



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

(21) **PI0612598-0 A2**

(22) Data de Depósito: 05/07/2006  
(43) Data da Publicação: 23/11/2010  
(RPI 2081)



(51) *Int.Cl.:*  
C07H 17/08  
A61K 31/7048  
A61P 29/00

(54) Título: **FORMAS CRISTALINAS DE COMPOSTOS DE MACROLÍDEOS DOTADOS COM ATIVIDADE ANTIINFLAMATÓRIA**

(30) Prioridade Unionista: 06/07/2005 EP 05106123.2

(73) Titular(es): ZAMBON S.P.A.

(72) Inventor(es): ALESSANDRO DI MARIA, ANGELO RESTELLI, DARIO BRAGA, ELISA MELOTTO, FRANCO MASSACCESI, FRANCO PELLACINI, GABRIELE MORAZZONI, IVAN MICHIELETTO, LIVIUS COTARCA, MASSIMO VERZINI, MAURO NAPOLETANO, PAOLO MARAGNI, ROERTO BRESCELLO

(74) Procurador(es): ORLANDO DE SOUZA

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006006541 de 05/07/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/003422 de 11/01/2007

(57) Resumo: FORMAS CRISTALINAS DE COMPOSTOS DE MACROLÍDEOS DOTADOS COM ATIVIDADE ANTIINFLAMATORIA. A presente invenção se refere aos compostos macrolídeos dotados com atividade antiinflamatória, mais especificamente se refere às novas formas cristalinas estáveis de um derivado de macrolídeo com atividade antiinflamatória, processos para a preparação de tais formas, composições farmacêuticas contendo as mesmas como ingrediente ativo e o uso das Formas cristalinas para o tratamento de doenças inflamatórias.

FORMAS CRISTALINAS DE COMPOSTOS DE MACROLÍDEOS DOTADOS COM  
ATIVIDADE ANTIINFLAMATÓRIA

Descrição

A presente invenção se refere aos compostos  
5 macrolídeos dotados com atividade inflamatória e mais  
especificamente se refere a novas formas cristalinas  
estáveis de um derivado de macrolídeo com atividade  
antiinflamatória, processos para a preparação de tais  
formas, composições farmacêuticas contendo as mesmas como  
10 ingrediente ativo e o uso das formas cristalinas para o  
tratamento de doenças inflamatórias.

Sabe-se que muitos antibióticos especificamente a  
classe de macrolídeos baseados em eritromicina tendo 14  
átomos em anel, têm propriedades antiinflamatórias além de  
15 suas atividades antibacterianas [Clin. Immunother., (1996),  
6, 454-464].

A eritromicina é um macrolídeo natural (The Merck  
Index, XIII Edition, N° 3714, p. 654) que tem sido  
amplamente usada no tratamento de infecções causadas por  
20 bactérias Gram-positivas, algumas bactérias Gram-negativas  
e microplasmas.

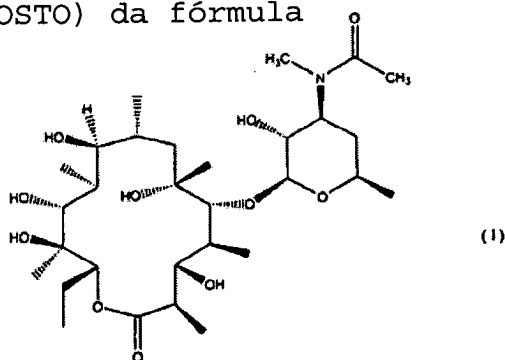
Recentemente o interesse da comunidade científica se  
voltou para as propriedades antiinflamatórias e  
imunomoduladoras da eritromicina e seus derivados [Journal  
25 of Antimicrobial Chemotherapy, (1998), 41, Suppl. B, 37-  
46]. Essa atividade está bem documentada tanto nos estudos  
clínicos como nos experimentos *in vivo* e *in vitro*.

Contudo, o fato dos compostos macrolídeos  
convencionais terem forte atividade antibacteriana não  
30 permite o seu uso mais amplo no tratamento crônico de

processos inflamatórios não causados por microorganismos patogênicos, uma vez que isso poderia causar o rápido desenvolvimento de cepas resistentes.

O problema técnico mencionado acima foi resolvido de forma bem-sucedida no pedido de patente Internacional WO 2004/013153 (WO'153) no nome do mesmo Requerente, em que são descritos os derivados de macrolídeos dotados com atividade antiinflamatória e livres de atividades antibióticas.

Especificamente, o composto (9S)-3-descladinosil-3'-desmetil-3'-acetil-9-deoxo-9-desidro-eritromicina A (em seguida o COMPOSTO) da fórmula



é obtido em uma forma amorfa sólida.

A capacidade de uma substância em cristalizar com mais do que uma estrutura de cristal é conhecida como polimorfismo, e uma forma de cristal específica é chamada de polimorfa.

A WO'153 não revela ou sugere a possível existência de formas polimorfas cristalinas do COMPOSTO.

Sabe-se na técnica que diferentes formas sólidas do mesmo composto ativo podem exibir propriedades físicas distintas tais como solubilidade, taxa de dissolução, e/ou estabilidade em período de conservação, o que pode levar a diferenças em eficácia.

Além disso, as propriedades físicas distintas das

fórmulas sólidas com relação ao estado cristalino ou amorfo podem influenciar acentuadamente a capacidade de fabricação química e farmacêutica de um composto, particularmente, quando ele é preparado ou usado em escala industrial.

5 Por exemplo, é importante poder fornecer substâncias de medicamento em uma forma que seja a mais pura possível.

Tipicamente, substâncias amorfas são mais difíceis de manusear e formular do que as formas cristalinas e freqüentemente apresentam problemas de estabilidade e  
10 impureza.

Portanto, é desejável para aqueles versados na técnica obter o COMPOSTO em uma forma estável substancialmente cristalina, a qual pode ser facilmente isolada e tornar o mesmo particularmente adequado para uso como um  
15 medicamento.

A WO'153 provê um método eficiente para produzir o COMPOSTO em uma forma amorfa começando a partir da eritromicina.

Descobriu-se agora que mediante uso de condições de  
20 reação e solventes, adequados, o COMPOSTO pode ser isolado a partir da mistura de reação nas formas cristalinas sólidas adequadas, com rendimentos e pureza adequados.

A cristalinidade das formas polimórficas foi confirmada mediante medição da difração de raio-X de uma  
25 amostra em pó.

Portanto, é um objetivo da presente invenção uma forma estável cristalina do COMPOSTO, que é referido aqui como Forma I cristalina.

A Forma I cristalina pode fornecer um padrão de  
30 difração de pó de raio-X substancialmente de acordo com

aquela mostrada na Figura 1.

Os valores do ângulo  $2\theta$  dos picos de difração assim como sua intensidade relativa correspondente são reportados na Tabela I:

5 Tabela I

Ângulo	Intensida
4,9	40,2
5,5	13,4
6,8	7,5
8,5	17,7
9,1	100,0
9,6	62,0
10,0	45,1
10,3	79,5
11,1	29,7
11,6	14,9
12,6	20,7
13,5	26,4
14,0	15,9
14,5	56,5
15,8	15,4
16,2	33,9
16,6	26,3
17,0	28,6
18,2	57,3
19,3	31,4
20,0	25,3
20,9	30,5
21,4	26,9
21,9	20,9
23,3	15,9
23,9	16,2
29,1	13,6

A Forma I cristalina do COMPOSTO é caracterizada por proporcionar um padrão de difração de pó de raio-X compreendendo valores de ângulo  $2\theta$  de aproximadamente 4,9; aproximadamente 8,5; aproximadamente 9,1; aproximadamente 9,6; aproximadamente 10,3; aproximadamente 11,1; aproximadamente 14,5; aproximadamente 17,0; aproximadamente 18,2; aproximadamente 19,3. A Forma I cristalina é caracterizada ainda pela provisão de uma curva de calorimetria de varredura diferencial para ter um início de fusão que está compreendido na faixa de 163-174°C (início: 168,2°C; pico: 174,8°C).

Preferivelmente, a Forma I cristalina proporciona uma curva de calorimetria de varredura diferencial para ter um início de fusão que está compreendido na faixa de 163-168°C.

A Forma I cristalina atende mais adequadamente às exigências de processamento e estabilidade mencionadas acima do que a forma amorfa sólida conhecida obtida na WO'153. Descobriu-se também surpreendentemente que o COMPOSTO pode ser obtido em uma forma cristalina mais estável.

Portanto, é um objetivo adicional da presente invenção uma forma estável cristalina do COMPOSTO, que é referida aqui como Forma II cristalina.

A Forma II cristalina pode fornecer um padrão de difração de pó de raio-X substancialmente de acordo com aquele mostrado na Figura 2.

Os valores de ângulo  $2\theta$  dos picos de difração assim como sua intensidade relativa correspondente são reportados na Tabela 2 a seguir:

Tabela 2

Ângulo	Intensida
6,8	5,6
9,4	2,9
10,0	13,2
11,4	15,2
11,9	70,8
12,9	27,9
13,4	91,4
13,9	11,5
14,6	37,4
15,3	42,8
16,4	100,0
17,4	5,8
18,8	34,1
19,0	36,3
19,5	29,6
19,8	10,5
20,2	16,3
20,5	18,4
21,1	24,1
21,5	17,1
21,9	12,7
22,7	17,7
23,2	14,3
24,0	14,1
24,2	10,3
38,1	7,6
38,8	5,8

A Forma II cristalina do COMPOSTO é caracterizada pela  
 provisão de um padrão de difração de pó de raio-X  
 compreendendo valores de ângulo  $2\theta$  de aproximadamente 11,9;  
 5 aproximadamente 13,4; aproximadamente 13,9; aproximadamente  
 14,6; aproximadamente 15,3; aproximadamente 16,4;

aproximadamente 17,4; aproximadamente 18,8; aproximadamente 19,0; aproximadamente 19,5; aproximadamente 21,1; aproximadamente 22,7.

5 A Forma II é caracterizada ainda pela provisão de uma curva de calorimetria de varredura diferencial para ter um começo de fusão que está compreendido na faixa de 218-226°C (começo: 222,7°C; pico: 225,0°C).

10 Preferivelmente, a Forma II cristalina provê uma curva de calorimetria de varredura diferencial para ter um começo de fusão que está compreendido na faixa de 218-223°C.

15 A Forma II cristalina é caracterizada por baixa atividade termodinâmica, desse modo exibindo propriedades vantajosas tal como sendo termodinamicamente mais estável do que a Forma I cristalina, especialmente em fluidos biológicos.

20 A Forma II cristalina é isolada da mistura de reação por processos convenientemente aplicáveis em escala industrial, com rendimentos e pureza adequados e, como resultado de sua estabilidade termodinâmica, é particularmente adequada para uso como medicamento.

De acordo com a invenção é provida adicionalmente um processo para a preparação da Forma I cristalina mediante isolamento do produto de acordo com um processo de precipitação anti-solvente.

25 Na WO'153, segunda via de síntese, a preparação do COMPOSTO foi realizada começando a partir de eritromicina A por intermédio da redução do grupo ceto na posição 9, mono-desmetilação do átomo de nitrogênio na posição 3', hidrólise de cladinose e acetilação da amina obtida.

30 No fim da etapa de acetilação, o resíduo seco do

COMPOSTO foi dissolvido em acetato de etila e as impurezas foram lavadas por intermédio de uma solução de ácido cítrico diluído. A fase orgânica assim obtida foi filtrada e o solvente destilado.

5           Para isolar a Forma I cristalina desejada, metil-terc-butil éter é adicionado como anti-solvente a uma solução do COMPOSTO em acetato de etila.

Portanto, é um objetivo adicional da presente invenção um processo para a preparação da Forma I cristalina, que  
10           compreende: a adição de metil-terc-butil éter a uma solução do COMPOSTO em acetato de etila, esfriando a mistura de reação obtida, filtrando e secando o produto cristalizado.

Por exemplo, a preparação da Forma I cristalina é realizada mediante adição de metil-terc-butil éter como  
15           anti-solvente a uma solução resultando da dissolução em acetato de etila do resíduo seco do COMPOSTO obtido após o procedimento descrito na WO'153.

Alternativamente, a mistura de solvente/anti-solvente contendo o COMPOSTO, isto é, a mistura compreendendo  
20           acetato de etila/metil-terc-butil éter, é obtida mediante adição de metil-terc-butil éter a uma solução do COMPOSTO diretamente proveniente da etapa de acetilação.

Em outras palavras, a solução do COMPOSTO preferido como material de partida na precipitação de anti-solvente é  
25           a mistura de reação proveniente diretamente do desenvolvimento da etapa de acetilação.

Preferivelmente, a relação de peso entre acetato de etila e metil-terc-butil éter é de aproximadamente 1:1 peso/peso.

30           Preferivelmente, a adição do anti-solvente é realizada

em uma temperatura de aproximadamente 50°C.

Preferivelmente, a solução de acetato de etila tem uma concentração de produto em torno de 30-40% em peso.

Preferivelmente, a mistura é esfriada por um período  
5 de 3 horas de acordo com um processo que prevê a diminuição da temperatura em 0,08°C/minuto até aproximadamente 10°C.

Uma modalidade prática do processo objeto da presente invenção compreende a destilação da solução de acetato de etila até que uma concentração de produto de 30-40% em peso  
10 seja alcançada, mantendo sob baixa agitação em temperatura ambiente. O produto começa a precipitar e a suspensão é aquecida até aproximadamente 50°C, metil-terc-butil éter é então adicionado e após aproximadamente 3 horas a mistura de reação é esfriada até aproximadamente 10°C. O sólido é  
15 filtrado, lavado com acetato de metila/metil-terc-butil éter a 1/1 e seco sob vácuo. O produto é isolado como Forma I cristalina.

De acordo com a invenção é provido ainda um processo para a conversão da Forma I cristalina em uma Forma II  
20 cristalina mais estável.

Portanto, é um objetivo adicional da presente invenção um processo para a preparação da Forma II cristalina, que compreende a conversão da Forma I cristalina para a Forma II cristalina mediante aquecimento de uma suspensão aquosa da Forma I cristalina. Preferivelmente, a relação em peso  
25 de água/substrato é de aproximadamente 15:1 peso/peso para melhorar as propriedades reológicas da suspensão e evitar os obstáculos de agitação e filtração que podem ocorrer.

Preferivelmente, a suspensão é aquecida até uma  
30 temperatura compreendida entre 30 e 35°C.

Uma modalidade prática do processo objeto da presente invenção compreende aquecer uma suspensão da Forma I cristalina em água até uma temperatura em torno de 30-35°C, manter sob agitação por aproximadamente 1 dia na mesma 5 temperatura, esfriar até temperatura ambiente, filtrar a mistura de reação, lavar com água e secar sob vácuo. O produto é isolado como Forma II cristalina.

De acordo com a invenção é provido ainda um processo para a preparação da Forma II cristalina termodinamicamente 10 estável mediante ação de evitar o isolamento da Forma I cristalina cinética e a conversão subsequente a partir da mesma.

Descobriu-se agora que é possível induzir a precipitação direta da Forma II cristalina termodinâmica 15 mediante cristalização a partir de metil etil cetona.

Portanto, é um objetivo adicional da presente invenção um processo para a preparação da Forma II cristalina que compreende a cristalização do COMPOSTO a partir de metil-etil-cetona.

20 Por exemplo, a preparação da Forma II cristalina é realizada mediante cristalização da solução resultante da dissolução em metil-etil-cetona do resíduo seco do COMPOSTO obtido após o procedimento descrito na WO'153.

Alternativamente, a solução do COMPOSTO em metil-etil-cetona, preferida como produto de partida na cristalização 25 objeto da invenção, é a mistura de reação proveniente diretamente do desenvolvimento da etapa de acetilação na mudança do solvente a partir de acetato de etila para metil-etil-cetona de acordo com os métodos convencionais.

30 Preferivelmente, a solução do COMPOSTO em metil-etil-

cetona compreende uma quantidade residual de acetato de etila inferior a 15% em peso.

Preferivelmente, a solução do COMPOSTO em metil-etil-cetona é concentrada até seja obtida uma concentração de produto compreendida entre 25-50% em peso.

Mais preferivelmente, a solução é concentrada até que seja obtida uma concentração de produto de aproximadamente 36% em peso.

Pode ser útil semear com a Forma II cristalina para facilitar a precipitação do produto.

Preferivelmente, a solução é semeada em temperatura ambiente antes da destilação até a obtenção de uma concentração da solução adequada para a precipitação da Forma II cristalina. Preferivelmente, quando a concentração adequada é obtida e o produto começa a precipitar, a suspensão obtida é mantida por algumas horas em uma temperatura de aproximadamente 75°C.

Preferivelmente, a mistura é esfriada até aproximadamente 0°C por um período de 5 horas e é mantida nessa temperatura por aproximadamente 1 hora.

Uma modalidade prática do processo objeto da presente invenção compreende a dissolução do COMPOSTO, obtido na Forma amorfa sólida conforme descrito na WO'153, em metil-etil-cetona.

A solução é destilada até a obtenção de uma concentração de produto de aproximadamente 36% em peso. Após esfriamento até aproximadamente 75°C a mistura de reação é mantida sob agitação por algumas horas. Então ela foi esfriada até 0°C por um período de 5 horas e mantida naquela temperatura por aproximadamente 1 hora. A mistura é

filtrada e lavada com metil-etil-cetona. O produto é isolado como Forma II cristalina.

Uma modalidade prática alternativa do processo objeto da presente invenção compreende a mudança de solvente, a partir de acetato de etila para metil-etil-cetona, da  
5 mistura de reação proveniente do desenvolvimento da etapa de acetilação. Após filtração e lavagem com metil-etil-cetona, a solução é semeada com Forma II cristalina e a mistura é destilada até que se obtenha uma concentração de  
10 produto de aproximadamente 36% em peso. Após resfriamento até aproximadamente 75°C a mistura de reação é mantida sob agitação por algumas horas. Então, ela é esfriada até 0°C por um período de 5 horas e é mantida naquela temperatura por aproximadamente 1 hora. A mistura é filtrada e lavada  
15 com metil-etil-cetona. O produto é isolado como Forma II cristalina.

Aqueles versados na técnica perceberão como o processo de cristalização a partir de metil-etil-cetona, objeto da invenção, também é útil para a preparação da Forma II  
20 cristalina começando a partir da Forma I cristalina.

Os compostos objetos da presente invenção são macrolídeos antiinflamatórios sem atividade antibiótica e, portanto, são úteis no tratamento e profilaxia de doenças inflamatórias.

Portanto, um objetivo adicional da presente invenção é  
25 o uso do COMPOSTO em sua Forma I cristalina como um medicamento.

Um objeto adicional da presente invenção é o uso do COMPOSTO em sua Forma II cristalina como um medicamento.

30 Os compostos da presente invenção para seus usos

terapêuticos ou preventivos nas patologias mencionadas acima serão preferivelmente usados em uma composição farmacêutica adequada para administração oral, retal, sublingual, parenteral, tópica, transdérmica e por  
5 inalação.

Portanto, outro objetivo da presente invenção é uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapêuticamente efetiva do COMPOSTO na Forma I cristalina como ingrediente ativo mesclado com um carreador  
10 farmacêuticamente aceitável. Outro objetivo da presente invenção é a composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz do COMPOSTO na Forma II cristalina como ingrediente ativo mesclado com um carreador farmacêuticamente aceitável.

15 As composições farmacêuticas objetos da presente invenção podem ser líquidas, adequadas para administração oral e/ou parenteral tal como, por exemplo, gotas, xaropes, soluções, soluções injetáveis prontas para uso ou preparadas pela diluição de uma preparação liofilizada, e  
20 sólidas ou semi-sólidas tais como comprimidos, cápsulas, granulados, pós, pílulas, supositórios vaginais, supositórios, cremes, unguentos, géis; ou ainda soluções, suspensões, emulsões, e outras formas adequadas para administração transdérmica e por inalação.

25 Dependendo do tipo de composição, além de uma quantidade terapêuticamente eficaz dos compostos objetos da invenção, ele conterá algum excipiente ou diluente sólido ou líquido para uso farmacêutico e opcionalmente aditivos adicionais, comumente usados na preparação das composições  
30 farmacêuticas, tal como: espessadores, aglutinantes,

lubrificantes, desintegradores, agentes flavorizantes e corantes.

A preparação das composições farmacêuticas objetos da invenção podem ser realizadas de acordo com técnicas  
5 comuns.

A invenção é ilustrada mediante referência aos desenhos anexos descritos abaixo.

A Figura 1 mostra difractogramas de raio-X de pó da Forma I cristalina.

10 A Figura 2 mostra difractogramas de raio-X de pó da Forma II cristalina.

A Figura 3 mostra termogramas DSC da Forma I cristalina.

15 A Figura 4 mostra termogramas DSC da Forma II cristalina.

Os termogramas DSC foram determinados em TA Q100 (10°C/minuto; tacho de alumínio). O começo da fusão é definido como o ponto no qual uma mudança significativa a partir da linha de base ocorre e foi medida.

20 Aqueles versados na técnica perceberão que o valor exato do ponto de fusão será influenciado pela pureza do composto, o peso da amostra, a taxa de aquecimento e o tamanho de partícula.

Os difractogramas de raio-X da Forma I e II cristalina  
25 da presente invenção foram medidos no difratômetro de raio-X X'Pert Philips (geometria Bragg-Brentano) com fonte de irradiação alfa-1 de Cu K.

A posição e a intensidade dos picos foram medidas utilizando o programa X'Pert Philips Analytical.

30 A intensidade relativa dos picos de difração de pó de

raio-X pode variar dependendo da técnica de preparação da amostra, procedimento de montagem da amostra e o instrumento específico empregado.

Deve ser entendido que embora a invenção seja descrita em 5 em conjunção das suas modalidades preferidas, aqueles versados na técnica estão cientes de que outras modalidades poderiam ser feitas sem se afastar do espírito da invenção. Para melhor ilustrar a invenção são providos os exemplos a seguir.

10 Exemplo 1

Preparação da Forma I cristalina de (9S)-3-descladinosil-3'-desmetil-3'-acetil-9-deoxo-9-desidro-eritromicina A

O COMPOSTO (26,0 g) na forma amorfa sólida, obtido a 15 partir do desenvolvimento da etapa de acetilação, de acordo com o descrito na WO'153, foi dissolvido em acetato de etila (39,0 g). A mistura foi agitada por 2 horas em temperatura ambiente, o produto começa a precipitar e a suspensão obtida foi aquecida até aproximadamente 50°C.

20 Metil-terc-butil éter (39,0 g) foi então adicionado durante 30 minutos e a suspensão foi agitada por 2 horas a 50°C, então esfriada até 10°C, em 8 horas, e mantida por 2 horas adicionais, sob agitação, nessa temperatura.

O sólido resultante foi isolado mediante lavagem de 25 filtração com uma mistura de acetato de etila/metil-terc-butil éter (1:1) (3 x 5 ml) e, então, seco sob vácuo a 45°C durante 16 horas para proporcionar a Forma I cristalina (14,4 g) como um sólido branco.

Exemplo 2

30 Conversão da Forma I cristalina em Forma II cristalina

Uma suspensão da Forma I cristalina (55,4 g; 0,098 mol) em água desmineralizada, 898,5 g foi aquecida até 30-35°C e mantida sob agitação por pelo menos 24 horas naquela temperatura.

5 A conversão foi considerada concluída quando o perfil DSC mostrou um único pico e a temperatura inicial foi de  $\geq 219,0^{\circ}\text{C}$ .

A suspensão foi então esfriada até 25°C por um período de 30 minutos e mantida em temperatura ambiente por 1 hora.

10 O sólido foi filtrado em Gooch e o painel foi lavado com água desmineralizada (60,0 g).

O sólido foi seco a 50°C sob vácuo para proporcionar a Forma II cristalina (52,4 g, titulação de 96,9%, rendimento de 92,7%).

15 Exemplo 3

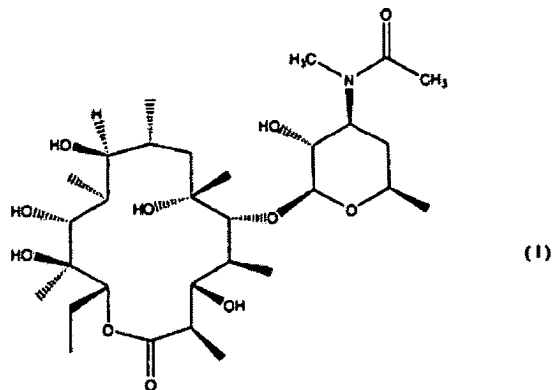
Preparação da Forma II cristalina de (9S)-3-descladinosil-3'-desmetil-3'-acetil-9-deoxo-9-desidro-eritromicina A

20 O COMPOSTO (126,7 g) obtido de acordo com o descrito na WO'153 foi dissolvido em metil-etil-cetona (1.586,0 g). A solução assim obtida foi destilada em pressão normal até uma concentração de aproximadamente 15-17% em peso/peso, então semeada e adicionalmente destilada até uma concentração final de aproximadamente 25-26% em peso/peso. A suspensão resultante foi agitada a 75°C por 5 horas, 25 esfriada até 0°C por 7,5 horas (aproximadamente 10°C/hora) e mantida nessa temperatura por 2 horas adicionais, sob agitação. O sólido resultante foi isolado mediante lavagem de filtração com metil-etil-cetona a frio, (0°C), (2 x 56 g), e, então, seco sob vácuo a 50°C por 16 horas para proporcionar a Forma II cristalina (110,2 g) como 30 um sólido branco.

## REIVINDICAÇÕES

1. Forma I cristalina de um composto da fórmula

5



caracterizada por um padrão de difração de pó de raio-  
 10 X compreendendo valores de ângulo  $2\theta$  de aproximadamente  
 4,9; aproximadamente 8,5; aproximadamente 9,1;  
 aproximadamente 9,6; aproximadamente 10,3; aproximadamente  
 11,1; aproximadamente 14,5; aproximadamente 17,0;  
 aproximadamente 18,2; aproximadamente 19,3.

15 2. Forma cristalina, de acordo com a reivindicação 1,  
caracterizada por fornecer um padrão de difração de pó de  
 raio-X substancialmente de acordo com aquele mostrado na  
 Figura 1.

20 3. Forma cristalina, de acordo com a reivindicação 1  
 ou 2, caracterizada por uma curva de calorimetria de  
 varredura diferencial para ter um começo de fusão que está  
 compreendido na faixa de 163-174°C.

25 4. Forma cristalina, de acordo com a reivindicação 3,  
caracterizada por uma curva de calorimetria de varredura  
 diferencial para ter um começo de fusão que está  
 compreendido na faixa de 163-168°C.

30 5. Forma II cristalina do composto de fórmula I  
caracterizada por um padrão de difração de pó de raio-X  
 compreendendo valores de ângulo  $2\theta$  de aproximadamente 11,9;  
 aproximadamente 13,4; aproximadamente 13,9; aproximadamente

14,6; aproximadamente 15,3; aproximadamente 16,4; aproximadamente 17,4; aproximadamente 18,8; aproximadamente 19,0; aproximadamente 19,5; aproximadamente 21,1; aproximadamente 22,7.

5           6. Forma cristalina, de acordo com a reivindicação 5, caracterizada por fornecer um padrão de difração de pó de raio-X substancialmente de acordo com aquele mostrado na Figura 2.

10           7. Forma cristalina, de acordo com a reivindicação 5 ou 6, caracterizada por uma curva de calorimetria de varredura diferencial para ter um começo de fusão que está compreendido na faixa de 218-226°C.

15           8. Forma cristalina, de acordo com a reivindicação 7, caracterizada por uma curva de calorimetria de varredura diferencial para ter um começo de fusão que está compreendido na faixa de 218-223°C.

20           9. Processo para a preparação da Forma I cristalina caracterizado por compreender: adição de metil-terc-butil éter a uma solução do composto da fórmula I em acetato de etila, esfriar a mistura de reação obtida, filtrar e secar o produto cristalizado.

25           10. Processo para a preparação da Forma II cristalina caracterizado por compreender a conversão a partir da Forma I cristalina para a Forma II cristalina mediante aquecimento de uma suspensão aquosa da Forma I cristalina.

          11. Processo, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que a suspensão é aquecida até uma temperatura compreendida entre 30 e 35°C.

30           12. Processo para a preparação da Forma II cristalina caracterizado por compreender a cristalização do composto

da Forma I a partir de metil-etil-cetona.

13. Processo, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado por compreender ainda semear a solução com a Forma II cristalina.

5 14. Forma I cristalina caracterizada pelo fato de ser para uso como um medicamento.

15. Forma II cristalina caracterizada pelo fato de ser para uso como um medicamento.

10 16. Composição farmacêutica caracterizada por compreender uma quantidade terapêuticamente eficaz da Forma I cristalina como ingrediente ativo mesclado com um carreador farmacêuticamente aceitável.

15 17. Composição farmacêutica caracterizada por compreender uma quantidade terapêuticamente eficaz da Forma II cristalina como ingrediente ativo mesclado com um carreador farmacêuticamente aceitável.

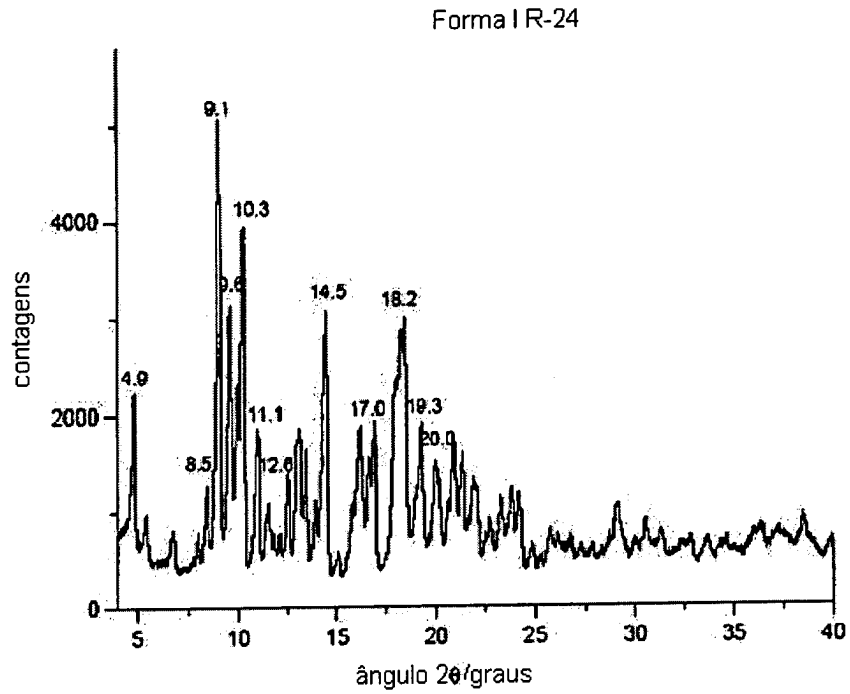
18. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 16 ou 17, caracterizada por ser útil no tratamento de doenças inflamatórias.

20 19. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 18, caracterizada por ser útil no tratamento de doenças respiratórias.

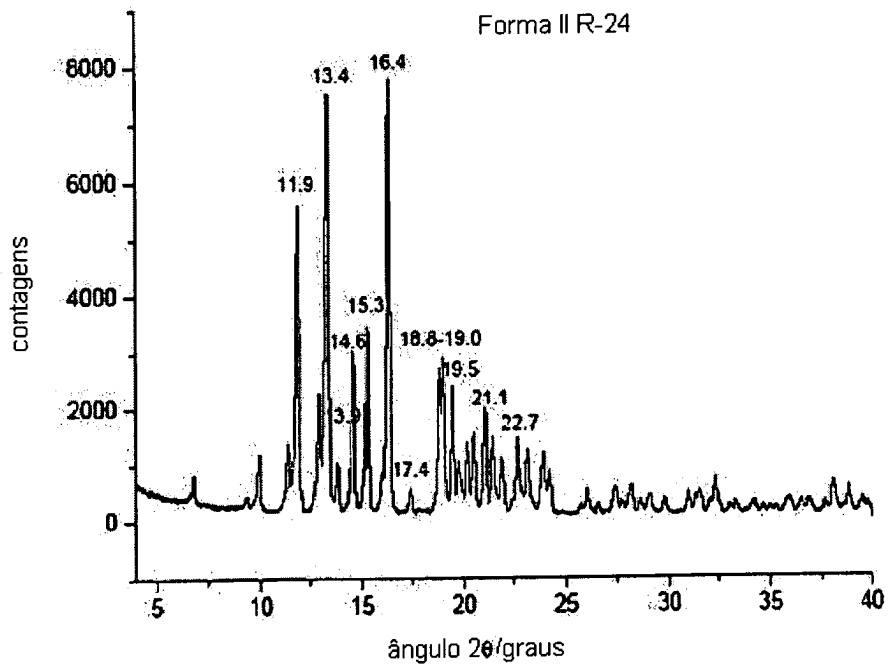
25 20. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 18, caracterizada por ser útil no tratamento de doenças gastrointestinais.

**FIGURA 1**

Difractogramas de raio-X de pó da Forma I cristalina

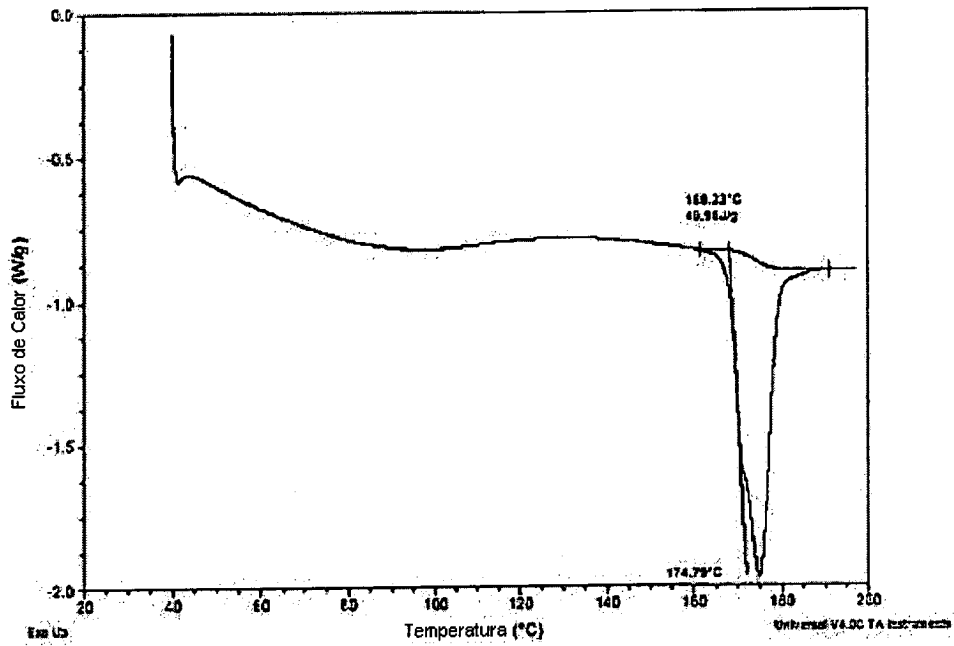
**FIGURA 2**

Difractogramas de raio-X de pó da Forma II cristalina

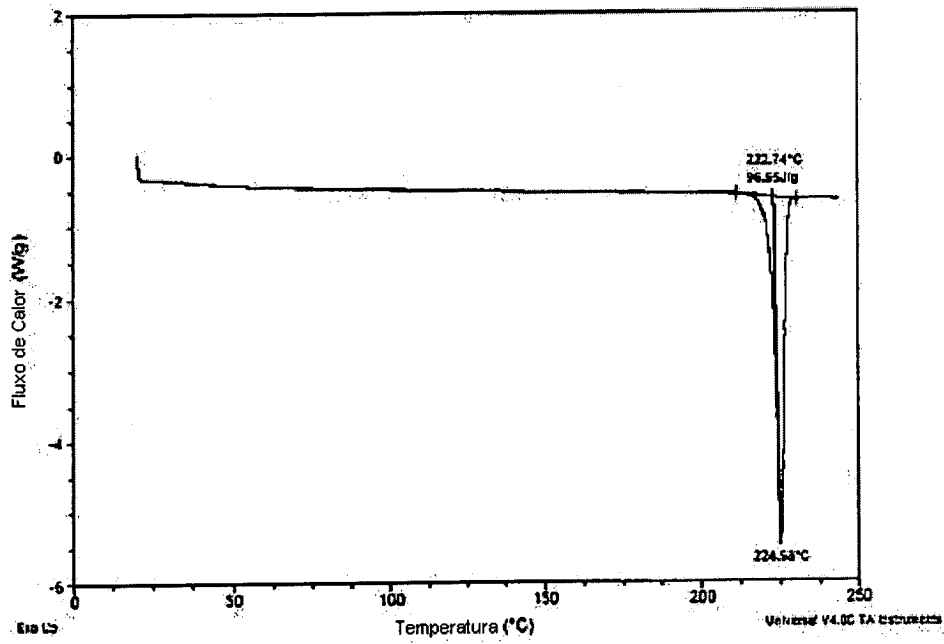


**FIGURA 3**

Termograma DSC de uma Forma I cristalina

**FIGURA 4**

Termograma DSC de uma Forma II cristalina



FORMAS CRISTALINAS DE COMPOSTOS DE MACROLÍDEOS DOTADOS COM  
ATIVIDADE ANTIINFLAMATÓRIA

A presente invenção se refere aos compostos macrolídeos dotados com atividade antiinflamatória, mais especificamente se refere às novas formas cristalinas estáveis de um derivado de macrolídeo com atividade antiinflamatória, processos para a preparação de tais formas, composições farmacêuticas contendo as mesmas como ingrediente ativo e o uso das Formas cristalinas para o  
10 tratamento de doenças inflamatórias.