



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

(21) BR 112013021103-2 A2



(22) Data do Depósito: 21/02/2012

(43) Data da Publicação Nacional: 29/12/2020

(54) Título: FORMAS SÓLIDAS DE UMA SUBSTÂNCIA FARMACEUTICAMENTE ATIVA, SEU USO E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE AS COMPREENDE

(51) Int. Cl.: A61P 35/00.

(30) Prioridade Unionista: 21/02/2011 US 61,444,866.

(71) Depositante(es): PLEXXIKON, INC.; F.HOFFMANN-LA ROCHE AG.

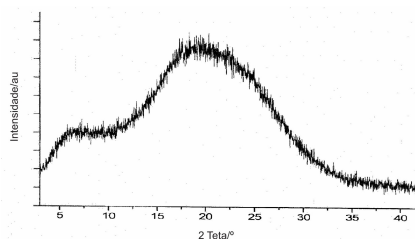
(72) Inventor(es): RALPH DIODONE; KARSTEN FAEHRICH; PRABHA N. IBRAHIM; SHAN-MING KUANG; GARY CONARD VISOR; BAOSHU ZHAO; URS SCHWITTER.

(86) Pedido PCT: PCT US2012025965 de 21/02/2012

(87) Publicação PCT: WO 2012/161776 de 29/11/2012

(85) Data da Fase Nacional: 19/08/2013

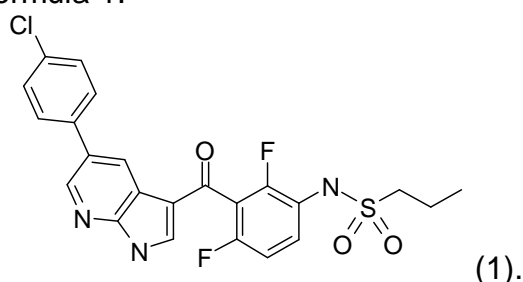
(57) Resumo: FORMAS SÓLIDAS DE UMA SUBSTÂNCIA FARMACEUTICAMENTE ATIVA, SEU USO E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE AS COMPREENDE. A presente invenção refere-se a formas sólidas do composto da fórmula 1 (1) e usos farmacêuticos das mesmas.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"FORMAS SÓLIDAS DE UMA SUBSTÂNCIA FARMACEUTICAMENTE ATIVA, SEU USO E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE AS COMPREENDE"**.

A presente invenção refere-se à forma e formulações de compostos, por exemplo, compostos que têm uso em aplicações farmacêuticas.

O composto de ácido propano-1-sulfônico {3-[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida (composto 1) é representado pela fórmula 1:



O composto de fórmula 1 foi descrito em WO 2007002433 e WO 2007002325. As formas cristalinas 1 e 2 (também I e II), a forma amorfa, como também o tosilato e sal de mesilato do composto 1 são descritos no Pedido de Patente Internacional No. PCT/US10/29489.

Ingredientes farmacêuticos ativos (API's) podem ser preparados em uma variedade de formas diferentes, tais como, por exemplo, sais, solvatos, hidratos, cocrystalis. API's podem também ser em seu estado amorfo ou uma ou diversas formas cristalinas (polimorfas). Dependendo da forma, as propriedades físico-químicas de um API podem mudar, levando a por exemplo, diferente solubilidade, estabilidade termodinâmica, densidade ou ponto de fusão de diferentes formas. Tais propriedades físico-químicas desta maneira podem ter influência significativa da eficácia ou bio-disponibilidade de uma API conhecida.

Sumário da Invenção

A presente invenção provê formas sólidas do composto de fórmula 1 selecionado do grupo consistindo em:

uma forma substancialmente amorfa do composto 1, selecionado da forma XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI ou combinações das mesmas, em que composto 1 é molecularmente disperso;

b) um solvato de forma III, IV, V, VI, VII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, ou XV;

c) um polimorfo de forma VIII ou XVI; e

d) o ácido sulfúrico-, ácido bromídrico- ou sal de ácido clorídrico do composto 1.

Em uma modalidade particular, a ditforma sólida é selecionada de um solvato de forma III, IV, V, VI, VII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV ou XV.

Em outra modalidade particularmente preferida, a ditforma sólida é selecionada de um polimorfo de forma VIII ou XVI.

Em ainda outra modalidade preferida, a ditforma sólida é selecionada do ácido sulfúrico-, ácido bromídrico- ou sal de ácido clorídrico do composto 1.

Em ainda outra modalidade preferida, a ditforma sólida é uma forma substancialmente amorfa do composto 1, selecionado da forma XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV ou XXVI ou combinações das mesmas, em que o composto I é molecularmente disperso.

Em outra modalidade, a invenção provê um método para tratar uma doença ou condição em um mamífero com necessidade do mesmo. O método inclui administrar para o mamífero uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo um composto de forma sólida como descrito aqui. Em certas modalidades, as doenças ou condições são mediadas por b-Raf mutantes tendo mutações V600E, V600M, V600R, V600K ou V600G. Em outras modalidades, as doenças ou condições incluem, mas não são limitadas a melanoma, câncer da tiróide e câncer colorretal. As formas sólidas descritas aqui podem ser ainda processadas em qualquer tipo de preparações farmacêuticas sólidas ou formas de dosagem, que são conhecidas da pessoa versada na técnica. Particularmente preferidas são formas de dosagem oral tais como comprimidos, cápsulas, pílulas, pós, suspensões, pastas e similares. Descrições detalhadas de excipientes apropriados como também métodos para fazer tais preparações farmacêuticas podem, por exemplo, ser encontradas em: Raymond C. Rowe et al, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th edition, 2009, Pharmaceutical Press (Publ.); ISBN-10:

0853697922.

Conseqüentemente, preparações farmacêuticas assim obtidas formam modalidades adicionais providas aqui.

Breve Descrição das Figuras

- 5 Figura 1 mostra padrões de XRPD da forma amorfa do composto 1 como pode ser obtido pelo método descrito no Exemplo 1.
- Figura 2 mostra os padrões de XRPD da forma III do composto 1 como obtido pelo método descrito no exemplo 3.
- Figura 3 mostra os padrões de XRPD da forma IV do composto
- 10 1 como obtido pelo método descrito no exemplo 4.
- Figura 4 mostra os padrões de XRPD da forma V do composto 1 como obtido pelo método descrito no exemplo 5.
- Figura 5 mostra os padrões de XRPD da forma VI do composto 1 como obtido pelo método descrito no exemplo 6.
- 15 Figura 6 mostra os padrões de XRPD da forma VII do composto 1 como obtido pelo método descrito no exemplo 7.
- Figura 7 mostra os padrões de XRPD da forma VIII do composto 1 como obtido pelo método descrito no exemplo 8.
- Figura 8 mostra os padrões de XRPD da forma IX do composto
- 20 1 como obtido pelo método descrito no exemplo 9.
- Figura 9 mostra os padrões de XRPD da forma X do composto 1 como obtido pelo método descrito no exemplo 10.
- Figura 10 mostra os padrões de XRPD da forma XI do composto 1 como obtido pelo método descrito no exemplo 11.
- 25 Figura 11 mostra os padrões de XRPD da forma XII do composto 1 como obtido pelo método descrito no exemplo 12.
- Figura 12 mostra os padrões de XRPD da forma XIII do composto 1 como obtido pelo método descrito no exemplo 13.
- Figura 13 mostra os padrões de XRPD da forma XIV do composto
- 30 1 como obtido pelo método descrito no exemplo 14.
- Figura 14 mostra os padrões de XRPD da forma XV do composto 1 como obtido pelo método descrito no exemplo 15.

Figura 15 mostra o espectro de Raman da forma XVI do composto 1 como obtido pelo método descrito no exemplo 16.

Figura 16 mostra os padrões de XRPD do padrão 6 do composto 1 como obtido pelo método descrito no exemplo 17.

5 Figura 17 mostra os padrões de XRPD de sal de ácido sulfúrico do composto 1 como obtido pelo método descrito no exemplo 18.

Figura 18 mostra os padrões de XRPD de sal de ácido bromídrico do composto 1 como obtido pelo método descrito no exemplo 19.

10 Figura 19 mostra os padrões de XRPD do sal de ácido clorídrico do composto 1 como obtido pelo método descrito no exemplo 20.

Figura 20 mostra os padrões de XRPD da forma XVII do composto 1 como obtido pelo método descrito nos exemplos 21 e 22.

Figura 21 mostra os padrões de XRPD da forma XVIII do composto 1 como obtido pelo método descrito nos exemplos 21 e 22.

15 Figura 22 mostra os padrões de XRPD da forma XIX do composto 1 como obtido pelo método descrito nos exemplos 21 e 22.

Figura 23 mostra os padrões de XRPD da forma XX do composto 1 como obtido pelo método descrito nos exemplos 21 e 22.

20 Figura 24 mostra os padrões de XRPD da forma XXI do composto 1 como obtido pelo método descrito nos exemplos 21 e 22.

Figura 25 mostra os padrões de XRPD da forma XXII do composto 1 como obtido pelo método descrito nos exemplos 21 e 22.

Figura 26 mostra os padrões de XRPD da forma XXIII do composto 1 como obtido pelo método descrito nos exemplos 21 e 22.

25 Figura 27 mostra os padrões de XRPD da forma XXIV do composto 1 como obtido pelo método descrito nos exemplos 21 e 22.

Figura 28 mostra os padrões de XRPD da forma XXV do composto 1 como obtido pelo método descrito nos exemplos 21 e 22.

30 Figura 29 mostra os padrões de XRPD da forma XXVI do composto 1 como obtido pelo método descrito nos exemplos 21 e 22.

Descrição Detalhada da Invenção

Definições

O termo "composto 1" como usado aqui significa ácido propano-1-sulfônico {3-[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida, que é algumas vezes também designado como PLX-4032.

5 Como usado aqui, o termo geral "formas amorfas" denota um material em que falta ordem de variação longa e cômica tal não mostra picos de raios X bem definidos. O padrão de Difração de Pó de Raios X (XRPD) de um material amorfo é caracterizado por um ou mais halos amorfos. Mais especificamente, o termo "forma amorfa" como usado aqui se refere à forma amorfa de ácido propano-1-sulfônico {3-[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida (composto 1) *como tal*, uma vez que a forma amorfa não forma um sistema de fase, tal como por exemplo uma dispersão sólida ou pó de volume microprecipitado (MBP) junto com qualquer tipo de material de suporte tais como polímeros ou similares.

15 O termo "halo amorfo" significa um máximo de difração larga no padrão de pó de raios X de uma substância amorfa, isto é, a forma amorfa do composto 1. A FWHM (largura total a meia altura) de um halo amorfo é usualmente maior do que dois graus em 2-teta.

A "Forma II" do composto 1 como referida aqui significa a forma termodinamicamente estável de ácido propano-1-sulfônico {3-[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida.

O termo "molecularmente disperso", como usado aqui, se refere à distribuição randômica do composto 1 dentro de um polímero. Mais particularmente, um composto (por exemplo, composto 1) pode ser disperso dentro de uma matriz formada pelo polímero em seu estado sólido de tal maneira que o composto 1 e a matriz formam um sistema de fase (dispersão sólida) e o composto 1 é imobilizado em sua forma amorfa. Um exemplo de tal dispersão sólida é um pó grosso micro-precipitado (MBP). Se um composto é molecularmente disperso em um polímero pode ser evidenciado em uma variedade de maneiras, por exemplo, pelo complexo molecular sólido resultante tendo uma temperatura de transição de vidro única.

O termo "resfriamento instantâneo" como usado aqui significa

resfriamento com nitrogênio líquido.

O termo "aproximadamente" em conexão com os padrões de XRPD como descrito aqui significa que existe uma incerteza nas medidas dos graus de 2-Teta de $\pm 0,2$ graus (expresso em graus 2-Teta).

5 O termo "polimorfo" como usado aqui significa uma das diferentes estruturas de cristal em que um composto pode cristalizar. Polimorfos são melhor caracterizados por seu parâmetros de grupo de espaço células unitárias. Este termo é reservado para materiais com a mesma análise elementar.

10 O termo "solvato" como usado aqui significa uma forma de cristal que contém quantidades estequiométricas ou não-estequiométricas de solvente.

O termo "substancialmente amorfo" compreende material que não tem mais de cerca de 10% de cristalinidade; e material "amorfo" compreende material que não tem mais do que cerca de 2% de cristalinidade. Em algumas modalidades, o material "amorfo" significa material tendo não mais do que 1%, 0,5% ou 0,1 % de cristalinidade.

"Temperatura ambiente" significa qualquer temperatura na faixa de 18 a 28 °C, preferivelmente 20 a 24 °C.

20 O termo "composição" se refere a uma preparação farmacêutica apropriada para administração para um animal destinado sujeito para fins terapêuticos que contem pelo menos um composto farmacologicamente ativo, incluindo qualquer forma sólida do mesmo. A composição pode incluir pelo menos um componente adicional farmacologicamente aceitável para prover
25 uma formulação melhorada do composto, tal como um veículo, aditivo ou excipiente apropriado.

O termo "farmacologicamente aceitável" indica que o material indicado não tem propriedades que façam um profissional médico razoavelmente prudente evitar a administração do material para um paciente, levando
30 do em consideração a doença ou condições a ser tratadas e a respectiva via de administração. Por exemplo, é comumente requerido que tal material seja essencialmente estéril, por exemplo, para injetáveis.

O termo "terapeuticamente eficaz" ou "quantidade eficaz" indica que os materiais ou quantidade de material são eficazes para prevenir, aliviar, ou melhorar um ou mais sintomas de uma doença ou condição médica, e/ou para prolongar a sobrevivência de um sujeito que está sendo tratado.

5 Em certas modalidades, uma "quantidade terapeuticamente eficaz" do Composto I se refere à tais dosagens e/ou administração por tais períodos de tempo necessários para inibir b-Raf humana contendo uma mutação V600E. Em algumas modalidades, o b-Raf humano inclui mutações V600A, V600M, V600R, V600K ou V600G. Além do mais, uma quantidade terapeu-
10 ticamente eficaz pode ser uma em que os efeitos terapeuticamente benéficos todos excedem em peso os efeitos colaterais tóxicos ou indesejáveis. A quantidade terapeuticamente eficaz do Composto I pode variar de acordo com o estado da doença, idade e peso do sujeito que está sendo tratado. Desse modo, os regimes de dosagem são tipicamente ajustados aos requisi-
15 tos individuais em cada caso em particular e estão dentro da habilidade da técnica. Em certas modalidades, uma dose diária apropriada para administração do Composto 1 para um ser humano adulto pode ser de cerca de 100 mg a cerca de 3200 mg; ou de cerca de 250 mg a cerca de 2000 mg, embora o limite superior pode ser excedido quando indicado. Uma dosagem diária
20 do Composto 1 pode ser administrada como uma dose única, em doses divididas, ou, para administração parenteral, ela pode ser dada como injeção subcutânea.

No processo de dispersão por aspensão seca, o Composto 1 e um polímero podem ser dissolvidos em um solvente comum tendo um ponto
25 de ebulição baixo, por exemplo, etanol, metanol, acetona, etc. Por meio de borrifo seco ou liofilização, o solvente é evaporado por evaporação instantânea na temperatura perto do ponto de ebulição ou sob um vácuo alto (pressão a vapor baixa), deixando o Composto 1 precipitado em uma matriz formada pelo polímero. Em certas modalidades o Composto 1 está em forma
30 de sal de mesilato ou tosilato, e desse modo preferivelmente tem solubilidade melhorada.

O termo "copolímeros de ácido metacrílico" como usado aqui no

processo de dispersão por borrifo seco inclui, mas não é limitado a, copolímeros de ácido metacrílico, ácido metacrílico – copolímeros de metacrilato, ácido metacrílico – copolímeros de etil acrilato, copolímeros de metacrilato de amônio, copolímeros de metacrilato de aminoalquila e similares. Em certas modalidades, uma "copolímero de ácido metacrílico" pode ser EUDRAGIT® L 100 e EUDRAGIT® L 12,5 (também referido como, ou combinado com: "Copolímero de ácido Metacrílico, Tipo A;" "Ácido Metacrílico - Copolímero de Metil Metacrilato (1:1);" "Copolímero de Ácido Metacrílico L;" "DMF 1242" ou "PR-MF 6918"); EUDRAGIT® S 100 e EUDRAGIT® S 12,5 (também referido como, ou adaptado a: "Copolímero de Ácido Metacrílico, Tipo B;" "Ácido Metacrílico - Copolímero de Metil Metacrilato (1:2);" "Copolímero de Ácido Metacrílico S;" "DMF 1242" ou "PR-MF 6918"); EUDRAGIT® L 100-55 (também referido como, ou adaptado a: "Copolímero de Ácido Metacrílico, Tipo C;" "Ácido Metacrílico - Copolímero de Etil Acrilato (1:1) Tipo A;" "Copolímero de Ácido Metacrílico Seco LD;" ou "DMF 2584"); EUDRAGIT® L 30 D-55 (também referido como, ou adaptado a: "Copolímero de Dispersão de Ácido Metacrílico;" "Ácido Metacrílico - Copolímero de Etil Acrilato (1:1) Dispersão 30 Por Cento;" "Copolímero de Ácido Metacrílico LD;" JPE DMF 2584; PR-MF 8216); EUDRAGIT® FS 30 D (também referido como DMF 13941 ou DMF 2006-176); EUDRAGIT® RL 100 (também referido como, ou adaptado a: "Copolímero de Metacrilato de Amônio, Tipo A;" "Copolímero de Metacrilato de Amônio (Tipo A);" "Copolímero de Metacrilato de Aminoalquila RS;" "DMF 1242" ou "PR-MF 6918"); EUDRAGIT® RL PO (também referido como, ou adaptado a: "Copolímero de metacrilato de amônio, Tipo A;" "Copolímero de Metacrilato de Amônio (Tipo A);" "Copolímero de Metacrilato de Aminoalquila RS;" "DMF 1242"); EUDRAGIT® RL 12,5 (também referido como, ou adaptado a "Copolímero de Metacrilato de Amônio, Tipo A;" "Copolímero de Metacrilato de Amônio (Tipo A);" "DMF 1242" ou "PR-MF 6918"); EUDRAGIT® L 100-55 (também referido como, ou adaptado a: "Copolímero de Ácido Metacrílico, Tipo C;" "Ácido Metacrílico - Copolímero de Etil Acrilato (1:1) Tipo A;" "Copolímero de Ácido Metacrílico Seco LD;" "DMF 2584"); EUDRAGIT® L 30 D-55 (também referido como, ou adaptado a: "Copolímero

de Dispersão de Ácido Metacrílico " NF "Ácido Metacrílico - Copolímero de Etil Acrilato (1:1) Dispersão 30 Por Cento;" "Copolímero de Ácido Metacrílico LD;" "DMF 2584" ou "PR-MF 8216"); EUDRAGIT[®] FS 30 D (também referido como, ou adaptado a: "DMF 13941" ou "DMF 2006-176"); EUDRAGIT[®] RL 5 100 (também referido como, ou adaptado a: "Copolímero de Metacrilato de Amônio, Tipo A;" "Copolímero de Metacrilato de Amônio (Tipo A);" "Copolímero de Metacrilato de Aminoalquila RS;" "DMF 1242;" ou "PR-MF 6918"); EUDRAGIT[®] RL PO (também referido como, ou adaptado a: "Copolímero de Metacrilato de Amônio, Tipo A;" "Copolímero de Metacrilato de Amônio (Tipo 10 A);" "Copolímero de Metacrilato de Aminoalquila RS;" ou "DMF 1242"); EUDRAGIT[®] RL 12,5 (também referido como, ou adaptado a: polímero adaptado a "Copolímero de Metacrilato de Amônio, Tipo A;" "Copolímero de Metacrilato de Amônio (Tipo A);" "DMF 1242" ou "PR-MF 6918"); EUDRAGIT[®] RL 30 D (também referido como, ou adaptado a: "Copolímero de Dispersão de 15 Metacrilato de Amônio, Tipo A;" "Copolímero de Metacrilato de Amônio (Tipo A);" ou "DMF 1242"); EUDRAGIT[®] RS 100 (também referido como, ou adaptado a: "Copolímero de Metacrilato de Amônio, Tipo B;" NF "Copolímero de Metacrilato de Amônio (Tipo B);" "Copolímero de Metacrilato de Aminoalquila RS;" "DMF 1242" ou "PR-MF 6918"); EUDRAGIT[®] RS PO (também referido 20 como, ou adaptado a: "Copolímero de Metacrilato de Amônio, Tipo B;" "Copolímero de Metacrilato de Amônio (Tipo B);" "Copolímero de Metacrilato de Aminoalquila RS;" ou "DMF 1242"); EUDRAGIT[®] RS 12,5 (também referido como, ou adaptado a: "Copolímero de Metacrilato de Amônio, Tipo B;" NF polímero adaptado a "Copolímero de metacrilato de amônio (Tipo B);" "DMF 25 1242" ou "PR-MF 6918"); EUDRAGIT[®] RS 30 D (também referido como, ou adaptado a: "Copolímero de Dispersão de Metacrilato de Amônio, Tipo B;" NF polímero adaptado a "Copolímero de Metacrilato de Amônio (Tipo B);" ou "DMF 1242"); EUDRAGIT[®] E 100 (também referido como, ou adaptado a: "Copolímero de metacrilato de amino;" NF "Copolímero de metacrilato butilado básico;" "Copolímero de metacrilato de aminoalquila E;" "DMF 1242" or 30 "PR-MF 6918"); EUDRAGIT[®] E PO (também referido como, ou adaptado a: "Copolímero de Metacrilato Butilado Básico;" "Copolímero de Metacrilato de

Aminoalquila E;" "Copolímero de Metacrilato de Amino;" "DMF 1242"); EUDRAGIT® E 12,5 (também referido como, ou adaptado a: "Copolímero de Metacrilato de Amino;" "Copolímero de Metacrilato Butilado Básico;" "DMF 1242" ou "PR-MF 6918"); EUDRAGIT® NE 30 D (também referido como, ou adaptado a: "Etil Acrilato e Copolímero de Dispersão de Metil Metacrilato;" "30 Por Cento de Dispersão de Poliacrilato;" ("Poli(etilacrilato-metilmacrilato)-Dispersão 30 %"); "Copolímero de Dispersão de Etil Acrilato de Metil Metacrilato;" "DMF 2822" ou "PR-MF 6918"); EUDRAGIT® NE 40 D (também referido como, ou adaptado a: DMF 2822); EUDRAGIT® NM 30 D (também referido como "Dispersão de 30 Por Cento de Poliacrilato;" "(Poli(etilacrilato-metilmacrilato)-Dispersão 30 %);" ou "DMF 2822"; PLASTOID® B (também referido como, ou adaptado a: "DMF 12102"), ou similares.

O termo "API" como usado aqui significa ingrediente farmacêutico ativo.

O termo "DSC" como usado aqui significa Calorimetria de Varredura Diferencial.

O termo "DVS" como usado aqui significa Absorção Dinâmica de Vapor.

O termo "IV" como usado aqui significa Espectroscopia de Infra Vermelho.

O termo "Raman" como usado aqui significa espectroscopia de Raman.

O termo "XRPD" como usado aqui significa Difração de Pó de Raios X.

O termo "TGA" como usado aqui significa Análise TermoGravimétrica.

Métodos de Caracterização

Curvas DSC foram gravadas usando um calorímetro de varredura diferencial Mettler-Toledo™ DSC820, DSC821 ou DSC 1 com um sensor FRS05. Testes de sistema apropriadamente foram realizados com Índio como substância de referência e calibragens foram realizadas usando Índio,

ácido Benzoico, Bifenila e Zinco como substâncias de referência.

Para as medições, aproximadamente 2 - 6 mg de amostra foram colocadas em placas de alumínio, acuradamente pesadas e hermeticamente fechadas com tampas de perfuração. Antes da medição, as tampas foram automaticamente furadas resultando em aproximadamente 1,5 mm de furos de pinos. As amostras foram depois aquecidas sob um fluxo de nitrogênio de cerca de 100 mL/min usando taxas de aquecimento de usualmente 10 K/min.

Análise de TGA foi realizada em um analisador termogravimétrico Mettler-Toledo™ (TGA850 ou TGA851). Testes de adequabilidade do sistema foram realizados com Hidranal como substância de referência e calibragens usando Alumínio e Indium como substâncias de referência.

Para a análise termogravimétrica, aproximadamente 5 - 10 mg de amostra foram colocados em placas de alumínio, pesadas acuradamente e hermeticamente fechadas com tampas de perfuração. Antes da medição, as tampas foram automaticamente furadas resultando em aproximadamente 1,5 mm de furos de pino. As amostras foram depois aquecidas sob um fluxo de nitrogênio de cerca de 50 mL/min usando uma taxa de aquecimento de 5 K/min.

DVS isotérmicas foram coletadas em um DVS-1 (Sistema de Medições de Superfícies SMS) sistema de equilíbrio de umidade. As isotermas de absorção/desabsorção foram medidas etapa por etapa em uma faixa de 0% RH a 90% RH a 25 °C. Uma mudança de peso de <0,002 mg/min foi escolhida como critério para trocar para o próximo nível de umidade relativa (com um tempo máximo de equalização de seis horas, se o critério não foi satisfeito). Os dados foram corrigidos para o teor inicial de umidade das amostras; isto é, o peso depois de secar a amostra a 0% de umidade relativa foi adotado como ponto zero.

Espectros de IV foram gravados como filme de uma suspensão de Nujol de aproximadamente 5 mg de amostra e pouco Nujol entre duas placas de cloreto de sódio, com um espectrômetro FTIR em transmitância. O Espectrômetro é um Nicolet™ 20SXB ou equivalente (2 cm⁻¹ de resolução,

32 ou mais varreduras co-adicionadas (**coadded scans**), detector MCT).

Espectros de Raman foram gravados na faixa de 150-1800 cm^{-1} em excitação de 785 nm com um microscópio Raman ARAMIS (Horiba-JobinYvon) equipado com um detector CCD resfriado Peltier, e um gradeamento de 1200 l/mm.

5 Padrões de **difração de pó de raios X** foram gravadas em condições ambiente em geometria de transmissão com um difractômetro STOE STADIP (Cu $K\alpha$ de radiação, monocromador primário, detector sensível a posição, faixa angular de 3° a 42° 2-Teta, aproximadamente 60 minutos de tempo de medição total). Aproximadamente 25 mg de amostra foram preparadas e analisadas sem processamento adicional (por exemplo, trituração ou peneiração) da substância. Alternativamente, padrões de difração de raios X foram medidos em um difractômetro de pó de raios X Scintag X1 equipado com um cobre lacrado $K\alpha_1$ de fonte de radiação. As amostras foram escaneadas a partir de 2° até 36° 2θ em uma taxa de 1° por minuto com larguras de corte de feixes raios luminosos incidentes de 2 e 4 mm e larguras de cortes de feixes de raios luminosos de 0,3 e 0,2 mm.

15 A forma amorfa do composto 1 de acordo com a presente invenção é preferivelmente substancialmente pura, significando que a forma amorfa inclui menos do que cerca de 15%, preferivelmente menos do que cerca de 10%, preferivelmente menos do que cerca de 5%, preferivelmente menos do que cerca de 1%, ainda mais preferivelmente menos do que 0,1% em peso de impurezas, incluindo outras formas polimorfas do composto 1. Em algumas modalidades, pelo menos cerca de 30-99% em peso do total do composto 1 na composição está presente como a forma amorfa. Em modalidades adicionais, pelo menos cerca de 70%, pelo menos cerca de 80%, pelo menos cerca de 90%, pelo menos cerca de 99% ou pelo menos cerca de 99.9% em peso do total do composto 1 na composição está presente como a forma amorfa. Também provido pela invenção são composições consistindo essencialmente do composto 1 em que pelo menos cerca de 97-99% em peso do composto 1 está presente na composição como uma forma amorfa, uma forma de polimorfo, uma forma de solvato como descrito aqui ou com-

binações dos mesmos.

O polimorfo, solvato ou forma amorfa do composto I de acordo com a presente invenção podem também estar presentes em misturas. Em algumas modalidades, a forma amorfa XVII pode estar presente em misturas com uma ou mais outras formas amorfas selecionadas de XVIII, XIX, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV ou XXVI. Forma III de solvato pode estar presente nas misturas com uma ou mais formas de solvato selecionado de IV, V, VI, VII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV ou XV. Forma VIII de polimorfo pode estar presente em uma mistura com forma XVI de polimorfo.

Solventes apropriados para a preparação de formas amorfas de dispersão de spray seco do composto 1 incluem, mas não são limitados a acetona, água, alcoóis, misturas dos mesmos, e similares. Os alcoóis incluem, mas não estão limitados a, etanol, metanol, isopropanol e misturas dos mesmos.

As formas sólidas do composto 1 como descritas aqui podem ser usadas em uma grande variedade de preparações para administração de fármacos, e em particular para formas de dosagem oral. Formas de dosagem exemplares incluem pós ou grânulos que podem ser tomadas oralmente secas ou reconstituídas pela adição de água para formar uma pasta, pasta fluida, suspensão ou solução; comprimidos, cápsulas, ou pílulas. Vários aditivos podem ser misturados, triturados ou granulados com a dispersão de sólidos como descrito aqui para formar um material apropriado para as formas de dosagem acima. Aditivos potencialmente benéficos podem geralmente cair nas classes a seguir: outros materiais ou diluentes de matriz, agentes ativos de superfície, agentes de complexação de fármacos ou solubilizadores, agentes de enchimento, disintegrantes, aglutinantes e lubrificantes. Com respeito aos solvatos e polimorfos como descrito aqui, modificadores do pH (por exemplo, ácidos, bases, ou tampões) podem também ser adicionados. Exemplos de outros materiais de matriz, agentes de enchimento, ou diluentes incluem lactose, manitol, xilitol, celulose microcristalina, difosfato de cálcio, e amido. Exemplos de agentes de superfície ativa incluem sulfato de sódio laurila e polissorbato 80. Exemplos de agentes de complexação

de fármacos ou solubilizadores incluem polietileno glicóis, cafeína, xanteno, ácido gálico e ciclodextrinas. Exemplos de disintegrantes incluem gicolato de amido de sódio, alginato de sódio, carboximetil celulose de sódio, metil celulose, e croscarmellose de sódio. Exemplos de aglutinantes incluem metil
5 celulose, celulose microcristalina, amido, e gomas tais como goma de guar, e tragacanto. Exemplos de lubrificantes incluem estearato de magnésio e estearato de cálcio. Exemplos de modificadores de pH incluem ácidos tais como ácido cítrico, ácido acético, ácido ascórbico, ácido láctico, ácido aspártico, ácido succínico, ácido fosfórico, e similares; bases tais como acetato de
10 sódio, acetato de potássio, óxido de cálcio, óxido de magnésio, fosfato de trisódio, hidróxido de sódio, hidróxido de cálcio, hidróxido de alumínio, e similares, e tampões geralmente compreendem misturas de ácidos e os sais dos ditos ácidos. Pelo menos uma função de inclusão de tais modificadores de pH é controlar a taxa de dissolução do fármaco, polímero de matriz, ou
15 ambos, desse modo controlando a concentração local de fármaco durante a dissolução.

Em adição aos aditivos ou excipientes acima, o uso de quaisquer materiais convencionais e procedimentos para formulação e preparação de formas de dosagem oral usando as composições descritas aqui, co-
20 nhecidas por aqueles versados na técnica, são potencialmente úteis. Por exemplo, os versados na técnica podem formular as composições de uma maneira apropriada, e de acordo com as práticas aceitas, tais como aquelas descritas em Remington's Pharmaceutical Sciences (Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Pa. 1990).

25 Consequentemente, uma modalidade adicional inclui uma preparação farmacêutica contendo a dispersão sólida como obtida por um método como descrito aqui.

Em certas modalidades, a presente invenção provê um método para preparar uma forma substancialmente amorfa do composto (1), a forma
30 amorfa é selecionada a partir da forma XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV ou XXVI ou combinações das mesmas. O método inclui preparar uma solução de dispersão de spray seco do composto (1) e secar a solução

de dispersão do composto (1) sob condições suficientes para obter a forma amorfa XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV ou XXVI ou combinações das mesmas. Em uma modalidade, a solução de dispersão de spray seco é seca sob vácuo. Em uma modalidade, uma solução de dispersão de spray seco é preparada dispersando uma solução do composto (1) em uma solução de polímero sob condições suficientes para obter a solução de dispersão de spray seco. Quaisquer solventes ou uma mistura de solventes que é apropriada para dissolver o composto (1) podem ser usados. Solventes exemplares para dissolver o composto (1) incluem, mas não estão limitados a, tetraidrofurano (THF), acetona, acetonitrila, benzeno, etanol, tolueno, éter, acetato de etila, dimetilformamida (DMF), dimetil sulfóxido (DMSO) ou uma mistura de qualquer dos dois ou mais dos mesmos. Em certas instâncias, um ácido, tal como ácido clorídrico, ácido sulfúrico ou ácido nítrico é adicionado em um sistema de solvente orgânico em uma proporção suficiente para ajudar a dissolução do composto (1). A solução de polímero pode ser preparada dissolvendo um polímero em um solvente orgânico ou uma mistura de solventes com uma proporção apropriada. Em certas instâncias, o polímero é dissolvido em um solvente ou uma mistura de solventes em uma temperatura variando de 20 -100 °C, 30-50 °C ou 40- 100 °C. Quaisquer polímeros como descritos aqui podem ser usados para a preparação da solução de polímero. Solventes exemplares para preparar a solução de polímero incluem, mas não estão limitados a THF, acetona, acetonitrila, benzeno, etanol, tolueno, éter, acetato de etila, DMF, DMSO, H₂O ou uma mistura dos mesmos.

Em certas modalidades, a invenção provê um método para tratar uma doença ou condição em um mamífero com necessidade do mesmo, o dito método compreendendo administrar para o dito mamífero uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo pelo menos uma forma sólida do composto I selecionado do grupo consistindo em:

a) uma forma substancialmente amorfa do composto 1, selecionada a partir de XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI ou combinações dos mesmos, em que composto 1 é molecularmente disperso;

b) um solvato da forma III, IV, V, VI, VII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, ou XV;

c) um polimorfo da forma VIII ou XVI; e

d) o sal de ácido sulfúrico-, ácido bromídrico- ou ácido clorídrico do composto 1.

Em certas modalidades, a doença ou condição para a qual o método descrito acima é empregado é melanoma, câncer da tiróide ou câncer do cólon.

Em certas modalidades, a invenção provê um método para tratar uma doença ou condição em um mamífero com necessidade dos mesmos, o dito método compreendendo administrar para o dito mamífero uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo pelo menos um forma sólida do composto I como descrito aqui.

Em certas modalidades, a doença ou condição para a qual o método descrito acima é empregado é melanoma, câncer da tiróide ou câncer do cólon.

Exemplos

Exemplo 1 (Exemplo de Referência)

Preparação da forma amorfa de {3-[5-(4-clorofenil)-1H-pirrol [2,3-b] piridina-3-carbonil-2,4-difluoro-fenil]-amida} do ácido propano-1-sulfônico (composto 1)

Material amorfo pode ser geralmente obtido por refrigeração instantânea de uma fusão ou secagem por atomização. Outros processos tais como, por exemplo, liofilização podem também ser usados.

a) Preparação de material amorfo por secagem por atomização

5,0 g do composto 1 foram dissolvidas em 150 g de tetraidrofurano (THF) a temperatura ambiente. A solução foi filtrada através de um filtro de 5 µm. A solução clara foi seca por aspersão usando um secador de aspersão Buechi (modelo B290) usando os parâmetros a seguir:

Entrada de fluxo de ar [m ³ /h]	40
Temperatura da entrada de ar [°C]	100
Fluxo de solvente [%]	20

Fluxo de secagem por atomização [%] 100

Condensador [°C] -10

Rendimento: 2,8 g (56 %) de composto 1 amorfo.

b) Preparação de material amorfo por refrigeração instantânea de uma fusão

5 2 g de {3-[5-(4-clorofenil)-1H-pirrol [2,3-b] piridina-3-carbonil-2,4-difluoro-fenil]-amida} do ácido propano-1-sulfônico foram aquecidos até 300 °C em uma panela de aço inoxidável sobre uma placa de aquecimento. Adicionalmente, o material foi aquecido usando uma pistola de aquecer. Depois de obter uma fusão completa, a panela foi submersa em um nitrogênio líquido.
10 do. Depois de 10 min a panela foi removida e colocada em um dessecador por 48 horas. Para melhor manuseio, o material vítreo foi moído usando uma argamassa.

c) Caracterização da forma amorfa

A forma amorfa pode ser caracterizada pela falta de picos de difração de raios X bem definidos em seu padrão XRPD, como também uma temperatura de transição de vidro como pode ser obtida através da medição de DSC na faixa de cerca de 100 °C a 110 °C. A temperatura exata da transição de vidro é largamente dependente do conteúdo de água/solvente. A Figura 1 mostra padrões de XRPD da forma amorfa do composto 1 como
15 obtido pelo método descrito neste exemplo.

Exemplo 2

(Exemplo de Referência)

Preparação da forma I de {3-[5-(4-clorofenil)-1H-pirrol [2,3-b] piridina-3-carbonil-2,4-difluoro-fenil]-amida} do ácido propano-1-sulfônico

25 A forma polimórfica pode geralmente ser obtida pela secagem do solvato de hemiacetona (Forma IX) em >70 °C.

Exemplo 3

Preparação da forma III de {3-[5-(4-clorofenil)-1H-pirrol [2,3-b] piridina-3-carbonil-2,4-difluoro-fenil]-amida} do ácido propano-1-sulfônico

30 a) Preparação da forma III por equilíbrio em acetonitrila
221,3 mg de material amorfo foram digeridos em 500 µL de acetonitrila a temperatura ambiente por 2 dias. O material foi depois isolado por

filtração e seco a 22 °C/(5 mbar) por 48 horas.

b) Caracterização da forma III

A Forma III pode ser caracterizada pelos padrões XRPD obtidos com radiação de Cu K α tendo picos de características expressos em graus 2-Teta em aproximadamente 9,5, 10,0, 13,0, 16,7, 18,7, 20,1, 21,0, 25,6. O padrão XRPD (Difração de Pó de Raios X) de um lote típico da forma III do ácido propano-1-sulfônico {3-[5-(4-clorofenil)-1H-pirrol [2,3-b] piridina-3-carbonil-2,4-difluoro-fenil]-amida} é mostrado na Figura 2.

Exemplo 4

10 Preparação da forma IV de {3-[5-(4-clorofenil)-1H-pirrol [2,3-b] piridina-3-carbonil-2,4-difluoro-fenil]-amida} do ácido propano-1-sulfônico

A Forma IV é um THF 0,75-solvato e pode ser geralmente obtida pelos processos compreendendo composto 1 e THF como solvente.

a) Preparação da forma IV por cristalização evaporativa de THF

15 254,3 mg de composto 1 (forma II) foram dissolvidos em 6 mL de THF a 65 °C. Depois de 12 horas a solução clara foi resfriada para 5 °C. Os cristais foram isolados por filtração e secos em condições ambientais.

b) Caracterização da forma IV

20 A Forma IV pode ser caracterizada por seus padrões XRPD obtidos com radiação de Cu K α tendo picos característicos expressos em graus 2-Teta em aproximadamente: 5,5, 7,4, 11,0, 13,4, 14,8, 16,0, 16,7, 17,1, 17,9, 19,1, 19,5, 20,1, 20,5, 20,9, 21,2, 22,2, 23,0, 23,6, 24,2, 24,5, 25,1. A Figura 3 mostra o padrão XRPD de um lote típico da forma IV do composto 1.

25 Exemplo 5

Preparação da forma V de {3-[5-(4-clorofenil)-1H-pirrol [2,3-b] piridina-3-carbonil-2,4-difluoro-fenil]-amida} do ácido propano-1-sulfônico

A Forma V é um dioxano monossolvato e pode ser obtida pelos processos compreendendo composto 1 e dioxano como solventes.

30 a) Preparação da forma V por equilíbrio em dioxano

110,3 mg de material amorfo do composto 1 foram suspensos em 500 μ L de dioxano. O material úmido foi digerido a temperatura ambiente

por 2 dias. O material foi depois isolado por filtração e seco a 22 °C/(5 mbar) por 48 horas.

b) Caracterização da forma V

5 A Forma V pode ser caracterizada por seu padrão XRPD obtido com radiação de Cu K α tendo picos característicos expressos em graus 2-Teta em aproximadamente: 12,7, 13,1, 14,3, 16,3, 19,0, 20,1, 22,4, 25,1, 27,1, 28,9. A Figura 4 mostra o padrão XRPD de um lote típico da forma V do composto 1.

Exemplo 6

10 Preparação da forma VI de {3-[5-(4-clorofenil)-1H-pirrol [2,3-b] piridina-3-carbonil-2,4-difluoro-fenil]-amida} do ácido propano-1-sulfônico

A Forma VI é um monossolvato DMF e pode ser obtido por procedimentos compreendendo composto 1 e DMF como solventes.

a) Preparação da forma VI por equilíbrio de DMF

15 120,3 mg de material amorfo foram fluidizados em 500 μ L de DMF a temperatura ambiente por 2 dias. O material acastanhado foi isolado por filtração e seco a 30 °C/(5 mbar) 48 horas.

b) Caracterização da forma VI

20 A Forma VI pode ser caracterizada por seu padrão XRPD obtido com radiação de Cu K α tendo picos característicos expressos em graus 2-Teta em aproximadamente: 7,8, 10,3, 11,4, 11,8, 15,1, 15,6, 16,1, 16,6, 18,6, 18,9, 19,2, 20,4, 21,0, 21,6, 22,8, 24,6, 25,1, 25,8, 26,1, 27,4, 28,8. A Figura 5 mostra o padrão XRPD de um lote típico da forma VI do composto 1.

Exemplo 7

25 Preparação da forma VII do {3-[5-(4-clorofenil)-1H-pirrol [2,3-b] piridina-3-carbonil-2,4-difluoro-fenil]-amida} do ácido propano-1-sulfônico

A Forma VII é um hemi-solvato THF e pode ser obtida pelos processos compreendendo composto 1 e THF como solvente.

a) Preparação da forma VII por equilíbrio em THF

30 196,3 mg do material amorfo foram fragmentados em 500 μ L de THF por 3 dias a temperatura ambiente. O material acastanhado foi depois isolado por filtração e seco a 22 °C/(5 mbar) por 24 horas.

b) Caracterização da forma VII

A Forma VII pode ser caracterizada por seu padrão XRPD obtido com radiação de Cu K α tendo picos característicos expressos em graus 2-Teta em aproximadamente: 7,6, 9,4, 9,9, 13,1, 15,9, 16,2, 17,0, 18,1, 18,8, 19,9, 20,5, 20,7, 21,4, 21,8, 24,3, 24,9, 25,3. A Figura 6 mostra o padrão XRPD de um lote típico da forma VII do composto 1.

Exemplo 8

Preparação da forma VIII de {3-[5-(4-clorofenil)-1H-pirrol [2,3-b] piridina-3-carbonil-2,4-difluoro-fenil]-amida} do ácido propano-1-sulfônico

10 a) Preparação da forma VIII por incubação de material amorfo

210 mg de material amorfo do composto 1 foram temperadas a 130 °C por 24 h usando um forno tubular. Então o material acastanhado foi resfriado à temperatura ambiente.

b) Caracterização da forma VIII

15 A Forma VIII pode ser caracterizada por seu padrão XRPD obtido com radiação Cu K α tendo picos característicos expressos em graus 2-Teta em aproximadamente: 5,0, 11,3, 11,6, 12,0, 13,8, 16,2, 16,7, 19,0, 20,1, 20,8, 22,5, 27,1. A Figura 7 mostra o padrão XRPD de um lote típico da forma VIII do composto 1.

20 Exemplo 9

Preparação da forma IX de {3-[5-(4-clorofenil)-1H-pirrol [2,3-b] piridina-3-carbonil-2,4-difluoro-fenil]-amida} do ácido propano-1-sulfônico

A Forma IX é um hemi-solvato de acetona e pode ser obtido pelos processos compreendendo composto 1 e acetona como solvente.

25 a) Preparação da forma IX por equilíbrio em acetona

180,5 mg de material amorfo do composto 1 foram fragmentadas em 500 μ L de acetona por 3 dias a temperatura ambiente. Depois o material acastanhado foi isolado por filtração e seco a temperatura ambiente por 24 horas.

30 b) Caracterização da forma IX

A Forma IX pode ser caracterizada por seu padrão XRPD obtido com radiação Cu K α tendo picos característicos expressos em graus 2-Teta

em aproximadamente: 9,5, 9,9, 13,0, 15,9, 16,4, 17,0, 17,9, 18,7, 19,9, 20,7, 21,7, 24,8, 25,1. A Figura 8 mostra o padrão XRPD de um lote típico da forma IX do composto 1.

Exemplo 10

- 5 Preparação da forma X de {3-[5-(4-clorofenil)-1H-pirrol [2,3-b] piridina-3-carbonil-2,4-difluoro-fenil]-amida} do ácido propano-1-sulfônico

A Forma X é um monossolvato de piridina e pode ser geralmente obtida pelos processos compreendendo composto 1 e piridina como solventes.

- 10 a) Preparação da forma X by equilibration in piridina

150,0 mg do composto 1 (Forma II) foram fragmentadas em 200 µL de piridina à temperatura ambiente por 10 dias. Depois o material acastanhado foi isolado por filtração e seco a 22 °C em (5 mbar) por 48 horas.

- 15 b) Caracterização da forma X

A Forma X pode ser caracterizada por seu padrão XRPD obtido com radiação de Cu K α tendo picos característicos expressos em graus 2-Teta em aproximadamente: 7,4, 9,2, 10,8, 13,6, 14,9, 19,0, 20,2, 21,4, 22,4, 23,7, 25,5, 27,0, 29. A Figura 9 mostra o padrão XRPD de um lote típico da forma X do composto 1.

Exemplo 11

Preparação da forma XI de {3-[5-(4-clorofenil)-1H-pirrol [2,3-b] piridina-3-carbonil-2,4-difluoro-fenil]-amida} do ácido propano-1-sulfônico

25 A Forma XI é um monossolvato de 2-metilpiridina e pode ser geralmente obtida pelos processos compreendendo composto 1 e 2-metilpiridina como solventes.

a) Preparação da forma XI por cristalização evaporativa de 2-metilpiridina

30 150,0 mg do composto 1 (por exemplo em sua forma amorfa ou forma II) foram dissolvidos em 4 mL de 2-metilpiridina. A solução foi deixada para evaporar passivamente a temperatura ambiente. Depois de 10 dias o material foi ainda seco em 22 °C/(5 mbar) por 48 horas.

b) Caracterização da forma XI

A Forma XI pode ser caracterizada por seu padrão XRPD obtido com radiação de Cu K α tendo picos característicos expressos em graus 2-Teta em aproximadamente 8,0, 12,1, 12,6, 13,4, 13,9, 14,8, 16,2, 17,6, 18,5, 19,2, 20,1, 21,0, 21,4, 21,7, 23,5, 25,3, 25,5, 26,6, 27,0, 30,8. A Figura 10
5 mostra o padrão XRPD de um lote típico da forma XI do composto 1.

Exemplo 12

Preparação da forma XII de {3-[5-(4-clorofenil)-1H-pirrol [2,3-b] piridina-3-carbonil-2,4-difluoro-fenil]-amida} do ácido propano-1-sulfônico

A Forma XII é um monossolvato de di-isopropilamina e pode geralmente ser obtida pelos processos compreendendo composto 1 e di-isopropilamina como solventes.
10

a) Preparação da forma XII por cristalização evaporativa de 2-metilpiridina

243,0 mg do composto 1 (forma II) foram fluidizados em 500 μ L de di-isopropilamina a 60 $^{\circ}$ C por 9 dias. Depois, o material acastanhado foi isolado por filtração e seco a 22 $^{\circ}$ C/(5 mbar) por 48 horas.
15

b) Caracterização da forma XII

A Forma XII pode ser caracterizada por um padrão de difração de pó de raios X obtido com radiação de Cu K α tendo picos característicos expressos em graus 2-Teta em aproximadamente: 7,5, 9,9, 12,1, 13,6, 16,2, 16,7, 17,1, 17,5, 18,3, 18,5, 20,1, 21,7, 22,4, 23,4, 24,3, 25,6, 26,9, 31,6. A
20 Figura 11 mostra o padrão XRPD de um lote típico da forma XII do composto 1.

Exemplo 13

Preparação da forma XIII de {3-[5-(4-clorofenil)-1H-pirrol [2,3-b] piridina-3-carbonil-2,4-difluoro-fenil]-amida} do ácido propano-1-sulfônico
25

A Forma XIII é um mono-solvato de morfolina e pode geralmente ser obtida pelos processos compreendendo composto 1 e morfolina como solventes.

a) Preparação de a partir de XIII por incubação com vapor de morfolina

30 250,3 mg de material amorfo foram incubadas com vapor de morfolina por 44 dias a temperatura ambiente.

b) Caracterização da forma XIII

A Forma XIII pode ser caracterizada por um padrão de difração de pó de raios X obtido com radiação de Cu K α tendo picos característicos expressos em graus 2-Teta em aproximadamente 5,1, 5,8, 6,9, 15,3, 16,2, 17,4, 18,4, 18,9, 19,5, 20,4, 21,1, 21,5, 22,2, 22,6, 25,2, 25,7. A Figura 12 mostra o padrão XRPD de um lote típico da forma XIII do composto 1.

Exemplo 14

Preparação da forma XIV de {3-[5-(4-clorofenil)-1H-pirrol [2,3-b] piridina-3-carbonil-2,4-difluoro-fenil]-amida} do ácido propano-1-sulfônico

A Forma XIV é um DMSO mono-solvato e pode ser geralmente obtida pelos processos compreendendo composto 1 e DMSO como solventes.

a) Preparação da forma XIV por cristalização evaporativa a partir de DMSO

1,2 g do composto 1 (forma II) foram dissolvidos em 5 mL de DMSO a temperatura ambiente. A solução clara foi concentrada em um secador de bandeja a vácuo em 40 °C / (20 mbar) por 2 dias. Os cristais foram isolados por filtração e secos em condições ambientes por 4 dias.

b) Caracterização da forma XIV

A Forma XIV pode ser caracterizada por um padrão de difração de pó de raios X obtido com radiação de Cu K α tendo picos característicos expressos em graus 2-Teta em aproximadamente 5,2, 10,2, 12,9, 13,9, 17,1, 17,6, 18,7, 19,8, 20,1, 20,5, 21,0, 21,7, 22,8, 24,1, 25,1, 25,5, 27,1, 27,4. A Figura 13 mostra o padrão XRPD de um lote típico da forma XIV do composto 1.

Exemplo 15

Preparação da forma XV de {3-[5-(4-clorofenil)-1H-pirrol [2,3-b] piridina-3-carbonil-2,4-difluoro-fenil]-amida} do ácido propano-1-sulfônico

A Forma XV é um monossolvato de DMSO e pode geralmente ser obtida pelos processos compreendendo composto 1 em DMSO como solvente.

a) Preparação da forma XV por incubação com vapor de DMSO

Gotas de uma solução de 100 mg composto 1 em 500 μ L de

DMSO foram colocados em uma lâmina de vidro. Depois da evaporação do solvente, pequenos cristais foram observados. Em 3 de 9 gotas a forma XV foi observada. Os outros testes de cristalização renderam a forma XIV.

b) Caracterização da forma XV

5 A Forma XV pode ser caracterizada por um padrão de difração de pó de raios X obtido com radiação de Cu K α tendo picos característicos expressos em graus 2-Teta em aproximadamente 12,6, 13,8, 14,6, 16,2, 16,6, 17,8, 18,3, 20,4, 20,7, 21,4, 22,4, 23,2, 24,2, 24,5, 25,5, 26,9, 27,8, 28,7. A Figura 14 mostra o padrão XRPD da forma XV do composto 1.

10 Exemplo 16

Preparação da forma XVI of ácido propano-1-sulfônico {3-[5-(4-clorofenil)-1H-pirrol [2,3-b] piridina-3-carbonil-2,4-difluoro-fenil]-amida}

A forma polimórfica XVI pode ser obtida aquecendo películas de fusão de amorfo em lâminas de vidro. A Forma XVI não pode ser cristalizada pura, mas com a forma VIII.

15 a) Preparação da forma XVI

Pequenas quantidades do composto 1 (forma II) foram aquecidas entre uma lâmina de vidro microscópica e tampa de vidro a cerca de 280°C. A fusão foi depois resfriada para temperaturas baixas transferindo a lâmina diretamente sobre um bloco de metal frio (por exemplo, resfriado par 20 -18 ou -196 °C). A transferência deverá ser o mais rápido possível. A película de fusão amorfa obtida é depois colocada em um estágio de aquecimento sobre um microscópio e observada sob luz cruzada-polarizada. Mediante aquecimento com taxas de aquecimento entre 1 e 10 °C/min cristalização 25 ção pode ser observada na faixa de 140 -150 °C. Durante esse processo, a forma VIII e a forma XVI cristalizaram lado a lado.

b) Caracterização da forma XVI

A Forma XVI pode ser caracterizada por um espectro de Raman como mostrado na Figura 15.

30 Exemplo 17

Preparação do "Padrão 6"

Pequena quantidade do material amorfo foi preparada em capilar

de vidro de 1 mm de diâmetro e aquecida para 150°C em um estágio quente acoplado a um difractor STOE Stadi P. Subsequentemente a amostra foi analisada a 150°C.

b) Caracterização do Padrão 6

5 O padrão 6 pode ser caracterizado por um padrão de difração de pó de raios X obtido com radiação de Cu K α tendo picos característicos expressos em graus 2-Teta em aproximadamente 7,0, 8,4, 8,9, 13,0, 13,8, 17,7, 18,8, 20,7, 25,8, 29,7. A Figura 16 mostra o padrão XRPD do padrão 6 do composto 1.

10 Exemplo 18

Preparação de sal de ácido sulfúrico de ácido propano-1-sulfônico {3-[5-(4-clorofenil)-1H-pirrol [2,3-b] piridina-3-carbonil-2,4-difluoro-fenil]-amida}

O sal de ácido sulfúrico pode ser obtido pelos processos, compreendendo composto 1 e ácido sulfúrico.

15 a) Preparação do ácido sulfúrico em tetraidrofurano

6,15 g do composto 1 são fluidizadas em 168,7 g de tetraidrofurano. A suspensão é aquecida para 55 °C. Uma solução clara é obtida. A 30 °C uma solução de 1,4 g de ácido sulfúrico em 5 g de 2-propanol é adicionada. A 40 °C e (20 mbar) 80 mL do solvente são removidos por destilação. 20 Subsequentemente 22,3 g de terc-butilmetiléter são adicionados. A solução é agitada por 12 horas a 20 °C e começa a cristalizar. O sólido é isolado por filtração e enxaguado por 17,8 g de tetraidrofurano.

O produto é seco a 40 °C / (2 mbar) por 12 horas. Rendimento: 4,2 g (57,5%).

25 b) Caracterização do sal de ácido sulfúrico

O sal de ácido sulfúrico pode ser caracterizado por um padrão de difração de pó de raios X obtida com radiação de Cu K α tendo picos característicos expressos em graus 2-Teta em aproximadamente 4,7, 6,7, 10,6, 13,3, 14,5, 15,7, 16,4, 18,3, 18,6, 18,9, 19,5, 20,1, 20,9, 21,2, 23,2, 23,7, 24,0, 26,9, 30,0. A Figura 17 mostra o padrão XRPD de um lote típico de sal de ácido sulfúrico do composto 1. O sal de ácido sulfúrico do composto 1 pode ser ainda caracterizado por um ponto de fusão com temperatura

de início (DSC) de cerca de 221 °C a 228 °C.

Exemplo 19

Preparação de ácido propano-1-sulfônico de sal de ácido bromídrico {3-[5-(4-clorofenil)-1H-pirrol [2,3-b] piridina-3-carbonil-2,4-difluoro-fenil]-amida} (sal de brometo)

O sal de ácido bromídrico pode ser obtido pelos processos compreendendo composto 1 e brometo de hidrogênio.

a) Preparação do sal de ácido bromídrico em tetraidrofurano

6,15 g do composto 1 são fluidizados em 168,7 g de tetraidrofurano. A suspensão é aquecida para 55 °C. Uma solução clara é obtida. A 30 °C uma solução de 3,4 g de solução de ácido bromídrico (33% HBr em ácido acético) é adicionada e um sólido branco é precipitado. A suspensão é gita-da por 2 horas a 20°C. O sólido é isolado por filtração e enxaguado por 17,8 g de tetraidrofurano.

O produto é seco a 40°C / (2 mbar) por 12 horas. Rendimento: 4,6 g (61,7%).

b) Caracterização do sal de brometo

O sal de brometo pode ser caracterizado por um padrão de difração de pó de raios X obtido com radiação de Cu K α tendo picos característicos expressos em graus 2-Teta em aproximadamente 5,7, 6,8, 11,4, 13,6, 18,1, 19,8, 20,2, 21,4, 21,8, 24,6, 26,1, 27,3, 29,2. A Figura 18 mostra um padrão XRPD de um lote típico de sal de brometo do composto 1. Esse sal pode ser ainda caracterizado por um ponto de fusão com temperatura de início (DSC) na faixa de cerca de 240 °C a 246 °C. A fusão ocorre sob de-composição e pode variar substancialmente.

Exemplo 20

Preparação de sal de ácido clorídrico de {3-[5-(4-clorofenil)-1H-pirrol [2,3-b] piridina-3-carbonil-2,4-difluoro-fenil]-amida} do ácido propano-1-sulfônico

O sal de ácido clorídrico pode ser obtido pelos processos compreendendo composto 1 e cloreto de hidrogênio.

a) Preparação do sal de ácido clorídrico em tetraidrofurano

10,0 g do composto 1 são fluidizadas em 176 g de tetraidrofurano.

no. A suspensão é agitada a 20 °C. 4,8 g de uma solução de ácido clorídrico (4 M em dioxano) é adicionado dentro de 30 minutos. Um sólido branco é precipitado. A suspensão é agitada por um adicional de 3 horas a 40 °C e subsequentemente refrigerada até 20 °C. O sólido é isolado por filtração e enxaguado por 17,8 g de tetraidrofurano.

O produto é seco a 40 °C / (2 mbar) por 12 horas. Rendimento: 8,9 g (83,7%)

b) Caracterização do cloreto de sal

O cloreto de sal pode ser caracterizado por um padrão de difração de pó de raios X obtido com radiação de Cu K α tendo picos característicos expressos em graus 2-Teta em aproximadamente 6,6, 7,8, 11,2, 12,6, 14,1, 14,7, 16,3, 17,8, 19,3, 19,6, 20,7, 21,5, 22,7, 24,1, 25,4, 25,8. A Figura 19 mostra o padrão XRPD de um lote típico de sal do ácido clorídrico do composto 1.

15 Exemplo 21

Solução de dispersão de preparação de seco por aspersão

O composto (1) foi distribuído em acetona ou uma mistura de THF/acetona, um excesso de 1 mol equivalente de 2M de ácido clorídrico foi dispensado em um frasco e agitado até ser dissolvido. Isopropanol foi distribuído no frasco e deixado para agitar. Excesso de ácido clorídrico foi suficiente em manter a estabilidade da solução por secar por aspersão.

Solução de polímeros de succinato de acetato de hidroxipropil metil celulose (HPMCAS), copolímeros de ácido metacrílico e etilacrilato (L100-55) ou copolímero de acetato de vinilpirrolidona-vinil (PVPVA) foram preparados respectivamente dissolvendo polímeros em etanol, adicionando uma quantidade apropriada de acetona à solução de polímero dissolvida, distribuindo o composto (1) na solução de polímero, e aquecendo a solução para aproximadamente 45 °C até todos os componentes estarem totalmente dissolvidos. As soluções foram refrigeradas de volta para a temperatura ambiente anterior para secar por aspersão.

30 Exemplo 22

Preparação e fabricação de solução de dispersão de secar por aspersão

Cada fórmula foi seca por aspersão usando uma temperatura de entrada alvo de 100-105 °C, uma temperatura de saída de 55 °C, e uma pressão de gás atomizando de (0,5 bar). O material de alimentação foi atomizado usando um bico Schlick de dois fluidos de 0,5 mm para todas as execuções. A coleta do produto é no ciclone. Uma bomba peristáltica de velocidade variável, Master Flex, equipada com tubagem #14 Tygon Chemical, foi usada para distribuir o material de alimentação.

Dispersões de secar por aspersão foram secas por forno a vácuo durante a noite por 65 horas a 37 °C sob uma pressão reduzida entre -25 a -30 em Hg (Estágio 1). Essas amostras foram adicionalmente secas em forno a vácuo por um adicional de 65 horas a 45 °C sob uma pressão reduzida entre -25 a -30 em Hg (Estágio 2). Dispersões de secar por aspersão foram secas em forno a vácuo secas por 65 horas a 45 °C sob uma pressão reduzida entre -25 a -30 em Hg. Solventes residuais são abaixo de 5000 PPM.

Solução de dispersão de secar por aspersão para formas amorfas XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV ou XXVI foram preparadas de acordo com o procedimento mencionado no exemplo 21. As fórmulas de dispersão de secagem por atomização das formas amorfas XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV ou XXVI foram preparadas de acordo com o procedimento mencionado no exemplo 22.

A Tabela 1 ilustra a dispersão de secagem por atomização das formulações das formas amorfas XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV e XXVI.

Tabela 1

Composto No.	Polímero	Formulação	Solvente
XVII	HPMCAS	Composto (1)-30% HPMCAS – 70%	THF: Acetona – 20%:80%
XVIII		Composto (1)-30% HPMCAS – 70%	THF: Acetona – 20%:80%
XIX		Composto (1)-30% HPMCAS – 70%	THF: Acetona – 20%:80%
XX		Composto (1)-30% HPMCAS – 70% HCl de sal	Acetona 100%
XXI		Composto (1)-50% HPMCAS – 50% HCl salt	Acetona 100%
XXII		Composto (1)-33% HPMCAS – 67% HCl de sal	Acetona: IPA: água – 95%:3.8%: 1.2%
XXIII		Composto (1)-40% HPMCAS – 60% HCl de sal	Acetona: IPA: água – 95%:3.8%: 1.2%
XXIV	L100-55	Composto (1)-50% L100-55 – 50% HCl de sal	THF: Acetona – 20%:80%
XXV	PVPVA	Composto (1)-33.3% PVPVA – 33.3% PVPK30 – 33.3%	Acetona: Etanol – 20%:80%
XXVI	PVPVA	Composto (1)-33% PVPVA – 67%	Acetona: Etanol – 20%:80%

Exemplo 23Caracterização dos compostosa) Caracterização dforma sólida XVII

5 Forma sólida XVII foi caracterizada pela análise de difração de pó de raios X obtida com radiação de Cu K α . O padrão de difreação de pó de raios X consiste de um amplo pico de halo com picos bem definidos menores expressos em graus 2-Teta. As locações dos picos bem definidos menores são mostradas na tabela abaixo. A Figura 20 mostra um padrão XRPD

de um lote típico de uma forma XVII de estado sólido substancialmente amorfo.

Ângulo	Valor d	Intensidade	Intensidade %
2-Teta°	Angstrom	Conta	%
3,276	26,94524	8,42	1,2
4,747	18,59877	32,6	4,8
5,683	15,53955	5,75	0,8
7,591	11,6373	57,9	8,5
8,44	10,46849	48,7	7,2
9,224	9,57963	169	24,9
9,505	9,29756	403	59,3
9,882	8,9438	421	62
11,651	7,58897	72,9	10,7
11,93	7,41246	21,5	3,2
12,645	6,99485	89,4	13,1
13,015	6,79687	277	40,8
13,528	6,54031	47,5	7
14,037	6,30422	53,9	7,9
14,451	6,12451	57,5	8,5
14,986	5,90686	88,8	13,1
15,226	5,81445	105	15,5
15,6	5,67585	59,8	8,8
15,929	5,55933	159	23,3
16,281	5,43993	167	24,6
16,922	5,23544	205	30,1
17,36	5,10417	13,9	2
17,842	4,9673	204	29,9
18,377	4,8238	108	15,8
18,635	4,75784	307	45,2
19,074	4,64921	216	31,8
19,83	4,47353	211	31,1
20,596	4,30896	269	39,6
21,4	4,14883	272	40
21,627	4,10574	379	55,7
22,521	3,94481	93,2	13,7

Ângulo	Valor d	Intensidade	Intensidade %
2-Teta°	Angstrom	Conta	%
23,038	3,85742	56,8	8,4
23,44	3,79217	35,1	5,2
24,06	3,69583	200	29,4
24,347	3,65298	417	61,3
24,959	3,56467	680	100
25,713	3,46183	277	40,7
26,099	3,4115	162	23,8
26,515	3,35901	90,4	13,3
27,052	3,29348	55,7	8,2
27 753	3,21192	111	16,3
28,041	3,17956	110	16,1
28,742	3,10358	88,4	13
29,18	3,05796	74,8	11
30,077	2,96872	113	16,6
30,5	2,92855	61	9
31,089	2,87436	48,2	7,1
31,572	2,8315	106	15,6
32,076	2,78817	97,1	14,3
32,387	2,76212	85	12,5
32,84	2,72502	44,8	6,6
32,963	2,71514	65,4	9,6
33,065	2,70701	61	9
33,201	2,69622	63,5	9,3
33,64	2,66201	17,7	2,6
33,924	2,6404	28	4,1
34,462	2,6004	64,3	9,5
35,359	2,53645	44	6,5
35,378	2,53515	44	6,5
35,712	2,51218	72,6	10,7
35,952	2,49597	83,8	12,3
36 736	2,44447	42,5	6,3
37,149	2,41824	63	9,3
37,764	2,38023	55,7	8,2

Ângulo	Valor d	Intensidade	Intensidade %
2-Teta°	Angstrom	Conta	%
37,873	2,37368	50,7	7,5
38,322	2,3469	17,3	2,5
38,6	2,33061	32,6	4,8
38,79	2,31961	70,8	10,4
39,147	2,29927	45,2	6,6
39,397	2,2853	70,5	10,4
40-035	2,25029	47,3	7
40,277	2,23737	36,6	5,4
41,1	2,19443	42,6	6,3
41,218	2,18844	37,8	5,6
41,62	2,16821	40,3	5,9
42,496	2,12551	77,5	11,4
42,972	2,10308	52,1	7,7
43,1	2,09714	72,3	10,6
43,72	2,06881	65,1	9,6
44,24	2,04569	32,9	4,8
44,535	2,03284	36,3	5,3

b) Caracterização dforma sólida XVIII

Forma sólida XVIII foi caracterizada pela análise de difração de pó de raios X obtida com radiação de Cu K α . O padrão de difração de pó de raios X exibe dois picos de halo amplos expressos em graus 2-Teta como

5 mostrado na Figura 21.

c) Caracterização dforma sólida XIX

Forma sólida XIX foi caracterizada pela análise de difração de pó de raios X obtida com radiação de Cu K α . O padrão de difração de pó de raios X consiste de um pico de halo amplo com picos bem definidos menores expressos em graus 2-Teta. A Figura 22 mostra um padrão XRPD de um

10 lote típico de uma forma XIX de estado de sólido substancialmente amorfo.

d) Caracterização da forma sólida XX

Forma sólida XX foi caracterizada pela análise de difração de pó de raios X obtida com radiação de Cu K α . O padrão de difração de pó de raios X consiste em um pico de halo amplo com picos bem definidos meno-

15

res expressos em graus 2-Teta. A Figura 23 mostra um padrão XRPD de um lote típico de uma forma XX de estado sólido substancialmente amorfo.

e) Caracterização de forma sólida XXI

Forma sólida XXI foi caracterizada pela análise de difração de pó de raios X obtida com radiação de Cu K α . O padrão de difração de pó de raios X consiste de um pico de halo amplo com picos bem definidos menores expressos em graus 2-Teta. A Figura 24 mostra um padrão XRPD de um lote típico de uma forma XXI de estado sólido substancialmente amorfo.

f) Caracterização da forma sólida XXII

Forma sólida XXII foi caracterizada pela análise de difração de pó de raios X obtida com radiação de Cu K α . O padrão de difração de pó de raios X consiste em um pico de halo amplo expresso em graus 2-Teta. A Figura 25 mostra um padrão XRPD de um lote típico de uma forma XXII de estado sólido substancialmente amorfo.

g) Caracterização da forma sólida XXIII

Forma sólida XXIII foi caracterizada pela análise de difração de pó de raios X obtida com radiação Cu K α . O padrão de difração de pó de raios X consiste em um pico de halo amplo expresso em graus 2-Teta. A Figura 26 mostra um padrão XRPD de um lote típico de uma forma XXIII de estado sólido substancialmente amorfo.

h) Caracterização da forma sólida XXIV

Forma sólida XXIV foi caracterizada pela análise de difração de pó de raios X obtida com radiação de Cu K α . O padrão de difração de pó de raios X consiste em um pico de halo amplo com picos bem definidos menores expressos em graus 2-Teta. A figura 27 mostra um padrão XRPD de um lote típico de ua forma XXIV de estado sólido substancialmente amorfo.

i) Caracterização da forma sólida XXV

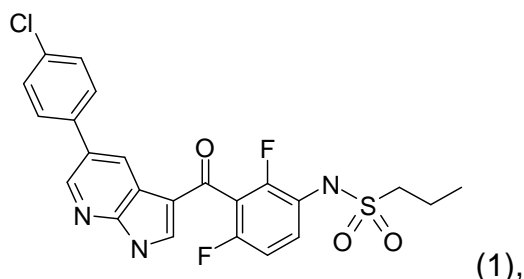
A Forma sólida XXV foi caracterizada pela análise de difração de pó de raios X obtida com radiação Cu K α . O padrão de difração de pó de raios X consiste em um pico de halo amplo expresso em graus 2Teta. A Figura 28 mostra um padrão XRPD de um lote típico de uma forma XXV de estado sólido substancialmente amorfo.

j) Caracterização da forma sólida XXVI

- A Forma sólida XXVI foi caracterizada pela análise de difração de pó de raios X obtida com radiação Cu K α . O padrão de difração de pó de raios X consiste em um pico de halo amplo expressos em graus 2Teta. A
- 5 Figura 29 mostra um padrão XRPD de um lote típico de uma forma XXVI de estado sólido substancialmente amorfo.

REIVINDICAÇÕES

1. Forma sólida, caracterizada pelo fato de ser do composto da formula 1,



em que a dita forma sólida é selecionada do grupo consistindo em

- 5 a) uma forma substancialmente amorfa do composto 1 selecionado da forma XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI ou combinações dos mesmos, em que o composto 1 é molecularmente disperso;
- b) um solvato da forma III, IV, V, VI, VII, IX, X, XI, XII, XIII, 10 XIV ou XV;
- c) um polimorfo da forma VIII ou XVI; e
- d) o sal de ácido sulfúrico-, ácido bromídrico- ou ácido clorídrico do composto 1.

15 2. Forma sólida de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que é selecionada de uma forma substancialmente amorfa do composto 1 selecionado da forma XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI ou combinações das mesmas, em que o composto 1 é molecularmente disperso dentro de uma matriz de polímero.

20 3. Forma sólida (XVII) de acordo com a reivindicação 2, caracterizada por um padrão de difração de pó de raios X substancialmente como mostrado na Fig. 20.

4. Forma sólida (XVIII) de acordo com a reivindicação 2, caracterizada por um padrão de difração de pó de raios X substancialmente como mostrado na Fig. 21.

25 5. Forma sólida (XIX) de acordo com a reivindicação 2, caracterizada por um padrão de difração de pó de raios X substancialmente como mostrado na Fig. 22.

6. Forma sólida (XX) de acordo com a reivindicação 2, caracterizada por um padrão de difração de pó de raios X substancialmente como mostrado na Fig. 23.

5 7. Forma sólida (XXI) de acordo com a reivindicação 2, caracterizada por um padrão de difração de pó de raios X substancialmente como mostrado na Fig. 24.

8. Forma sólida (XXII) de acordo com a reivindicação 2, caracterizada por um padrão de difração de pó de raios X substancialmente como mostrado na Fig. 25.

10 9. Forma sólida (XXIII) de acordo com a reivindicação 2, caracterizada por um padrão de difração de pó de raios X substancialmente como mostrado na Fig. 26.

15 10. Forma sólida (XXIV) de acordo com a reivindicação 2, caracterizada por um padrão de difração de pó de raios X substancialmente como mostrado na Fig. 27.

11. Forma sólida (XXV) de acordo com a reivindicação 2, caracterizada por um padrão de difração de pó de raios X substancialmente como mostrado na Fig. 28.

20 12. Forma sólida (XXVI) de acordo com a reivindicação 2, caracterizada por um padrão de difração de pó de raios X substancialmente como mostrado na Fig. 29.

13. Forma sólida de qualquer uma das reivindicações 2 a 12, caracterizada pelo fato de que a forma sólida é preparada por um processo de dispersão por aspersão.

25 14. Forma sólida de qualquer uma das reivindicações 2 a 13, caracterizada pelo fato de que o polímero é selecionado de acetato de succinato de hidroxipropil metil cellulose (HPMCAS), hidroxipropilmetil celulose, copolímero de ácidos metacrílicos, polivinilpirrolidona (povidona), acetato de copolímero de 4-vinilpirrolidona-vinil (copovidona) ou copolímeros de ácido metacrílico e etilacrilato (EUDRAGIT[®] L100-55).

30 15. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende pelo menos uma forma sólida, como definida em qualquer uma

das reivindicações 2 a 14, ou um sal farmacêuticamente aceitável dos mesmos, e um veículo, aditivos ou excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

16. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 15, caracterizada pelo fato de ser para uso no tratamento de uma doença ou
5 condição em um mamífero com necessidade do mesmo.

17. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 16, caracterizada pelo fato de que a doença ou condição é melanoma, câncer da tireoide ou câncer do cólon.

18. Forma sólida de acordo com a reivindicação 1, caracterizada
10 pelo fato de que é selecionada de um solvato da forma III, IV, V, VI, VII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV ou XV, preferivelmente em que

a) uma forma sólida (forma III) é caracterizada por um padrão de difração de pó de raios X compreendendo picos característicos em aproximadamente 9,5, 10,0, 13,0, 16,7, 18,7, 20,1, 21,0 e 25,6 graus 2-Teta ($\pm 0,2$
15 grau 2-Teta);

b) uma forma sólida (forma IV) é caracterizada por um padrão de difração de pó de raios X compreendendo picos característicos em aproximadamente 5,5, 7,4, 11,0, 13,4, 14,8, 16,0, 16,7, 17,1, 17,9, 19,1, 19,5, 20,1, 20,5, 20,9, 21,2, 22,2, 23,0, 23,6, 24,2, 24,5 e 25,1 graus 2-Teta ($\pm 0,2$ grau
20 2-Teta);

c) uma forma sólida (forma V) é caracterizada por um padrão de difração de pó de raios X compreendendo picos característicos em aproximadamente 12,7, 13,1, 14,3, 16,3, 19,0, 20,1, 22,4, 25,1, 27,1 e 28,9 graus 2-Teta ($\pm 0,2$ grau 2-Teta);

25 d) uma forma sólida (forma VI) é caracterizada por um padrão de difração de pó de raios X compreendendo picos característicos em aproximadamente 7,8, 10,3, 11,4, 11,8, 15,1, 15,6, 16,1, 16,6, 18,6, 18,9, 19,2, 20,4, 21,0, 21,6, 22,8, 24,6, 25,1, 25,8, 26,1, 27,4 e 28,8 graus 2-Teta ($\pm 0,2$ grau 2-Teta);

30 e) uma forma sólida (forma VII) é caracterizada por um padrão de difração de pó de raios X compreendendo picos característicos em aproximadamente 7,6, 9,4, 9,9, 13,1, 15,9, 16,2, 17,0, 18,1, 18,8, 19,9, 20,5,

20,7, 21,4, 21,8, 24,3, 24,9 e 25,3 graus 2-Teta ($\pm 0,2$ grau 2-Teta);

f) uma forma sólida (forma IX) é caracterizada por um padrão de difração de pó de raios X compreendendo picos característicos em aproximadamente 9,5, 9,9, 13,0, 15,9, 16,4, 17,0, 17,9, 18,7, 19,9, 20,7, 21,7, 24,8 e 25,1 graus 2-Teta ($\pm 0,2$ grau 2-Teta);

g) uma forma sólida (forma X) é caracterizada por um padrão de difração de pó de raios X compreendendo picos característicos em aproximadamente 7,4, 9,2, 10,8, 13,6, 14,9, 19,0, 20,2, 21,4, 22,4, 23,7, 25,5, 27,0 e 29,8 graus 2-Teta ($\pm 0,2$ graus 2-Teta);

h) uma forma sólida (forma XI) é caracterizada por um padrão de difração de pó de raios X compreendendo picos característicos em aproximadamente 8,0, 12,1, 12,6, 13,4, 13,9, 14,8, 16,2, 17,6, 18,5, 19,2, 20,1, 21,0, 21,4, 21,7, 23,5, 25,3, 25,5, 26,6, 27,0 e 30,8 graus 2-Teta ($\pm 0,2$ grau 2-Teta);

i) uma forma sólida (forma XII) é caracterizada por um padrão de difração de pó de raios X compreendendo picos característicos em aproximadamente 7,5, 9,9, 12,1, 13,6, 16,2, 16,7, 17,1, 17,5, 18,3, 18,5, 20,1, 21,7, 22,4, 23,4, 24,3, 25,6, 26,9 e 31,6 graus 2-Teta ($\pm 0,2$ graus 2-Teta);

j) uma forma sólida (forma XIII) é caracterizada por um padrão de difração de pó de raios X compreendendo picos característicos em aproximadamente 5,1, 5,8, 6,9, 15,3, 16,2, 17,4, 18,4, 18,9, 19,5, 20,4, 21,1, 21,5, 22,2, 22,6, 25,2 e 25,7 graus 2-Teta ($\pm 0,2$ grau 2-Teta);

k) uma forma sólida (forma XIV) é caracterizada por um padrão de difração de pó de raios X compreendendo picos característicos em aproximadamente 5,2, 10,2, 12,9, 13,9, 17,1, 17,6, 18,7, 19,8, 20,1, 20,5, 21,0, 21,7, 22,8, 24,1, 25,1, 25,5, 27,1 e 27,4 graus 2-Teta ($\pm 0,2$ grau 2-Teta);

l) uma forma sólida (forma XV) é caracterizada por um Padrão de difração de pó de raios X compreendendo picos característicos em aproximadamente 12,6, 13,8, 14,6, 16,2, 16,6, 17,8, 18,3, 20,4, 20,7, 21,4, 22,4, 23,2, 24,2, 24,5, 25,5, 26,9, 27,8 e 28,7 graus 2-Teta ($\pm 0,2$ grau 2-Teta); ou

m) uma forma sólida designada "padrão 6" é caracterizada pelo fato de que ela compreende sinais em sua curva de difração de pó de raios

X nas posições 7,0, 8,4, 8,9, 13,0, 13,8, 17,7, 18,8, 20,7, 25,8 e 29,7 graus 2-Teta ($\pm 0,2$ grau 2-Teta).

19. Forma sólida de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que é selecionada de um polimorfo de forma VIII ou forma XVI,
5 preferivelmente em que

a) uma forma sólida (forma VIII) é caracterizada por compreender sinais em sua curva de difração de pó de raios X nas posições 5,0, 11,3, 11,6, 12,0, 13,8, 16,2, 16,7, 19,0, 20,1, 20,8, 22,5 e 27,1 graus 2-Teta ($\pm 0,2$ grau 2-Teta); ou

10 b) uma forma sólida (forma XVI) é caracterizada por seu espectro de Raman como apresentado na Figura 15.

20. Forma sólida de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que é selecionada de sal de ácido sulfúrico, sal de ácido bromídrico ou sal de ácido clorídrico, preferivelmente em que:

15 a) o sal de ácido sulfúrico é caracterizado por um padrão de difração de pó de raios X compreendendo picos característicos em aproximadamente 4,7, 6,7, 10,6, 13,3, 14,5, 15,7, 16,4, 18,3, 18,6, 18,9, 19,5, 20,1, 20,9, 21,2, 23,2, 23,7, 24,0, 26,9 e 30,0 graus 2-Teta ($\pm 0,2$ graus 2-Teta);

20 b) o sal de ácido bromídrico é caracterizado por um padrão de difração de pó de raios X compreendendo picos característicos em aproximadamente 5,7, 6,8, 11,4, 13,6, 18,1, 19,8, 20,2, 21,4, 21,8, 24,6, 26,1, 27,3 e 29,2 graus 2-Teta ($\pm 0,2$ grau 2-Teta); ou

25 c) o sal de ácido clorídrico é caracterizado por um padrão de difração de pó de raios X compreendendo picos característicos em aproximadamente 6,6, 7,8, 11,2, 12,6, 14,1, 14,7, 16,3, 17,8, 19,3, 19,6, 20,7, 21,5, 22,7, 24,1, 25,4 e 25,8 graus 2-Teta ($\pm 0,2$ grau 2-Teta).

21. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende pelo menos uma das formas sólidas, como definidas em qualquer uma das reivindicações 18 a 20, junto com aditivos, veículos ou excipientes farmacologicamente aceitáveis.
30

22. Uso de pelo menos uma forma sólida, como definida em qualquer uma das reivindicações 2 a 14 e 18 a 20, caracterizado pelo fato de

ser para preparação de uma composição para o tratamento de uma doença ou condição em um mamífero com necessidade do mesmo.

23. Invenção, caracterizada por quaisquer de suas concretizações ou categorias de reivindicação englobadas pela matéria inicialmente
5 revelada no pedido de patente ou em seus exemplos aqui apresentados.

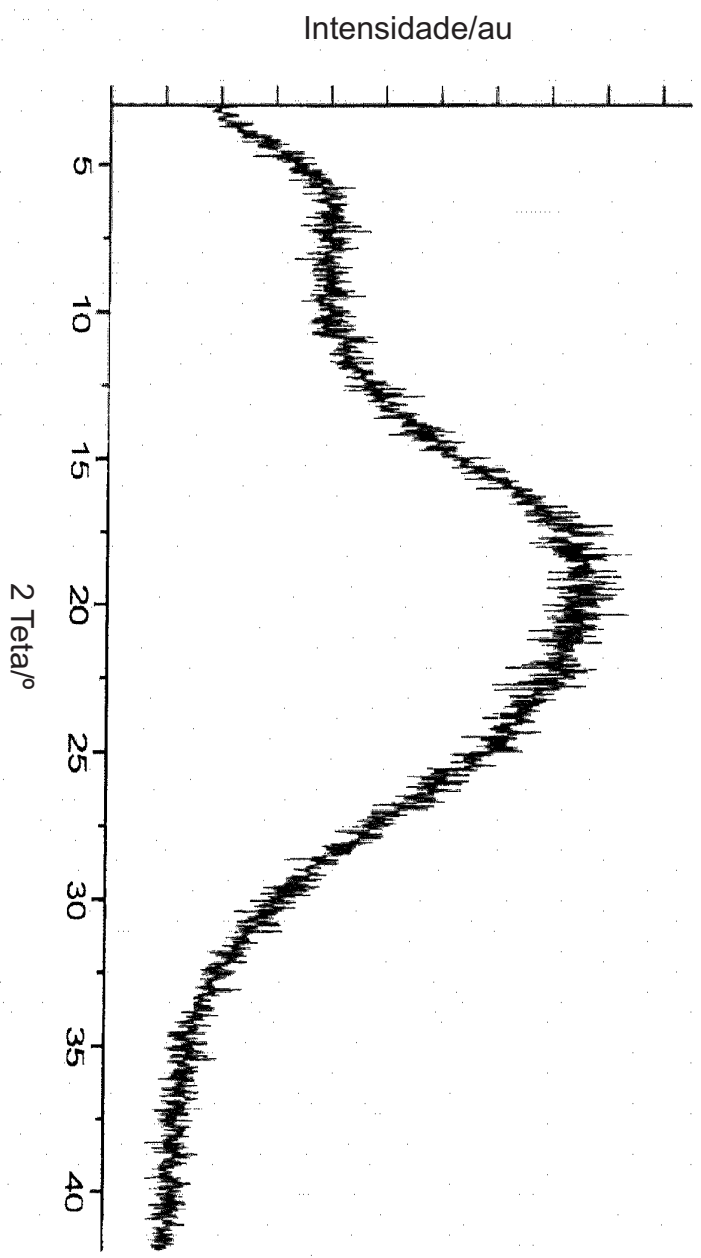


Fig. 1

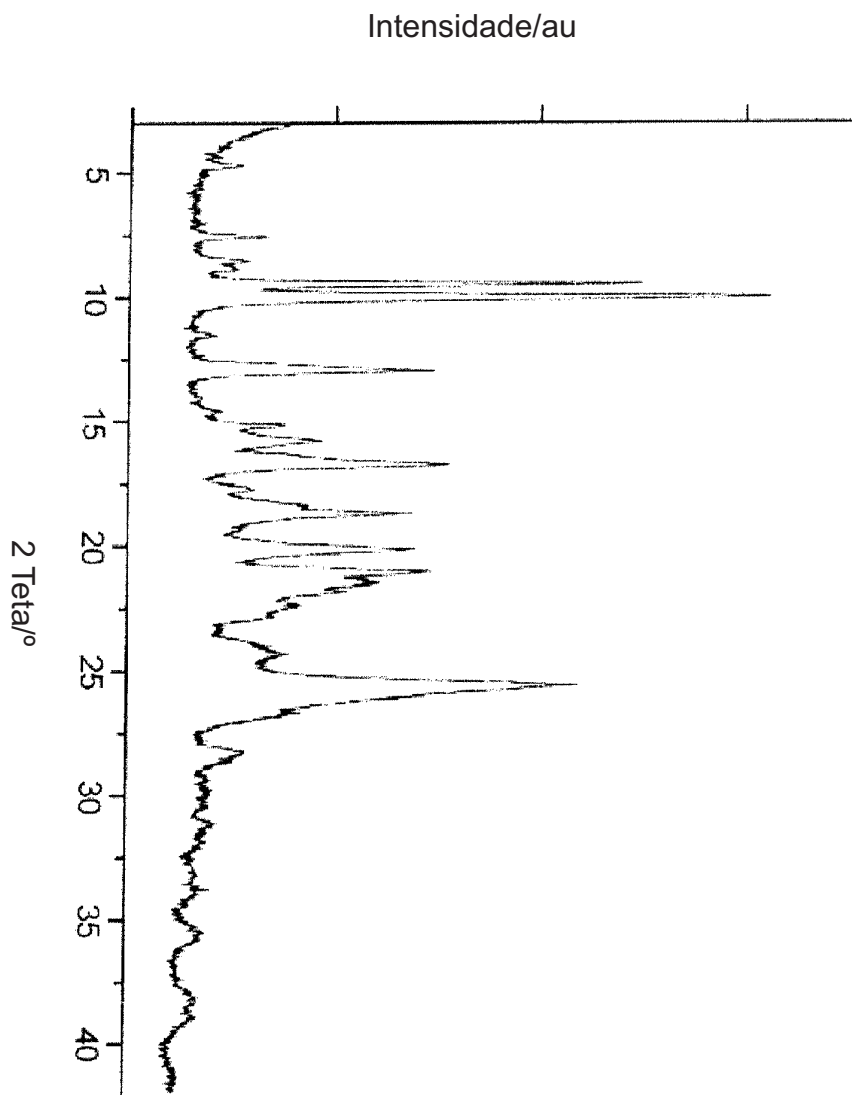


Fig. 2

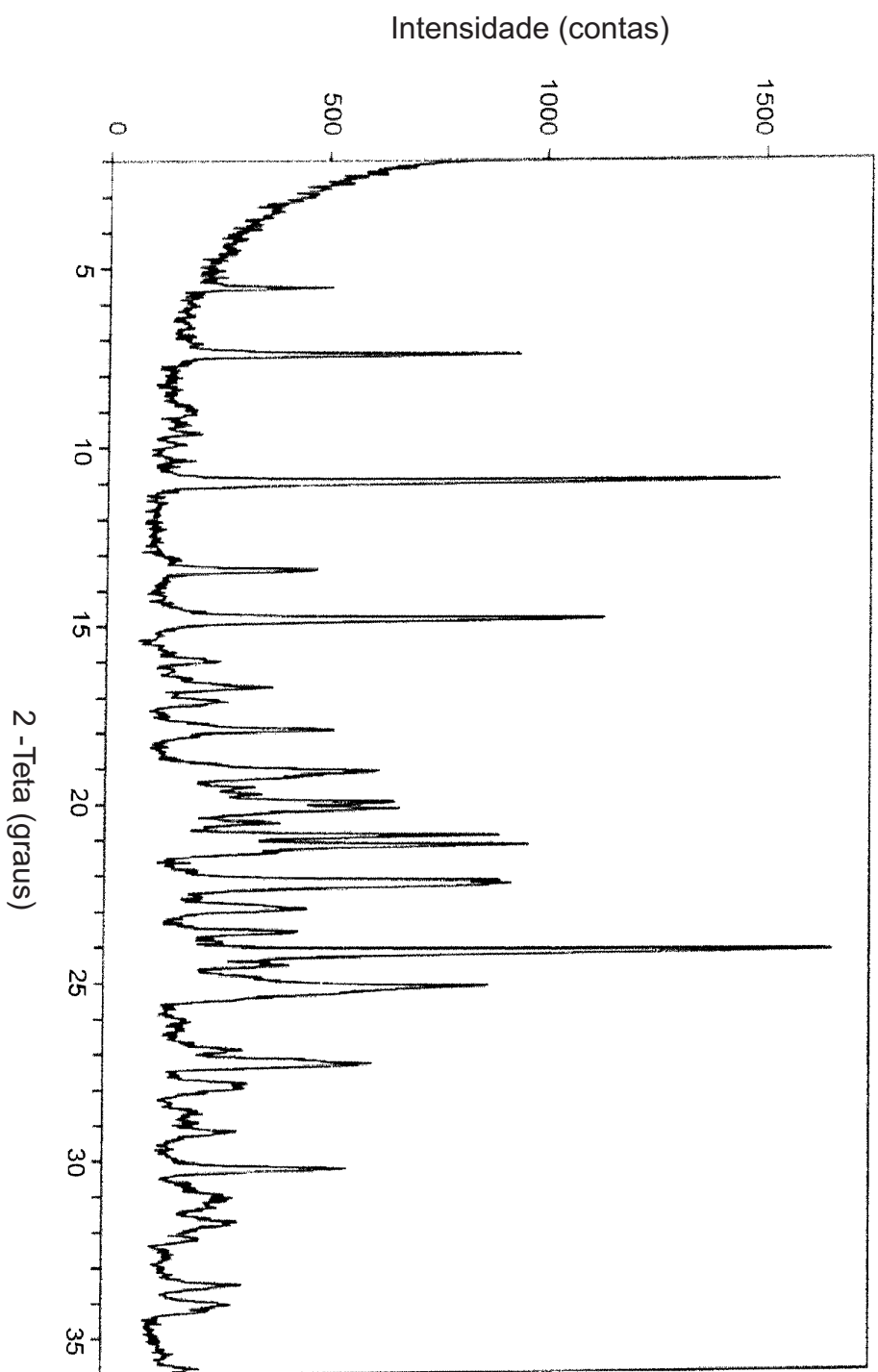


Fig. 3

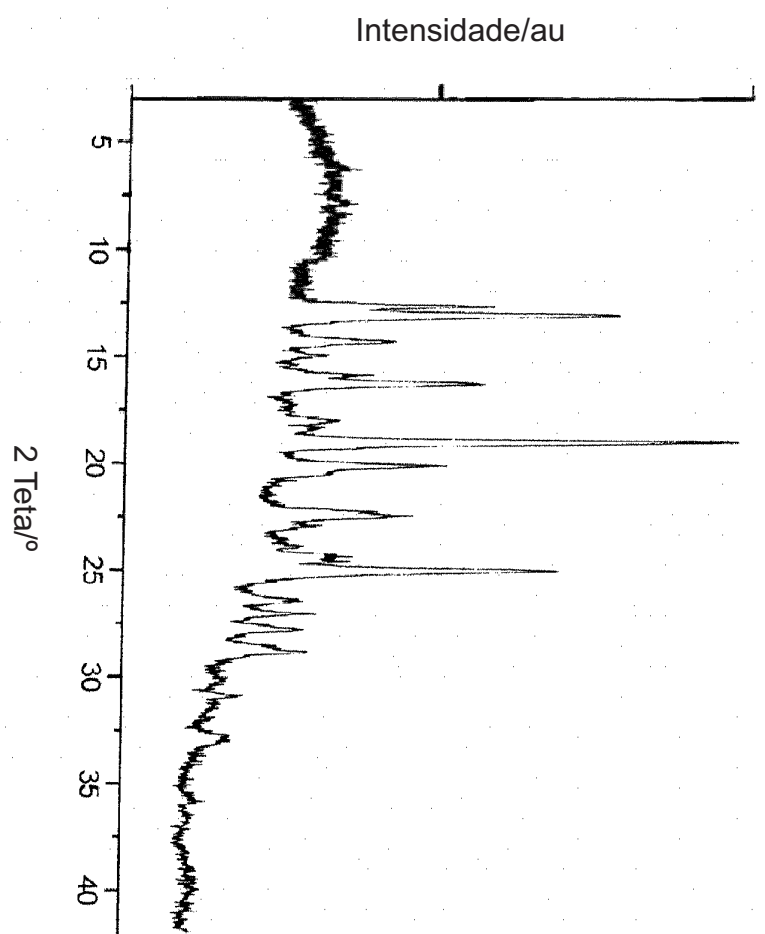


Fig. 4

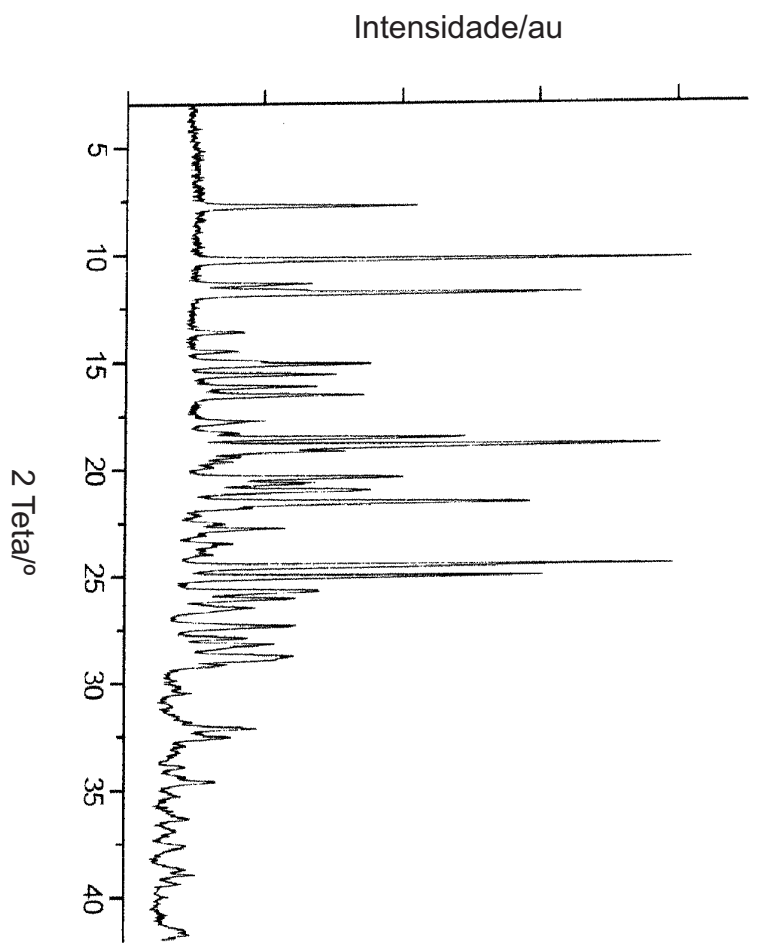


Fig.5

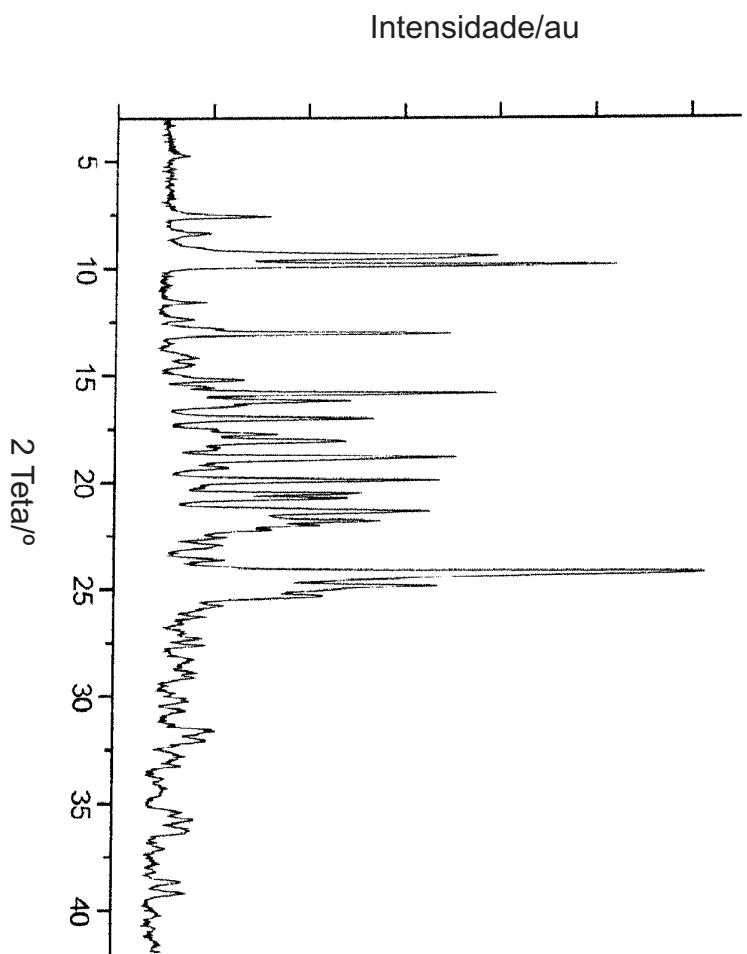


Fig. 6

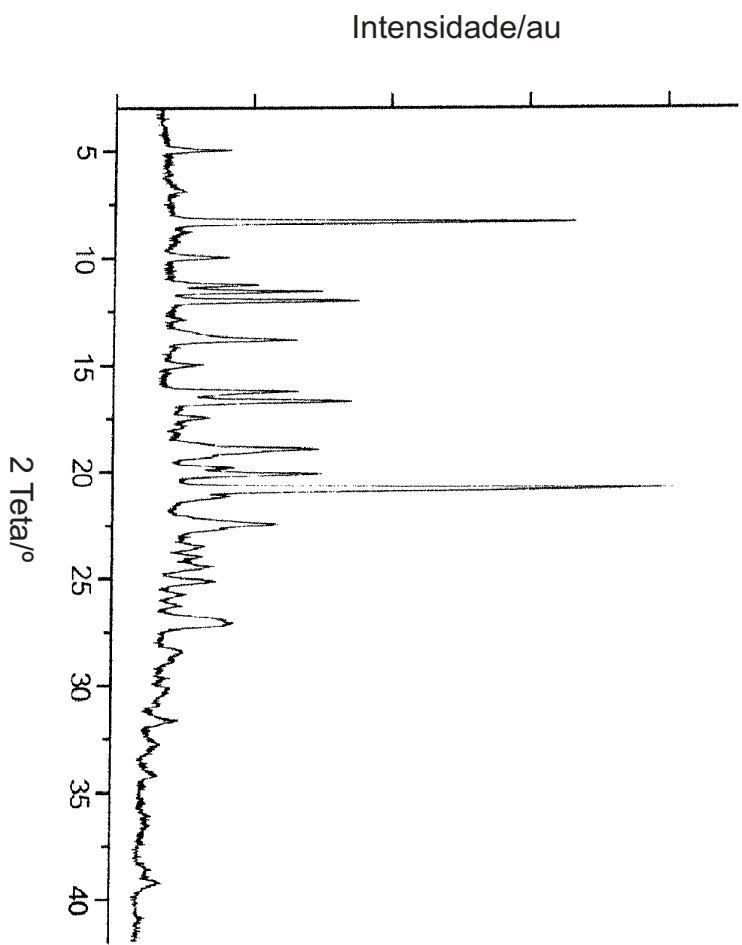


Fig. 7

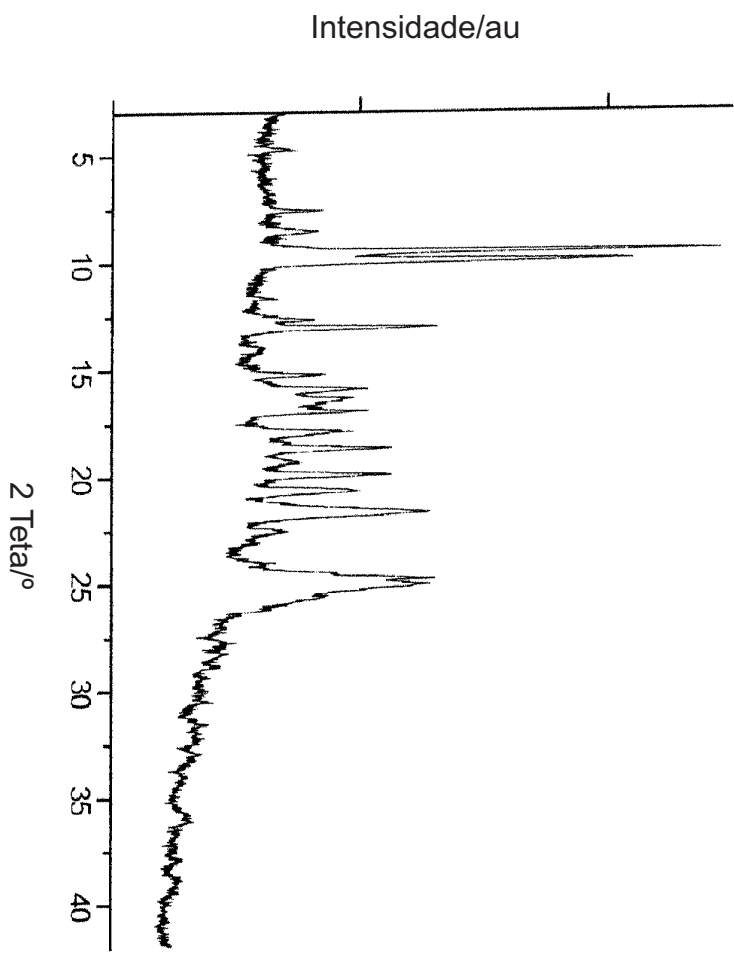


Fig. 8

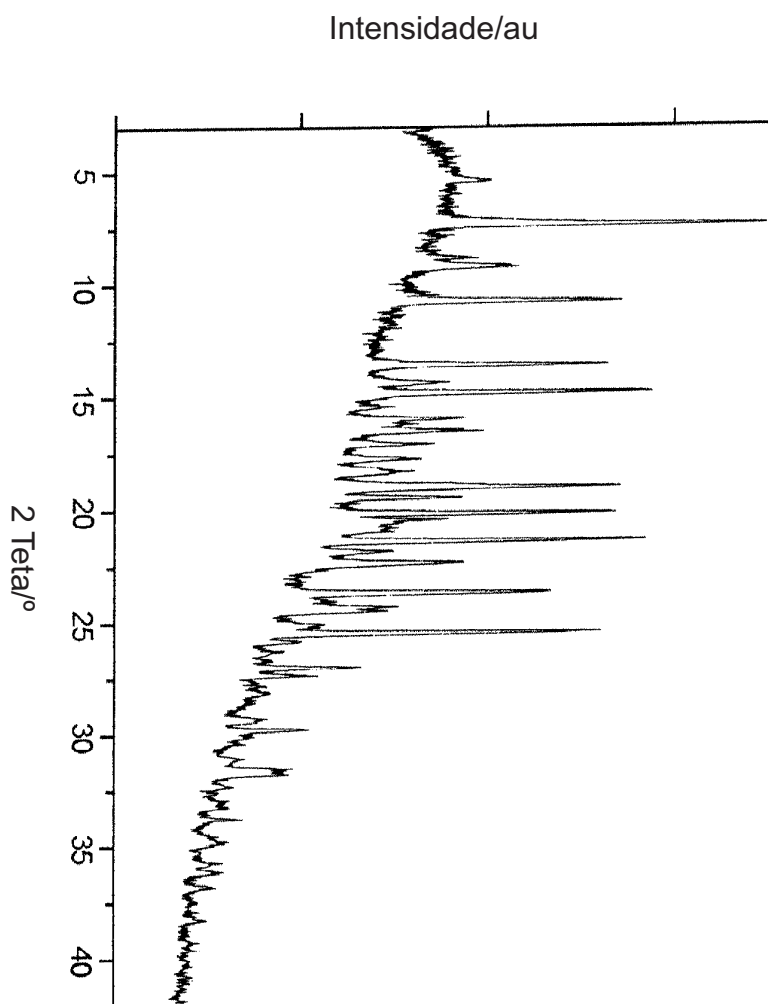


Fig. 9

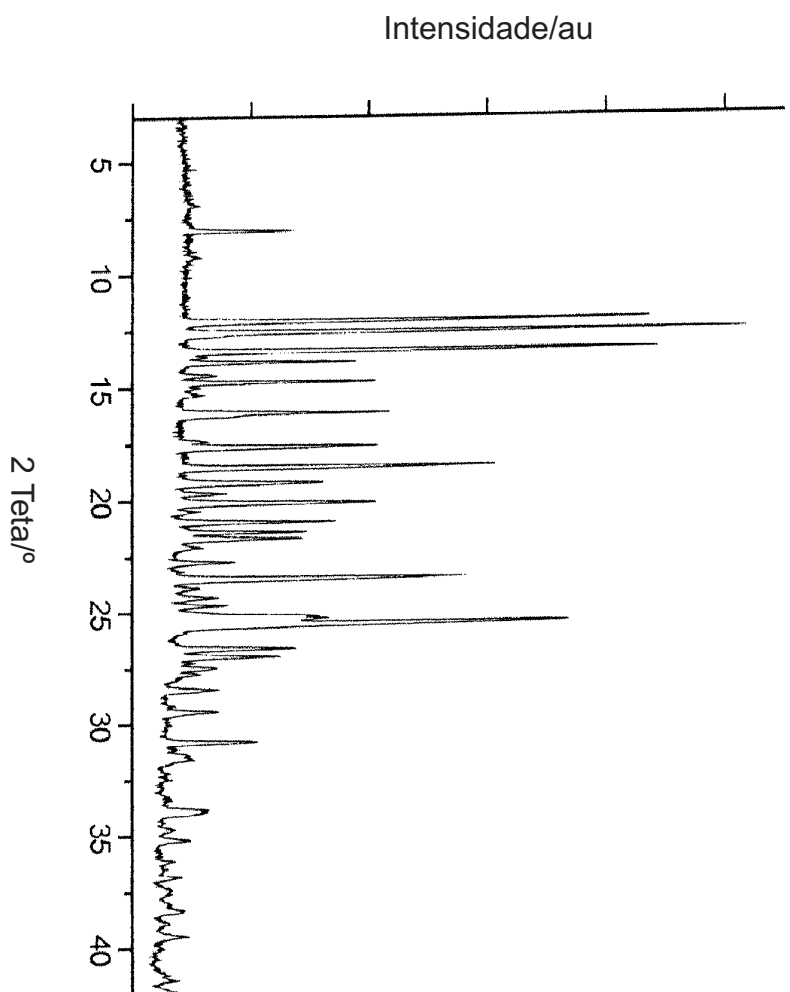


Fig. 10

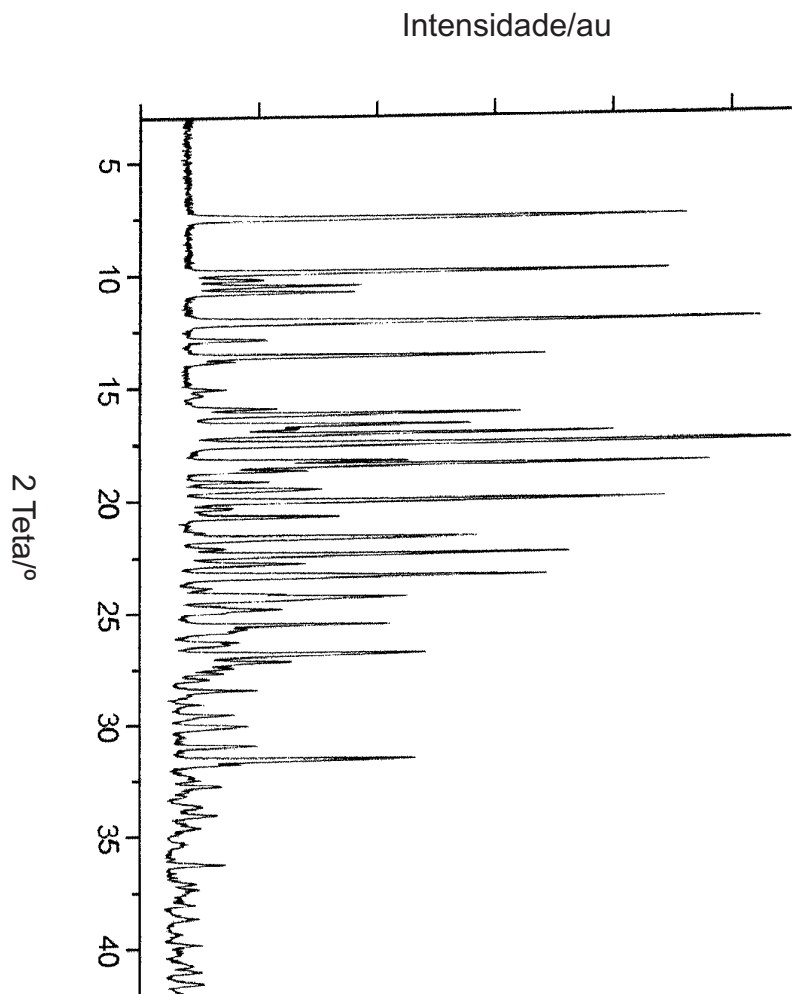


Fig. 11

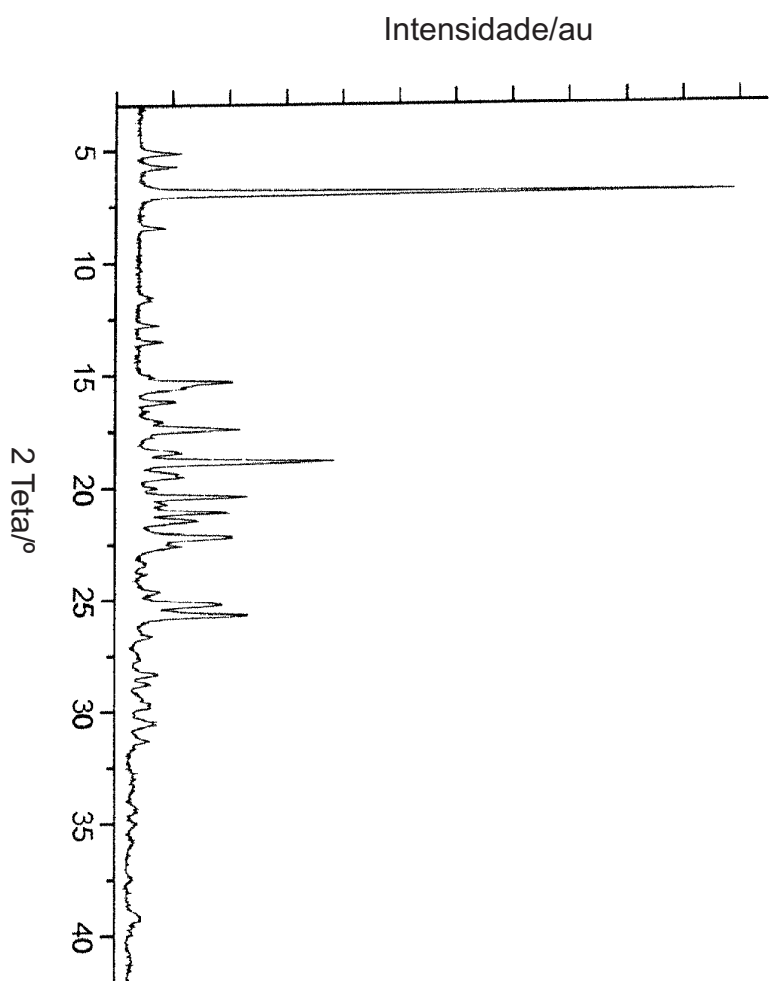


Fig. 12

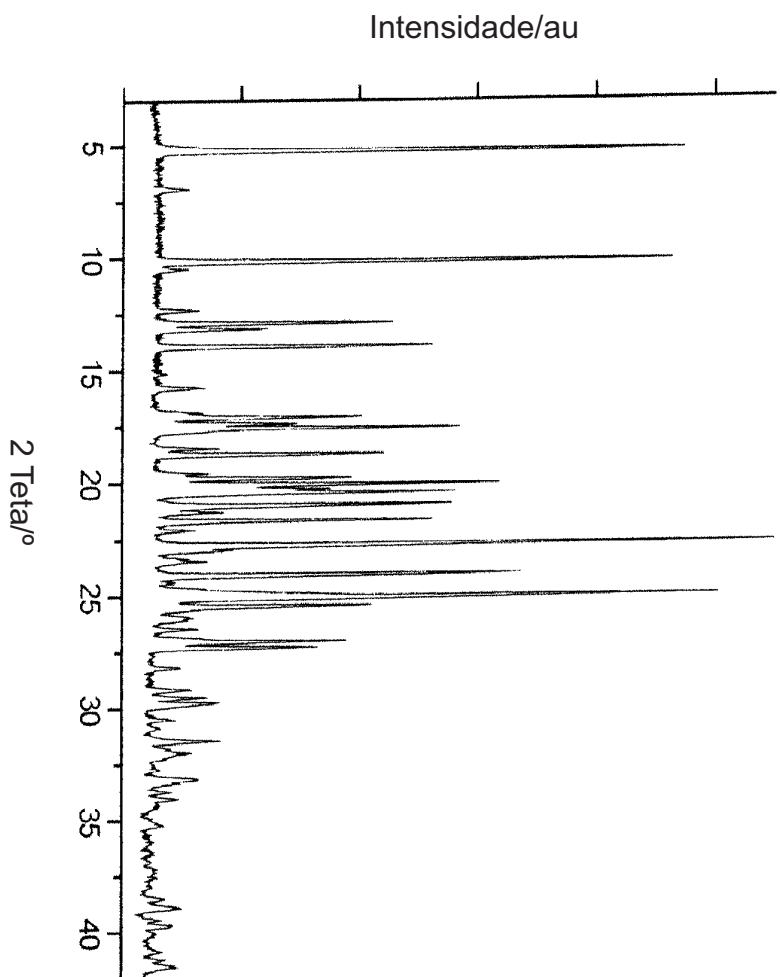


Fig. 13

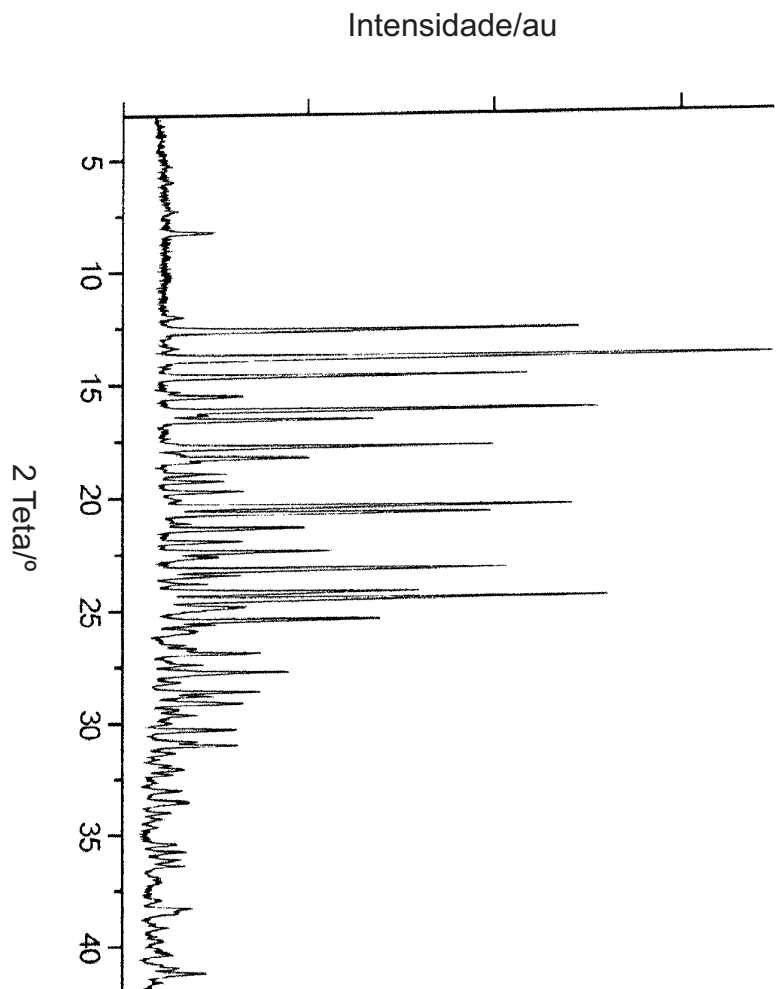
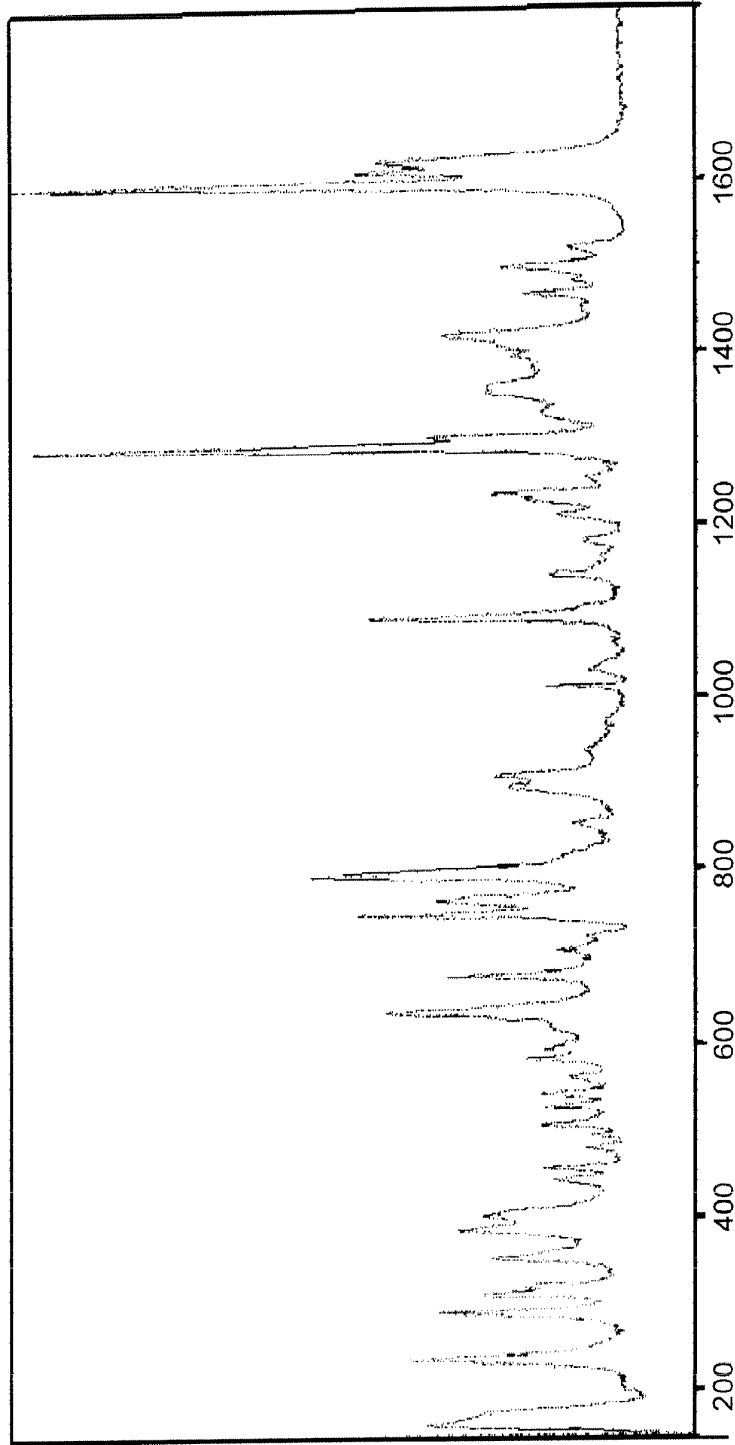


Fig. 14



Número de onda/cm⁻¹

Fig. 15

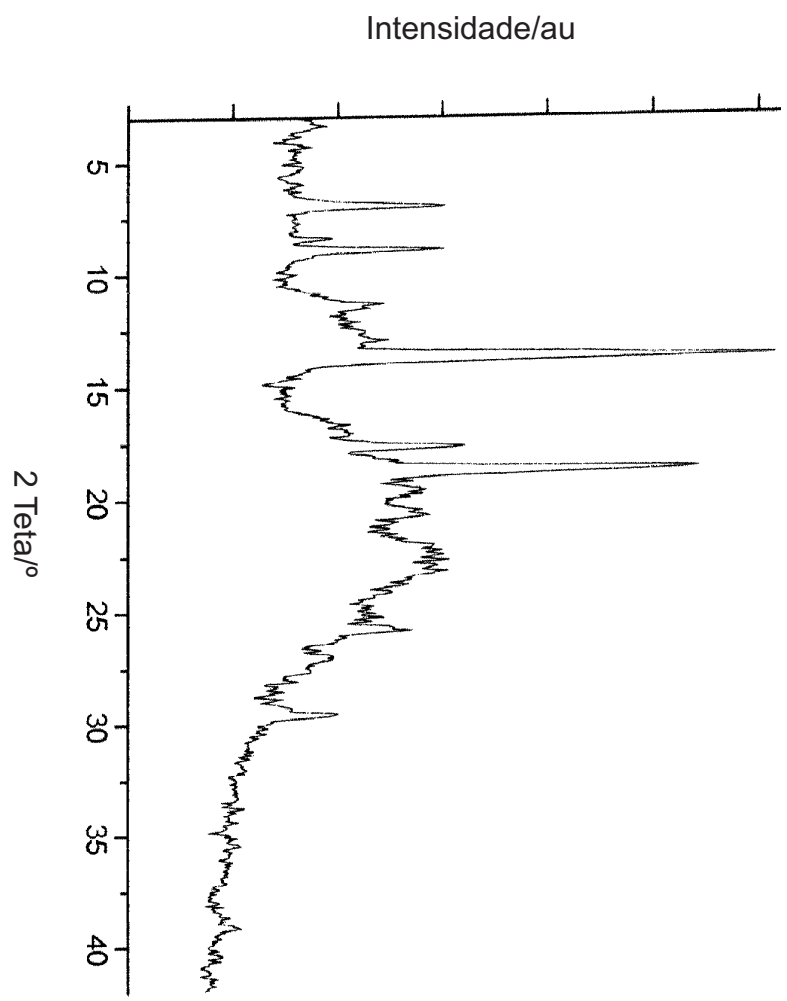


Fig. 16

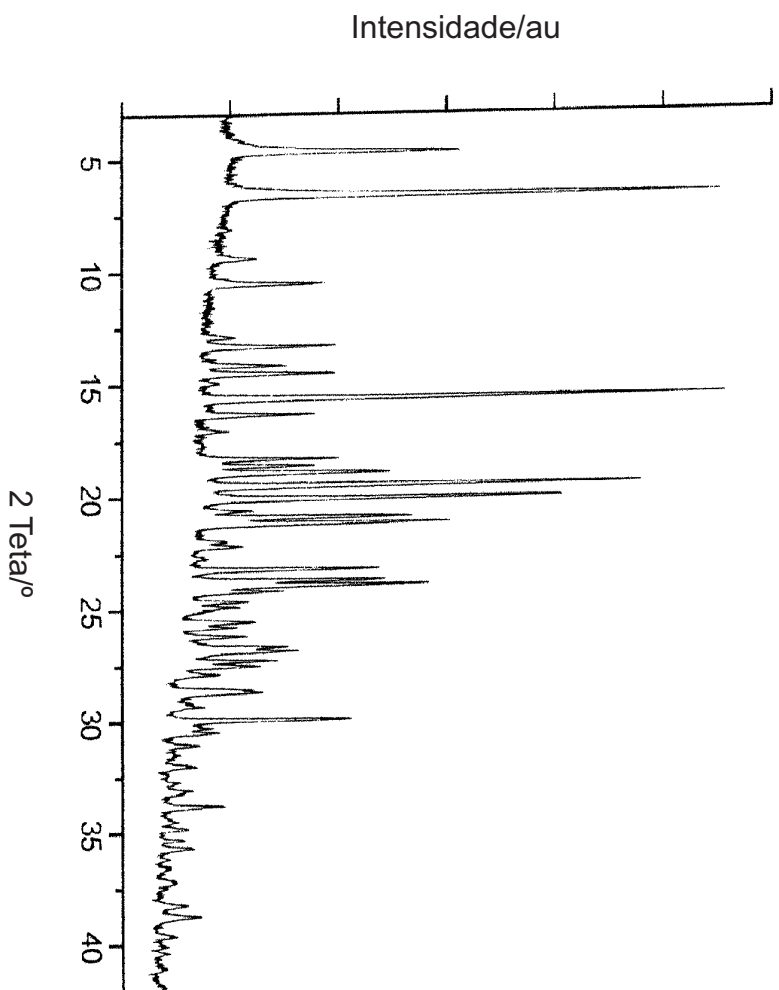


Fig. 17

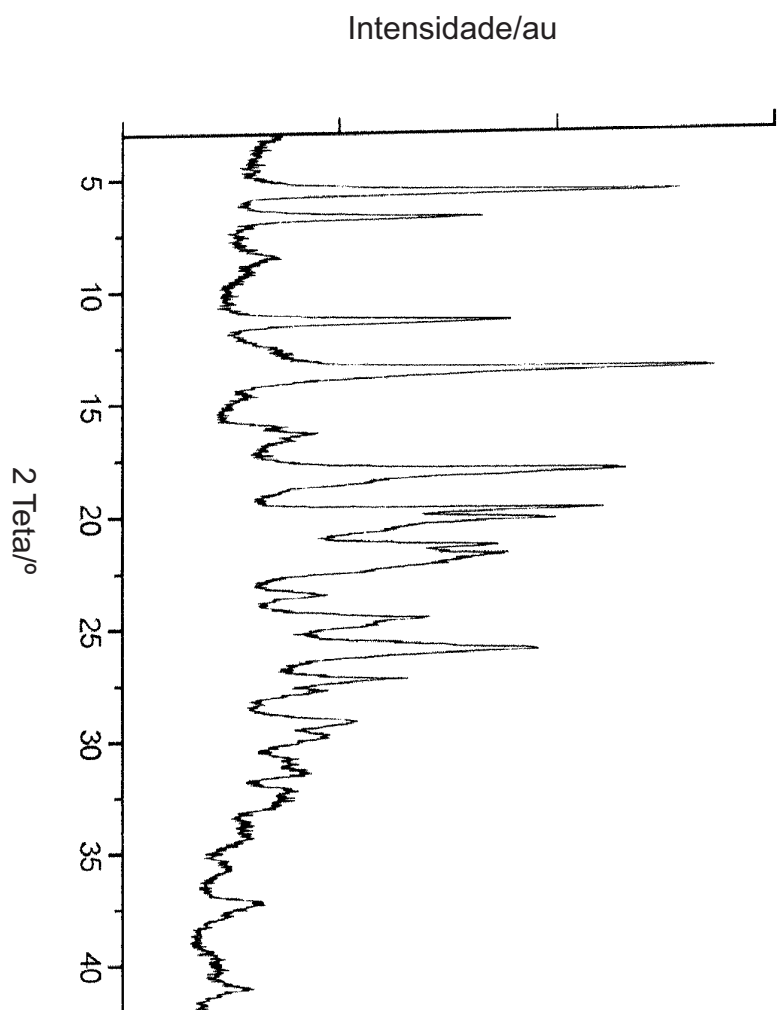


Fig. 18

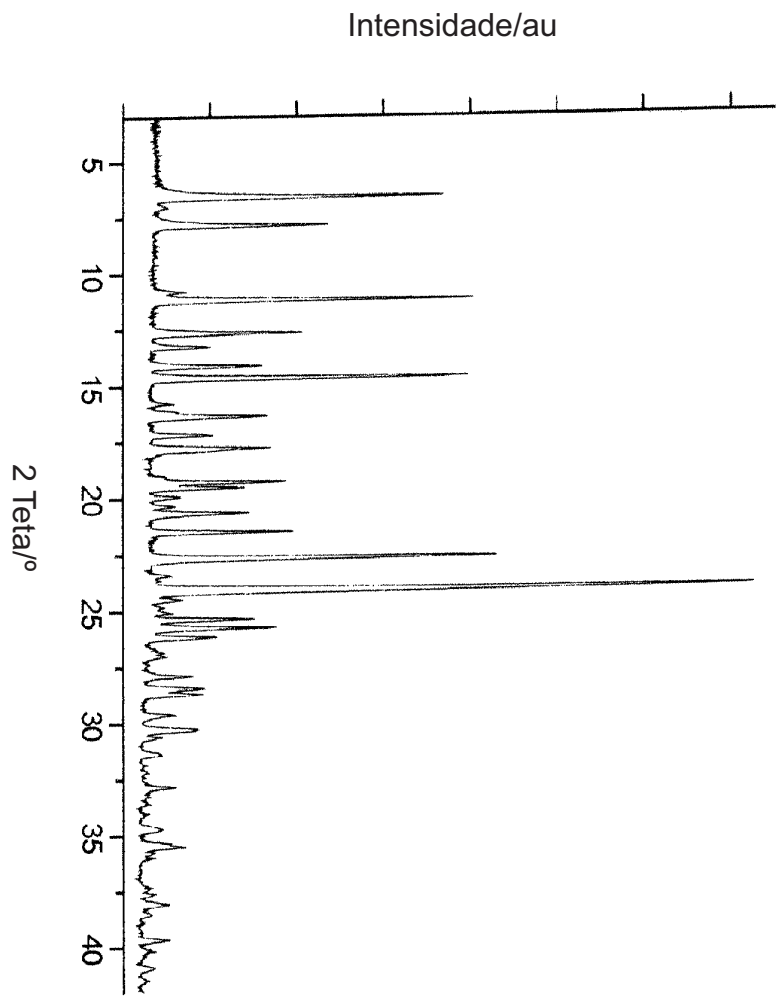


Fig. 19

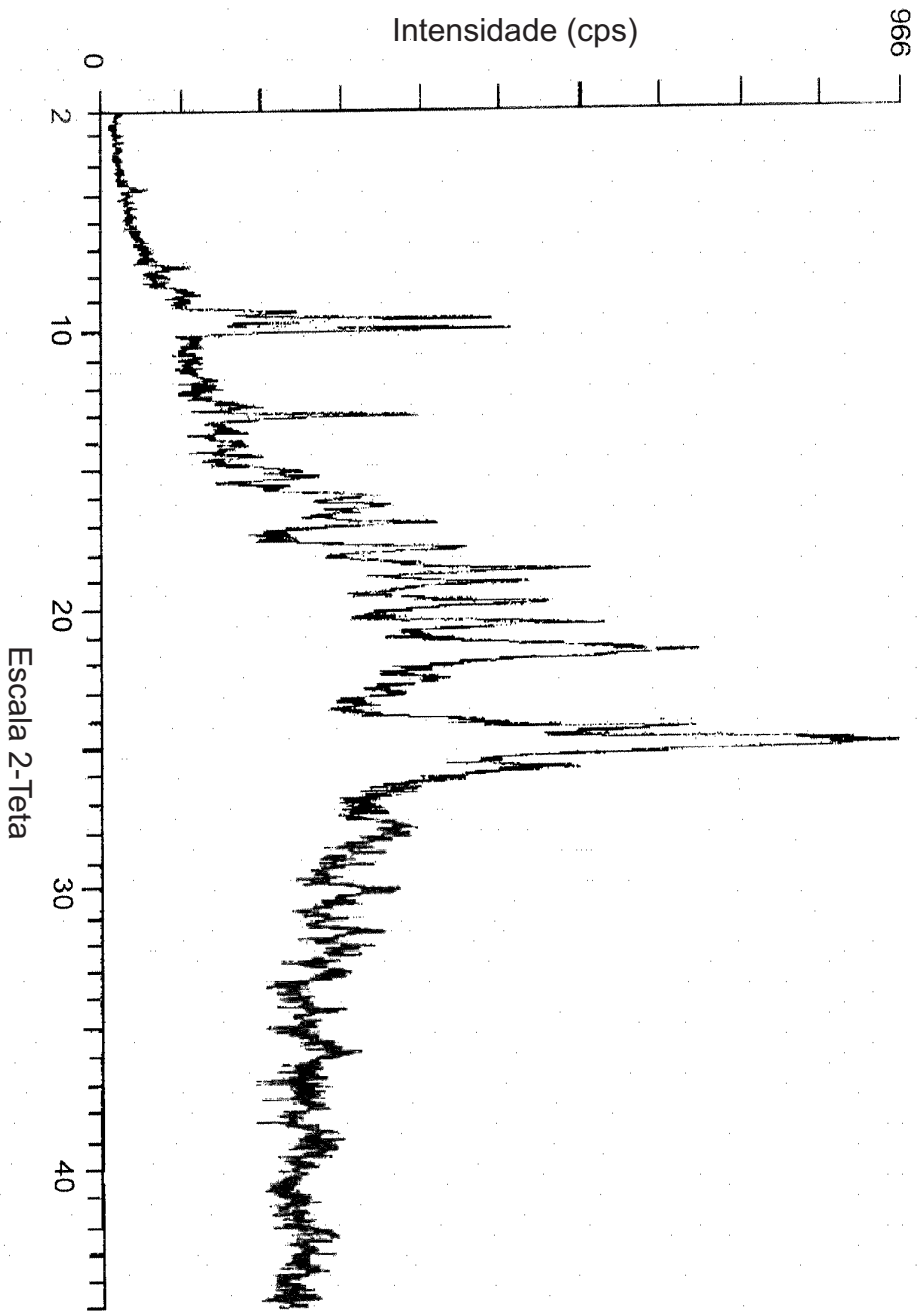


Fig. 20

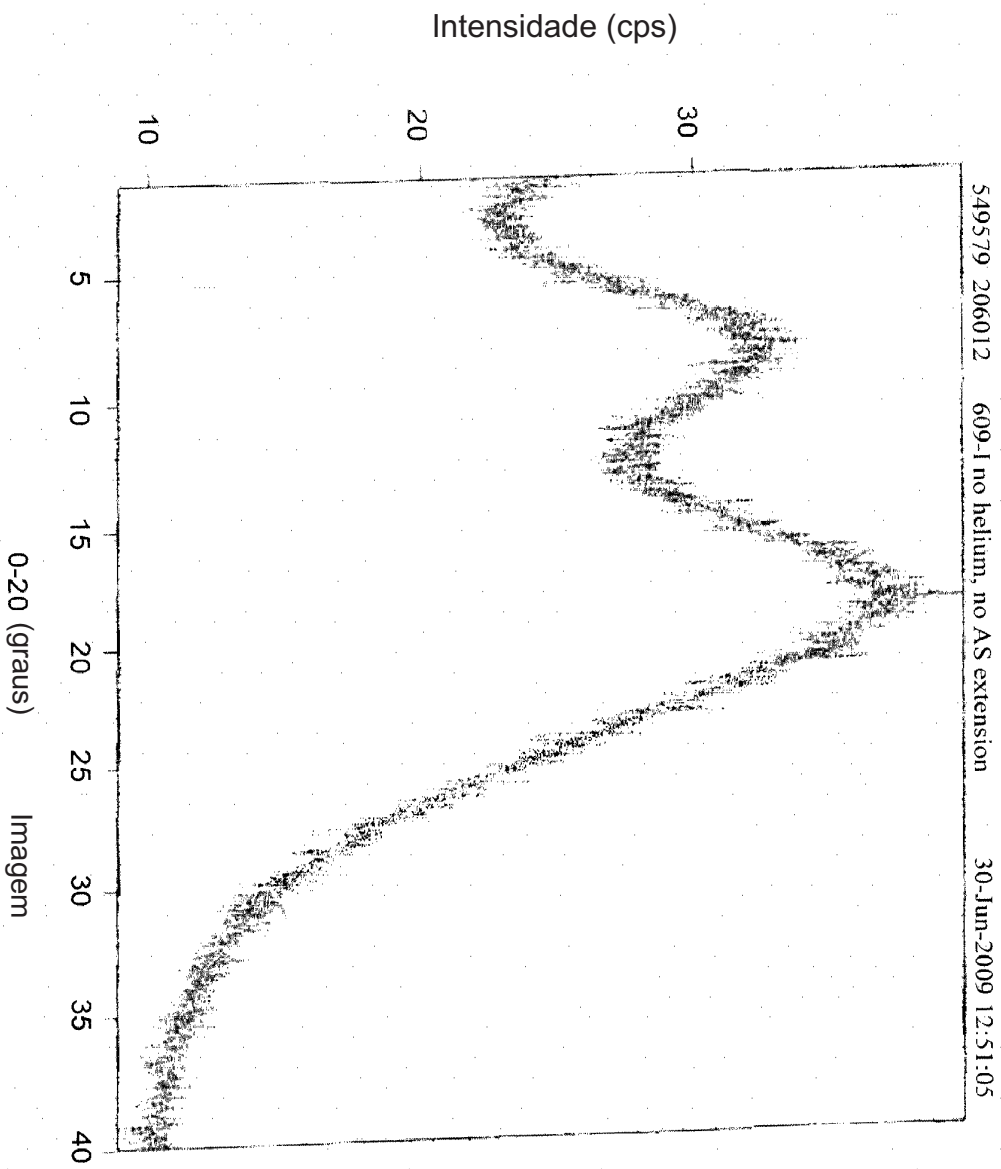


Fig. 21

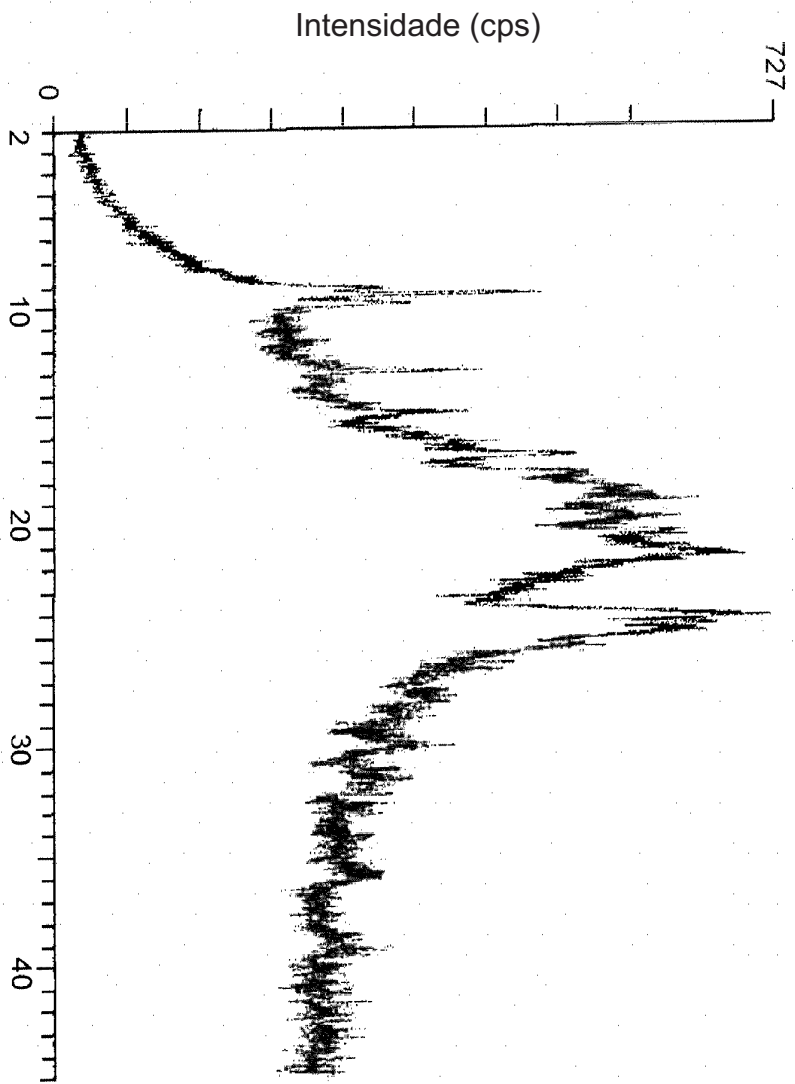


Fig. 22

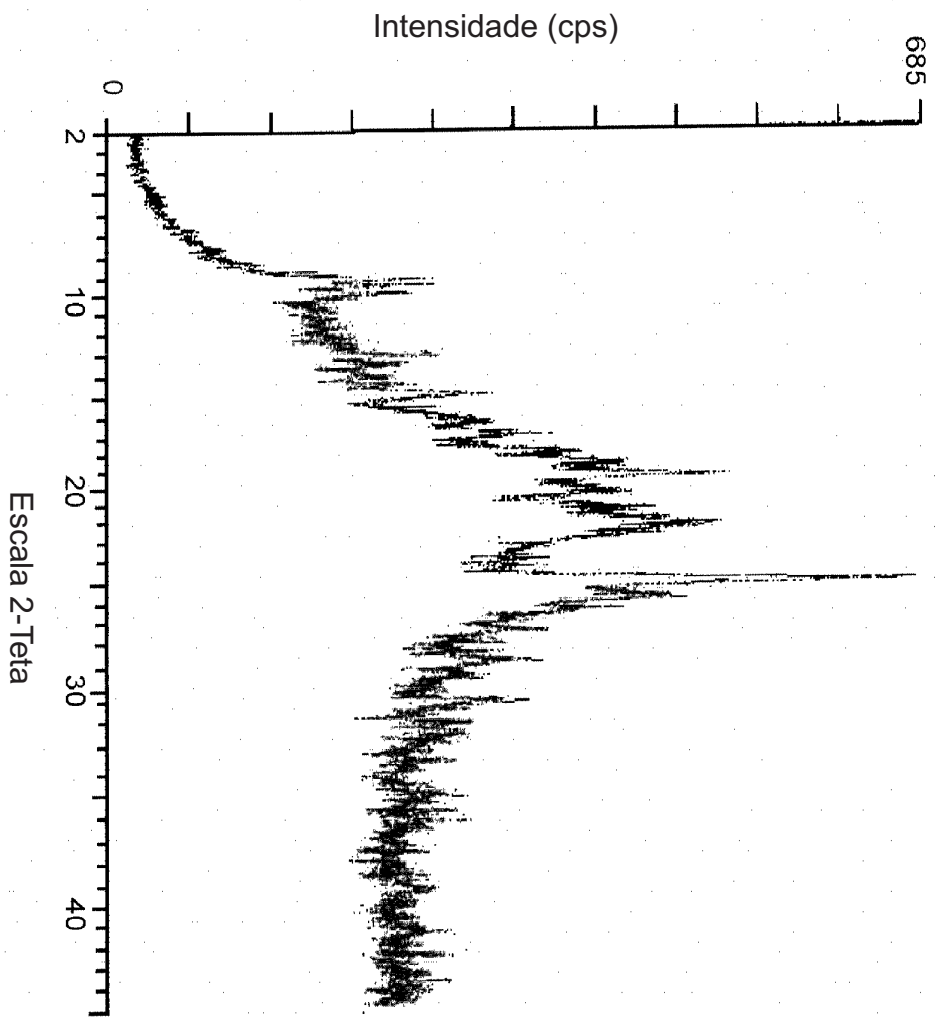


Fig. 23

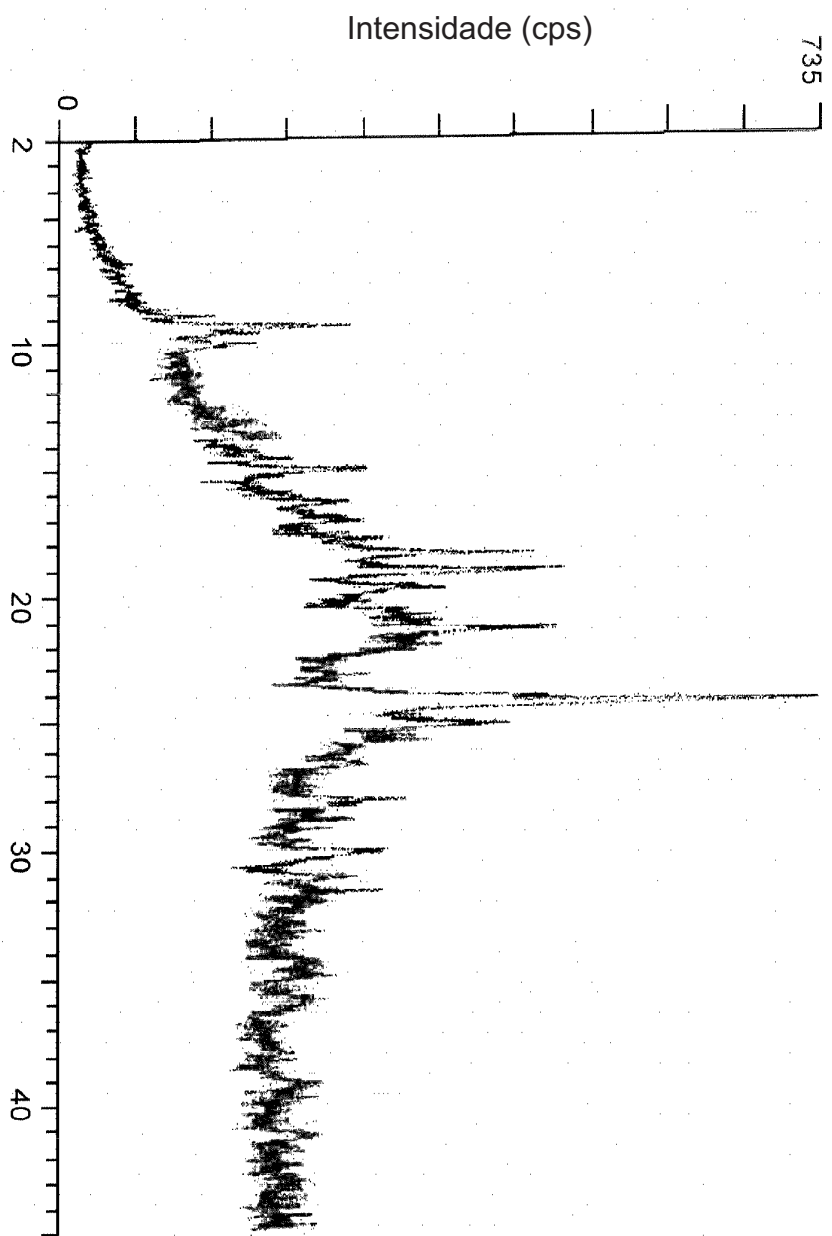


Fig. 24

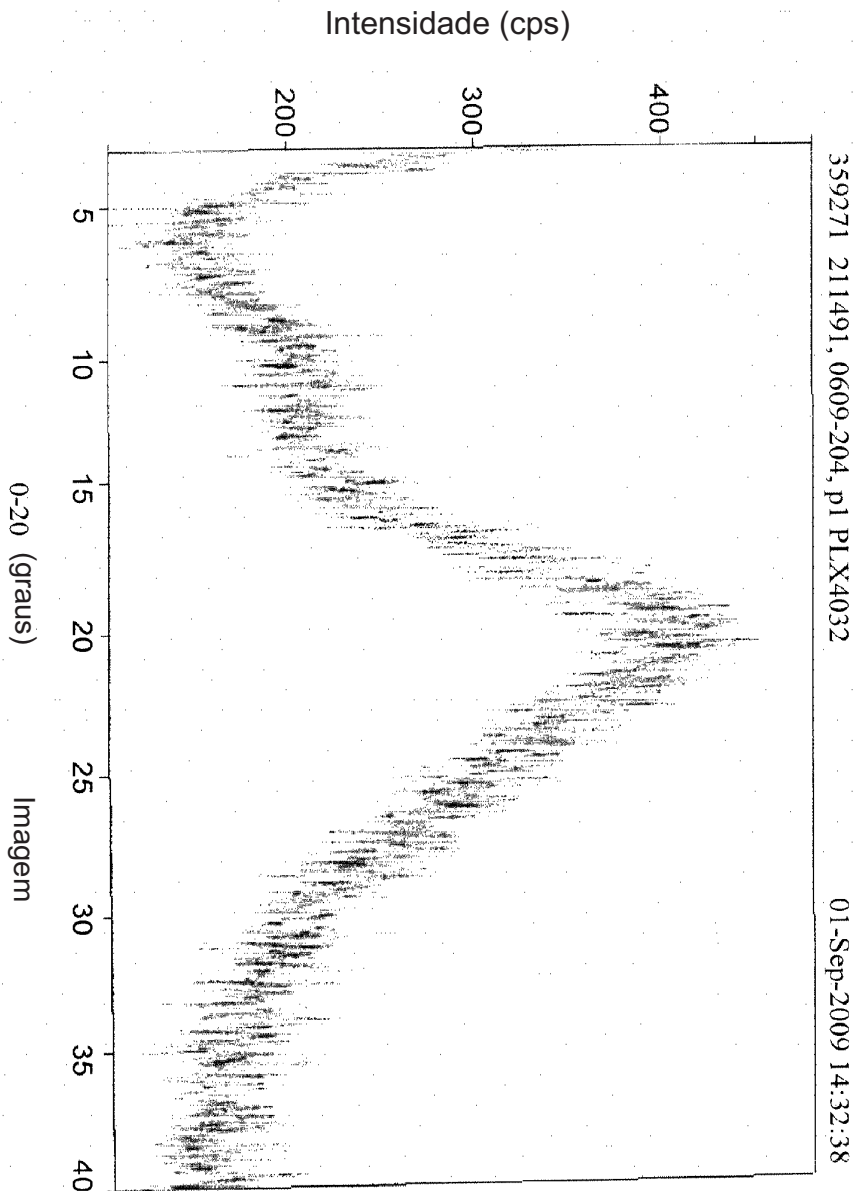


Fig. 25

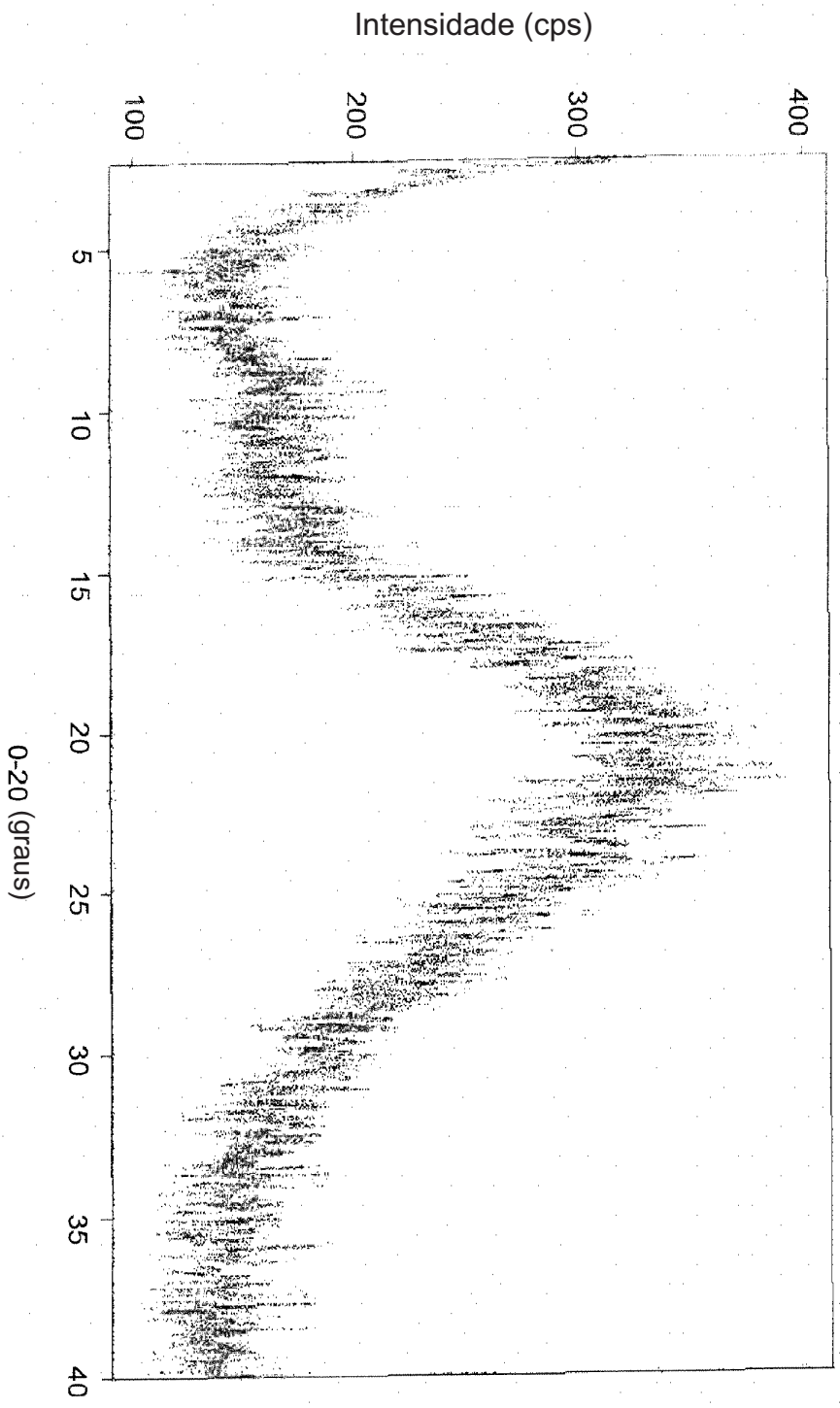


Fig. 26

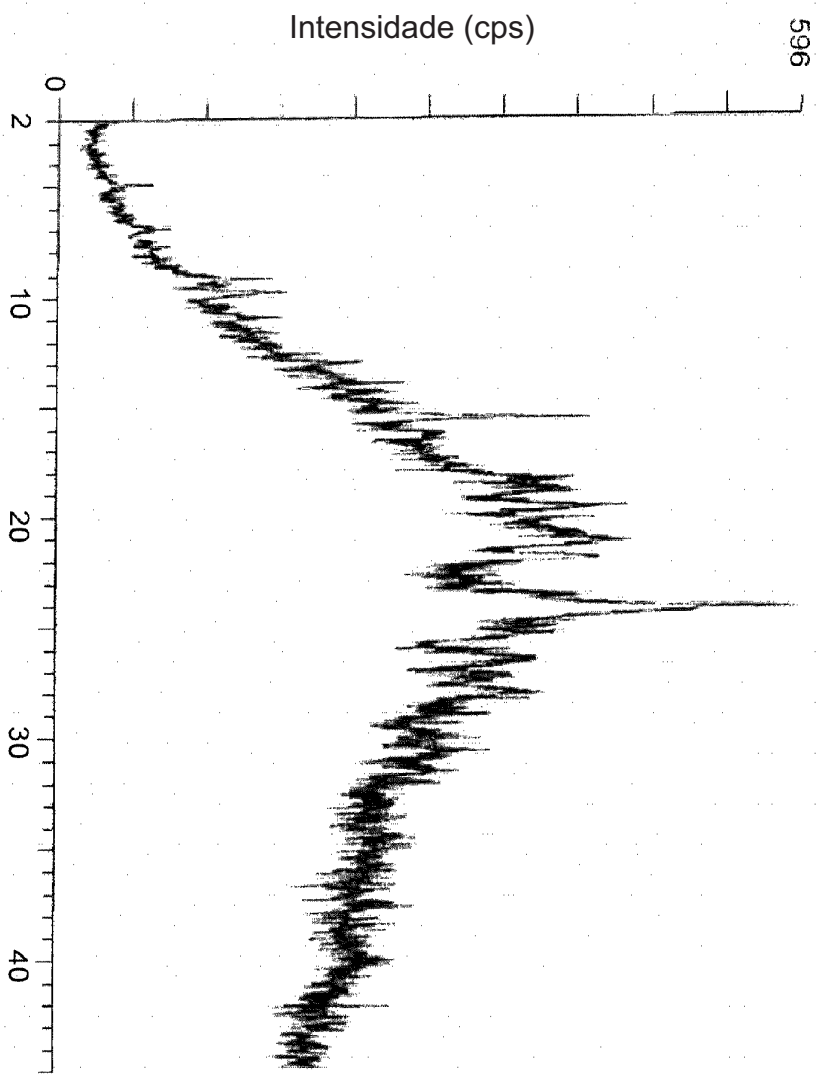


Fig. 27

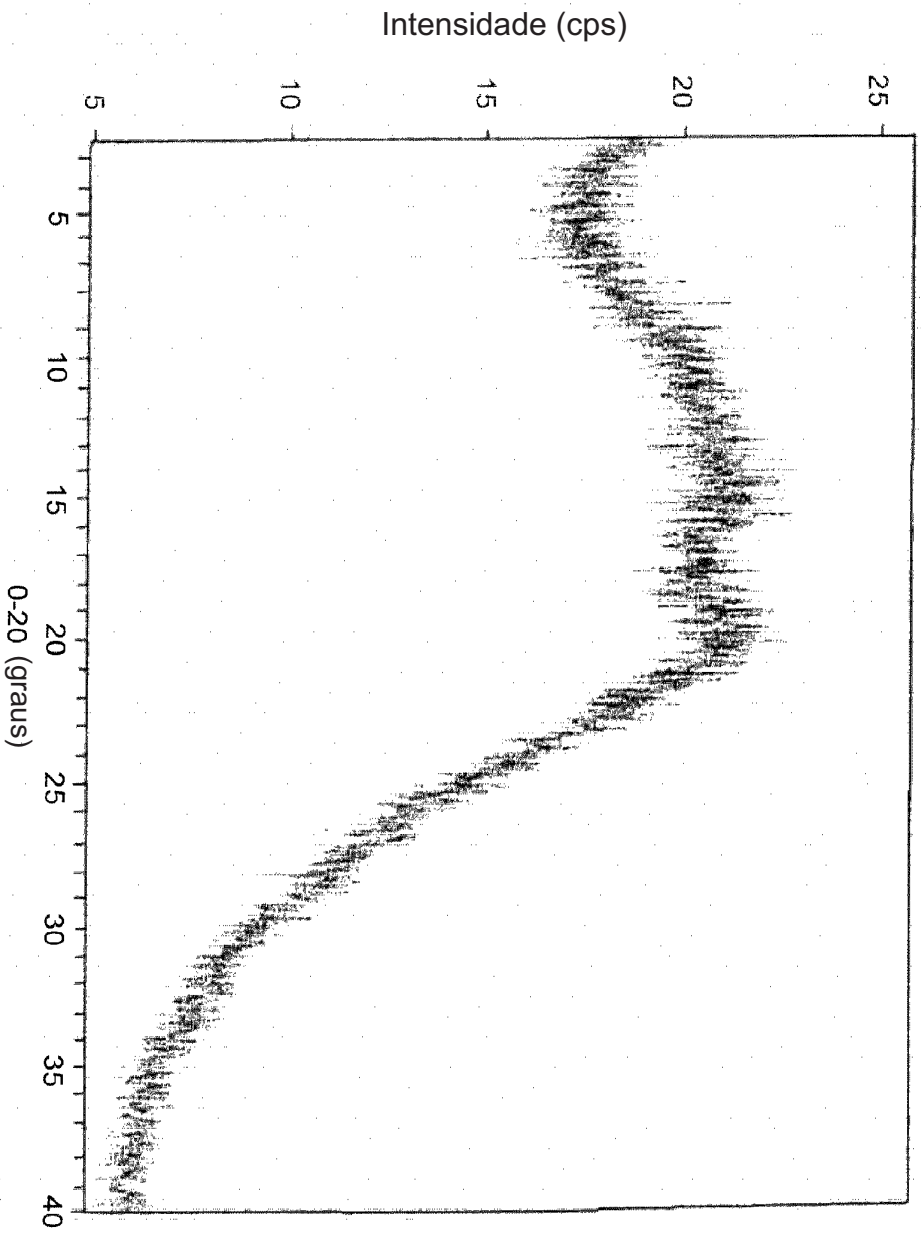


Fig. 28

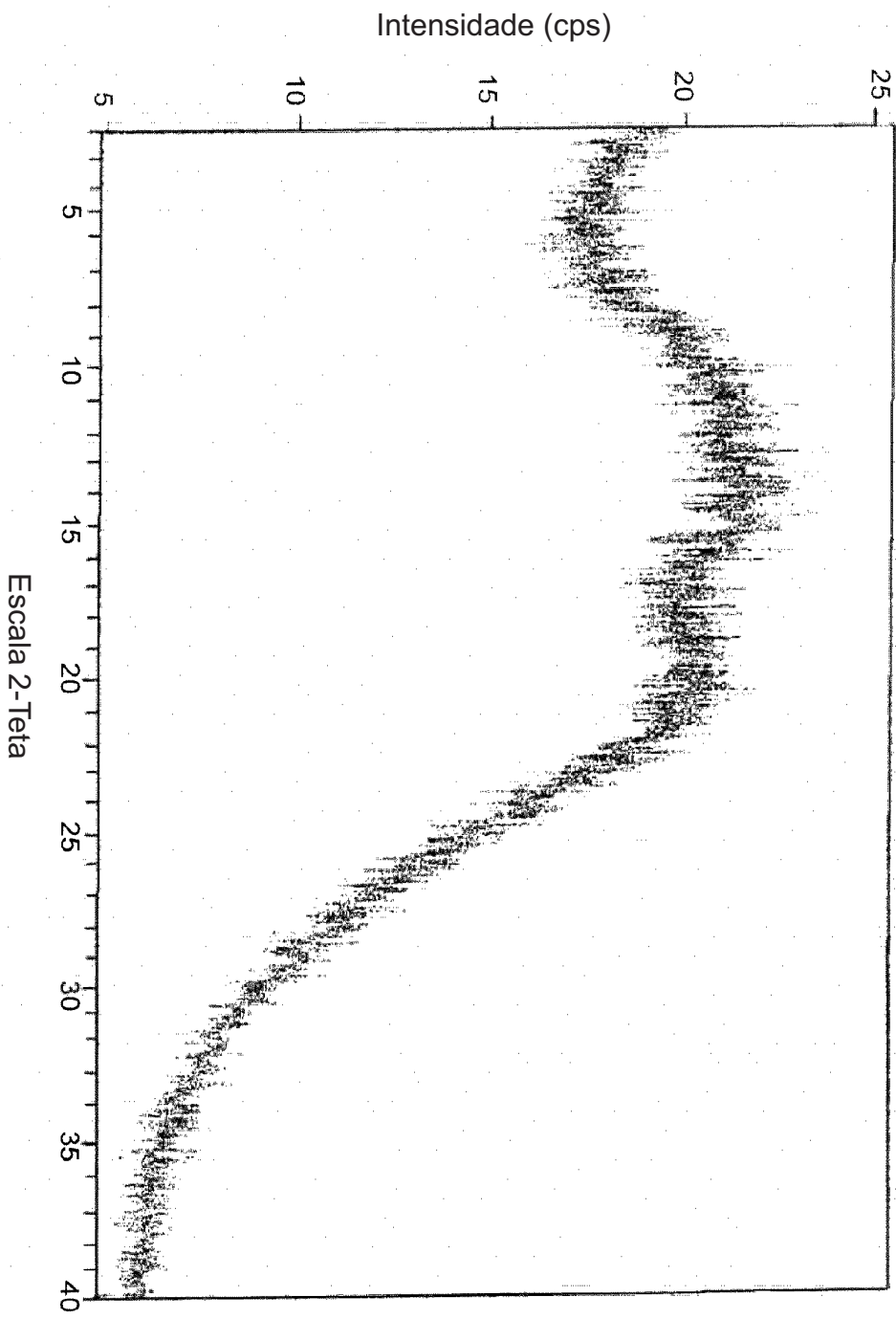
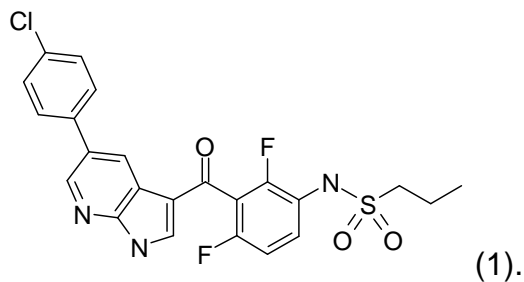


Fig. 29

RESUMO

Patente de Invenção: "**FORMAS SÓLIDAS DE UMA SUBSTÂNCIA FARMACEUTICAMENTE ATIVA, SEU USO E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE AS COMPREENDE**".

5 A presente invenção refere-se a formas sólidas do composto da fórmula 1



e usos farmacêuticos das mesmas.