



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

(21) **PI0615259-7 A2**

(22) Data de Depósito: 24/08/2006
(43) Data da Publicação: 17/05/2011
(RPI 2106)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 487/04
A61K 31/5025
A61P 9/04

(54) Título: **FORMA CRISTALINA DE UM DERIVADO DE PIRIDAZINO[4,5-b] INDOL**

(30) Prioridade Unionista: 29/08/2005 US 60/712,153

(73) Titular(es): SANOFI-AVENTIS U.S. LLC

(72) Inventor(es): John D. Higgins, William L. Rocco

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

(86) Pedido Internacional: PCT US2006033254 de 24/08/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/027525 de 08/03/2007

(57) Resumo: FORMA CRISTALINA DE UM DERIVADO DE PIRIDAZINO[4,5-b] INDOL. A presente invenção refere-se a uma nova forma cristalina de 7- cloro-N, N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-diidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1- acetamida, processos de preparação da referida forma cristalina de 7-cloro- N, N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-diidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1- acetamida, composições compreendendo a referida forma em mistura com um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis, e usos para as mesmas.



PI0615259-7

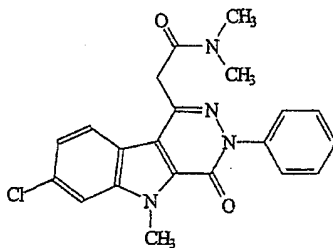
Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**FORMA CRISTALINA DE UM DERIVADO DE PIRIDAZINO[4,5-b] INDOL**".

A presente invenção refere-se a uma nova forma cristalina, a seguir referida como Forma cristalina II, de 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-diidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida.

Esta invenção também refere-se a processos para a preparação de tal forma cristalina, e a métodos de uso dos mesmos para prevenção e tratamento de doenças relacionadas a receptores de benzodiazepina tipo periféricos.

10 ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

7-Cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-diidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida, que tem a estrutura de Fórmula (A) :



possui uma alta afinidade para os receptores de benzodiazepina tipo periféricos. A preparação, as propriedades físicas e propriedades farmacológicas benéficas de 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-diidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida são descritas, por exemplo, na Patente U.S. nº 6.262.045 e, em particular, na Patente U.S. nº 6.395.729, ambas as quais são incorporadas por referência em sua totalidade. Os processos descritos nestas Patentes resultam no isolamento de 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-diidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida em uma Forma cristalina definida, designada aqui como Forma I .

A solubilidade limitada da Forma cristalina I de 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-diidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida tanto em solventes de soluções aquosas (geralmente menos do que 0,01 mg/ml) quanto em formulações não aquosas (geralmente menos do que 3 mg/ml) apresenta dificuldades na administração e armazenagem de formulações contendo este composto. Estudos preliminares realizados com formulações

padrão têm induzido à absorção limitada do fármaco. Portanto, existe uma necessidade para novas formas sólidas de 7-cloro-*N,N*,5- trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-diidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida e novos métodos de sua preparação.

5 SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Descobriu-se que os compostos de Fórmula (A) podem existir na forma de dois polimorfos cristalinos cada um tendo propriedades físicas distintamente diferentes. As duas formas polimórficas cristalinas descritas neste relatório descritivo são a seguir referidas como Forma I e Forma II.

10 Conseqüentemente, a presente invenção refere-se a uma Forma polimorfa cristalina II de 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-diidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida, representada pela Fórmula (A) e a composições compreendendo a Forma cristalina II. Esta invenção também refere-se a processos para preparar a Forma cristalina II e a métodos de uso
15 dos mesmos.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A figura 1 é um revestimento de três espectros de Infravermelho de Transformação Fourier (FTIV) de Forma cristalina II de 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-diidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida da presente invenção .
20

A figura 2 é um espectro de Infravermelho de Transformação Fourier (FTIV) comparando a Forma cristalina I e a Forma cristalina II de 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-diidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida.

25 A figura 3 é um revestimento de termogramas de Calorimetria de Varredura Diferencial da Forma cristalina I e Forma cristalina II de 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-diidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida desta invenção.

A figura 4 é um difractograma de pó de raio X de Forma cristalina II de 7-cloro-*N,N*,5-trimetil- 4-oxo-3-fenil-3,5-diidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida da presente invenção .
30

A figura 5 é um difractograma de pó de raio X de Forma cristali-

na II de 7-cloro-*N,N*,5-trimetil- 4-oxo-3-fenil-3,5-diidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida da presente invenção .

A figura 6 é um revestimento de difractogramas de pó de raio X da Forma cristalina I e Forma cristalina II de 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-diidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida da presente invenção .

A figura 7 é um revestimento de difractogramas de pó de raio X de Forma cristalina I e Forma cristalina II de 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-diidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol- 1-acetamida da presente invenção .

A figura 8 mostra os resultados de teste de dissolução comparando as taxa de solubilidade/dissolução da Forma cristalina I e Forma cristalina II de 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5- diidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida em sulfato de laurila de sódio a 0,25 % aquoso /0,01 M de tampão de fosfato de pH 7.

A figura 9 é um revestimento de espectros de Infravermelho de Transformação Fourier (FT-IV) de Forma cristalina II de 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3 ,5-diidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1- acetamida da presente invenção sob condições de estresse e não estresse.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

DEFINIÇÕES E ABREVIACÕES

Como usado aqui, e por toda descrição da invenção, as seguintes abreviações, a menos que de outro modo indicado, devem ser entendidas ter os seguintes significados :

Å	Angstrom
HPLC	cromatografia líquida de alto desempenho
NMP	N-metil-2-pirrolidinona
RPM	revoluções por minuto

Como usado aqui, e por toda descrição da invenção, os seguintes termos, a menos que de outro modo indicado, devem ser entendidos ter os seguintes significados.

"Forma I," como usado aqui, destina-se a descrever uma forma cristalina de 7-cloro-*N,N*,5-trimetil- 4-oxo-3-fenil-3,5-diidro-4*H*-piridazino[4,5-

b]indol-1-acetamida que pode ser caracterizada usando dados de distinção como descrito aqui. Dados exemplares são encontrados nas figuras 2, 3, e/ou 6.

5 "Forma II," como usado aqui, destina-se a descrever uma Forma cristalina de 7-cloro-*N,N*,5-trimetil- 4-oxo-3-fenil-3,5-diidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida que pode ser caracterizada usando dados de distinção como descrito aqui. Dados exemplares são encontrados nas figuras 1, 2, 3, 4, 5 e/ou 6.

10 A capacidade de uma substância existir em mais do que uma forma de cristal é definida como polimorfismo; as diferentes formas de cristal de uma particular substância são referidas como "polimorfos". Em geral, o polimorfismo é afetado pela capacidade de uma molécula de uma substância mudar sua conformação ou formar diferentes interações intermoleculares ou intramoleculares, particularmente ligações de hidrogênio, que são refletidas
15 em diferentes combinações de átomos nas treliças de cristal de diferentes polimorfos. Ao contrário, a forma externa total de uma substância é conhecida como "morfologia," que refere-se à forma externa do cristal e os planos presentes, sem referência à estrutura interna. Os cristais podem exibir diferentes morfologias com base em diferentes condições, tais como, por exemplo,
20 taxa de desenvolvimento, agitação, e a presença de impurezas.

Os diferentes polimorfos de uma substância podem possuir diferentes energias da treliça de cristal e, desse modo, em estado sólido eles podem mostrar diferentes propriedades físicas tais como forma, densidade, ponto de fusão, cor, taxa de dissolução, estabilidade, solubilidade, etc., que
25 podem, por sua vez, afetam a taxa de dissolução, estabilidade e/ou biodisponibilidade de um determinado polimorfo e sua adequabilidade para uso como produto farmacêutico e em composições farmacêuticas.

A Forma cristalina II de 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-diidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida tem vantagem sobre a Forma I.
30 Por exemplo, a Forma II tem maior solubilidade e maiores taxas de dissolução do que aquelas de Forma cristalina I. Geralmente sabe-se que as formas polimórficas tendo maiores taxas de solubilidade e dissolução são ge-

ralmente menos estáveis fisicamente do que aquelas tendo taxas de solubilidade e dissolução inferiores. Entretanto, a Forma cristalina II tem surpreendente estabilidade física. Por exemplo, Forma II não converte-se em qualquer outra forma sob condições de armazenagem normais (temperatura ambiente) ou sob as seguintes condições de estresse: 75% de umidade relativa a 50°C durante dois meses em um frascote aberto. A estabilidade de Forma II sob estas condições foi confirmada por dados de espectroscopia de Infravermelho de Transformação Fourier.

Desse modo, a presente invenção fornece uma nova Forma cristalina de 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-diidro-4*H*-piridazino-[4,5-*b*]indol-1-acetamida, que fornece solubilidade maior do que a Forma cristalina I previamente conhecida.

Em um aspecto preferido, a invenção fornece a Forma cristalina II de 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-diidro-4*H*-piridazino[4, 5-*b*] indol-1-acetamida como definido aqui substancialmente livre de qualquer outro polimorfo.

Em um outro aspecto preferido, a Forma cristalina II de 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-diidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida como definida aqui é substancialmente livre de impurezas.

Por "substancialmente livre," entende-se que a Forma cristalina II contém menos do que 10%, preferivelmente menos do que 5%, e mais preferivelmente menos do que 2%, de qualquer outro polimorfo ou impureza ou impurezas.

Processos para a preparação de Forma cristalina II são um outro objeto da presente invenção.

A Forma cristalina II pode ser preparada por cristalização de 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-diidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida sob condições adequadas.

A Forma cristalina II pode ser preparada substancialmente livre da Forma cristalina I controlando-se as condições da cristalização.

Em geral, a Forma cristalina II pode ser obtida aquecendo-se 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-diidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-

acetamida em álcool inferior, por exemplo metanol ou etanol, em uma concentração de cerca de 1 mg/ml a cerca 4 mg/ml e em uma temperatura suficiente para realizar a dissolução, por exemplo, de cerca de 45°C a cerca 60°C, filtrando-se quaisquer insolúveis, resfriando-se o filtrado, em seguida
5 evaporando-se o solvente com uma corrente de gás inerte, tal como nitrogênio, para formar um sólido.

Alternativamente, a Forma cristalina II é obtida por meio de cristalização de 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-diidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida dissolvendo-se o composto em diclorometano em uma
10 concentração de cerca de 30 mg/ml a cerca 50 mg/ml, adicionando-se a solução ao etanol, e concentrando-se a solução, reduzindo-se o volume para cerca de 10% a cerca 40% com uma corrente de um gás inerte, tal como nitrogênio, para causar a precipitação de um sólido.

Além disso, a Forma cristalina II é obtida dissolvendo-se 7-cloro-
15 *N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-diidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida em diclorometano em uma concentração de cerca de 20 mg/ml a cerca 50 mg/ml, adicionando-se a solução aos hexanos para causar uma precipitação de um sólido, e isolando-se o sólido tal como por filtração.

A Forma cristalina II pode também ser obtida utilizando-se outras
20 técnicas convencionais conhecidas por aqueles versados na técnica para a preparação de Forma cristalina, tal como a cristalização de um fluido supercrítico, por exemplo, dióxido de carbono supercrítico.

A presente invenção está também direcionada a uma composição farmacêutica compreendendo a Forma cristalina II de 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-diidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida em
25 combinação com um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Preferidas composições farmacêuticas da invenção compreendem a Forma cristalina II de 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-diidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida substancialmente livre de Forma cristalina I em combinação com um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.
30

Em outra modalidade, a presente invenção refere-se às formas de dosagem compreendendo as composições farmacêuticas como descrito

aqui. Formas de dosagem incluem, porém não estão limitadas às selecionadas do grupo consistindo em pílulas, cápsulas, "capletes", comprimidos, grânulos, suspensões, ungüentos, loções, supositórios, e pastas. Cada dosagem deve conter a quantidade de substância de fármaco calculada para
5 produzir o efeito terapêutico desejado. Tipicamente, as composições farmacêuticas serão administradas em unidades de dosagem contendo cerca de 2 mg a cerca 2000 mg da substância de fármaco por peso da composição, com uma taxa de cerca de 10 mg a cerca 1000 mg sendo preferida.

As composições farmacêuticas da presente invenção preferivelmente
10 contêm uma quantidade terapêuticamente eficaz da substância de fármaco cristalina. O termo "quantidade terapêuticamente eficaz," como usado aqui, refere-se a uma quantidade da substância de fármaco presente na composição que está sendo administrada que é suficiente para prevenir o desenvolvimento de, ou aliviar em alguma extensão, um ou mais dos sintomas
15 da doença que está sendo tratada. Igualmente, uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma composição farmacêutica refere-se a uma quantidade de tal composição que é suficiente para prevenir o desenvolvimento de, ou aliviar em alguma extensão um ou mais dos sintomas da doença que está sendo tratada. Na determinação da dose ou quantidade efi-
20 caz, diversos fatores são considerados pelo médico atendente, incluindo, porém não limitado às espécies de mamífero; seu tamanho, idade, e saúde geral; a doença específica envolvida; o grau de envolvimento ou gravidade da doença; a resposta do paciente individual; o modo de administração; as características de biodisponibilidade da preparação administrada; o regime
25 de dose selecionado; o uso de medicação concomitante; e outras circunstâncias relevantes.

As composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção contêm um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis, geralmente usados na técnica. Tais excipientes podem incluir uma ou mais car-
30 gas, diluentes, por exemplo, celulose microcristalina, lactose, manitol, amido pré-gelatinado e similares; desintegrantes, por exemplo, glicolato de amido de sódio, crospovidona, sódio de croscarmellose e similares; lubrificantes,

por exemplo, estearato de magnésio, fumarato de estearila de sódio e similares; adoçantes, por exemplo, sacarose, sacarina e similares; agentes aromatizantes, por exemplo, hortelã-pimenta, salicilato de metila, aromatizante de laranja e similares; colorantes; conservantes; tampões; e outros excipientes dependendo da rotina de administração e da forma de dosagem usada.

Também será evidente para aqueles versados na técnica que as composições farmacêuticas da presente invenção podem ser administradas com outros agentes terapêuticos e/ou profiláticos e/ou medicamentos que não são incompatíveis com eles.

Todos os componentes das presentes composições devem ser farmacêuticamente aceitáveis. Como usado aqui, um componente "farmacêuticamente aceitável" é aquele que é adequado para uso com seres humanos e/ou outros animais sem os efeitos colaterais adversos indevidos (tais como toxicidade, irritação e resposta alérgica) comensurados com uma razão de risco/benefício razoável.

As composições da presente invenção são geralmente administradas aos pacientes que incluem, porém não estão limitados a, mamíferos, por exemplo, seres humanos, por rotinas convencionais conhecidas na técnica. Por exemplo, as composições podem ser administradas aos pacientes oralmente, na forma de, por exemplo, uma cápsula de gelatina dura ou macia, um comprimido, uma capsela, ou uma suspensão; retalmente ou vaginalmente, por exemplo, na forma de um comprimido, supositório ou pessário, pasta, unguento, loção, ou suspensão; ou topicamente, por exemplo, na forma de uma pasta, unguento, loção ou suspensão.

A presente invenção também refere-se ao uso das composições farmacêuticas da invenção em medicina.

7-Cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-diidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1- acetamida possui uma alta afinidade quanto aos receptores de benzodiazepina tipo periféricos e, como tais, pode ser usada para a prevenção ou tratamento de neuropatias periféricas de diferentes tipos, tais como neuropatias relacionadas ao trauma ou neuropatias isquêmicas, neuropatias genéticas ou relacionadas ao fármaco, relacionada ao álcool ou infecciosa,

bem como condições de neurônio motor tais como amiotrofias espinhais e esclerose lateral amiotrófica.

5 7-Cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-diidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1- acetamida pode também ser usada para a prevenção ou tratamento de doenças neurodegenerativas do sistema nervoso central, do tipo agudo tais como acidentes cerebrovasculares e traumas cranianos e medulares, ou do tipo crônico tais como doenças autoimunes (esclerose múltipla), mal de Alzheimer, mal de Parkinson e qualquer outra doença em que a administração de fatores neurotróficos é esperada ter um efeito terapêutico.

10 7-Cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-diidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1- acetamida pode também ser usada para a prevenção ou tratamento de insuficiência renal aguda ou crônica, glomerulonefrite, nefropatia diabética, insuficiência e isquemia cardíaca, infarto do miocárdio, isquemia dos membros inferiores, vasoespasma coronário, angina do peito, condições patológicas associadas com válvulas cardíacas, doenças cardíacas inflamatórias, efeitos colaterais devido aos medicamentos cardiotóxicos ou aos efeitos posteriores de cirurgia cardíaca, aterosclerose e suas complicações tromboembólicas, restenose, rejeições de enxerto, condições ligadas à migração ou proliferação incorretas das células de músculo liso.

20 7-Cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-diidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1- acetamida tem mostrado atividade farmacológica em modelos de animal de artrite reumatóide modulando-se a resposta imune, e é por esse motivo também útil para a prevenção ou tratamento de artrite reumatóide.

25 Os dados de literatura indicam que o receptor de benzodiazepina tipo periférico pode desempenhar um papel fundamental na regulação de proliferação celular e processos de cancerização. Em geral, e em comparação aos tecidos normais, uma densidade aumentada de receptores de benzodiazepina tipo periféricos é observada em vários tipos de tumores e câncer. Por esse motivo, 7-cloro-*N,N*,5- trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-diidro-4*H*-
30 piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida pode também ser usada para a prevenção ou tratamento de tumores e cânceres.

Os receptores de benzodiazepina tipo periféricos estão também

presente na pele e, por virtude disto, 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-diidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida pode ser usada para a profilaxia ou o tratamento de estresse cutâneo. A expressão de estresse cutâneo é entendida por significar as várias situações que podem causar dano em particular, à epiderme, independente do agente causador deste estresse. Este agente está dentro e/ou fora do corpo, tal como um agente químico ou de radical livre, ou mesmo externo, tal como radiação por ultravioleta.

Por esse motivo, a presente invenção refere-se a um método de tratamento e/ou prevenção de doenças ligadas ao desfuncionamento de receptores de benzodiazepina tipo periféricos, que compreende administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento ou prevenção de uma quantidade terapeuticamente eficaz de forma cristalina II da invenção ou uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição farmacêutica da presente invenção.

Em uma modalidade, a presente invenção refere-se a um método de tratamento ou prevenção de uma doença neurodegenerativa, que compreende administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento ou prevenção de uma quantidade terapeuticamente eficaz de forma cristalina II da invenção ou uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição farmacêutica da presente invenção.

Outra modalidade da presente invenção é um método de tratamento ou prevenção de neuropatia, que compreende administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento ou prevenção de uma quantidade terapeuticamente eficaz de forma cristalina II da invenção ou uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição farmacêutica da presente invenção.

Em outra modalidade, a presente invenção refere-se a um método de tratamento ou prevenção de câncer ou tumores, que compreende administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento ou prevenção de uma quantidade terapeuticamente eficaz de Forma cristalina II da invenção ou uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição farmacêutica da presente invenção.

Outra modalidade da invenção é um método de tratamento ou prevenção de estresse cutâneo, que compreende administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento ou prevenção de uma quantidade terapêuticamente eficaz de Forma cristalina II da invenção ou uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma composição farmacêutica da presente invenção.

Uma modalidade preferida da invenção é um método de tratamento ou prevenção de artrite reumatóide, que compreende administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento ou prevenção de uma quantidade terapêuticamente eficaz de Forma cristalina II da invenção ou uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma composição farmacêutica da presente invenção.

Outra modalidade preferida da invenção é a método para tratamento ou prevenção de doença cardíaca ou um distúrbio cardíaco, que compreende administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento ou prevenção de uma quantidade terapêuticamente eficaz de Forma cristalina II da invenção ou uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma composição farmacêutica da presente invenção.

Um objetivo da presente invenção é o uso de Forma cristalina II da invenção na fabricação de produtos medicinais para um tratamento de doenças relacionadas aos receptores de benzodiazepina tipo periféricos, tais como doenças neurodegenerativas, neuropatias, câncer ou tumores, estresse cutâneo, artrite reumatóide ou distúrbios ou doenças cardíacas.

Os seguintes exemplos também ilustrarão a invenção sem, entretanto, limitá-la a estes. O material de partida de 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-diidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida adequado pelos procedimentos descritos aqui incluem, porém não está limitado à, 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-diidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida preparada pelos procedimentos descritos na Patente U.S. nº 6.395.729. Qualquer forma de 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-diidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida pode ser usada como material de partida para a preparação de Forma II de acordo com os procedimentos descritos aqui. Em alguns casos, tal como para síntese de escala comercial, pode ser

vantajoso semear com a Forma II durante a preparação.

EXEMPLO 1

Preparação de Forma cristalina I

7-Cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-diidro-4*H*-piridazino[4,5-
5 *b*]indol-1- acetamida (230 g) foi dissolvida em *N*-metil-2-pirrolidinona (920 ml)
a 110°C. Etanol aquecido (2,5L, 65°C) foi adicionado à solução, e um sólido
foi isolado por meio de filtração a 15°C e lavado com etanol. O espectro de
infravermelho de Forma cristalina I substancialmente obtidos de acordo com
este procedimento pode ser encontrado na figura 2. A Difração de Pó de raio
10 X padrão pode ser encontrada na figura 6.

EXEMPLO 2

Preparação de Forma cristalina II - Método A

7-Cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-diidro-4*H*-piridazino[4,5-
15 *b*]indol-1- acetamida foi dissolvida em metanol em uma concentração de 4
mg/ml a cerca de 54°C. A solução foi filtrada quente, e o solvente foi removi-
do por meio de evaporação usando-se uma corrente de nitrogênio, desse
modo, isolando um sólido. A microscopia de estágio quente indicou um fe-
nômeno de fusão/transformação em aproximadamente 210°C. A figura 1,
Método A, é um espectro de IV de uma amostra substancialmente preparada
20 de acordo com este procedimento.

EXEMPLO 3

Preparação de Forma cristalina II - Método B

7-Cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-diidro-4*H*-piridazino[4,5-
25 *b*]indol-1- acetamida (1g) foi dissolvida em 20 ml de diclorometano (DCM)
em temperatura ambiente. Esta solução foi adicionada ao etanol (70 ml) em
temperatura ambiente. O gás de nitrogênio foi usado para concentrar a solu-
ção, reduzindo a volume o volume para aproximadamente 25%, para formar
um precipitado. O precipitado foi isolado por filtração em aproximadamente
15 a 30 minutos. A figura 1, Método B, é um espectro de IV de uma amostra
30 substancialmente preparada de acordo com este procedimento. A figura 4 é
um padrão de XRPD de uma amostra substancialmente preparada de acor-
do com este procedimento.

EXEMPLO 4**Preparação de Forma cristalina II - Método C**

7-Cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-diidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida (2,4 g) foi dissolvida em diclorometano (60 ml) em temperatura ambiente usando uma placa/barra de agitação. Esta solução foi adicionada lentamente aos hexanos (400 ml, grau de HPLC) em temperatura ambiente com agitação. Um precipitado formou-se imediatamente e foi filtrado após aproximadamente 5 minutos. A figura 1, Método C, é um espectro de IV de uma amostra substancialmente preparada de acordo com este procedimento. A figura 5 é um padrão de XRPD de uma amostra substancialmente preparada de acordo com este procedimento.

Porções dos espectros de IV dos produtos cristalinos preparados de acordo com os Exemplos 2 a 4 são incluídos na figura 1, indicando que estas amostras são da mesma forma cristalina.

Os experimentos abaixo foram conduzidos em produtos cristalinos preparados substancialmente de acordo os procedimentos descritos nos Exemplos 1 a 4.

EXPERIMENTOS**ESPECTROSCOPIA DE INFRAVERMELHO DE TRANSFORMAÇÃO FOURIER (FTIV)**

Espectros de IV de Transformação Fourier foram obtidos com um sistema de marca comercial Nicolet 750 Magna. A substância de fármaco foi moída com brometo de potássio seco (KBr) em uma concentração de 1 mg de substância de fármaco/200 mg de KBr e comprimida em um disco (200 mg) a 4.536 kg (10,000 lbs) por análise.

Espectros de FTIV (vide figura 2) mostraram que a Forma II de 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-diidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida tem picos em aproximadamente 1656, 1643 a 1644, 1595, 1522, 1489, 1454, 1397, 1325, e 1282 cm⁻¹. Em particular, os picos a 1656 e 1643 a 1644 cm⁻¹ são característicos da Forma II.

Uma comparação dos espectros de IV (figura 2) de Forma cristalina I e Forma cristalina II mostra dois padrões distintos. Especificamente, a

região de amida para Forma II mostra picos únicos e característicos em aproximadamente 1643 a 1644 cm^{-1} e 1656 cm^{-1} , que não estão presentes no espectro para Forma I. Além disso, a faixa de Forma I em aproximadamente 1307 cm^{-1} não é observada em qualquer das amostras de Forma II descritas acima.

CALORIMETRIA DE VARREDURA DIFERENCIAL (DSC)

Varreduras DSC foram realizadas usando um calorímetro de varredura diferencial de marca comercial Perkin Elmer DSC-7. O sistema foi calibrado com índio e estanho antes do uso. As amostras foram encapsuladas com placas de alumínio (furadas na tampa). O termograma DSC foi adquirido em uma taxa de aquecimento linear de 10°C por minuto.

A varredura DSC para Forma I (figura 3, curva superior) mostra um pico endotérmico em aproximadamente 228°C a 235°C, que corresponde ao ponto de fusão de Forma I.

A varredura DSC para Forma II (figura 3, curva inferior) mostra a conversão (exoterma de transformação) em uma Forma cristalina de maior fusão na região de 200°C a 220°C, seguido por uma endotermia de fusão que é consistente com o ponto de fusão de Forma I. A forma do termograma de DSC na região de temperatura onde a conversão ocorre é provavelmente dependente da taxa de aquecimento, tamanho de partícula e peso de amostra.

DIFRACTOMETRIA DE PÓ DE RAIO X (XRPD)

Padrões de XRPD foram obtidos com um difractômetro de pó de raio X Bruker D8® ADVANCE usando irradiação de cobre K-alfa. O instrumento foi equipado com óticas de feixes paralelos, e a amperagem e voltagem do tubo foram estabelecidas a 40 kV e 40 mA, respectivamente. As amostras foram escaneadas em uma taxa de 1,0 grau/minuto de 2 a 4 graus em ângulo 2-teta.

A figura 4 e figura 5 mostram padrões de XRPD idênticos obtidos por diferentes amostras de Forma II, e a figura 6 mostra o padrão de XRPD de Forma II comparado ao padrão de XRPD de Forma I. O padrão para a Forma II mostra um padrão único relativo à Forma I. Um pico caracte-

rístico a 5,71 graus (2 teta) é observado no padrão para Forma II, porém não é visto no padrão para Forma I. A ausência de um pico em aproximadamente 10,79 graus (figura 7), um pico de Forma I característico, indica que significantes níveis de Forma I não são observados no padrão para a Forma II.

5 Uma pessoa versada na técnica reconhecerá que as localizações do pico podem ser ligeiramente afetadas por diferenças na altura da amostra. As localizações de pico descritas aqui são desse modo sujeitas a uma variação de mais ou menos (+/-) 0,15 grau 2-teta. As intensidades relativas podem mudar dependendo da morfologia e tamanho do cristal.

10 A Tabela 1 menciona as localizações de pico características, espaçamentos-d e intensidades relativas para o padrão de difração de pó de raio X para a Forma cristalina II.

TABELA 1: LOCALIZAÇÕES DE PICOS DE XRPD CARACTERÍSTICAS E INTENSIDADES RELATIVAS DE FORMA II

Forma II		
Ângulo	Valor de espaçamento-d	Intensidade relativa
Graus 2θ +/-0,15º	(Angstroms)	%
2θ		
19,21	4,6	9,3
18,43	4,8	14
15,95	5,6	7,3
11,97	7,4	8,2
11,47	7,7	23,8
9,97	8,9	18,2
5,71	15,5	100

15 Em particular, os picos (expressos em graus 2-teta +/- 0,15 graus 2-teta) a 11,47, 9,97, e 5,71 são característicos de Forma II.

Tabela II menciona as localizações de pico características, espaçamentos-d e intensidades relativas para o padrão de difração de pó de raio X para Forma cristalina I.

20 **TABELA 2: LOCALIZAÇÕES DE PICOS DE XRPD E INTENSIDADES RELATIVAS DE FORMA I**

Forma I

Ângulo	Valor de espaçamento-d	Intensidade relativa
Graus $2\theta \pm 0,15^\circ$	(Angstroms)	%
20		
18,05	4,9	23,1
16,67	5,3	24,8
16,00	5,5	25,8
15,79	5,6	25,3
13,36	6,6	31,1
10,79	8,2	24,8
7,85	11,2	100

TESTE DE DISSOLUÇÃO

Testes de dissolução de Forma cristalina I e Forma cristalina II foram conduzidos com banho de teste de dissolução de fármaco do tipo pá (disponível de Distek Inc.) em um espectrofotômetro da marca 75 RPM e HP 8453 UV em um comprimento de onda de 320 nm. Os seguintes parâmetros foram usados: a concentração de substância de fármaco foi 40 mg/L de meios, os meios de dissolução foram de 0,25% de sulfato de laurila de sódio /0,01 M de tampão de fosfato de pH 7, a temperatura foi de 37°C, e o tempo de amostragem foi de 10 minutos. Os padrões foram preparados diluindo-se uma solução de estoque em metanol (0,25 mg/ml) com meio de dissolução.

Os resultados de teste de dissolução, que são mostrados na figura 8, indicam que a Forma cristalina II tem maior solubilidade/dissolução em tampão de fosfato/sulfato de laurila de sódio a 25% aquoso.

TESTE DE ESTABILIDADE

Amostras de Forma II foram armazenadas a 50°C/75% de umidade relativa (frascos de vidro abertos) para determinar se as mudanças polimórficas podem ser observadas. As amostras foram analisadas em 2 meses. A umidade da câmara foi controlada por meio de uma solução aquosa de cloreto de sódio saturada.

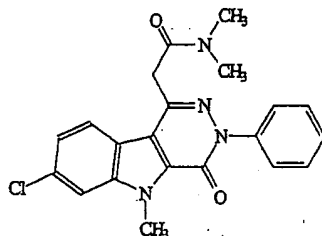
Os espectros de FTIV (figura 9) da amostra de Forma II após dois meses a 50°C/75% de umidade relativa (estressada) não mostraram

mudanças indicativas de conversão para a Forma I. A amostra não mostra nenhuma evidência de conversão para Forma I sob estresse extremo; a faixa de absorção de Forma I característica a 1307 cm^{-1} (mostrada na figura 2) permanece ausente.

- 5 Estes resultados não indicam que diferenças significantes estejam presentes entre as amostras estressadas e não estressadas (iniciais).

REIVINDICAÇÕES

1. Forma cristalina de um composto de Fórmula (A):



que é designada a Forma II.

2. Forma cristalina de 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-diidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida de acordo com a reivindicação 1, que exibe um padrão de difração de raio X compreendendo um pico cerca de 5,71 graus 2-teta.

3. Forma cristalina de acordo com a reivindicação 2, em que o padrão de difração de raio X também compreende cerca de: 11,47 e 9,97 graus 2-teta.

4. Forma cristalina de acordo com a reivindicação 3, em que o padrão de difração de raio X também compreende cerca de: 19,21, 18,43, 15,95, e 11,97 graus 2-teta.

5. Forma cristalina de acordo com a reivindicação 1, substancialmente livre de qualquer outro polimorfo.

6. Composição farmacêutica compreendendo a forma cristalina, como definido na reivindicação 1, e um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

7. Composição farmacêutica compreendendo a forma cristalina, como definido na reivindicação 2, e um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

8. Composição farmacêutica compreendendo a forma cristalina, como definido na reivindicação 3, e um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

9. Método para o tratamento ou prevenção de uma doença ou distúrbio ligado à disfunção de receptores de benzodiazepina tipo periféricos, que compreende administrar a um paciente em necessidade de tal tratamen-

to ou prevenção uma quantidade terapeuticamente eficaz de forma cristalina de acordo com a reivindicação 1.

5 10. Método para o tratamento ou prevenção de uma doença ou distúrbio ligado a uma disfunção de receptores de benzodiazepina tipo periféricos, que compreende administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento ou prevenção uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição farmacêutica como definido na reivindicação 6.

10 11. Método para o tratamento ou prevenção de uma doença neurodegenerativa, que compreende administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento ou prevenção uma quantidade terapeuticamente eficaz da forma cristalina como definido na reivindicação 1.

15 12. Método para o tratamento ou prevenção de uma doença neurodegenerativa, que compreende administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento ou prevenção uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição farmacêutica como definido na reivindicação 6.

13. Método para o tratamento ou prevenção de neuropatia, que compreende administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento ou prevenção uma quantidade terapeuticamente eficaz de a forma cristalina como definido na reivindicação 1.

20 14. Método para o tratamento ou prevenção de neuropatia, que compreende administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento ou prevenção uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição farmacêutica como definido na reivindicação 6.

25 15. Método para o tratamento ou prevenção de câncer ou tumores, que compreende administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento ou prevenção uma quantidade terapeuticamente eficaz da forma cristalina como definido na reivindicação 1.

30 16. Método para o tratamento ou prevenção de câncer ou tumores, que compreende administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento ou prevenção uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição farmacêutica como definido na reivindicação 6.

17. Método para o tratamento ou prevenção de um estresse cu-

tâneo, que compreende administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento ou prevenção uma quantidade terapeuticamente eficaz da forma cristalina como definido na reivindicação 1.

5 18. Método para o tratamento ou prevenção de um estresse cutâneo, que compreende administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento ou prevenção uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição farmacêutica como definido na reivindicação 6.

10 19. Método para o tratamento ou prevenção de artrite reumatóide, que compreende administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento ou prevenção uma quantidade terapeuticamente eficaz da forma cristalina como definido na reivindicação 1.

15 20. Método para o tratamento ou prevenção de artrite reumatóide, que compreende administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento ou prevenção uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição farmacêutica como definido na reivindicação 6.

21. Método para o tratamento ou prevenção de doença cardíaca ou um distúrbio cardíaco, que compreende administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento ou prevenção uma quantidade terapeuticamente eficaz da forma cristalina como definido na reivindicação 1.

20 22. Método para o tratamento ou prevenção de doença cardíaca ou um distúrbio cardíaco, que compreende administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento ou prevenção uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição farmacêutica como definido na reivindicação 6.

25 23. Processos de preparação da forma cristalina como definido na reivindicação 1, o referido processo compreendendo as etapas de misturar 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-diidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida com um álcool inferior em uma concentração de cerca de 1 mg/ml a cerca de 4 mg/ml para formar uma mistura, aquecendo a mistura a uma
30 temperatura entre cerca de 45°C e cerca de 60°C; filtrar a mistura, e evaporar o álcool inferior no filtrado com uma corrente de gás inerte para formar um sólido.

24. Processo de preparação da forma cristalina como definido na reivindicação 1, o referido processo compreendendo as etapas de dissolver 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-diidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida em diclorometano em uma concentração de cerca de 30 mg/ml a
- 5 cerca de 50 mg/ml para formar uma solução; adicionar a solução ao etanol em uma taxa de cerca de 1:3 a cerca de 1:4 por volume relativo à quantidade de diclorometano; concentrar a solução, reduzindo o volume para cerca de 10% a cerca 40%, com uma corrente de gás inerte até um sólido cristalizar, e isolar o sólido.
- 10 25. Processos de preparação da forma cristalina como definido na reivindicação 1, o referido processo compreendendo as etapas de dissolver 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-diidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida em diclorometano em uma concentração de cerca de 20 mg/ml a
- 15 cerca de 50 mg/ml para formar uma solução, adicionando-se a solução aos hexanos para causar uma precipitação de um sólido, e isolar o sólido.

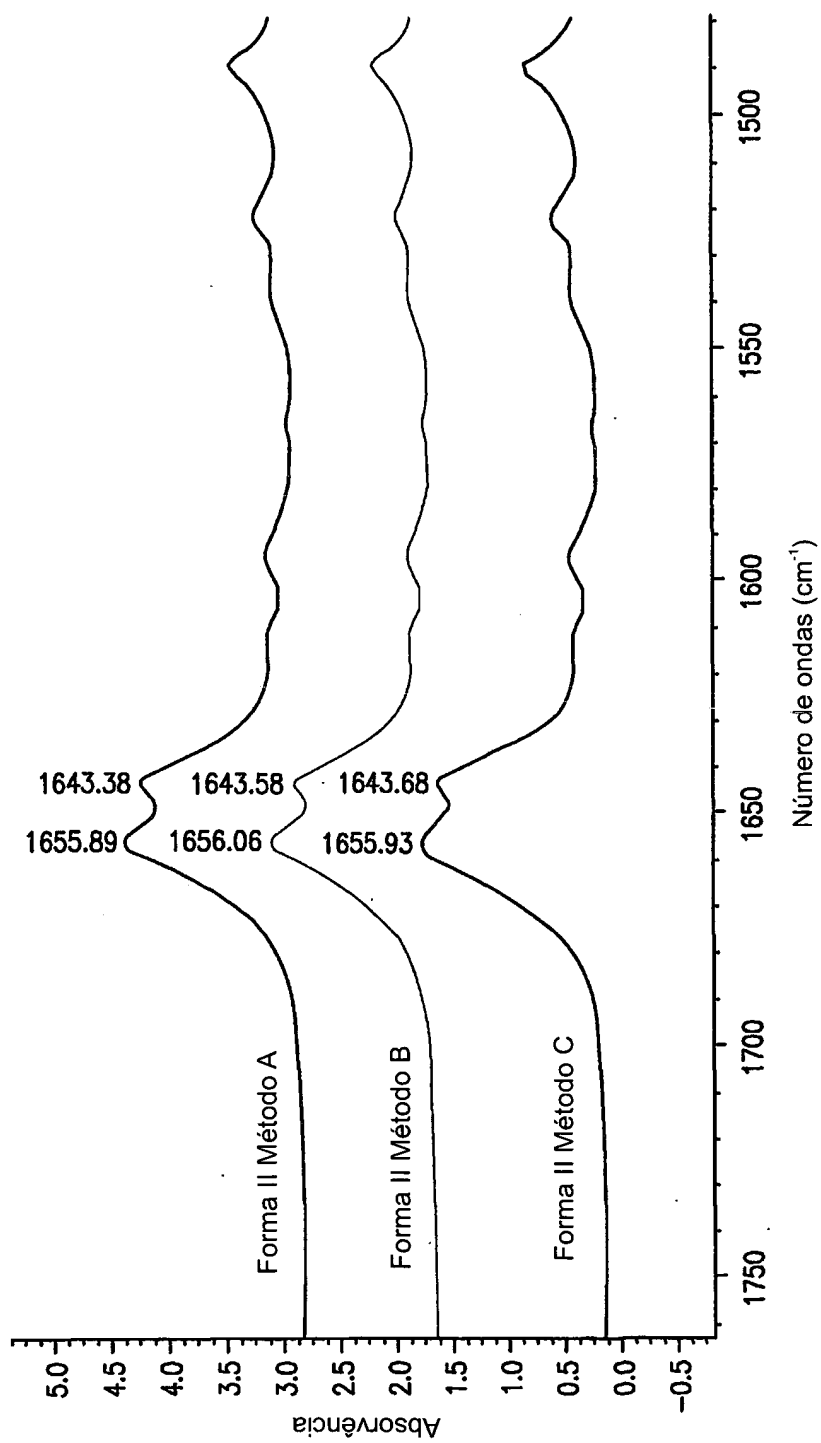


FIG. 1

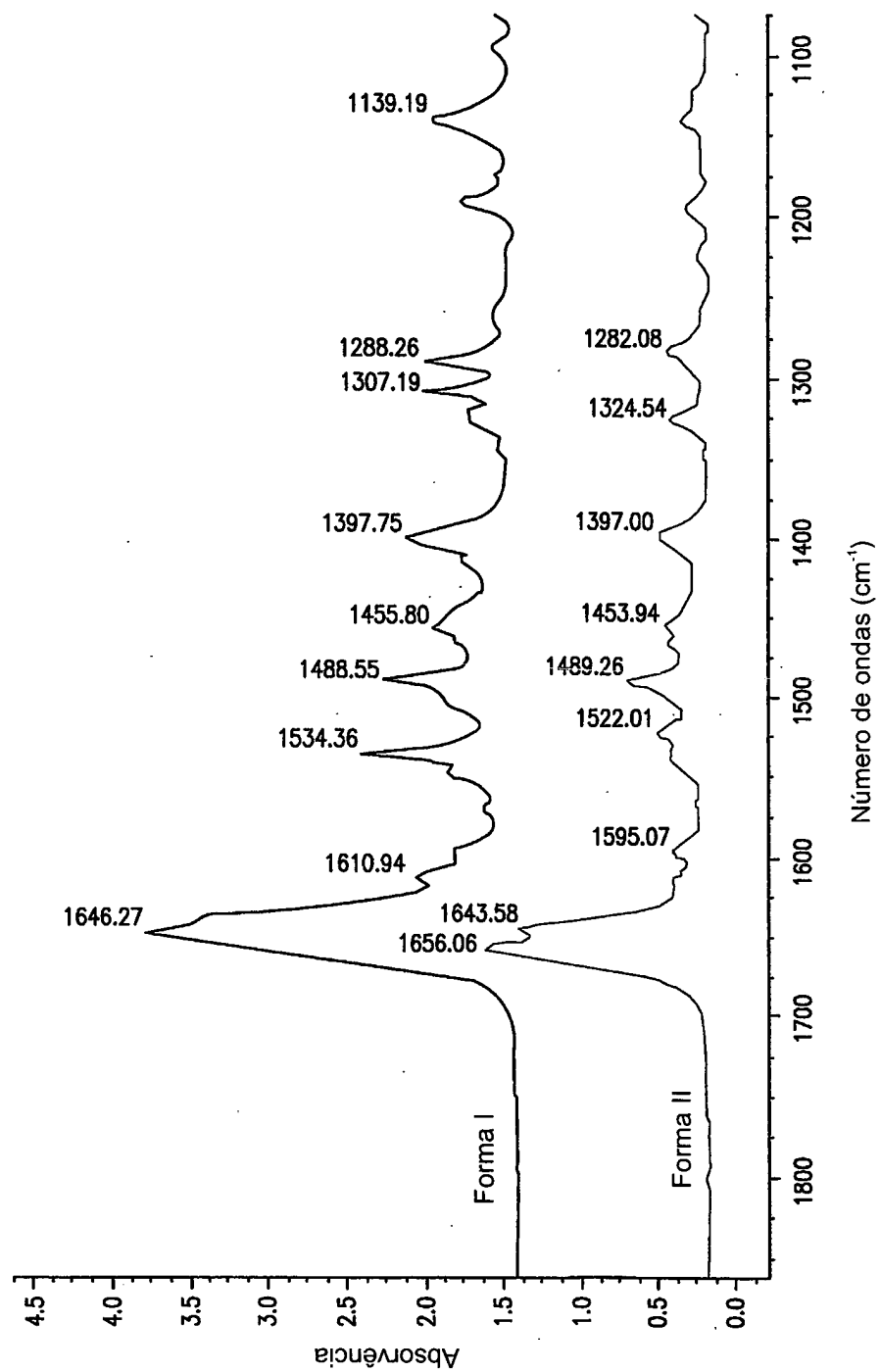


FIG. 2

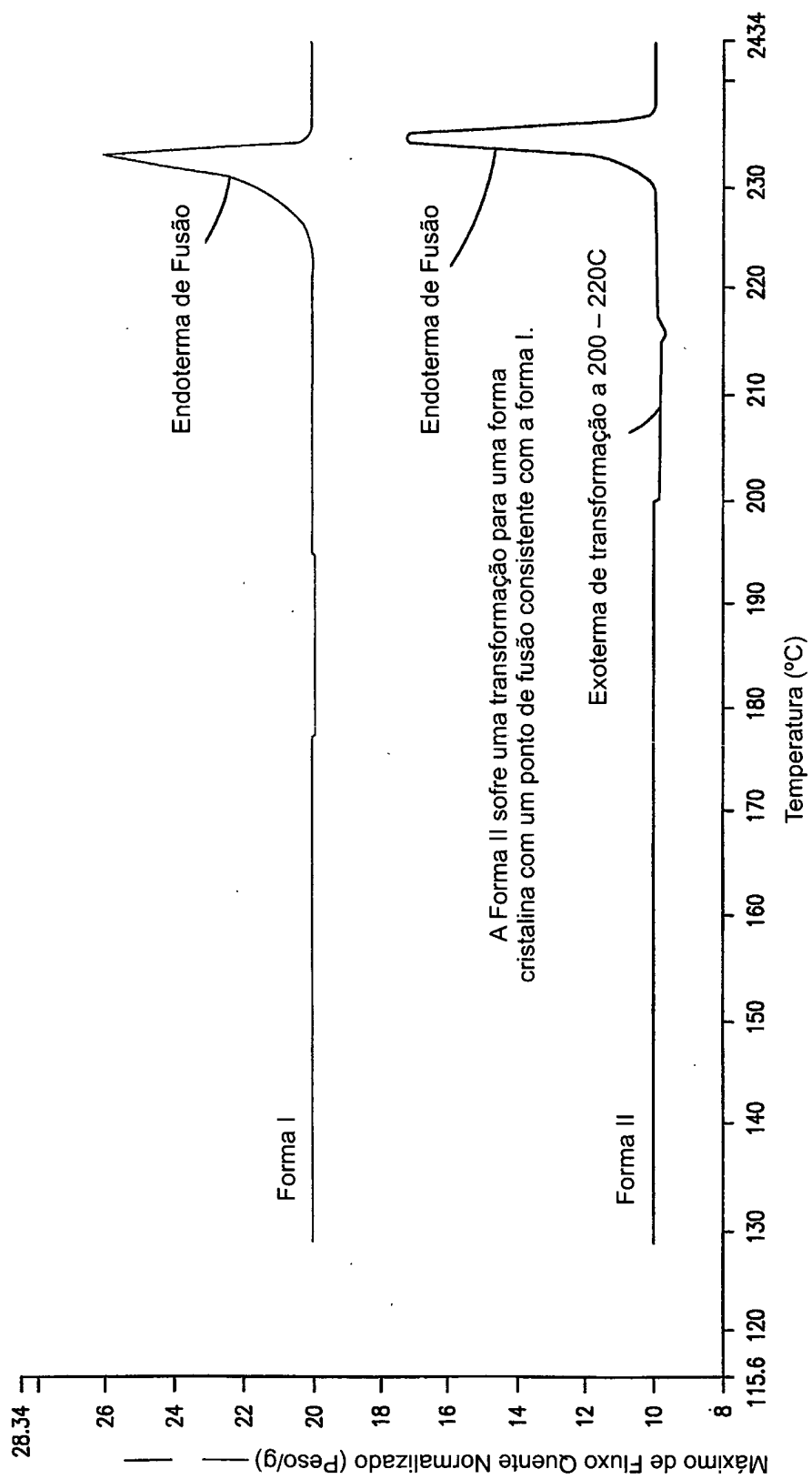
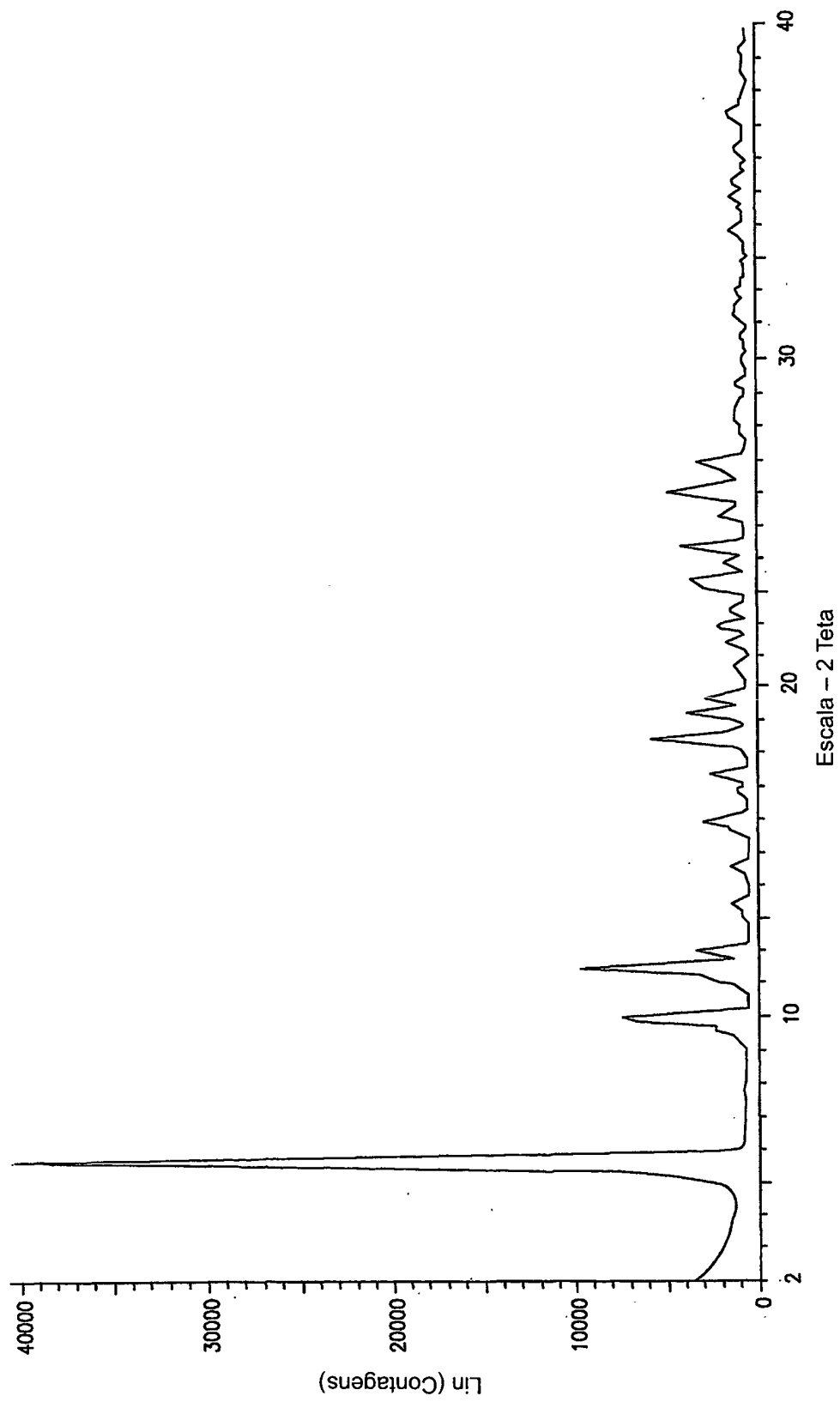


FIG. 3

**FIG. 4**

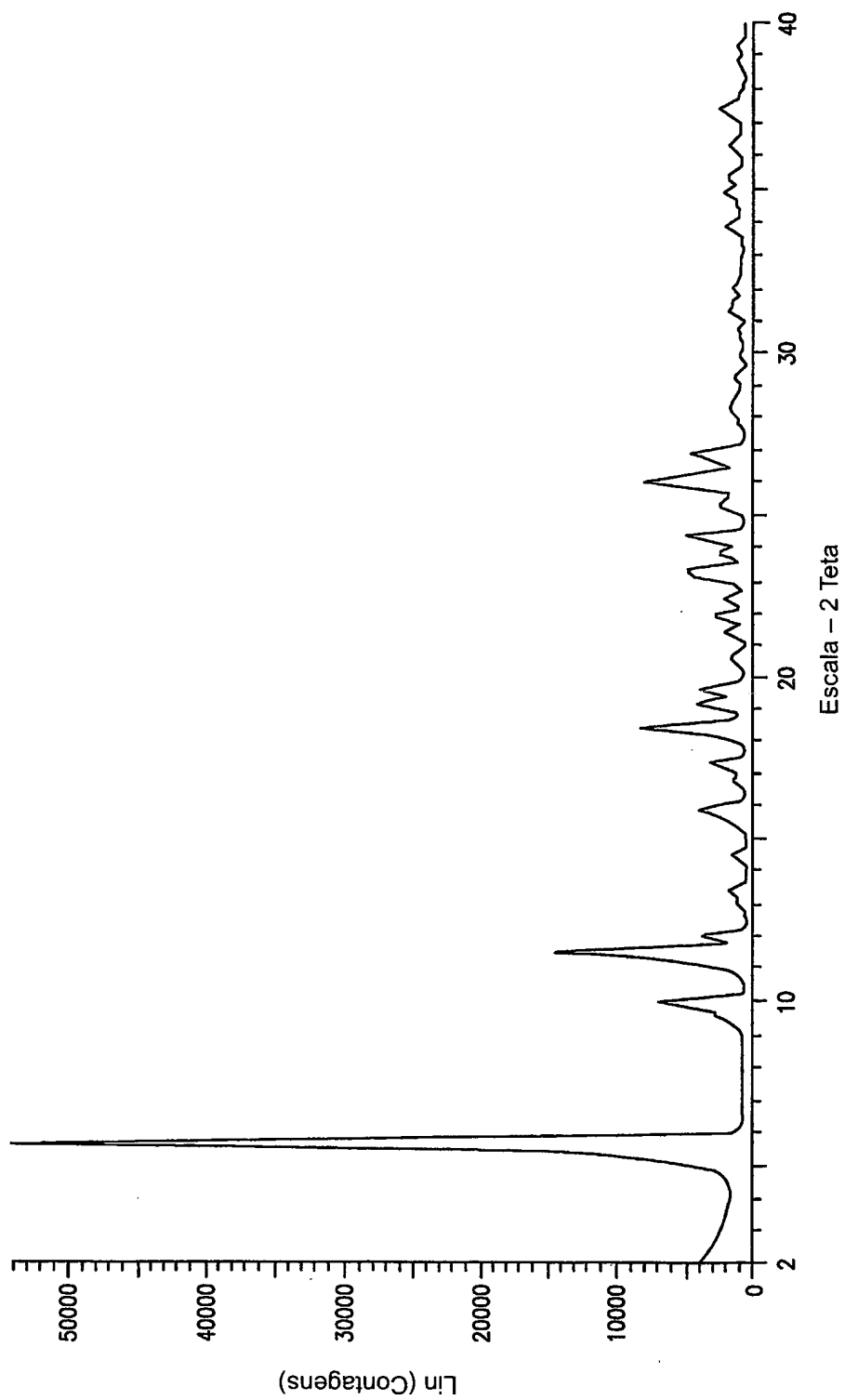


FIG. 5

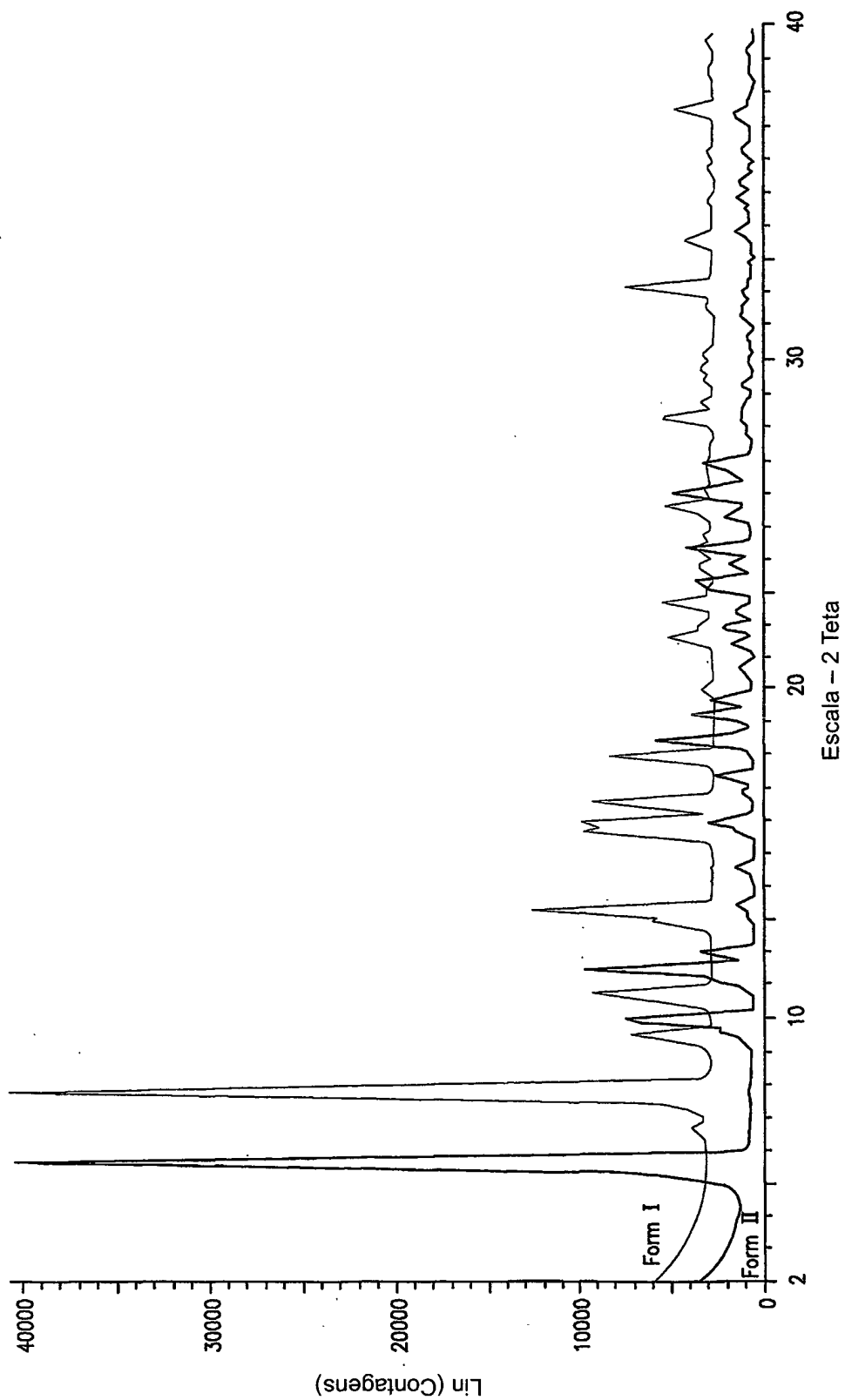
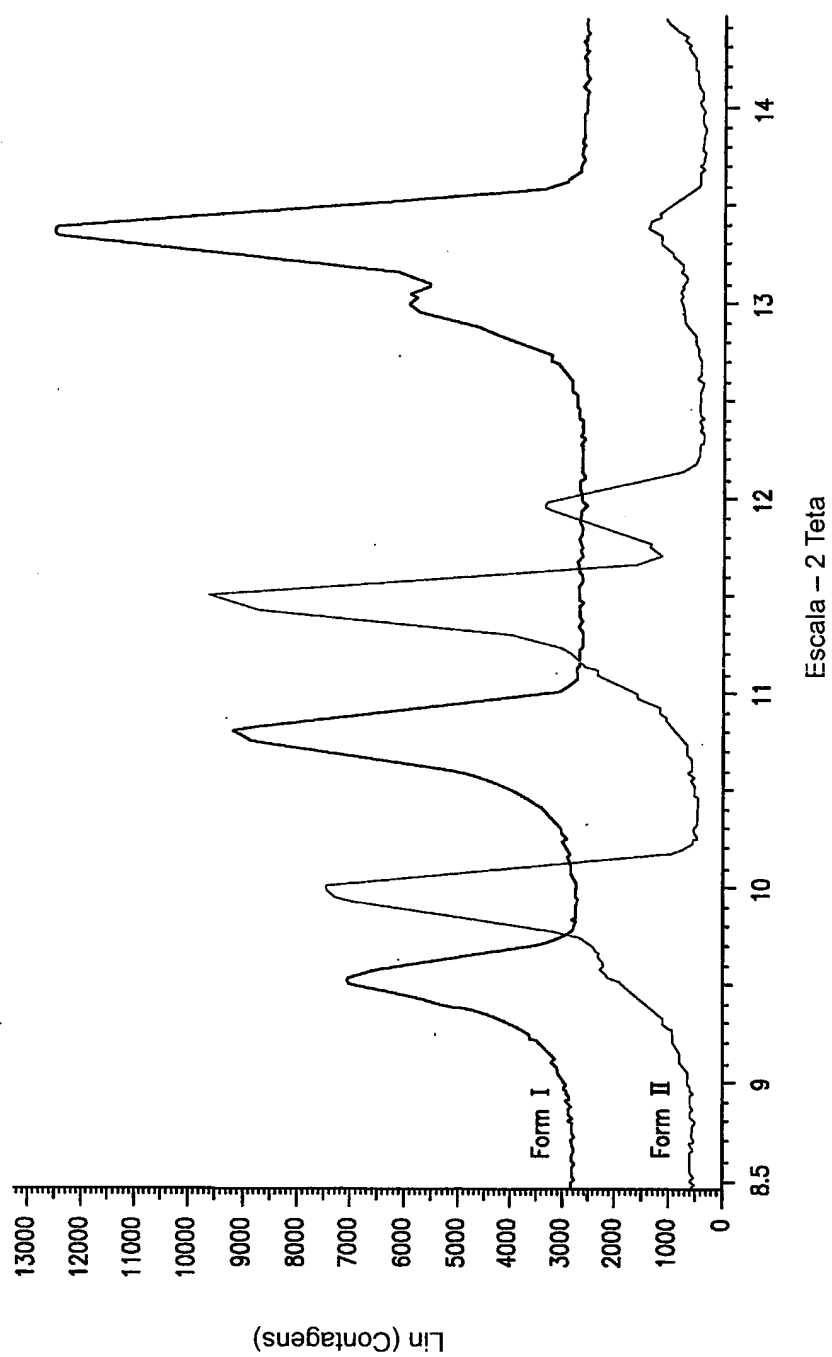
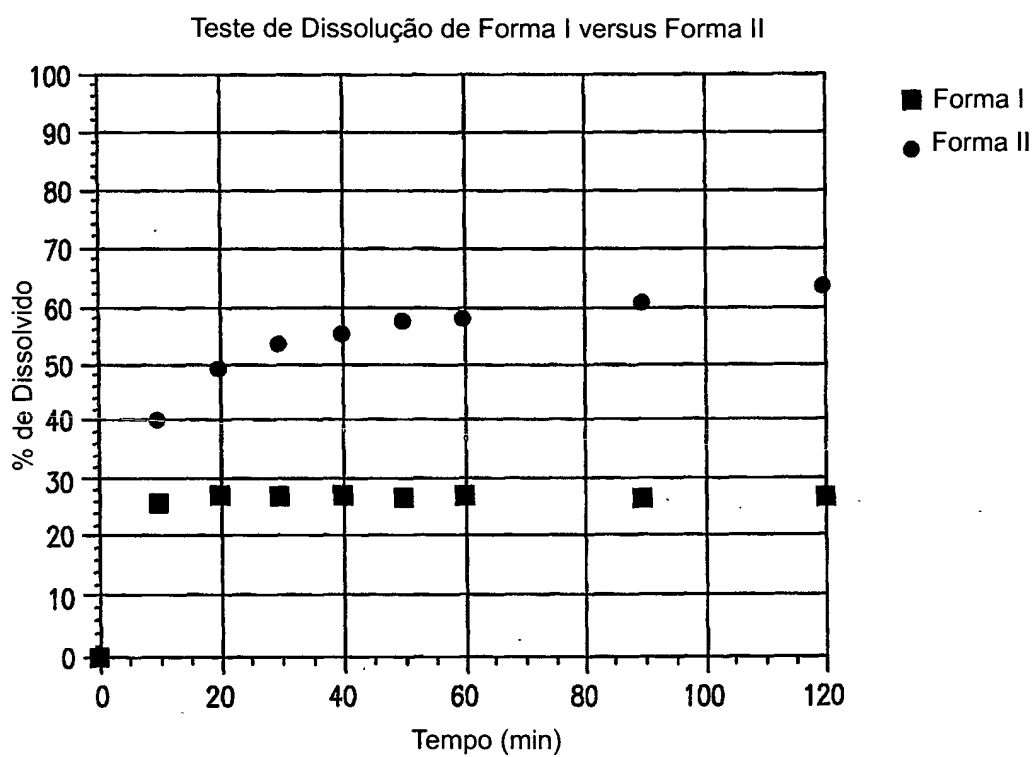


FIG. 6

**FIG. 7**

**FIG. 8**

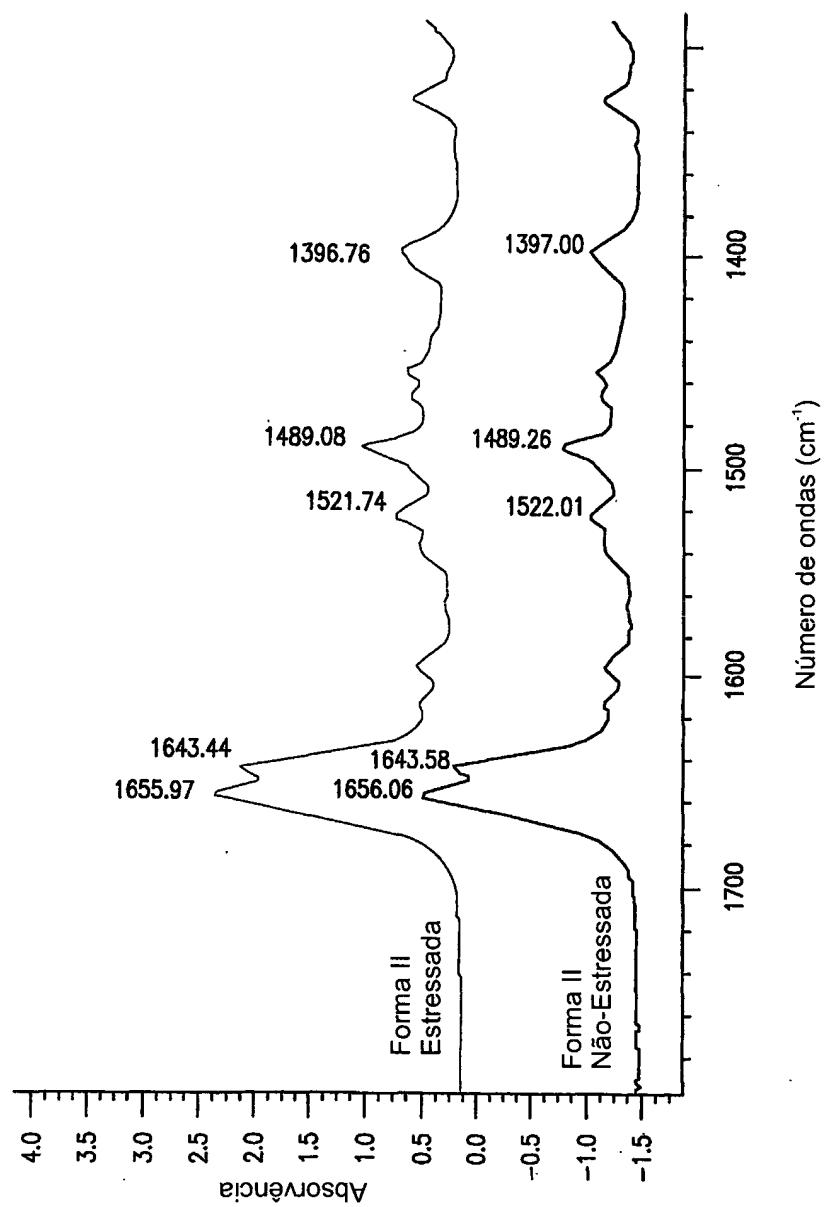


FIG. 9

RESUMO

Patente de Invenção: "FORMA CRISTALINA DE UM DERIVADO DE PIRIDAZINO[4,5-*b*] INDOL".

5 A presente invenção refere-se a uma nova forma cristalina de 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-diidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida, processos de preparação da referida forma cristalina de 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-diidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida, composições compreendendo a referida forma em mistura com um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis, e usos para as mesmas.