, o cristal de tetomilaste anidro de tipo B conhecido é adicionado a acetonitrilo e é, em seguida, dissolvido neste enquanto se agita sob aquecimento a refluxo. A solução obtida é deixada em repouso a arrefecer até aproximadamente 30 °C durante cerca de 30 minutos até 8 horas. Daí em diante, a suspensão obtida pelo arrefecimento supramencionado é arrefecida a 10 °C ou inferior e, de um modo preferido, a uma temperatura entre aproximadamente 0 °C e 10 °C, durante 30 minutos até 3 horas, de modo a poder obter o cristal de solvato de acetonitrilo de tetomilaste na forma de um cristal.

Além disso, um tal cristal de solvato de acetonitrilo de tetomilaste é produzido por recristalização a partir de uma solução obtida dissolvendo um novo cristal de tetomilaste (excluindo o cristal de solvato de acetonitrilo de tetomilaste) que é utilizado em vez do cristal de tetomilaste anidro de tipo B conhecido, em acetonitrilo.

Especificamente, um cristal de solvato de acetonitrilo de tetomilaste é produzido por recristalização de uma solução preparada dissolvendo, pelo menos, um tipo de cristal de tetomilaste seleccionado do grupo consistindo de um cristal de hidrato de tetomilaste, um tetomilaste anidro de tipo A e um cristal de tetomilaste anidro de tipo C, em acetonitrilo. Aqui, um novo cristal de tetomilaste é utilizado isoladamente ou como uma mistura consistindo de dois ou superior tipos. O solvente e as condições de recristalização aqui aplicados são equivalentes aos utilizados no caso de se utilizar o cristal de tetomilaste anidro de tipo B conhecido supramencionado como um material de partida.

Além do mais, o método supramencionado é aplicado aos cristais de solvato de acetonitrilo de tetomilaste, de modo a obter cristais de solvato de acetonitrilo de tetomilaste de pureza mais elevada.

O cristal de solvato de acetonitrilo de tetomilaste obtido pode ser separado por operações de isolamento tal como filtração, concentração ou extracção. Além disso, após separação, os cristais separados podem ser submetidos a um tratamento de secagem por um método conhecido. Além do mais, o cristal pode ser purificado por uma operação de purificação conhecida.

O cristal de solvato de acetonitrilo de tetomilaste assim obtido, tem uma pureza de 95% ou superior e pode ser triturado utilizando um triturador vulgar (por exemplo, um atomizador). Deste modo pode obter-se um produto tetomilaste triturado possuindo um tamanho de partícula médio entre 10 e 50 μm e um tamanho de partícula acumulativo a 90% de 80 μm ou superior pequeno, o qual é adequado para formulação.

Mistura consistindo de cristal de tetomilaste anidro de tipo A e cristal de tetomilaste anidro de tipo B

Como uma mistura consistindo de um cristal de tetomilaste anidro de tipo A e um cristal de tetomilaste anidro de tipo B são produzidas misturas com vários tipos de proporções dependendo das condições de produção. Como um exemplo pode produzir-se uma mistura possuindo as propriedades físico-químicas descritas em (16) a (18) abaixo:

(16) O nível de um pico endotérmico depende da proporção de mistura dos cristais de tipo A e cristais de tipo B. A Fig. 11 mostra o pico endotérmico de uma amostra possuindo uma proporção de mistura de A:B = 40:60. A mistura consistindo de um cristal de tetomilaste anidro de tipo A e um cristal de tetomilaste anidro de tipo B tem uma curva endotérmica que é essencialmente igual à curva endotérmica da análise termogravimétrica/térmica diferencial (velocidade de subida da temperatura/min) mostrada na Fig. 11. Especificamente, essa mistura é caracterizada por ter picos endotérmicos a cerca de 175 °C e a cerca de 189 °C.

(17) O espectro de difracção de raios X da mistura consistindo de um cristal de tetomilaste anidro de tipo A e um cristal de tetomilaste anidro de tipo B é a soma do espectro de difracção de raios X de um cristal de tetomilaste anidro de tipo A puro e o espectro de difracção de raios X de um cristal de tetomilaste anidro de tipo B puro. A intensidade de um pico derivado de cada das formas cristalinas é afectada pela proporção de mistura entre o cristal de tetomilaste anidro de tipo A e o cristal de tetomilaste anidro de tipo B. A Fig. 12 mostra o espectro de difracção de raios X de uma amostra possuindo uma proporção de mistura do cristal de tetomilaste anidro de tipo A: cristal de tetomilaste anidro de tipo B = 40:60.

(18) A amostra possuindo uma proporção de mistura do cristal de tetomilaste anidro de tipo A: cristal de tetomilaste anidro de tipo B = 40:60 tem bandas de absorção no infravermelho significativas a 3298, 3088, 1744, 1593, 1474, 1348, 1269, 1132, 1045, 760 e 704 cm^{-1} no espectro de IV (KBr). Além disso pode ser produzido um desvio de ±5 cm^{-1} num pico de absorção devido a uma

diferença na proporção de mistura entre o cristal de tetomilaste anidro de tipo A e o cristal de tetomilaste anidro de tipo B.

Além do mais, uma amostra possuindo uma proporção de mistura de A: B = 10:90 tem as propriedades físico-químicas descritas em (19) a (21) abaixo:

(19) A amostra tem uma curva endotérmica que é essencialmente igual à curva endotérmica da análise termogravimétrica/térmica diferencial (velocidade de subida da temperatura/min) mostrada na Fig. 13. Especificamente, uma tal amostra é caracterizada por ter picos endotérmicos a cerca de 176 °C e a cerca de 189 °C.

(20) A amostra tem um espectro de difracção de raios X que é essencialmente igual ao espectro de difracção de raios X mostrado na Fig. 14. Especificamente, ele tem picos característicos a 2 θ = 4,1°, 11,9°, 16,1°, 17,2°, 19,3°, 24,2°, 25,1°, 25,9° e 27,3°.

(21) A amostra tem bandas de absorção no infravermelho significativas a 3298, 3090, 1744, 1593, 1474, 1348, 1269, 1132, 1045, 756 e 706 cm^{-1} no espectro de IV (KBr).

Método de produção de uma mistura consistindo de cristal de tetomilaste anidro de tipo A e cristal de tetomilaste anidro de tipo B

Uma mistura consistindo de um cristal de tetomilaste anidro de tipo A e um cristal de tetomilaste anidro de tipo B pode ser produzida por recristalização a partir de uma solução que é

obtida dissolvendo o cristal de tetomilaste anidro de tipo B conhecido ou um cristal de tetomilaste anidro de tipo B obtido pelo método supramencionado, num solvente adequado.

O tipo de solvente supramencionado não está particularmente limitado. É preferido acetona-água (teor em acetona de 40% a 95% em volume).

A quantidade do solvente supramencionado utilizado não está particularmente limitada, desde que seja capaz de dissolver completamente o cristal de tetomilaste acima enquanto se agita sob aquecimento a refluxo. A quantidade do solvente utilizado é, de um modo preferido, entre 30 e 160 mL e, de um modo mais preferido, entre 30 e 50 mL, em relação a 1 g do cristal de tetomilaste anidro de tipo B acima.

Por exemplo, o cristal de tetomilaste acima pode ser dissolvido no solvente supramencionado, enquanto se agita sob aquecimento a refluxo. Após essa dissolução, a temperatura da solução na qual o cristal de tetomilaste anidro de tipo B foi dissolvido é reduzida, de modo a poder obter a mistura consistindo de um cristal de tetomilaste anidro de tipo A e um cristal de tetomilaste anidro de tipo B. A velocidade de diminuição da temperatura pode ser entre aproximadamente 0,4 °C/min e 1,9 °C/min. Em particular, a velocidade de diminuição da temperatura é ajustada, de modo a controlar a proporção de combinação da mistura consistindo de um cristal de tetomilaste anidro de tipo A e um cristal de tetomilaste anidro de tipo B.

Especificamente, o cristal de tetomilaste anidro de tipo B é inicialmente adicionado a acetona-água (um teor de acetona de

40% a 95% em volume) e é, em seguida, dissolvido nesta enquanto se agita sob aquecimento a refluxo (aproximadamente 60 °C). A solução obtida é deixada em repouso a arrefecer até aproximadamente 30 °C durante cerca de 15 minutos até 1 hora. Daí em diante, a suspensão obtida pelo arrefecimento supramencionado é arrefecida a 10 °C ou inferior e, de um modo preferido, a uma temperatura entre aproximadamente 0 °C e 10 °C, durante 30 minutos até 3 horas, de modo a poder obter a mistura consistindo de um cristal de tetomilaste anidro de tipo A e um cristal de tetomilaste anidro de tipo B na forma de um cristal. No caso de a solução obtida após agitação sob aquecimento a refluxo ser desactivada (por exemplo, a solução é arrefecida até 10 °C ou inferior e, de um modo preferido, a uma temperatura entre aproximadamente 0 °C e 10 °C, durante cerca de 5 minutos até 1 hora) pode obter-se uma mistura possuindo uma proporção de cristal de tetomilaste anidro de tipo A: cristal de tetomilaste anidro de tipo B = aproximadamente 10:90 (proporção em peso).

A proporção da mistura consistindo do cristal de tetomilaste anidro de tipo A e do cristal de tetomilaste anidro de tipo B não está particularmente limitada.

Além disso, a mistura supramencionada também pode ser produzida utilizando um novo cristal de tetomilaste (excluindo a mistura consistindo de um cristal de tetomilaste anidro de tipo A e um cristal de tetomilaste anidro de tipo B) em vez do cristal de tetomilaste anidro de tipo B conhecido. Especificamente, a mistura supramencionada é produzida por recristalização de uma solução preparada dissolvendo pelo menos um tipo de cristal de tetomilaste seleccionado do grupo consistindo de um cristal de hidrato de tetomilaste, um cristal de tetomilaste anidro de tipo A, um cristal de tetomilaste

anidro de tipo C e um cristal de solvato de acetonitrilo de tetomilaste, num solvente. O solvente e as condições de recristalização aqui aplicados são equivalentes aos utilizados no caso de se utilizar o supramencionado cristal de tetomilaste anidro de tipo B conhecido como um material de partida.

A mistura obtida consistindo de um cristal de tetomilaste anidro de tipo A e um cristal de tetomilaste anidro de tipo B pode ser separada por operações de isolamento, tais como filtração, concentração ou extracção. Além do mais, após separação, os cristais separados podem ser submetidos a um tratamento de secagem por um método conhecido. Além disso, o cristal pode ser purificado por uma operação de purificação conhecida.

A mistura consistindo de um cristal de tetomilaste anidro de tipo A e um cristal de tetomilaste anidro de tipo B assim obtida, tem uma pureza (a proporção de teor do cristal de tetomilaste anidro de tipo A e o cristal de tetomilaste anidro de tipo B relativamente ao teor total) de 95% ou superior, e pode ser triturada utilizando um triturador vulgar (por exemplo, um atomizador). Deste modo pode obter-se um produto tetomilaste triturado possuindo um tamanho de partícula médio entre 10 e 50 µm e um tamanho de partícula acumulativo a 90% de 80 µm ou superior pequeno, o qual é adequado para formulação.

Composição farmacêutica

A composição farmacêutica da presente invenção compreende um cristal de tetomilaste anidro de tipo A como descrito acima.

O novo cristal de tetomilaste da presente invenção tem actividade de supressão da libertação de oxigénio activo a partir de neutrófilos ou de eliminação de espécies reactivas de oxigénio. Assim, o novo cristal de tetomilaste acima tem acção para prevenir a produção de peróxidos de lípidos num organismo vivo ou para diminuir essa produção. Por conseguinte, o novo cristal de tetomilaste da presente invenção é útil como um agente para prevenir e/ou tratar vários tipos de distúrbios ou doenças que são provocadas pela produção excessiva de espécies reactivas de oxigénio supramencionadas, pela acumulação de peróxidos de lípidos num organismo vivo ou por um defeito no mecanismo de defesa em relação a estes fenómenos. Mais especificamente, um agente compreendendo a composição farmacêutica da presente invenção é útil, no campo farmacêutico, como um agente para proteger vários tipos de células de tecidos de isquemia e distúrbios associados a revascularização, tal como um agente para prevenir e/ou tratar úlcera gastrointestinal incluindo úlcera de stress; um agente para prevenir e/ou tratar doenças isquémicas cardíacas, tais como enfarte do miocárdio ou arritmia; um agente para prevenir e/ou tratar doenças cerebrovasculares, tais como hemorragia cerebral, enfarte cerebral ou ataque isquémico transitório; um agente melhorador da função hepática e renal utilizado para distúrbios provocados por transplante, insuficiência de microcirculação, etc.; ou um agente para suprimir vários tipos de lesão celular que parecem ser provocados por oxigénio activo que é produzido anormalmente devido a outras causas que não a isquemia, tal como um agente para prevenir e/ou tratar doença de Behcet, vasculite cutânea, colite ulcerosa, reumatismo maligno, artrite, arteriosclerose ou diabetes.

Além do mais, o novo cristal de tetomilaste da presente invenção é eficaz para vários tipos de doenças associadas à produção anormal de citocinas, e em particular, à produção anormal de TNF-α, IL-β, IL-6, IFN-γ, etc., ou de vários tipos de doenças associadas a um estado de aceleração de acção adesiva. Em particular, o novo cristal de tetomilaste da presente invenção pode, de um modo preferido, ser utilizado: como um agente para prevenir e/ou tratar várias doenças, tais como artrite reumatóide crónica, choque de endotoxinas, ARDS provocada pela ingestão acidental de suco gástrico, gás tóxico ou septicémia, queimadura térmica ou asma, ou enfarte do miocárdio que é um estado isquémico do miocárdio, miocardite viral, tais como a fase aguda de miocardite viral, insuficiência cardíaca crónica, tais como miocardiopatia isquémica, cardiomiopatia dilatada espontânea, etc.; e como um agente para prevenir e/ou tratar uma anormalidade de reperfusão isquémica que ocorre durante cirurgia de ponte coronária (CABG) ou durante a utilização de coração ou pulmão artificial, transição de SIRS (síndrome de resposta inflamatória sistémica) para falência de órgãos (pancreatite aguda grave, DIC, etc.) ou falência múltipla de órgãos provocada por pancreatite aguda grave, falência hepática que ocorre após hepatectomia no cancro do fígado, etc.; doenças inflamatórias do intestino tal como doença de Crohn, colite ulcerosa, etc.; uma série de doenças autoimunes, tais como hipergamaglobulemia, lúpus eritematoso sistémico (SLE) ou esclerose múltipla, metástase, rejeição imunológica que ocorre durante transplante, anormalidade em células B monoclonais (mieloma, etc.), anormalidade em células B policlonais, mixoma auricular, síndrome de Castleman, glomerulonefrite primária, nefrite proliferativa mesangial, caquexia do cancro, linfoma de Lennert, psoríase, dermatite atópica, sarcoma de Kaposi desenvolvido devido a SIDA, osteoporose pós-menopáusica,

diabetes, septicémia, arteriosclerose ou doenças inflamatórias, tal como angite ou hepatite ou um agente para prevenir e/ou tratar a doença pulmonar obstrutiva crónica.

Especificamente, o novo cristal de tetomilaste da presente invenção tem acção para melhorar uma diminuição nas funções do pulmão, tal como colmatação das vias respiratórias e exibe um efeito terapêutico extremamente elevado na doença pulmonar obstrutiva crónica.

O cristal de tetomilaste da presente invenção pode ser utilizado com, pelo menos, um dos membros seleccionados do grupo consistindo de:

1. inibidores da biossíntese de leucotrienos (inibidores de 5-lipoxigenase e antagonistas da proteína de activação da 5-lipoxigenase (FLAP));

2. antagonistas do receptor de leucotrienos LTB4, LTC4, FTD4 ou LTE4;

3. inibidores de PDE4 incluindo inibidores da isoforma PDE4D;

4. inibidores de 5-lipoxigenase e antagonistas da proteína de activação da 5-lipoxigenase (FLAP);

5. inibidores duplos de 5-lipoxigenase e antagonistas do factor de activação de plaquetas (PAF);

6. antagonistas de leucotrienos (LTRA) incluindo aqueles para LTB4, LTC4, LTD4 e LTE4;

7. antagonistas do receptor anti-histamínico H1;

8. antagonistas do receptor H2;

9. agentes simpaticomiméticos vasoconstritores agonistas dos receptores adrenérgicos α1 e α2 administrados por via oral ou tópica para utilização descongestionante;

10. agonistas dos receptores adrenérgicos α1 e α2 em associação com inibidores de 5-lipoxigenase;

11. agentes anticolinérgicos;

12. agonistas dos receptores adrenérgicos β1 até β4;

13. metilxantinas;

14. cromoglicato de sódio;

15. antagonistas do receptor muscarínico (M1, M2 e M3);

16. NSAIDs (Fármacos anti-inflamatórios não esteróides) incluindo inibidores de COX-1, inibidores selectivos de COX-2 e monóxido nítrico;

17. factor de crescimento 1 tipo insulina (IGF-I) e os seus miméticos;

18. ciclesonida,

19. glucocorticóides inalados (cujos efeitos secundários são reduzidos);

20. inibidores de triptase;

21. antagonistas do factor de activação de plaquetas;

22. anticorpos monoclonais activos contra entidades inflamatórias endógenas;

23. IPL576;

24. agentes anti-factor de necrose tumoral (TNF-α);

25. DMARD (incluindo leflunomida);

26. péptidos de TCR;

27. inibidores da enzima de conversão da interleucina (ICE);

28. inibidores de IMPDH;

29. inibidores da molécula de adesão incluindo antagonistas de VLA-4;

30. catepsinas;

31. inibidores de MAP-cinase;

32. inibidores de glucose-6-fosfato-desidrogenase;

33. antagonistas do receptor de quinina-B1 ou quinina-B2;

34. ouro na forma de um grupo aurotio em associação com grupos hidrófilos;

35. agentes imunossupressores;

36. agentes antigota;

37. inibidores de xantina-oxidase;

38. agentes uricossúricos;

39. agentes antitumorais;

40 secretagogos da hormona do crescimento;

41. inibidores de MMP (metaloproteases da matriz);

42. TGF-β (factor de transformação de crescimento);

43. PDGF (factor de crescimento derivado de plaquetas);

44. factor de crescimento de fibroblasto (por exemplo, factor de crescimento de fibroblasto básico: b-FGF);

45. factor de estimulação de colónias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF);

46. creme de capsaicina;

47. antagonistas dos receptores de taquicinina NK1 e NK3;

48. inibidores de elastase;

49. inibidores de PDE3;

50. antagonistas ou agonistas inversos do receptor H4;

51. agentes antioxidantes;

52. agentes de captação de radicais;

53. associações de agonistas do receptor adrenérgico β2 e glucocorticóides;

54. agentes que aumentam o nível de proteína do factor-1α induzido por hipoxia (HIF-1α);

55. proteínas antioxidantes reguladas positivamente por HIF-1α;

56. secretagogos do factor de crescimento endotelial vascular (VEGF); e

57. agonistas do receptor de VEGF.

O novo cristal de tetomilaste da presente invenção é geralmente utilizado na forma de uma preparação farmacêutica vulgar. Uma tal preparação farmacêutica é preparada utilizando diluentes ou excipientes geralmente utilizados, tais como um enchimento, um diluente, um aglutinante, um humectante, um desintegrante, um tensioactivo ou um lubrificante. Para uma tal preparação farmacêutica podem ser seleccionados vários tipos de

formas dependendo do objectivo terapêutico. As formas típicas de uma tal preparação farmacêutica podem incluir um comprimido, uma pílula, um pó, solução, suspensão, emulsão, um granulado, uma cápsula, um supositório e uma injecção (solução, suspensão, etc.). Quando o actual cristal de tetomilaste é moldado na forma de um comprimido podem ser utilizados vários tipos de veículos, que eram anteriormente conhecidos no campo em questão. Exemplos de um tal veículo que pode ser aqui utilizado podem incluir: excipientes, tais como lactose, sacarose, cloreto de sódio, glucose, ureia, amido, carbonato de cálcio, caulino, celulose cristalina ou sílica; aglutinantes, tais como água, etanol, propanol, xarope simples, glucose em água, solução de amido, solução de gelatina, carboximetilcelulose, goma-laca, metilcelulose, fosfato de potássio ou polivinilpirrolidona; desintegrantes, tais como amido seco, alginato de sódio, agar em pó, laminarano em pó, bicarbonato de sódio, carbonato de cálcio, ésteres de polioxietileno sorbitano e ácido gordo, laurilsulfato de sódio, estearato de monoglicérido, amido ou lactose; inibidores de desintegração, tais como sacarose, estearina, manteiga de cacau ou óleo hidrogenado; agentes potenciadores da absorção, tais como base de amónio quaternário ou laurilsulfato de sódio; humectante tal como glicerina ou amido; adsorventes, tais como amido, lactose, caulino, bentonite ou sílica coloidal; e lubrificantes, tais como talco purificado, estearato, ácido bórico em pó ou polietilenoglicol. Um tal comprimido pode ser ainda transformado num comprimido revestido com um revestimento para comprimido corrente, tais como um comprimido revestido com açucar, um comprimido revestido com gelatina, um comprimido com revestimento entérico, um comprimido revestido com uma película, um comprimido de revestimento duplo e um comprimido de camadas múltiplas, consoante necessário. Quando o actual cristal de tetomilaste é moldado na forma de uma pílula podem ser

utilizados veículos que eram anteriormente conhecidos no campo em questão. Exemplos de um tal veículo que pode ser aqui utilizado podem incluir: excipientes, tais como glucose, lactose, amido, manteiga de cacau, óleo vegetal hidrogenado, caulino ou talco; aglutinantes, tais como goma-arábica, tragacanta em pó, gelatina ou etanol; e desintegrantes, tais como laminarano ou agar. Quando o actual cristal de tetomilaste é moldado na forma de um supositório podem ser utilizados veículos que eram anteriormente conhecidos no campo em questão. Exemplos de um tal veículo podem incluir polietilenoglicol, manteiga de cacau, álcool superior, ésteres de álcool superior, gelatina e glicéridos semi-sintéticos. Na forma de uma cápsula, um composto ingrediente activo é geralmente misturado com vários tipos de veículos como descritos acima de acordo com um método corrente e a mistura obtida é, em seguida, introduzida numa cápsula de gelatina dura, numa cápsula de gelatina mole, etc. Quando o actual cristal de tetomilaste é moldado numa injecção, é preferível que o agente líquido, emulsão e suspensão sejam esterilizados e isotónicos com o sangue. Quando o actual cristal é moldado numa forma desse tipo pode utilizar-se os tipos de diluentes que têm sido geralmente utilizados no campo em questão. Exemplos de tais diluentes que podem ser aqui utilizados podem incluir água, álcool etílico, macrogol, propilenoglicol, álcool isoestearílico etoxilado, álcool isoestearílico polioxilado e ésteres de polioxietileno sorbitano e ácido gordo. Neste caso é possível que sejam misturados na preparação farmacêutica sal comum, glucose ou glicerina, numa quantidade suficiente para preparar uma solução isotónica. Também é possível que sejam adicionados à preparação farmacêutica um solubilizante corrente, tampão, sedativo ou semelhantes. Além disso, também é possível que sejam misturados na preparação farmacêutica um corante, um conservante, um

aromatizante, um edulcorante ou outras substâncias farmacêuticas, consoante necessário.

A quantidade de um composto ingrediente activo contido na preparação farmacêutica anterior não está particularmente limitada e é apropriadamente seleccionada de uma gama alargada. De um modo geral, a preparação pode conter aproximadamente 1% a 70% em peso de um tal composto ingrediente activo.

O método de administração da preparação farmacêutica anterior não está particularmente restringido e a preparação farmacêutica é administrada por um método que depende dos vários tipos de formas farmacêuticas, da idade, género e outros estados de um doente, do grau de doença, etc. Por exemplo, no caso de um comprimido, uma pílula, solução, suspensão, emulsão, um granulado e uma cápsula, estas preparações são administradas por via oral. No caso de injecção, esta é administrada por via intravenosa isoladamente ou como uma mistura com um fluido de substituição corrente, tais como glucose ou aminoácido. Além disso, consoante necessário, essa injecção é administrada como uma aplicação única por via intramuscular, intradérmica, subcutânea ou intraperitoneal. Um supositório é administrado por via intrarrectal.

A dosagem da preparação farmacêutica anterior é apropriadamente seleccionada dependendo da utilização, da idade, género e outros estados de um doente, do grau de doença, etc. De um modo geral, a quantidade de um composto ingrediente activo pode ser determinada como sendo aproximadamente 0,2 até 200 mg por kg de peso corporal por dia.

No que se refere ao cristal de tetomilaste anidro de tipo A da presente invenção, a forma cristalina daquele é facilmente controlada por recristalização e o cristal é excelente em termos de capacidade de filtração. Deste modo, o cristal é adequado para produção industrial em larga escala.

Além disso, o cristal de tetomilaste tem um desempenho que é equivalente ou superior ao de um cristal de tetomilaste anidro de tipo B, em termos de estabilidade ao calor e humidade, e em termos de propriedade de desintegração e propriedade de dissolução dos comprimidos. Consequentemente, o cristal de tetomilaste pode, de um modo preferido, ser utilizado como composições farmacêuticas.

EXEMPLOS

A presente invenção será descrita em mais pormenor nos exemplos de referência, exemplos e exemplo de formulação seguintes.

Método analítico

(1) Análise termogravimétrica/térmica diferencial

A análise termogravimétrica/térmica diferencial foi realizada utilizando um controlador TA60WS e um instrumento de medição simultânea de análise termogravimétrica/térmica diferencial DTG-60A fabricados por Shimadzu Corporation. Especificamente, utilizando os equipamentos supramencionados, 5 a 10 mg de uma amostra foram aquecidos de 20 °C (temperatura

ambiente) a 250 °C a uma velocidade de subida de temperatura de 5 °C/min numa atmosfera de azoto seco. Como uma substância de referência utilizou-se α-alumina.

(2) Difracção de raios X

O espectro de difracção de raios X foi medido num ângulo de difracção que variou desde 3° a 40°, segundo o método de ensaio geral da Farmacopeia do Japão, utilizando um difractómetro RAD-2B (fonte de radiação: CuKα) fabricado por Rigaku Denki. Durante a medição, a tensão/corrente foi fixada a 35 kV/20 mA e a velocidade de varrimento fixada a 5°/min.

A proporção de combinação de uma mistura consistindo de um cristal de tetomilaste anidro de tipo A e um cristal de tetomilaste anidro de tipo B foi obtida comparando o espectro de difracção de raios X da mistura anterior, com o espectro de difracção de raios X de uma mistura preparada, misturando um cristal de tetomilaste anidro de tipo A puro e um cristal de tetomilaste anidro de tipo B puro em várias proporções.

(3) Análise por espectroscopia de infravermelho

O espectro de IV foi medido pelo método de KBr.

(4) Medição de RMN de ^{1}H

O espectro de RMN de ^{1}H foi medido em DMSO-d_6, utilizando TMS como uma referência.

(5) Medição da pureza

A pureza foi medida utilizando cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC). As condições de medição foram as seguintes.

Amostra: 0,03 g de uma amostra foi dissolvido em 80 mL de acetonitrilo e foram, em seguida, adicionados 20 mL de água à solução, de modo a preparar uma solução de amostra. A medição foi realizada utilizando 10 µL da solução de amostra.

Detector: Detector fotométrico de ultravioleta (UV 254 nm)

Coluna: Wakosil 5C18 HG

Fase móvel: Acetonitrilo/solução aquosa de Na_2SO_4 10 mM /ácido fosfórico (500:500:1)

(6) Medição do tamanho de partícula

Para a medição do tamanho de partícula, 0,1 g de partículas a serem medidas foi suspenso em 20 mL de solução de n-hexano que continha 0,2 g de éter octilfenílico de polioxietileno (10) a 0,1% m/v e a suspensão foi submetida a ultrassons. Depois disso, a medição foi efectuada utilizando um equipamento de medição da distribuição do tamanho de partícula (Microtrac HRA; fabricado por Microtrac).

(7) Medição do valor de humidade

A humidade contida na amostra foi medida pelo método de Karl-Fischer.

(8) Medição do ponto de fusão (corrigido)

Para medição do ponto de fusão, a amostra foi aquecida utilizando um equipamento de aquecimento (nome do produto: LK6000PM; fabricado por Japan High Tech Co., Ltd.) sob a condição de uma velocidade de subida da temperatura de 5 °C/min e o estado de fusão foi então observado utilizando um microscópio VH-7000C fabricado por Keyence Corporation.

Exemplo de referência 1

Produção de cristal de tetomilaste anidro de tipo B

Um cristal de tetomilaste anidro de tipo B foi produzido pelos métodos descritos em (1) a (3) abaixo.

(1) Um cristal de tetomilaste anidro de tipo B foi obtido pelo método descrito em Journal of Medicinal Chemistry, 1995, 38, p. 353-358. A saber, um cristal de tetomilaste anidro de tipo B foi obtido pelo método seguinte.

Inicialmente, 6-[2-(3,4-dietoxifenil)tiazol-4-il]piridina-2'-carboxilato de metilo (49 g; 127 mmol) e hidróxido de sódio a 10% (100 mL) foram adicionados a etanol (1,4 L) e a mistura obtida foi então agitada durante 4 horas, sob aquecimento a

refluxo. A maior parte do solvente foi eliminado da solução obtida e foram então adicionados água e acetato de etilo ao resíduo para separação. A camada aquosa obtida em consequência da separação foi acidificada pela adição de ácido clorídrico a 10%, seguida de extracção com acetato de etilo. Depois disso, o extracto foi rapidamente lavado com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e foi então seca sobre uma quantidade em excesso de sulfato de magnésio. A mistura obtida foi recristalizada de acetato de etilo, de modo a obter um cristal de tetomilaste anidro de tipo B.

Uma parte do cristal de tetomilaste anidro de tipo B obtido fundiu a cerca de 175 °C e converteu-se num cristal aciforme. Depois disso, o cristal anterior fundiu-se completamente (decompôs-se) a uma temperatura entre 187 °C e 190 °C.

O cristal de tetomilaste anidro de tipo B obtido foi submetido a análise termogravimétrica/térmica diferencial. Em consequência, constatou-se que eram observados os mesmos picos endotérmicos que os mostrados na Fig. 5.

Foi medido o espectro de difracção de raios X do cristal de tetomilaste anidro de tipo B obtido. Em consequência, constatou-se que era observado o mesmo espectro que o mostrado na Fig. 6.

Foi medido o espectro de IV(KBr) do cristal de tetomilaste anidro de tipo B obtido. Em consequência, constatou-se que o cristal de tetomilaste anidro de tipo B obtido tinha bandas de absorção no infravermelho significativas a 3298, 3090, 1744, 1593, 1474, 1348, 1269, 1132, 1045, 762 e 706 cm^{-1} no seu espectro de IV (KBr).

(2) 5 g de um cristal de tetomilaste anidro de tipo A obtido pelo método do Exemplo 1, como descrito mais à frente foi dissolvido em 400 mL de isopropanol enquanto, se agitava sob aquecimento a refluxo. A solução obtida foi arrefecida até aproximadamente 30 °C ao longo de cerca de 1 hora e foi, em seguida, adicionalmente arrefecida a 10 °C ou inferior durante 1 hora, de modo a obter o cristal precipitado por filtração. O cristal precipitado anterior foi seco a 50 °C durante 3 horas, de modo a obter 4,6 g de um cristal de tetomilaste anidro de tipo B na forma de um cristal aciforme branco (rendimento: 92%).

Uma parte do cristal de tetomilaste anidro de tipo B obtido fundiu a cerca de 175 °C e converteu-se num cristal aciforme. Depois disso, o cristal anterior fundiu-se completamente (decompôs-se) a uma temperatura entre 187 °C e 190 °C.

O cristal de tetomilaste anidro de tipo B obtido foi submetido a análise termogravimétrica/térmica diferencial. Em consequência, constatou-se que eram observados picos endotérmicos a cerca de 177 °C e 188 °C, como mostrado na Fig. 5.

Foi medido o espectro de difracção de raios X do cristal de tetomilaste anidro de tipo B obtido. Em consequência, constatou-se que o cristal anterior tinha picos característicos a 2θ = 4,1°, 8,1°, 11,9°, 16,1° e 24,2°, como mostrado na Fig. 6.

Foi medido o espectro de IV(KBr) do cristal de tetomilaste anidro de tipo B obtido. Em consequência, constatou-se que o cristal de tetomilaste anidro de tipo B obtido tinha bandas de absorção no infravermelho significativas a 3298, 3090, 1744,

1593, 1474, 1348, 1269, 1132, 1045, 762 e 706 cm^{-1} no seu espectro de IV (KBr).

(3) 10 g de um cristal de tetomilaste anidro de tipo A obtido pelo método do Exemplo 1, como descrito mais à frente, foi dissolvido em 400 mL de acetato de etilo enquanto se agitava sob aquecimento a refluxo. A solução obtida foi arrefecida até aproximadamente 30 °C ao longo de cerca de 1 hora e foi, em seguida, adicionalmente arrefecida a 10 °C ou inferior durante 1 hora, de modo a obter o cristal precipitado por filtração. O cristal precipitado anterior foi seco a 50 °C durante 3 horas, de modo a obter 9,3 g de um cristal de tetomilaste anidro de tipo B na forma de um cristal aciforme branco (rendimento: 93%).

Uma parte do cristal de tetomilaste anidro de tipo B obtido fundiu a cerca de 175 °C e converteu-se num cristal aciforme. Depois disso, o cristal anterior fundiu-se completamente (decompôs-se) a uma temperatura entre 187 °C e 190 °C.

O cristal de tetomilaste anidro de tipo B obtido foi submetido a análise termogravimétrica/térmica diferencial. Em consequência, constatou-se que eram observados os mesmos picos endotérmicos que os mostrados na Fig. 5.

Foi medido o espectro de difracção de raios X do cristal de tetomilaste anidro de tipo B obtido. Em consequência, constatou-se que era observado o mesmo espectro que o mostrado na Fig. 6.

Foi medido o espectro de IV(KBr) do cristal de tetomilaste anidro de tipo B obtido. Em consequência, constatou-se que o cristal de tetomilaste anidro de tipo B obtido tinha bandas de

absorção no infravermelho significativas a 3298, 3090, 1744, 1593, 1474, 1348, 1269, 1132, 1045, 762 e 706 cm^{-1} no seu espectro de IV (KBr).

Exemplo 1

Produção de cristal de tetomilaste anidro de tipo A

Um cristal de tetomilaste anidro de tipo A foi produzido pelos métodos descritos em (1) a (7) abaixo.

(1) 5 g do cristal de tetomilaste anidro de tipo B obtido no Exemplo de referência 1 (3) foi dissolvido numa solução consistindo de 140 mL de acetona e 35 mL de água, enquanto se agitava sob aquecimento a refluxo. A solução obtida foi arrefecida até 40 °C ao longo de cerca de 100 minutos (nesta altura precipitou um cristal de tetomilaste anidro de tipo A) e foi, em seguida, adicionalmente arrefecida até 10 °C ou inferior, de modo a obter o cristal precipitado por filtração. O cristal precipitado anterior foi seco a 60 °C durante 18 horas, de modo a obter 4,0 g de um cristal de tetomilaste anidro de tipo A forma de um cristal colunar branco (rendimento: 80%).

O cristal de tetomilaste anidro de tipo A obtido fundiu (decompôs-se) a uma temperatura entre 187 °C e 189 °C.

O cristal de tetomilaste anidro de tipo A obtido foi submetido a análise termogravimétrica/térmica diferencial. Em consequência, constatou-se que era observado um pico endotérmico a cerca de 188 °C, como mostrado na Fig. 3.

Foi medido o espectro de difracção de raios X do cristal de tetomilaste anidro de tipo A obtido. Em consequência, constatou-se que o cristal anterior tinha picos característicos a 2θ = 10,5°, 13,1°, 18,4% 21,9° e 25,8°, como mostrado na Fig. 4.

Foi medido o espectro de IV(KBr) do cristal de tetomilaste anidro de tipo A obtido. Em consequência, constatou-se que o cristal de tetomilaste anidro de tipo A obtido tinha bandas de absorção no infravermelho significativas a 3306, 3084, 1746, 1593, 1474, 1348, 1271, 1132, 1045, 758 e 704 cm^{-1} no seu espectro de IV (KBr).

(2) 5 g do cristal de tetomilaste anidro de tipo A obtido no Exemplo 1 (6), como descrito mais à frente, foi dissolvido em 400 mL de etanol, enquanto se agitava sob aquecimento a refluxo. A solução obtida foi arrefecida até aproximadamente 30 °C ao longo de cerca de 1 hora e foi, em seguida, adicionalmente arrefecida a 10 °C ou inferior durante 1 hora, de modo a obter o cristal precipitado por filtração. O cristal precipitado anterior foi seco a 50 °C durante 3 horas, de modo a obter 4,3 g de um cristal de tetomilaste anidro de tipo A na forma de um cristal colunar branco (rendimento: 86%).

O ponto de fusão do cristal de tetomilaste anidro de tipo A obtido foi entre 188 °C e 190 °C (decomposição).

O cristal de tetomilaste anidro de tipo A obtido foi submetido a análise termogravimétrica/térmica diferencial. Em consequência, constatou-se que era observado o mesmo pico endotérmico que o mostrado na Fig. 3.

Foi medido o espectro de difracção de raios X do cristal de tetomilaste anidro de tipo A obtido. Em consequência, constatou-se que era observado o mesmo espectro que o mostrado na Fig. 4.

Foi medido o espectro de IV(KBr) do cristal de tetomilaste anidro de tipo A obtido. Em consequência, constatou-se que o cristal de tetomilaste anidro de tipo A obtido tinha bandas de absorção no infravermelho significativas a 3306, 3084, 1746, 1593, 1474, 1348, 1271, 1132, 1045, 758 e 704 cm^{-1} no seu espectro de IV (KBr).

(3) 10 g do cristal de tetomilaste anidro de tipo A obtido no Exemplo 1 (6), como descrito mais à frente, foi dissolvido em 400 mL de acetona enquanto se agitava sob aquecimento a refluxo. A solução obtida foi arrefecida até aproximadamente 30 °C ao longo de cerca de 1 hora e foi, em seguida, adicionalmente arrefecida a 10 °C ou inferior durante 1 hora, de modo a obter o cristal precipitado por filtração. O cristal precipitado anterior foi seco a 50 °C durante 3 horas, de modo a obter 8,3 g de um cristal de tetomilaste anidro de tipo A na forma de um cristal colunar branco (rendimento: 83%).

O cristal de tetomilaste anidro de tipo A obtido fundiu (decompôs-se) a uma temperatura entre 188 °C e 190 °C.

O cristal de tetomilaste anidro de tipo A obtido foi submetido a análise termogravimétrica/térmica diferencial. Em consequência, constatou-se que era observado o mesmo pico endotérmico que o mostrado na Fig. 3.

Foi medido o espectro de difracção de raios X do cristal de tetomilaste anidro de tipo A obtido. Em consequência, constatou-se que era observado o mesmo espectro que o mostrado na Fig. 4.

Foi medido o espectro de IV(KBr) do cristal de tetomilaste anidro de tipo A obtido. Em consequência, constatou-se que o cristal de tetomilaste anidro de tipo A obtido tinha bandas de absorção no infravermelho significativas a 3306, 3084, 1746, 1593, 1474, 1348, 1271, 1132, 1045, 758 e 704 cm^{-1} no seu espectro de IV (KBr).

(4) 10 g do cristal de tetomilaste anidro de tipo A obtido no Exemplo 1 (6), como descrito mais à frente, foi dissolvido em uma solução consistindo de 320 mL de acetona e 80 mL de água, enquanto se agitava sob aquecimento a refluxo. A solução obtida foi arrefecida, por passos, até 30 °C ao longo de cerca de 3 horas, foi então arrefecida até 20 °C ao longo de 1 hora e foi, em seguida, adicionalmente arrefecida até 10 °C ao longo de 0,5 horas, de modo a obter o cristal precipitado por filtração. O cristal precipitado anterior foi seco a 50 °C durante 3 horas, de modo a obter 8,3 g de um cristal de tetomilaste anidro de tipo A na forma de um cristal colunar branco (rendimento: 83%).

O cristal de tetomilaste anidro de tipo A obtido fundiu (decompôs-se) a uma temperatura entre 187 °C e 189 °C.

O cristal de tetomilaste anidro de tipo A obtido foi submetido a análise termogravimétrica/térmica diferencial. Em consequência, constatou-se que era observado o mesmo pico endotérmico que o mostrado na Fig. 3.

Foi medido o espectro de difracção de raios X do cristal de tetomilaste anidro de tipo A obtido. Em consequência, constatou-se que era observado o mesmo espectro que o mostrado na Fig. 4.

Foi medido o espectro de IV(KBr) do cristal de tetomilaste anidro de tipo A obtido. Em consequência, constatou-se que o cristal de tetomilaste anidro de tipo A obtido tinha bandas de absorção no infravermelho significativas a 3306, 3084, 1746, 1593, 1474, 1348, 1271, 1132, 1045, 758 e 704 cm^{-1} no seu espectro de IV (KBr).

(5) 5 g do cristal de tetomilaste anidro de tipo A obtido no Exemplo 1 (6), como descrito mais à frente, foi dissolvido numa solução consistindo de 450 mL de acetona e 300 mL de água, enquanto se agitava sob aquecimento a refluxo. A solução obtida foi arrefecida até aproximadamente 30 °C ao longo de cerca de 1 hora e foi, em seguida, adicionalmente arrefecida a 10 °C ou inferior durante 1 hora, de modo a obter o cristal precipitado por filtração. O cristal precipitado anterior foi seco a 50 °C durante 3 horas, de modo a obter 4,2 g de um cristal de tetomilaste anidro de tipo A na forma de um cristal colunar branco (rendimento: 84%).

O cristal de tetomilaste anidro de tipo A obtido fundiu (decompôs-se) a uma temperatura entre 188 °C e 190 °C.

O cristal de tetomilaste anidro de tipo A obtido foi submetido a análise termogravimétrica/térmica diferencial. Em consequência, constatou-se que era observado o mesmo pico endotérmico que o mostrado na Fig. 3.

Foi medido o espectro de difracção de raios X do cristal de tetomilaste anidro de tipo A obtido. Em consequência, constatou-se que era observado o mesmo espectro que o mostrado na Fig. 4.

Foi medido o espectro de IV(KBr) do cristal de tetomilaste anidro de tipo A obtido. Em consequência, constatou-se que o cristal de tetomilaste anidro de tipo A obtido tinha bandas de absorção no infravermelho significativas a 3306, 3084, 1746, 1593, 1474, 1348, 1271, 1132, 1045, 758 e 704 cm^{-1} no seu espectro de IV (KBr).

(6) 41,4 g de 3-oxo-3-(6-metoxicarbonil-2-piridil) propionato de etilo foi dissolvido numa solução consistindo de 42 mL de água e 414 mL de acetato de etilo e a solução obtida foi então arrefecida até uma temperatura entre 5 °C e 10 °C. Depois disso foi adicionada, gota a gota, uma solução obtida dissolvendo 35,6 g de cloreto de sulfurilo em 83 mL de acetato de etilo à solução anterior arrefecida ao longo de aproximadamente 30 minutos, enquanto se agitava. A seguir, a mistura obtida foi agitada a uma temperatura entre 10 °C e 20 °C durante 1 hora. Subsequentemente, a solução reaccional foi aquecida até aproximadamente 90 °C, enquanto o solvente era eliminado da solução reaccional por destilação. A solução reaccional foi continuamente aquecida a uma temperatura entre aproximadamente 90 °C e 100 °C durante 2 horas, enquanto se agitava. A seguir, a suspensão mista obtida (contendo cristais) foi arrefecida até aproximadamente 10 °C e foi então agitada durante 1 hora, seguida de filtração, de modo a obter 27,99 g de ácido 2-(2-cloroacetil)-6-piridina-carboxílico na forma de cristais amarelos-castanhos (ponto de fusão: 184 °C a 189 °C; pureza: 98% a 99%).

Foram dissolvidos 20 g de ácido 2-(2-cloroacetil)-6-piridina-carboxílico e 22,6 g de 3,4-dietoxitiobenzamida numa solução consistindo de 100 mL de água e 200 mL de dimetoxietano. A solução obtida foi aquecida a refluxo durante 2 horas, enquanto era agitada e a solução reaccional foi então arrefecida até 5 °C ou inferior, de modo a obter um precipitado amarelo-castanho por filtração.

Subsequentemente, o cristal precipitado anterior foi dissolvido numa solução preparada dissolvendo 6,18 g de hidróxido de potássio em 372 mL de água. A solução obtida foi extraída duas vezes com acetato de etilo (186 mL × 2). A seguir foi adicionado 1 g de carvão activado à camada aquosa separada e a solução obtida foi então agitada a aproximadamente 30 °C durante 30 minutos. A seguir, o carvão activado foi eliminado por filtração e foram então adicionados 372 mL de acetona e 11,2 g de ácido clorídrico concentrado ao filtrado obtido, de modo a obter uma suspensão (uma mistura consistindo de um cristal de hidrato de tetomilaste e um cristal de tetomilaste anidro de tipo B). Para converter a mistura consistindo de um cristal de hidrato de tetomilaste e um cristal de tetomilaste anidro de tipo B num cristal de tetomilaste anidro de tipo A, a suspensão anterior foi aquecida a 60 °C durante 30 minutos e foi, em seguida, arrefecida até temperatura ambiente, de modo a obter um cristal por filtração, obtendo-se desse modo um cristal de tetomilaste anidro de tipo A em bruto (34,82 g; estado húmido).

Foi dissolvido 8,67 g do cristal em bruto numa solução consistindo de 213 mL de acetona e 53 mL de água aquecendo a 60 °C sem o secar, seguida de filtração enquanto quente. Subsequentemente, o filtrado obtido foi novamente aquecido e foi então confirmada a dissolução do cristal. A seguir, o filtrado

foi arrefecido até 50 °C. Foi adicionado 79 mg de um cristal de tetomilaste anidro de tipo A como um núcleo de cristalização ao filtrado arrefecido e a mistura obtida foi então agitada a uma temperatura entre 42 °C e 50 °C (temperatura interna) durante 2 horas. A seguir, a solução obtida foi arrefecida até 20 °C ao longo de aproximadamente 20 minutos e foi então agitada a uma temperatura entre 19 °C e 25 °C durante 2 horas. Depois disso, a solução foi arrefecida até 5 °C ao longo de 35 minutos, e foi então agitada a uma temperatura entre 4 °C e 5 °C durante 2 horas, de modo a obter o cristal precipitado por filtração. O cristal precipitado anterior foi seco a 80 °C, de um dia para o outro, de modo a obter 7,25 g de um cristal de tetomilaste anidro de tipo A (cujo rendimento foi de 78,4%, quando se utilizou o ácido 6-cloroacetil-2-piridina-carboxílico como referência). A pureza por HPLC do cristal de tetomilaste anidro de tipo A obtido foi de 99,9%.

Uma parte do cristal de tetomilaste anidro de tipo A obtido fundiu a cerca de 175 °C e converteu-se num cristal aciforme. Depois disso, o cristal anterior fundiu-se completamente (decompôs-se) a uma temperatura entre 187 °C e 190 °C.

O cristal de tetomilaste anidro de tipo A obtido foi submetido a análise termogravimétrica/térmica diferencial. Em consequência, constatou-se que era observado o mesmo pico endotérmico que o mostrado na Fig. 3.

Foi medido o espectro de difracção de raios X do cristal de tetomilaste anidro de tipo A obtido. Em consequência, constatou-se que era observado o mesmo espectro que o mostrado na Fig. 4.

Foi medido o espectro de IV(KBr) do cristal de tetomilaste anidro de tipo A obtido. Em consequência, constatou-se que o cristal de tetomilaste anidro de tipo A obtido tinha bandas de absorção no infravermelho significativas a 3306, 3084, 1746, 1593, 1474, 1348, 1271, 1132, 1045, 758 e 704 cm^{-1} no seu espectro de IV (KBr).

O cristal de tetomilaste anidro de tipo A obtido foi triturado num atomizador, de modo a obter pós possuindo um tamanho de partícula médio de 30,4 µm e um tamanho de partícula acumulativo a 90% de 57 µm.

(7) Foi dissolvido 32,36 g do cristal de hidrato de tetomilaste em bruto obtido no Exemplo 5 (2), como descrito mais à frente, numa solução consistindo de 197 mL de água purificada e 793 mL de acetona aquecendo a aproximadamente 60 °C, seguida de filtração a quente. Subsequentemente, o filtrado obtido foi novamente aquecido e foi então confirmada a dissolução do cristal. A seguir, o filtrado foi arrefecido até 45 °C. Foi adicionado 290 mg de um cristal de tetomilaste anidro de tipo A ao filtrado arrefecido e a mistura obtida foi então agitada a 45 °C durante 2 horas. A seguir, a solução obtida foi arrefecida até 20 °C ao longo de cerca de 1 hora e foi então agitada a uma temperatura entre 20 °C e 24 °C durante 2 horas. Depois disso, a solução foi arrefecida até 5 °C ao longo de cerca de 2 horas, e foi então agitada a uma temperatura entre -1 °C e 5 °C durante 2 horas, de modo a obter o cristal precipitado por filtração. O cristal precipitado anterior foi seco a 80 °C durante 4 horas, de modo a obter 24,11 g de um cristal de tetomilaste anidro de tipo A.

O cristal de tetomilaste anidro de tipo A obtido foi submetido a análise termogravimétrica/térmica diferencial. Em consequência, constatou-se que era observado o mesmo pico endotérmico que o mostrado na Fig. 3.

Foi medido o espectro de difracção de raios X do cristal de tetomilaste anidro de tipo A obtido. Em consequência, constatou-se que era observado o mesmo espectro que o mostrado na Fig. 4.

Foi medido o espectro de IV(KBr) do cristal de tetomilaste anidro de tipo A obtido. Em consequência, constatou-se que o cristal de tetomilaste anidro de tipo A obtido tinha bandas de absorção no infravermelho significativas a 3306, 3084, 1746, 1593, 1474, 1348, 1271, 1132, 1045, 758 e 704 cm^{-1} no seu espectro de IV (KBr).

Exemplo de referência 2

Produção de cristal de tetomilaste anidro de tipo C

Foi dissolvido 5 g do cristal de tetomilaste anidro de tipo A obtido no Exemplo 1 (6) em 500 mL de metanol, enquanto se agitava sob aquecimento a refluxo. A solução obtida foi arrefecida até aproximadamente 30 °C ao longo de cerca de 1 hora e foi, em seguida, adicionalmente arrefecida a 10 °C ou inferior durante 1 hora, de modo a obter o cristal precipitado por filtração. O cristal precipitado anterior foi seco a 50 °C durante 3 horas, de modo a obter 3,8 g de um cristal de tetomilaste anidro de tipo C na forma de um cristal lamelar branco (rendimento: 76%).

Foi produzido um cristal aciforme a partir da superfície cristalina do cristal de tetomilaste anidro de tipo C obtido a 184 °C e o cristal anterior fundiu (decompôs-se) a uma temperatura entre 187 °C e 190 °C.

O cristal de tetomilaste anidro de tipo C obtido foi submetido a análise termogravimétrica/térmica diferencial. Em consequência, constatou-se que eram observados picos endotérmicos a cerca de 184 °C e a cerca de 189 °C, como mostrado na Fig. 7.

Foi medido o espectro de difracção de raios X do cristal de tetomilaste anidro de tipo C obtido. Em consequência, constatou-se que o cristal anterior tinha picos característicos a 2 θ = 4,2°, 8,2°, 12,0°, 16,4°, 24,7° e 25,9°, como mostrado na Fig. 8.

Foi medido o espectro de IV(KBr) do cristal de tetomilaste anidro de tipo A obtido. Em consequência, constatou-se que o cristal de tetomilaste anidro de tipo A obtido tinha bandas de absorção no infravermelho significativas a 3300, 3088, 1744, 1593, 1476, 1346, 1267, 1132, 1045, 754 e 704 cm^{-1} no seu espectro de IV (KBr).

Exemplo de Referência 3

Produção de cristal de solvato de acetonitrilo de tetomilaste

Foi dissolvido 5 g do cristal de tetomilaste anidro de tipo A obtido no Exemplo 1 (6) em 400 mL de acetonitrilo, enquanto se agitava sob aquecimento a refluxo. A solução obtida foi arrefecida até aproximadamente 30 °C ao longo de cerca de 1 hora e foi, em seguida, adicionalmente arrefecida a 10 °C ou inferior durante 1 hora, de modo a obter o cristal precipitado por filtração. O cristal precipitado anterior foi seco a 50 °C durante 3 horas, de modo a obter 5,1 g de um cristal de solvato de acetonitrilo de tetomilaste na forma de um cristal lamelar branco (rendimento: quantitativo).

O cristal de solvato de acetonitrilo de tetomilaste obtido tornou-se turvo a 90 °C e o cristal anterior fundiu (decompôs-se) a uma temperatura entre 187 °C e 190 °C.

O cristal de solvato de acetonitrilo de tetomilaste obtido foi submetido a análise termogravimétrica/térmica diferencial. Em consequência, constatou-se que eram observados picos endotérmicos a cerca de 91 °C, a cerca de 176 °C e a cerca de 189 °C, como mostrado na Fig. 9.

Foi medido o espectro de difracção de raios X do cristal de solvato de acetonitrilo de tetomilaste obtido. Em consequência, constatou-se que o cristal anterior tinha picos característicos a 2 θ = 3,6°, 7,1°, 10,6°, 14,2° e 24,8°, como mostrado na Fig. 10.

Foi medido o espectro de IV(KBr) do cristal de solvato de acetonitrilo de tetomilaste obtido. Em consequência, constatou-se que o cristal de solvato de acetonitrilo de tetomilaste obtido tinha bandas de absorção no infravermelho significativas a 3300, 3090, 2249 (grupo nitrilo), 1744, 1593,

1476, 1346, 1269, 1132, 1045, 752 e 704 cm^{-1} no seu espectro de IV (KBr).

Foi medido o espectro de RMN (DMSO-d_6) do cristal de solvato de acetonitrilo de tetomilaste obtido. Em consequência, constatou-se que era observado um pico do grupo metilo do acetonitrilo a δ 2,1 ppm.

Exemplo 4

Produção de uma mistura consistindo de cristal de tetomilaste anidro de tipo A e cristal de tetomilaste anidro de tipo B

Uma mistura consistindo de um cristal de tetomilaste anidro de tipo A e um cristal de tetomilaste anidro de tipo B foi produzida pelo método descrito em (1) ou (2) abaixo:

(1) Foi dissolvido 10 g do cristal de tetomilaste anidro de tipo A obtido no Exemplo 1 (6) numa solução consistindo de 320 mL de acetona e 80 mL de água, enquanto se agitava sob aquecimento a refluxo. A solução obtida foi arrefecida até aproximadamente 30 °C ao longo de cerca de 1 hora e foi então arrefecida até 10 °C ao longo de cerca de 10 minutos. A seguir, a solução foi adicionalmente arrefecida a 10 °C ou inferior durante 1 hora, de modo a obter o cristal precipitado por filtração. O cristal precipitado anterior foi seco a 50 °C durante 3 horas, de modo a obter 8,5 g de uma mistura consistindo de um cristal de tetomilaste anidro de tipo A e um cristal de tetomilaste anidro de tipo B (A:B = 40:60) na forma de um cristal colunar branco (rendimento: 85%).

Apenas uma pequena parte da mistura obtida consistindo de um cristal de tetomilaste anidro de tipo A e um cristal de tetomilaste anidro de tipo B fundiu a 178 °C e cristalizou na forma de um cristal aciforme. Depois disso, a mistura fundiu (decompôs-se) a uma temperatura entre 188 °C e 190 °C.

A mistura obtida consistindo de um cristal de tetomilaste anidro de tipo A e um cristal de tetomilaste anidro de tipo B (A:B = 40:60) foi submetida a análise termogravimétrica/térmica diferencial. Em consequência, constatou-se que eram observados picos endotérmicos a cerca de 175 °C e a cerca de 189 °C, como mostrado na Fig. 11.

Além disso, foi medido o espectro de difracção de raios X da mistura obtida consistindo de um cristal de tetomilaste anidro de tipo A e um cristal de tetomilaste anidro de tipo B (A:B = 40:60). Em consequência, constatou-se que a mistura anterior tinha picos característicos a 2 θ = 4,2°, 11,9°, 13,2°, 16,2°, 17,3°, 24,3°, 25,3°, 25,9° e 27,5°, como mostrado na Fig. 12.

Além do mais, foi medido o espectro de IV(KBr) da mistura obtida consistindo de um cristal de tetomilaste anidro de tipo A e um cristal de tetomilaste anidro de tipo B (A:B = 40:60). Em consequência, constatou-se que a mistura obtida tinha bandas de absorção no infravermelho significativas a 3298, 3088, 1744, 1593, 1474, 1348, 1269, 1132, 1045, 760 e 704 cm^{-1} no seu espectro de IV (KBr).

(2) Foi dissolvido 10 g do cristal de tetomilaste anidro de tipo A obtido no Exemplo 1 (6) numa solução consistindo de

320 mL de acetona e 80 mL de água, enquanto se agitava sob aquecimento a refluxo. A solução obtida foi desactivada a 10 °C ao longo de 30 minutos, de modo a obter o cristal precipitado por filtração. O cristal precipitado anterior foi seco a 50 °C durante 3 horas, de modo a obter 7,8 g de uma mistura consistindo de um cristal de tetomilaste anidro de tipo A e um cristal de tetomilaste anidro de tipo B (A: B = 10:90) na forma de pós brancos (rendimento: 78%). Uma parte da mistura obtida fundiu a 176 °C e cristalizou na forma de um cristal aciforme. Depois disso, a mistura fundiu (decompôs-se) a uma temperatura entre 187 °C e 190 °C.

A mistura obtida consistindo de um cristal de tetomilaste anidro de tipo A e um cristal de tetomilaste anidro de tipo B (A:B = 10:90) foi submetido a análise termogravimétrica/térmica diferencial. Em consequência, constatou-se que eram observados picos endotérmicos a cerca de 176 °C e a cerca de 189 °C, como mostrado na Fig. 13.

Foi medido o espectro de difracção de raios X da mistura obtida consistindo de um cristal de tetomilaste anidro de tipo A e um cristal de tetomilaste anidro de tipo B (A: B = 10:90). Em consequência, constatou-se que a mistura anterior tinha picos característicos a 2 θ = 4,1°, 11,9°, 16,1°, 17,2°, 19,3°, 24,2°, 25,1°, 25,9° e 27,3°, como mostrado na Fig. 14.

Foi medido o espectro de IV(KBr) da mistura obtida consistindo de um cristal de tetomilaste anidro de tipo A e um cristal de tetomilaste anidro de tipo B (A: B = 10:90). Em consequência, constatou-se que a mistura obtida tinha bandas de absorção no infravermelho significativas a 3298, 3090, 1744,

1593, 1474, 1348, 1269, 1132, 1045, 756 e 706 cm^{-1} no seu espectro de IV (KBr).

Exemplo de Referência 5

Produção de cristal de mono-hidrato de tetomilaste

Um cristal de mono-hidrato de tetomilaste foi produzido pelos métodos descritos em (1) até (3) abaixo:

(1) Foram dissolvidos 18,7 g de ácido 2-(2-cloroacetil)-6-piridina-carboxílico e 21,1 g de 3,4-dietoxitiobenzamida numa solução consistindo de 94 mL de água e 187 mL de dimetoxietano, e a mistura obtida foi então agitada a aproximadamente 80 °C (refluxo) durante 2 horas. A solução obtida foi arrefecida até 5 °C, e foi então agitada durante 1 hora, de modo a obter um precipitado amarelo-castanho por filtração. O precipitado anterior foi dissolvido numa solução preparada dissolvendo 5,78 g de hidróxido de potássio em 348 mL de água. A solução da mistura obtida foi lavada duas vezes com 174 mL de acetato de etilo. A seguir foi adicionada uma solução preparada suspendendo 0,9 g de carvão activado em 1,9 mL de água à camada aquosa separada e a mistura obtida foi então agitada a uma temperatura entre 30 °C e 31 °C durante 30 minutos. A seguir, o carvão activado foi eliminado por filtração e foram então adicionados 348 mL de acetona ao filtrado obtido. Subsequentemente, foi ali adicionado 10,4 g de ácido clorídrico concentrado, enquanto se agitava e a mistura obtida foi então agitada durante 1 hora. Depois disso, o cristal precipitado foi recolhido por filtração. Este cristal foi suspenso em 348 mL de água e a mistura obtida foi então agitada a uma temperatura entre 27 °C e 30 °C durante

30 minutos. A seguir, o cristal obtido foi recolhido por filtração. O cristal obtido foi lavado com uma solução consistindo de 35 mL de acetona e 35 mL de água, de modo a obter 29,53 g de um cristal de mono-hidrato de tetomilaste.

O cristal de mono-hidrato de tetomilaste obtido foi submetido a análise termogravimétrica/térmica diferencial. Em consequência, foi observado um pico endotérmico a cerca de 189 °C e foi ainda observado um pico largo a cerca de 102 °C, como mostrado na Fig. 1.

Foi medido o espectro de difracção de raios X do cristal de mono-hidrato de tetomilaste obtido. Em consequência, constatou-se que o cristal anterior tinha picos característicos a 2 θ = 10,6°, 12,9°, 21,1°, 22,3° e 25,0°, como mostrado na Fig. 2.

Foi medido o espectro de IV(KBr) do cristal de mono-hidrato de tetomilaste obtido. Em consequência, constatou-se que o cristal obtido tinha bandas de absorção no infravermelho significativas a 3516, 3433, 1742, 1709, 1587, 1472, 1267, 1143, 1040, 758 e 716 cm^{-1} no seu espectro de IV (KBr).

(2) Foi dissolvido 50 g do cristal de tetomilaste anidro de tipo A obtido no Exemplo 1 (6) numa solução preparada dissolvendo 8,33 g de hidróxido de potássio em 500 mL de água. Esta solução foi filtrada e foram então adicionados 500 mL de acetona ao filtrado obtido. A seguir foram ali adicionados 13 mL (1,1 eq) de ácido clorídrico concentrado, enquanto se agitava (o produto que precipitou nessa altura foi um cristal de tetomilaste anidro de tipo B). A solução obtida foi agitada à temperatura ambiente durante aproximadamente 10 minutos. Uma vez

concluída a agitação, foi adicionado 2,5 g do cristal de mono-hidrato de tetomilaste obtido no Exemplo 5 (1) supramencionado como um núcleo de cristalização ao resultante e a mistura obtida foi continuamente agitada durante 2 horas (Durante essa agitação ocorreu uma transformação através do solvente. Se o tempo de agitação fosse curto era obtida uma mistura consistindo de um cristal de hidrato de tetomilaste e um cristal de tetomilaste anidro de tipo B.) O cristal precipitado foi recolhido por filtração e o cristal obtido foi então suspenso em 400 mL de água. A mistura obtida foi agitada a uma temperatura entre 20 °C e 30 °C durante 30 minutos. Depois disso, o cristal foi recolhido por filtração e foi então lavado com 80 mL de acetona-água (um teor de acetona de 50% em volume). O produto resultante foi seco sob pressão reduzida durante toda a noite, de modo a obter 51,5 g de um cristal de mono-hidrato de tetomilaste.

O cristal de mono-hidrato de tetomilaste obtido foi submetido a análise termogravimétrica/térmica diferencial. Em consequência, foi obtido o mesmo pico endotérmico que o mostrado na Fig. 1.

Foi medido o espectro de difracção de raios X do cristal de mono-hidrato de tetomilaste obtido. Em consequência, foi observado o mesmo espectro que o mostrado na Fig. 2.

Foi medido o espectro de IV(KBr) do cristal de mono-hidrato de tetomilaste obtido. Em consequência, constatou-se que o cristal obtido tinha bandas de absorção no infravermelho significativas a 3516, 3433, 1742, 1709, 1587, 1472, 1267, 1143, 1040, 758 e 716 cm^{-1} no seu espectro de IV (KBr).

(3) Foi suspenso 2,37 g do cristal de tetomilaste anidro de tipo B obtido no Exemplo de referência 1(3) numa solução consistindo de 50 mL de acetona e 50 mL de água e a mistura obtida foi então agitada durante aproximadamente 5 minutos. A seguir foi adicionado um cristal de hidrato de tetomilaste como um núcleo de cristalização à mistura anterior e a mistura, assim obtida, foi ainda agitada a 30 °C durante 1 hora. O cristal foi recolhido por filtração e foi então seco a 60 °C durante toda a noite, de modo a obter 2,34 g de um cristal de hidrato de tetomilaste.

O valor de humidade do cristal de hidrato de tetomilaste obtido foi de 4,68%. Este valor foi quase igual ao valor teórico de humidade (4,64%) de um cristal de mono-hidrato de tetomilaste.

O mono-hidrato anterior tornou-se turvo a cerca de 100 °C e fundiu (decompôs-se) a uma temperatura entre 188 °C e 189 °C.

O cristal de mono-hidrato de tetomilaste obtido foi submetido a análise termogravimétrica/térmica diferencial. Em consequência, foi obtido o mesmo pico endotérmico que o mostrado na Fig. 1.

Foi medido o espectro de difracção de raios X do cristal de mono-hidrato de tetomilaste obtido. Em consequência, foi observado o mesmo espectro que o mostrado na Fig. 2.

Foi medido o espectro de IV(KBr) do cristal de mono-hidrato de tetomilaste obtido. Em consequência, constatou-se que o cristal obtido tinha bandas de absorção no infravermelho

significativas a 3516, 3433, 1742, 1709, 1587, 1472, 1267, 1143, 1040, 758 e 716 cm^{-1} no seu espectro de IV (KBr).

Exemplo 6

Transformação térmica do cristal de tetomilaste anidro de tipo B num cristal de tetomilaste anidro de tipo A

A transformação térmica de um cristal de tetomilaste anidro de tipo B num cristal de tetomilaste anidro de tipo A foi confirmada pelos meios descritos em (1) a (3) abaixo:

(1) O cristal de tetomilaste anidro de tipo B obtido no Exemplo de referência 1 (3) foi deixado a uma temperatura entre 20 °C e 30 °C durante aproximadamente 1 ano e, depois disso, a sua forma cristalina foi examinada por difracção de raios X. Em consequência, foi confirmado que o cristal anterior mantinha a forma de um cristal de tetomilaste anidro de tipo B.

(2) 5 g do cristal de tetomilaste anidro de tipo B obtido no Exemplo de referência 1 (3) foi suspenso numa solução consistindo de 40 mL de acetona e 10 mL de água e a mistura obtida foi então agitada, a 20 °C. Nessa altura, foi efectuada amostragem em intervalos de 15 minutos, 30 minutos, 60 minutos e 120 minutos e cada das amostras obtidas foi submetida a difracção de raios X para examinar a forma cristalina. Em consequência, podia confirmar-se que cada das amostras recolhidas após agitação durante 15 minutos, 30 minutos e 60 minutos, mantinha a forma de um cristal de tetomilaste anidro de tipo B.

Por outro lado, podia confirmar-se que a amostra recolhida após agitação durante 120 minutos era uma mistura consistindo de um cristal de tetomilaste anidro de tipo B e um cristal de tetomilaste anidro de tipo A (A: B = 70:30).

(3) 5 g do cristal de tetomilaste anidro de tipo B obtido no Exemplo de referência 1 (3) foi suspenso numa solução consistindo de 40 mL de acetona e 10 mL de água e a mistura obtida foi então agitada a 40 °C. Nessa altura foi efectuada uma amostragem em intervalos de 15 minutos, 30 minutos, 60 minutos e 120 minutos e cada das amostras obtidas foi submetida a difracção de raios X para examinar a forma cristalina. Em consequência, podia confirmar-se que a amostra recolhida, após agitação durante 15 minutos era, uma mistura consistindo de um cristal de tetomilaste anidro de tipo B e um cristal de tetomilaste anidro de tipo A (A: B = 50:50).

Por outro lado, podia confirmar-se que cada das amostras que tinham sido agitadas durante 30 minutos, 60 minutos e 120 minutos, tinham-se convertido num cristal de tetomilaste anidro de tipo A.

Quando são obtidos cristais de tetomilaste com formas cristalinas diferentes dependendo do tipo de solvente utilizado, as formas cristalinas obtidas não dependem das formas cristalinas dos cristais de tetomilaste utilizados como matérias-primas. Assim, foi aqui dado um exemplo de utilização de um cristal de tetomilaste anidro de tipo A (pureza de 99,9%). Contudo quando foi utilizado um novo cristal de tetomilaste diferente do cristal de tetomilaste anidro de tipo A foram obtidos os mesmos resultados.

Exemplo de formulação (Referência)

Um comprimido compreendendo 5 mg de um cristal de tetomilaste anidro de tipo C, 132 mg de amido, 18 mg de estearato de magnésio e 45 mg de lactose, num único comprimido, foi produzido por um método corrente.

Lisboa, 12 de Agosto de 2010

REIVINDICAÇÕES

1. Cristal de tetomilaste anidro de tipo A possuindo um espectro de difracção de raios X que tem picos característicos a 2θ = 10,5°, 13,1°, 18,4°, 21,9° e 25,8°.

2. Composição farmacêutica compreendendo um cristal de tetomilaste anidro de tipo A como definido na reivindicação 1.

3. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 2 para utilização num método para prevenir e/ou tratar úlcera gastrointestinal, para prevenir e/ou tratar doença isquémica cardíaca, para prevenir e/ou tratar doença cerebrovascular, distúrbios da função hepática e renal provocados por transplante, insuficiência de microcirculação, ou para prevenir e/ou tratar doença de Behcet, vasculite cutânea, colite ulcerosa, reumatismo maligno, artrite, arteriosclerose ou diabetes.

4. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 2, para utilização num método para prevenir e/ou tratar artrite reumatóide crónica, choque de endotoxinas, ARDS, queimadura térmica, asma, insuficiência cardíaca crónica, enfarte do miocárdio, miocardite viral, ou para prevenir e/ou tratar anormalidade de reperfusão isquémica, transição de SIRS (síndrome de resposta inflamatória sistémica) para falência de órgãos, falência múltipla de órgãos, doença inflamatória do intestino, doença autoimune, metástase, rejeição imunológica que ocorre durante transplante, anormalidade em células B monoclonais, anormalidade em

células B policlonais, mixoma auricular, síndrome de Castleman, glomerulonefrite primária, nefrite proliferativa mesangial, caquexia do cancro, linfoma de Lennert, psoríase, dermatite atópica, sarcoma de Kaposi desenvolvido devido a SIDA, osteoporose pós-menopáusica, septicémia, doença inflamatória ou doença pulmonar obstrutiva crónica.

5. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 4, em que a doença inflamatória do intestino é colite ulcerosa ou doença de Crohn.

6. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 4, para utilização num método para prevenir e/ou tratar doença pulmonar obstrutiva crónica.

7. Processo para a preparação de um cristal de tetomilaste anidro de tipo A como definido na reivindicação 1, o qual é caracterizado por compreender a recristalização de uma solução preparada dissolvendo um cristal de tetomilaste anidro de tipo B em etanol ou acetona,

em que o referido cristal de tetomilaste anidro de tipo B tem um espectro de difracção de raios X possuindo picos característicos a 2 θ = 4,1°, 8,1°, 11,9°, 16,1° e 24,2°.

8. Processo para a preparação de um cristal de tetomilaste anidro de tipo A como definido na reivindicação 1, o qual é caracterizado por compreender a dissolução de um cristal de tetomilaste anidro de tipo B numa mistura de acetona e água, em que o teor de acetona é 40% ou superior em volume, seguida de retenção da solução obtida a 40 a 50 °C durante 60 minutos ou superior e, em seguida, arrefecimento da

solução para se obter o cristal de tetomilaste anidro de tipo A,

em que o referido cristal de tetomilaste anidro de tipo B tem um espectro de difracção de raios X possuindo picos característicos a 2 θ = 4,1°, 8,1°, 11,9°, 16,1° e 24,2°.

9. Processo para a preparação de um cristal de tetomilaste anidro de tipo A como definido na reivindicação 1, o qual é caracterizado por compreender a agitação de uma suspensão preparada suspendendo, pelo menos, um tipo de cristal de tetomilaste seleccionado do grupo consistindo de um cristal de hidrato de tetomilaste, um cristal de tetomilaste anidro de tipo B, cristal de tetomilaste de tipo C e um cristal de solvato de acetonitrilo de tetomilaste num solvente misto consistindo de água e, pelo menos, um solvente orgânico seleccionado do grupo consistindo de metanol, etanol, acetona e tetra-hidrofurano, em que a temperatura da suspensão se situa entre 0 e 65 °C e o tempo de agitação é entre 10 minutos e 48 horas,

em que o referido cristal de hidrato de tetomilaste tem um espectro de difracção de raios X possuindo picos característicos a 2 θ = 10,6°, 12,9°, 21,1°, 22,3° e 25,0°,

em que o referido cristal de tetomilaste anidro de tipo B tem um espectro de difracção de raios X possuindo picos característicos a 2 θ = 4,1°, 8,1°, 11,9°, 16,1° e 24,2°,

em que o referido cristal de tetomilaste de tipo C tem um espectro de difracção de raios X possuindo picos

característicos a 2 θ = 4,2°, 8,2°, 12,0°, 16,4°, 24,7° e 25,9°,

em que o referido cristal de solvato de acetonitrilo de tetomilaste tem um espectro de difracção de raios X possuindo picos característicos a 2 θ = 3,6°, 7,1°, 10,6°, 14,2° e 24,8°.

Lisboa, 12 de Agosto de 2010

FIG.1

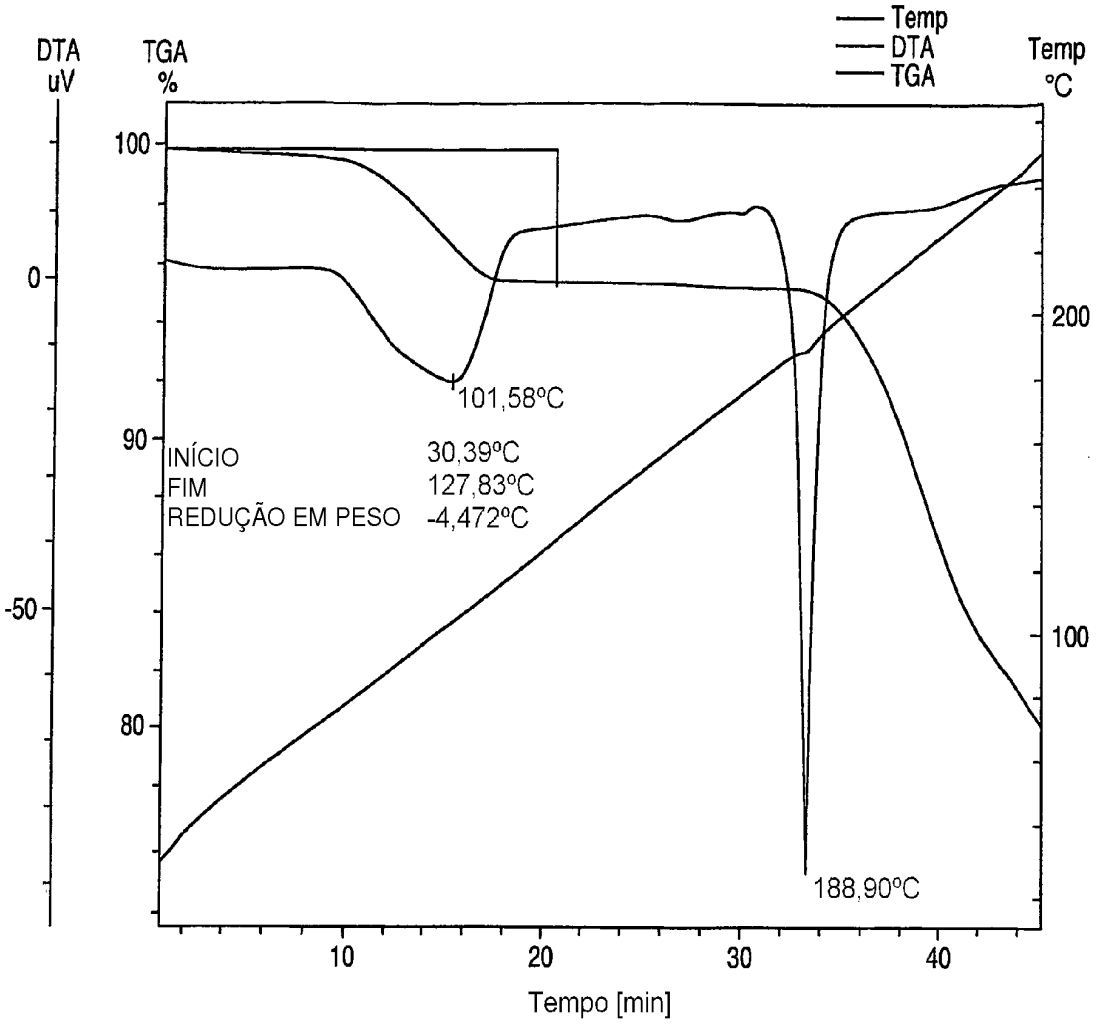

Temp
DTA
TGA
DTA
uV
TGA
%
Temp
°C
100
90
80
0
-50
200
100
101,58°C
188,90°C
INÍCIO 30,39°C
FIM 127,83°C
REDUÇÃO EM PESO -4,472°C
10
20
30
40
Tempo [min]

FIG.2

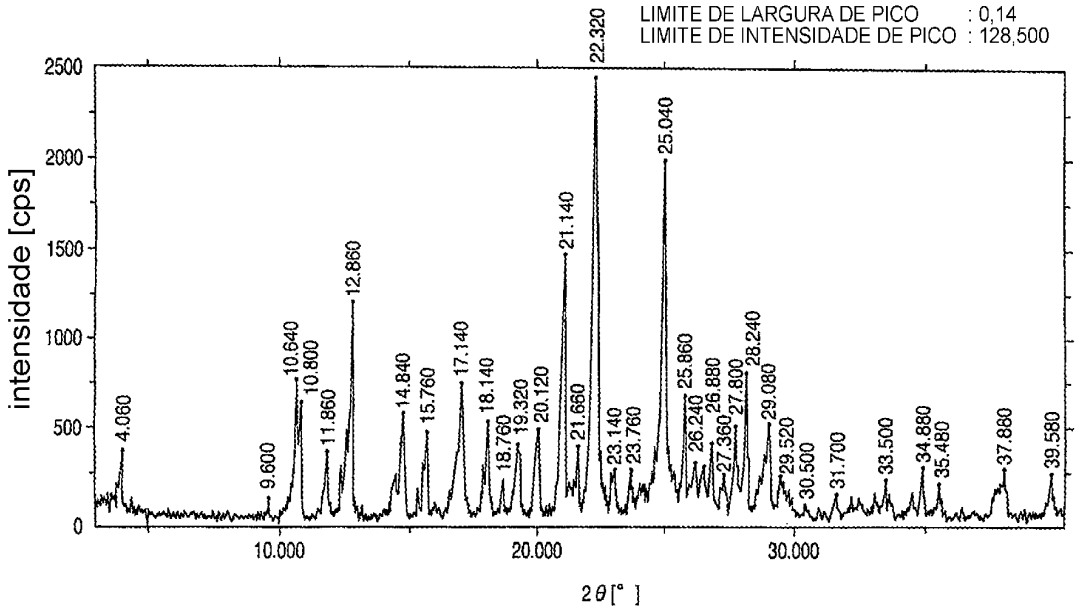

LIMITE DE LARGURA DE PICO : 0,14
LIMITE DE INTENSIDADE DE PICO : 128,500
intensidade [cps]
2θ[°]
4.060
9.600
10.640
10.800
11.860
12.860
14.840
15.760
17.140
18.140
18.760
19.320
20.120
21.140
21.660
22.320
23.140
23.760
25.040
25.860
26.240
26.880
27.360
27.800
28.240
29.080
29.520
30.500
31.700
33.500
34.880
35.480
37.880
39.580

FIG.3

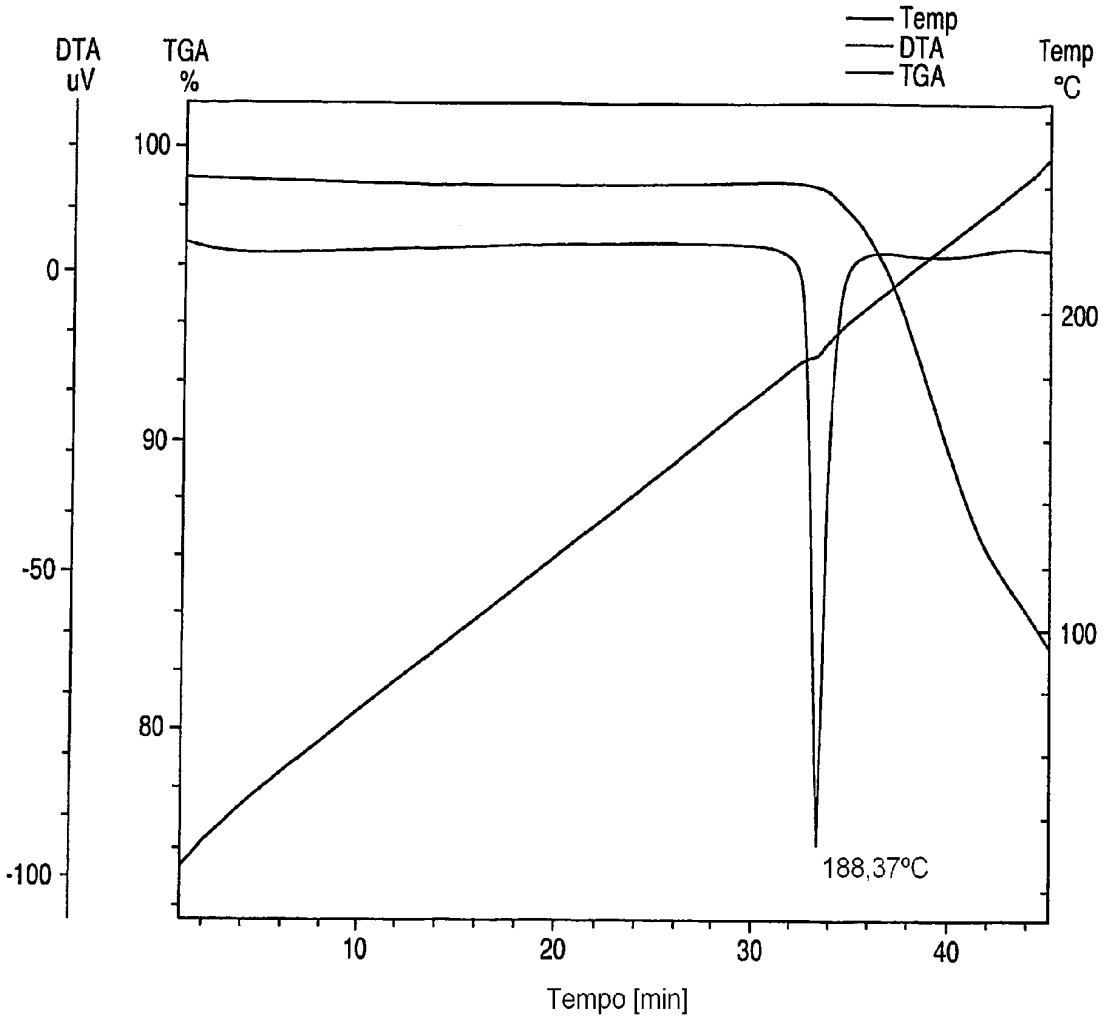

Temp
DTA
TGA
DTA
uV
TGA
%
Temp
°C
100
0
-50
-100
90
80
200
100
188,37°C
10
20
30
40
Tempo [min]

FIG.4

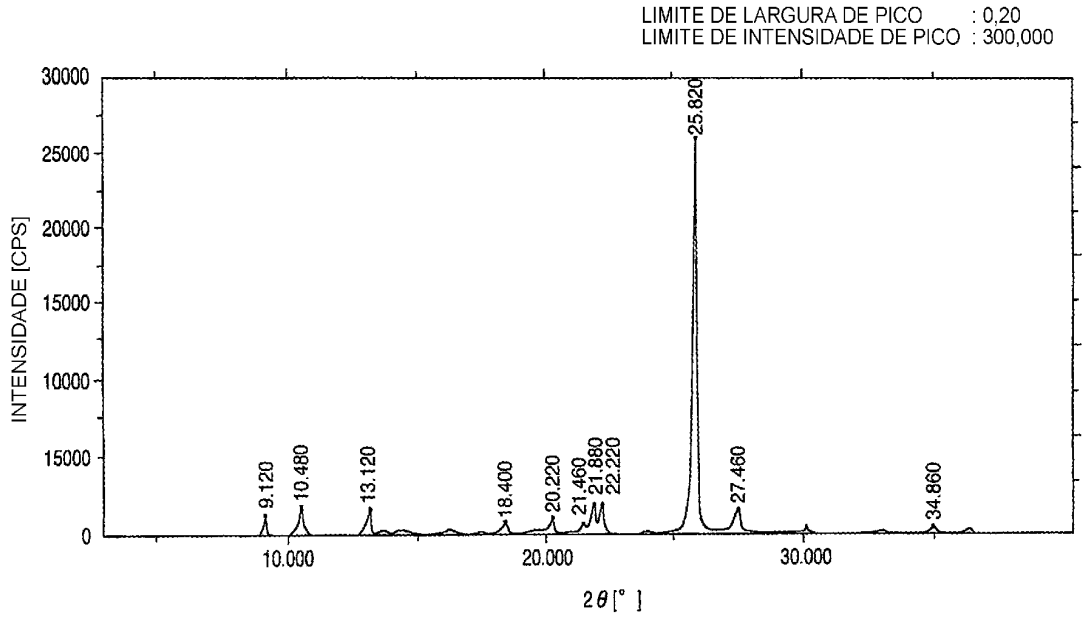

LIMITE DE LARGURA DE PICO : 0,20
LIMITE DE INTENSIDADE DE PICO : 300,000
INTENSIDADE [CPS]
30000
25000
20000
15000
10000
15000
0
9.120
10.480
13.120
18.400
20.220
21.460
21.880
22.220
25.820
27.460
34.860
10.000
20.000
30.000
2θ[°]

FIG.5

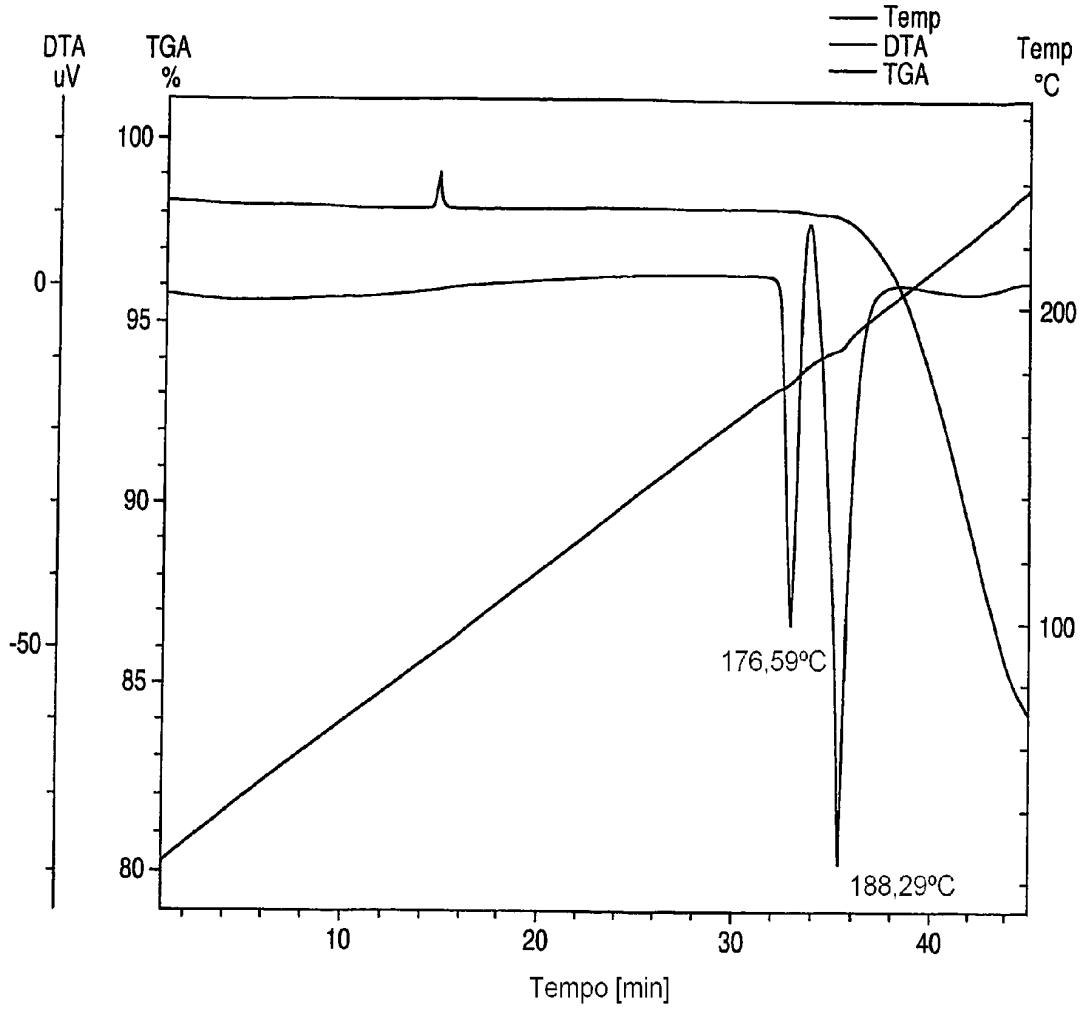

Temp
DTA
TGA
DTA
uV
TGA
%
Temp
°C
100
95
90
85
80
0
-50
200
100
176,59°C
188,29°C
10
20
30
40
Tempo [min]

FIG.6

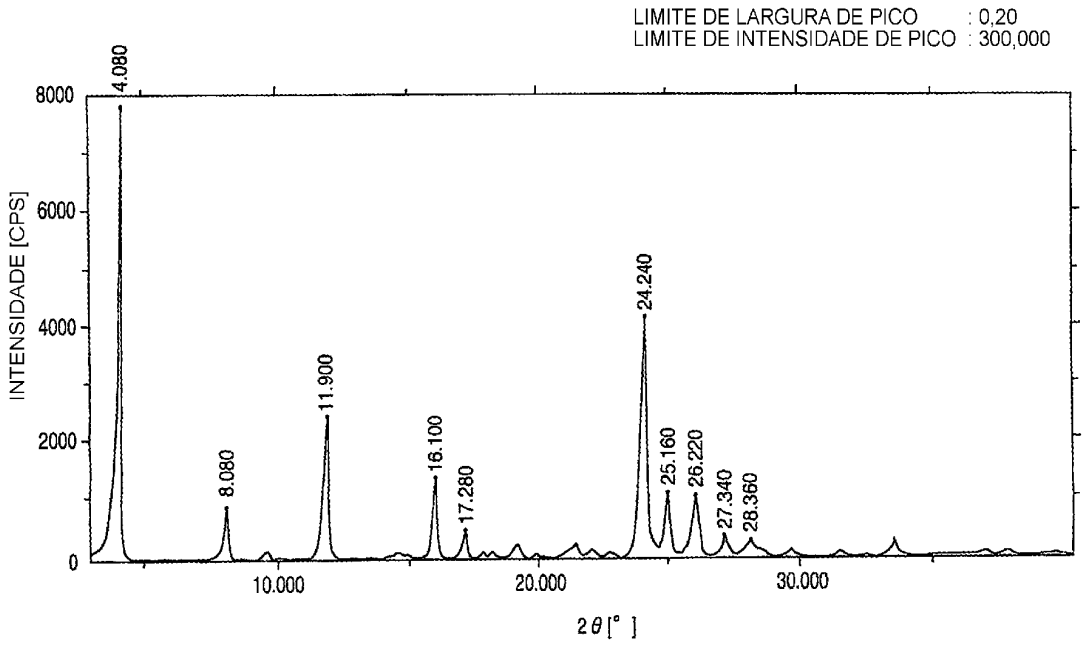

LIMITE DE LARGURA DE PICO : 0,20
LIMITE DE INTENSIDADE DE PICO : 300,000
INTENSIDADE [CPS]
8000
6000
4000
2000
0
4.080
8.080
11.900
16.100
17.280
24.240
25.160
26.220
27.340
28.360
10.000
20.000
30.000
2θ[°]

FIG.7

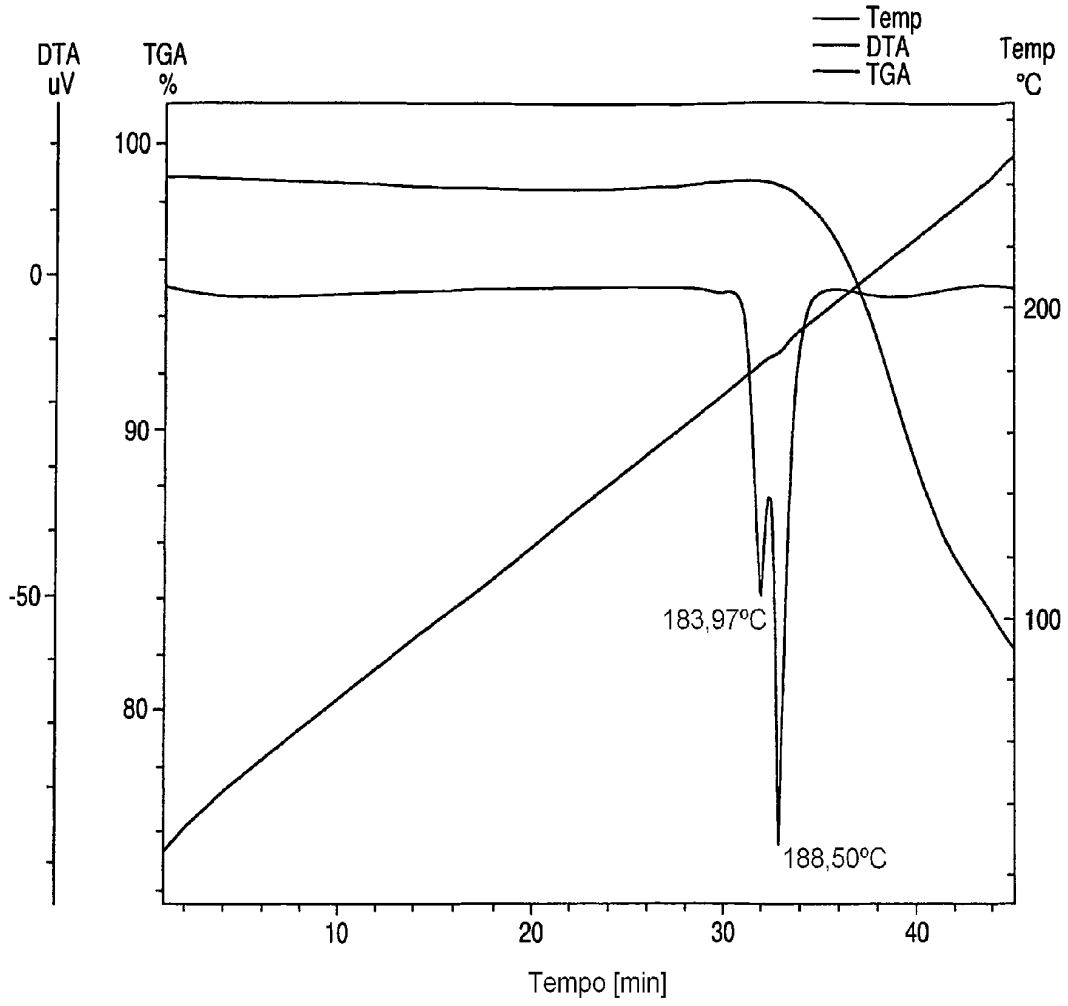

Temp
DTA
TGA
DTA
uV
TGA
%
Temp
°C
100
0
-50
90
80
200
100
183,97°C
188,50°C
10
20
30
40
Tempo [min]

FIG.8

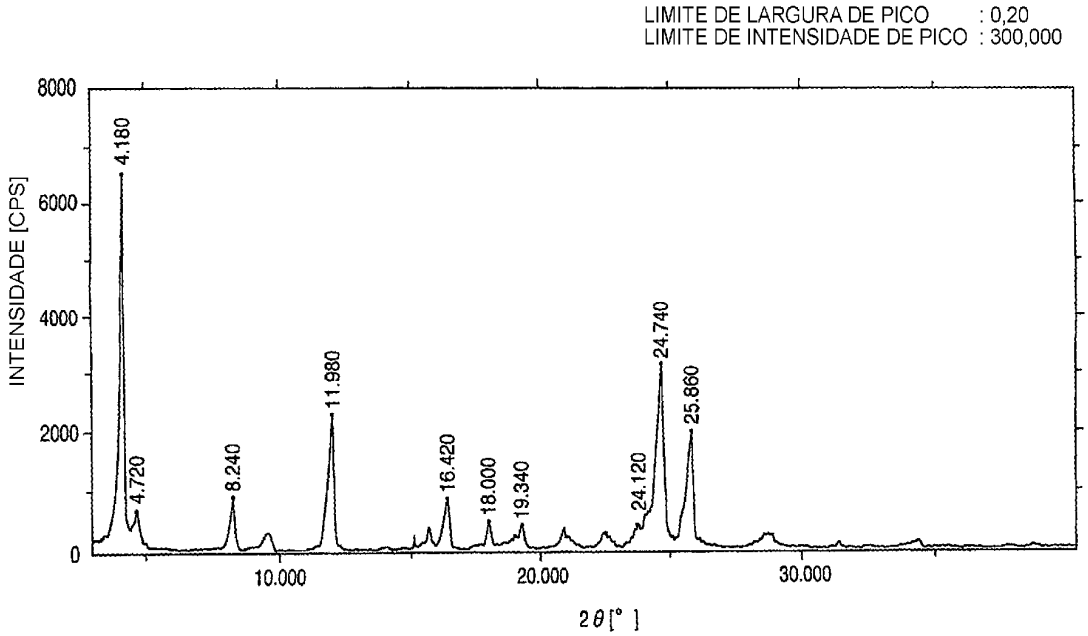

LIMITE DE LARGURA DE PICO : 0,20
LIMITE DE INTENSIDADE DE PICO : 300,000
INTENSIDADE [CPS]
8000
6000
4000
2000
0
4.180
4.720
8.240
11.980
16.420
18.000
19.340
24.120
24.740
25.860
10.000
20.000
30.000
2θ[°]

FIG.9

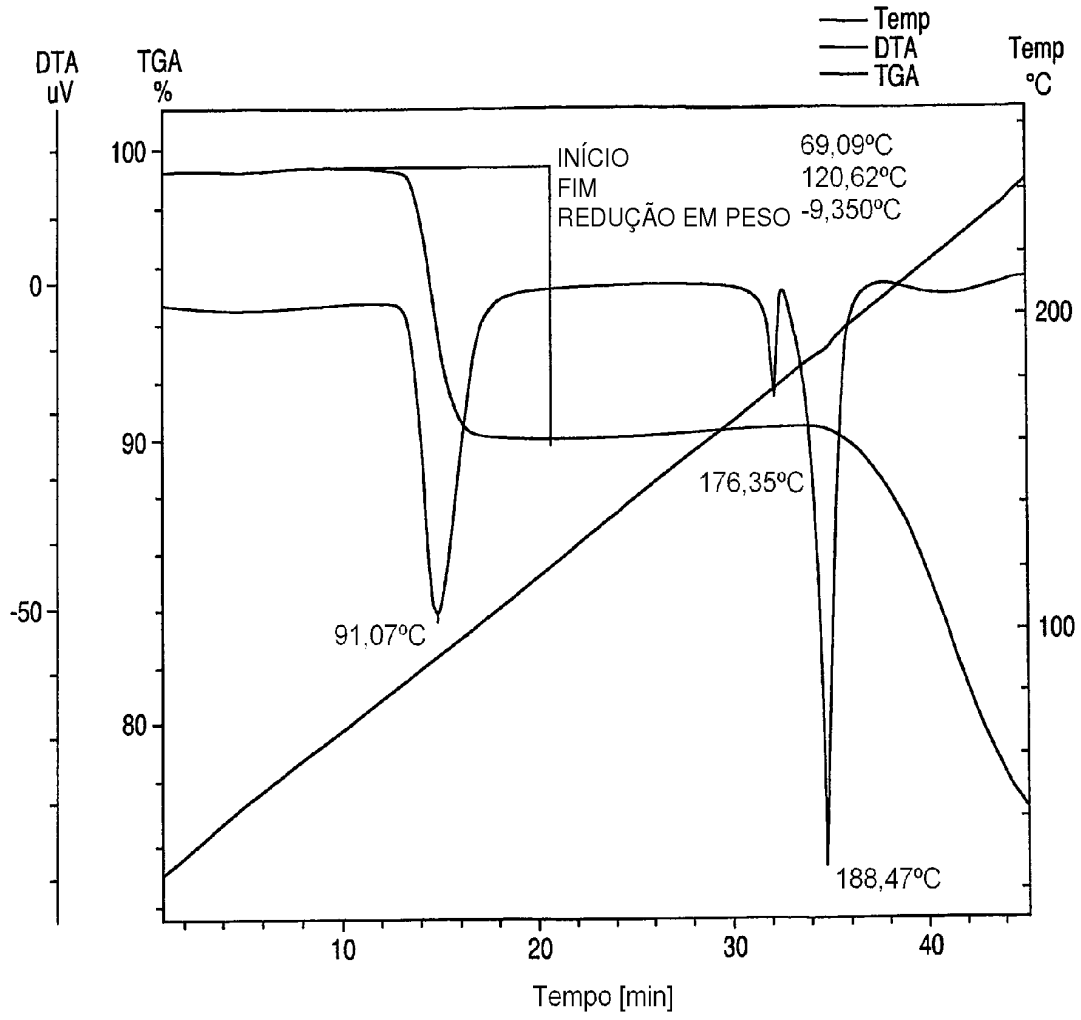

Temp
DTA
TGA
DTA
uV
TGA
%
Temp
°C
100
90
80
0
-50
200
100
INÍCIO
FIM
REDUÇÃO EM PESO
69,09°C
120,62°C
-9,350°C
91,07°C
176,35°C
188,47°C
10
20
30
40
Tempo [min]

FIG.10

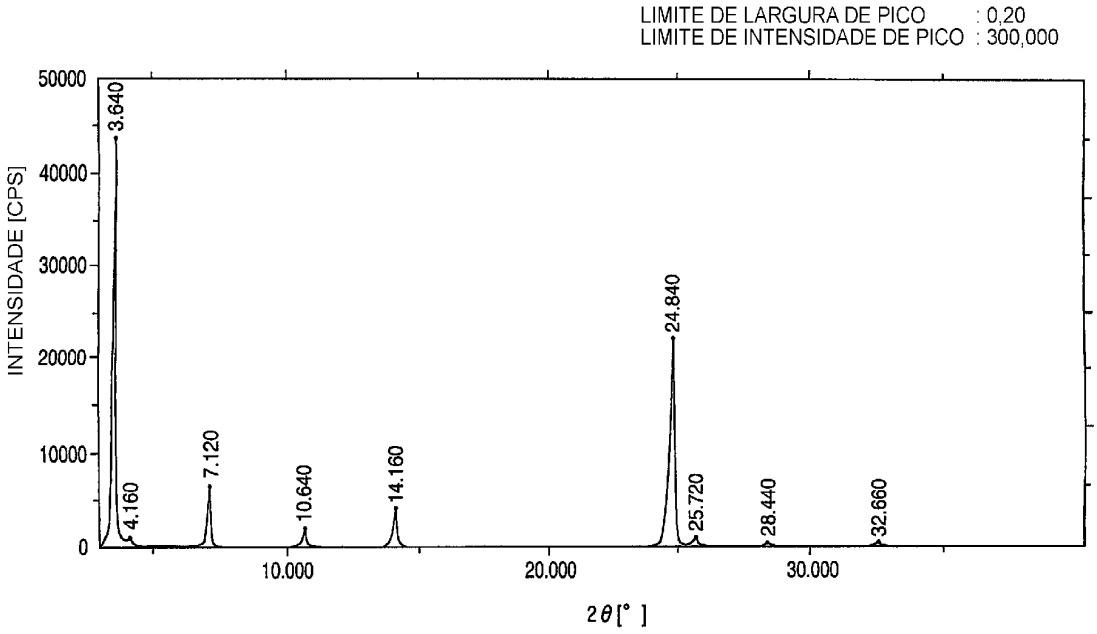

LIMITE DE LARGURA DE PICO : 0,20
LIMITE DE INTENSIDADE DE PICO : 300,000
INTENSIDADE [CPS]
50000
40000
30000
20000
10000
0
3.640
4.160
7.120
10.640
14.160
24.840
25.720
28.440
32.660
10.000
20.000
30.000
2θ[°]

FIG.11

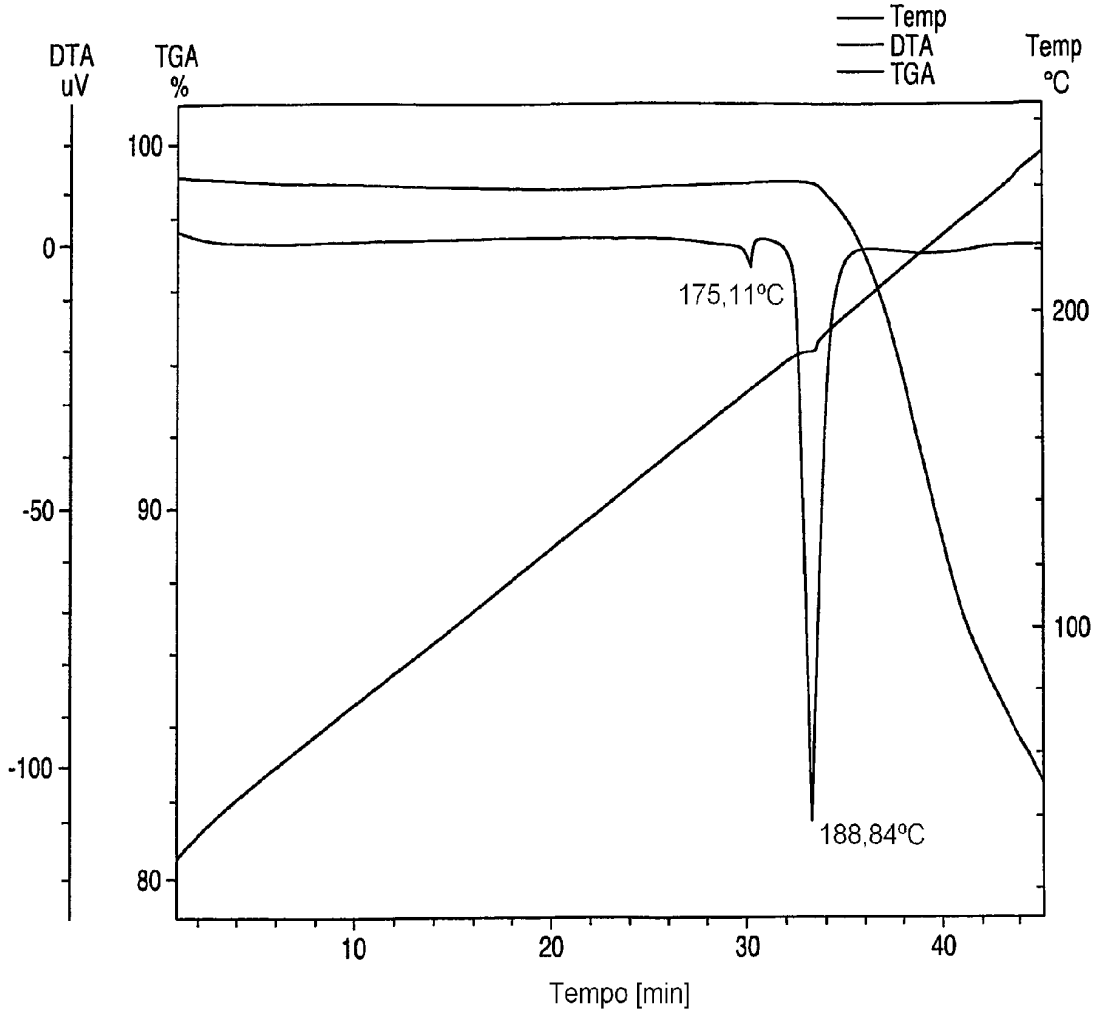

Temp
DTA
TGA
DTA
uV
TGA
%
Temp
°C
100
0
-50
-100
90
80
200
100
175,11°C
188,84°C
10
20
30
40
Tempo [min]

FIG.12

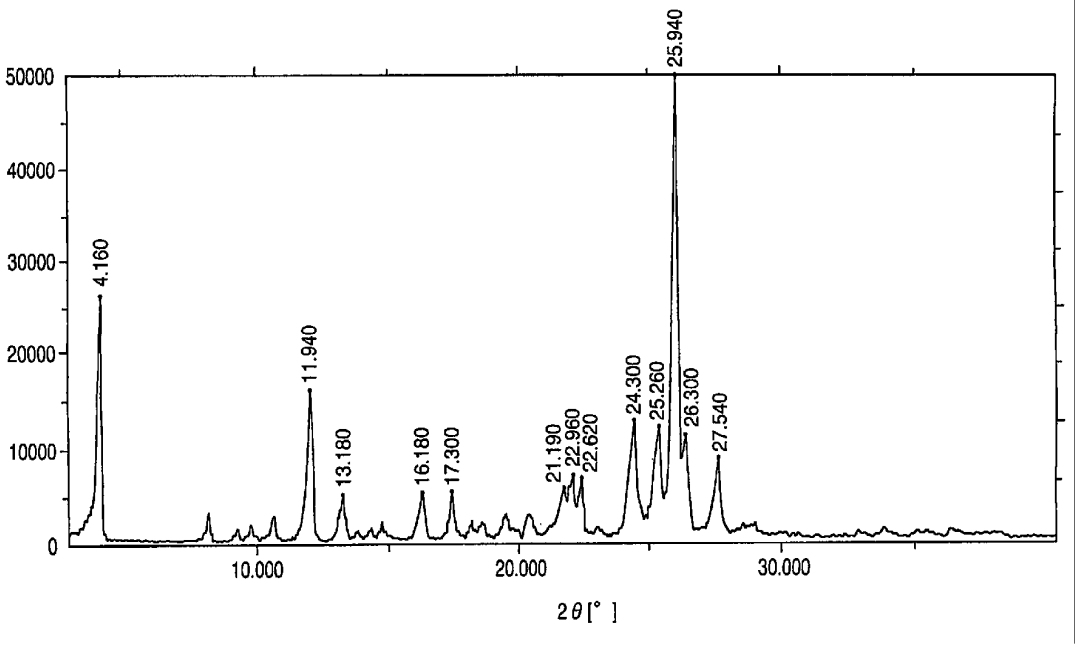

25.940
50000
40000
30000
20000
10000
0
4.160
11.940
13.180
16.180
17.300
21.190
22.960
22.620
24.300
25.260
26.300
27.540
10.000
20.000
30.000
2θ[°]

FIG.13

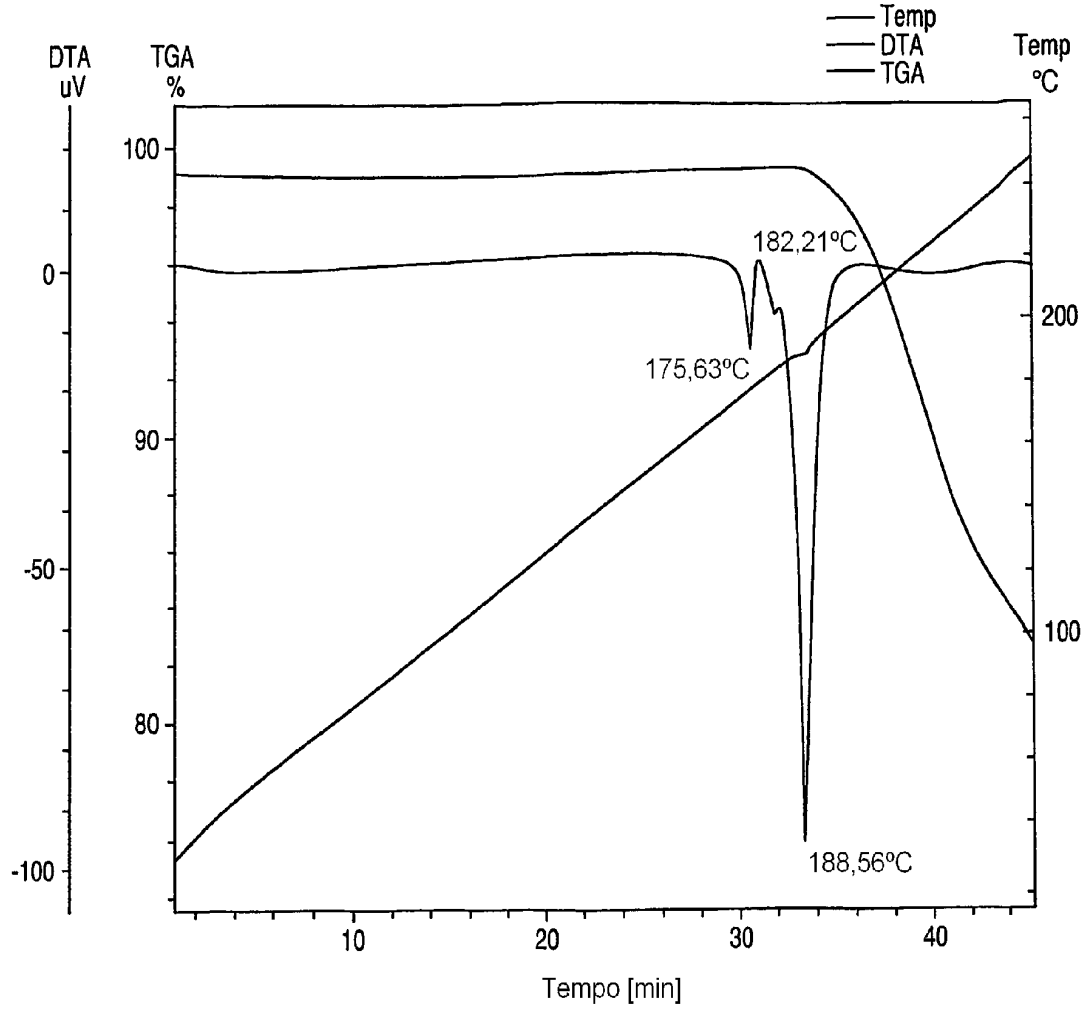
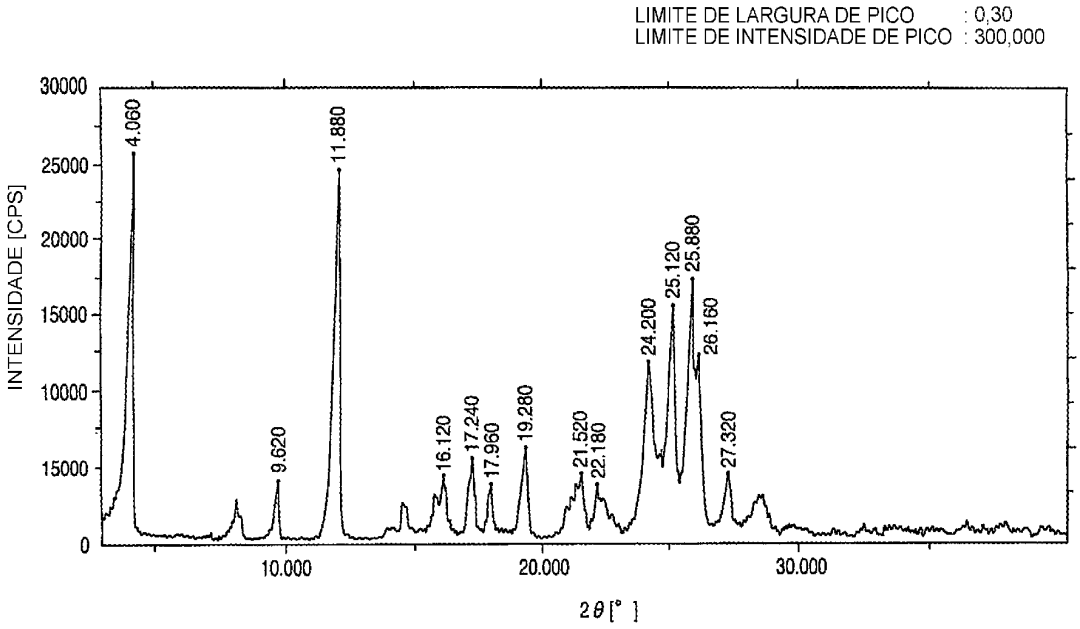

Temp
DTA
TGA
DTA
uV
TGA
%
Temp
°C
100
0
-50
-100
90
80
200
100
182,21°C
175,63°C
188,56°C
10
20
30
40
Tempo [min]

FIG.14


LIMITE DE LARGURA DE PICO : 0,30
LIMITE DE INTENSIDADE DE PICO : 300,000
INTENSIDADE [CPS]
30000
25000
20000
15000
10000
15000
0
4.060
9.620
11.880
16.120
17.240
17.960
19.280
21.520
22.180
24.200
25.120
25.880
26.160
27.320
10.000
20.000
30.000
2θ[°]

RESUMO

"POLIMORFOS DE TETOMILASTE"

A presente invenção proporciona um cristal de tetomilaste que é industrialmente fácil de produzir num grande volume. (1) um cristal de hidrato de tetomilaste possuindo um espectro de difracção de raios X que é essencialmente igual ao espectro de difracção de raios X mostrado na Fig. 2; (2) um cristal de tetomilaste anidro de tipo A possuindo um espectro de difracção de raios X que é essencialmente igual ao espectro de difracção de raios X mostrado na Fig. 4; (3) um cristal de tetomilaste anidro de tipo C possuindo um espectro de difracção de raios X que é essencialmente igual ao espectro de difracção de raios X mostrado na Fig. 8; (4) um cristal de solvato de acetonitrilo de tetomilaste possuindo um espectro de difracção de raios X que é essencialmente igual ao espectro de difracção de raios X mostrado na Fig. 10; e (5) uma mistura consistindo do cristal de tetomilaste anidro de tipo A acima e um cristal de tetomilaste anidro de tipo B. Estes cristais são estáveis ao calor e humidade e, também são excelentes em termos de propriedade de desintegração e propriedade de dissolução de comprimidos. Por conseguinte, estes cristais são, de um modo preferido, utilizados na forma de composições farmacêuticas.