



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

(11) BR 112018073017-3 B1



(22) Data do Depósito: 09/05/2017

(45) Data de Concessão: 14/06/2022

(54) Título: FORMA CRISTALINA I DE CRISABOROL NA FORMA LIVRE, MÉTODO DE PREPARAÇÃO E USO DA MESMA

(51) Int.Cl.: C07F 5/02; A61K 31/69; A61P 17/06; A61P 17/00; A61P 37/08.

(30) Prioridade Unionista: 09/05/2016 CN 201610301832.6.

(73) Titular(es): ANACOR PHARMACEUTICALS, INC..

(72) Inventor(es): MINHUA CHEN; YANFENG ZHANG; FEI LU; NAN XIA; XIAOYU ZHANG.

(86) Pedido PCT: PCT CN2017083631 de 09/05/2017

(87) Publicação PCT: WO 2017/193914 de 16/11/2017

(85) Data do Início da Fase Nacional: 08/11/2018

(57) Resumo: A presente invenção refere-se a quatro formas cristalinas de crisaborol na forma livre e ao método de preparação das mesmas. A presente invenção também se refere à composição farmacêutica que contém as formas cristalinas e ao uso da mesma. Fórmula I

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "FORMA CRISTALINA I DE CRISABOROL NA FORMA LIVRE, MÉTODO DE PREPARAÇÃO E USO DA MESMA".

Campo Técnico

[0001] A presente invenção refere-se a um campo técnico de cristais farmacêuticos e, em particular, a formas cristalinas de crisaborol na forma livre e ao método de preparação e uso das mesmas.

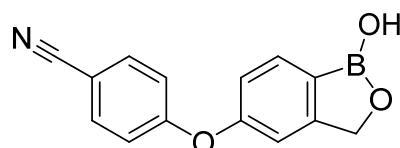
Antecedentes da Técnica

[0002] A forma policristalina ou fenômeno policristalino é um atributo inerente de algumas moléculas ou composições moleculares. As mesmas moléculas podem formar diferentes cristais em virtude de diferentes arranjos e estes cristais têm diferentes estruturas cristalinas e propriedades físicas, por exemplo, tais como solubilidade, estabilidade, propriedades térmicas, propriedades mecânicas, capacidade de purificação, padrão de difração por raios X, padrão de absorção de IV, espectro Raman e RMN em estado sólido. Um ou mais métodos para análise ou detecção podem ser usados para distinguir diferentes formas cristalinas das mesmas moléculas ou composições moleculares.

[0003] Descobriu-se que novas formas cristalinas de ingredientes farmaceuticamente ativos (incluindo anidratos, hidratos e solvatos) podem produzir vantagens mais viáveis ou fornecer materiais com melhores características físicas e químicas, por exemplo, uma melhor biodisponibilidade, uma melhor estabilidade ao armazenamento, facilidade para serem processadas e tratadas e facilidade para serem purificadas, ou como uma forma cristalina intermediária que pode ser facilmente convertida em outras formas cristalinas. Algumas formas cristalinas inovadoras de compostos farmaceuticamente úteis também podem ajudar em medicamentos para melhorar suas propriedades. Assim, as formas cristalinas inovadoras podem expandir formas seletivas de matérias-primas nos produtos farmacêuticos, por exemplo, melhor dissolução, melhor tempo de armazenamento e maior facilidade

de processamento.

[0004] A psoríase e dermatite alérgica são doenças inflamatórias não infecciosas com uma evolução crônica e recorrente da doença. Atualmente, embora algumas terapias possam ser usadas para controlar estas doenças, outras terapias ainda estão em estudo. Terapias apropriadas podem aliviar os sintomas e prolongar os intervalos de surtos da doença. O crisaborol (também denominado AN-2728) é um tipo de composto que contém boro administrado localmente desenvolvido pela Anacor Pharmaceuticals Inc., o qual pode inibir a atividade de PDE4, deste modo, inibindo a liberação de TNF-alfa, IL-12, IL-23 e outras citocinas. O crisaborol tem um bom efeito terapêutico sobre dermatoses, tais como psoríase, dermatite alérgica, etc., e foi aprovado pelo FDA Americano em 14 de dezembro de 2016. O crisaborol tem o nome químico de 4-[(1,3-di-hidro-1-hidroxil-2,1-benzoxaborolano-5-il)óxi]benzonitrila, e é representado pela fórmula química (I) a seguir:



(I)

[0005] No momento, não há nenhum relatório sobre formas cristalinas de crisaborol no estado da técnica. Assim, é necessário separar comprehensiva e sistematicamente formas policristalinas de crisaborol, de modo a selecionar as formas cristalinas que têm propriedades benéficas que podem ser usadas para desenvolvimentos de produtos de crisaborol.

[0006] Os inventores descobriram, surpreendentemente, quatro formas cristalinas de crisaborol durante pesquisas. As formas cristalinas de crisaborol, conforme fornecido na presente invenção, têm uma boa estabilidade, baixa absorção de umidade, distribuição de tamanho de partícula homogênea e uma solubilidade que está em linha com os requisitos médicos, e elas podem ser estavelmente armazenadas, deste

modo, evitando transições de cristal dos medicamentos durante desenvolvimentos. Assim, estas formas cristalinas têm grandes valores a serem desenvolvidos.

Descrições da Invenção

[0007] Dirigido às deficiências do estado da técnica, o objetivo da invenção é fornecer formas cristalinas de crisaborol e o método de preparação e uso das mesmas.

[0008] De acordo com o objetivo da invenção, a invenção é caracterizada pela forma cristalina I de crisaborol na forma livre (daqui em diante denominada "forma cristalina I").

[0009] Com irradiações de Cu-K α , a difração por raios X da forma cristalina I tem os picos característicos em ângulos de difração 2 θ : 15,3° \pm 0,2°, 26,1° \pm 0,2°, 14,1° \pm 0,2°.

[0010] Em uma modalidade preferida de acordo com a invenção, a difração por raios X da forma cristalina tem os picos característicos nos ângulos de difração 2 θ : 18,1° \pm 0,2°, 24,8° \pm 0,2°, 16,0° \pm 0,2°.

[0011] Em outra modalidade preferida de acordo com a invenção, a difração por raios X da forma cristalina tem os picos característicos nos ângulos de difração 2 θ : 28,4° \pm 0,2°, 21,4° \pm 0,2°, 6,0° \pm 0,2°.

[0012] Em uma outra modalidade preferida de acordo com a invenção, a difração por raios X da forma cristalina tem os picos característicos nos ângulos de difração 2 θ : 15,3° \pm 0,2°, 26,1° \pm 0,2°, 14,1° \pm 0,2°, 18,1° \pm 0,2°, 24,8° \pm 0,2°, 16,0° \pm 0,2°, 28,4° \pm 0,2°, 21,4° \pm 0,2°, 6,0° \pm 0,2°.

[0013] De forma não limitativa, em uma modalidade específica de acordo com a invenção, o padrão de difração de pó por raios X da forma cristalina I é mostrado na Figura 1.

[0014] De acordo com o objetivo da invenção, a invenção é ainda caracterizada por um método para preparar a forma cristalina I que compreende as seguintes etapas:

[0015] 1) sólidos de crisaborol na forma livre são dissolvidos em um único solvente volátil até que a mistura resultante esteja límpida e a mistura resultante atinja a cristalização volátil para produzir sólidos da forma cristalina I, em que o único solvente volátil é selecionado a partir de nitrilas de alquila, éteres alquílicos, hidrocarbonetos halogenados e ésteres, em que:

o solvente de nitrila de alquila é acetonitrila,

o solvente de éter alquílico é éter metil(t-butílico),

o solvente de hidrocarboneto halogenado é hidrocarboneto clorado e, de preferência, o hidrocarboneto clorado é selecionado a partir de clorofórmio e diclorometano, e

o solvente de éster é acetato de etila; e

em que a cristalização volátil é conduzida em temperatura ambiente, ou

2) sólidos de crisaborol na forma livre são suspensos em um único solvente ou um solvente misto para produzir uma suspensão e a suspensão é agitada, submetida à separação por meio de centrifugação e seca para produzir os sólidos da forma cristalina I, em que:

o único solvente compreende, porém sem limitações, água e hidrocarbonetos aromáticos, de preferência, água e tolueno,

o solvente misto é um solvente misto de água com um solvente adicional selecionado a partir do grupo de álcoois, nitrilas de alquila, ésteres, cetonas, amidas, éteres cílicos ou sulfóxido de dimetila, em que a proporção volumétrica de água para o solvente adicional está na faixa entre 4:3 e 5:1; ou

o solvente misto é um solvente misto de hidrocarbonetos graxos saturados com cetonas, ésteres, éteres cílicos, hidrocarbonetos halogenados ou álcoois, em que a proporção volumétrica dos hidrocarbonetos graxos saturados para as cetonas, os ésteres, os éteres cílicos, os hidrocarbonetos halogenados ou os álcoois está, de preferência, na faixa

a partir de 5:4 a 7:1; ou

o solvente misto é um solvente misto de hidrocarbonetos aromáticos com hidrocarbonetos halogenados, em que a proporção volumétrica dos hidrocarbonetos aromáticos para os hidrocarbonetos halogenados é, de preferência, 5:4.

[0016] De preferência, o solvente misto é um solvente misto de água com metanol, acetonitrila, acetato de isopropila, 1,4-dioxano, acetona, dimetilformamida ou sulfóxido de dimetila.

[0017] De preferência, o solvente misto é um solvente misto de n-heptano com metil isobutil cetona, acetato de etila, 2-metiltetra-hidrofuran, clorofórmio ou etanol.

[0018] De preferência, o solvente misto é um solvente misto de tolueno e diclorometano.

[0019] A temperatura é, de preferência, a partir da temperatura ambiente até 50°C.

[0020] De acordo com o objetivo da invenção, a invenção é caracterizada pela forma cristalina II de crisaborol na forma livre (daqui em diante denominada "forma cristalina II").

[0021] Com irradiações de Cu-K α , a difração por raios X da forma cristalina II tem os picos característicos nos ângulos de difração 2 θ : 20,8° ± 0,2°, 16,6° ± 0,2°, 22,6° ± 0,2°.

[0022] Em uma modalidade preferida de acordo com a invenção, a difração por raios X da forma cristalina II tem os picos característicos nos ângulos de difração 2 θ : 27,9° ± 0,2°, 21,8° ± 0,2°, 17,6° ± 0,2°.

[0023] Em outra modalidade preferida de acordo com a invenção, a difração por raios X da forma cristalina II tem os picos característicos nos ângulos de difração 2 θ : 18,4° ± 0,2°, 21,4° ± 0,2°, 23,1° ± 0,2°.

[0024] Em uma outra modalidade preferida de acordo com a invenção, a difração por raios X da forma cristalina II tem os picos característicos nos ângulos de difração 2 θ : 20,8° ± 0,2°, 16,6° ± 0,2°, 22,6° ± 0,2°,

$27,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,1^\circ \pm 0,2^\circ$.

[0025] De forma não limitativa, em uma modalidade específica de acordo com a invenção, o padrão de difração de pó por raios X da forma cristalina II é mostrado na Figura 4.

[0026] De acordo com o objetivo da invenção, a invenção é ainda caracterizada por um método de preparação da forma cristalina II que compreende as seguintes etapas:

1) sólidos de crisaborol na forma livre são suspensos em um solvente misto de água e um álcool para produzir uma suspensão e a suspensão é agitada, submetida à separação por meio de centrifugação e seca para proporcionar os sólidos da forma cristalina II, em que a proporção volumétrica de água para álcool é 1:1, em que:

o álcool é, de preferência, metanol e

as etapas de agitação e separação são, cada uma, conduzidas em temperatura ambiente; ou

2) sólidos de crisaborol na forma livre são dissolvidos em um solvente positivo e depois é adicionado um solvente reverso; a mistura resultante cristalizou enquanto era agitada, separada e seca para produzir os sólidos da forma cristalina I, em que os sólidos de crisaborol na forma livre estão presentes no solvente positivo em um estado em que os sólidos são dissolvidos até a mistura resultante estar límpida ou em um estado em que os sólidos estão completamente dissolvidos, e o solvente reverso é adicionado até que os sólidos sejam produzidos;

os solventes positivos incluem, porém sem limitações, álcoois, cetonas, éteres cílicos, amidas e sulfóxido de dimetila e o solvente reverso é, de preferência, água, em que:

o solvente de álcool é isopropanol,

o solvente de cetona é acetona,

o solvente de éter cíclico é selecionado a partir de tetra-hidrofuranô e 1,4-dioxano, e

o solvente de amida é dimetilformamida; e

a etapa de cristalização por agitação e a etapa de separação são ambas conduzidas em temperatura ambiente.

[0027] De acordo com o objetivo da invenção, a invenção é caracterizada pela forma cristalina III de crisaborol na forma livre (daqui em diante denominada "forma cristalina III").

[0028] Com irradiações de Cu-K α , a difração por raios X da forma cristalina III tem os picos característicos nos ângulos de difração 2 θ : 20,6° ± 0,2°, 27,8° ± 0,2°, 18,6° ± 0,2°.

[0029] Em uma modalidade preferida de acordo com a invenção, a difração por raios X da forma cristalina II I tem os picos característicos nos ângulos de difração 2 θ : 13,6° ± 0,2°, 19,5° ± 0,2°, 21,7° ± 0,2°.

[0030] Em outra modalidade preferida de acordo com a invenção, a difração por raios X da forma cristalina II I tem os picos característicos nos ângulos de difração 2 θ : 21,3° ± 0,2°, 16,3° ± 0,2°, 22,5° ± 0,2°.

[0031] Em uma outra modalidade preferida de acordo com a invenção, a difração por raios X da forma cristalina II I tem os picos característicos nos ângulos de difração 2 θ : 20,6° ± 0,2°, 27,8° ± 0,2°, 18,6° ± 0,2°, 13,6 ± 0,2°, 19,5° ± 0,2°, 21,7° ± 0,2°, 21,3° ± 0,2°, 16,3° ± 0,2°, 22,5° ± 0,2°.

[0032] De forma não limitativa, em uma modalidade específica de acordo com a invenção, o padrão de difração de pó por raios X da forma cristalina III é mostrado na Figura 7.

[0033] De acordo com o objetivo da invenção, a invenção é ainda caracterizada por um método de preparação da forma cristalina III que compreende as seguintes etapas: sólidos de crisaborol na forma livre são dissolvidos em um solvente de cetona até a mistura resultante estar límpida e a mistura resultante é submetida à cristalização volátil para

produzir os sólidos da forma cristalina III, em que:

o solvente de cetona é, de preferência, acetona e
a cristalização volátil é conduzida em temperatura ambiente.

[0034] De acordo com o objetivo da invenção, a invenção é caracterizada pela forma cristalina IV de crisaborol na forma livre (daqui em diante denominada "forma cristalina IV").

[0035] Com irradiações de Cu-K α , a difração por raios X da forma cristalina IV tem os picos característicos nos ângulos de difração 2 θ : 20,0° ± 0,2°, 18,6° ± 0,2°, 26,4° ± 0,2°.

[0036] Em uma modalidade preferida de acordo com a invenção, a difração por raios X da forma cristalina IV tem os picos característicos nos ângulos de difração 2 θ : 5,3° ± 0,2°, 24,9° ± 0,2°, 23,2° ± 0,2°.

[0037] Em outra modalidade preferida de acordo com a invenção, a difração por raios X da forma cristalina IV tem os picos característicos nos ângulos de difração 2 θ : 17,2° ± 0,2°, 21,4° ± 0,2°, 13,0° ± 0,2°.

[0038] Em uma outra modalidade preferida de acordo com a invenção, a difração por raios X da forma cristalina IV tem os picos característicos nos ângulos de difração 2 θ : 20,0° ± 0,2°, 18,6° ± 0,2°, 26,4° ± 0,2°, 5,3° ± 0,2°, 24,9° ± 0,2°, 23,2° ± 0,2°, 17,2° ± 0,2°, 21,4° ± 0,2°, 13,0° ± 0,2°.

[0039] De forma não limitativa, em uma modalidade específica de acordo com a invenção, o padrão de difração de pó por raios X da forma cristalina IV é mostrado na Figura 10.

[0040] De acordo com o objetivo da invenção, a invenção é ainda caracterizada por um método de preparação da forma cristalina IV, o método compreendendo as seguintes etapas: sólidos de crisaborol na forma livre, a forma cristalina I, a forma cristalina II ou a forma cristalina III são aquecidos em uma temperatura de 120°C a 150°C para produzir os sólidos da forma cristalina IV. De preferência, a temperatura é a partir de 130°C a 145°C.

[0041] De acordo com o objetivo da invenção, a invenção é ainda caracterizada por uma composição farmacêutica que compreende uma dose terapeuticamente eficaz e/ou uma dose profilaticamente eficaz da forma cristalina I de crisaborol na forma livre ou a forma cristalina II de crisaborol na forma livre ou a forma cristalina III de crisaborol na forma livre ou a forma cristalina IV de crisaborol na forma livre conforme descrito acima ou uma combinação destas formas cristalinas e pelo menos um carreador ou veículo farmaceuticamente aceitável.

[0042] A invenção se refere ao uso da forma cristalina I de crisaborol na forma livre ou a forma cristalina II de crisaborol na forma livre ou a forma cristalina III de crisaborol na forma livre ou a forma cristalina IV de crisaborol na forma livre ou uma combinação destas formas cristalinas na produção de formulações de medicamentos para tratamento de psoríase e dermatite alérgica.

[0043] O termo "temperatura ambiente", na presente invenção, se refere à temperatura a partir de 15-25°C.

[0044] Na invenção, "2θ" expressa o mesmo significado conforme aquele de "2teta".

[0045] A "agitação" é realizada usando métodos convencionais na técnica, por exemplo, agitação magnética ou agitação mecânica, com a velocidade de agitação de 50 a 1800 r/m, de preferência a partir de 300 a 900 r/m e, mais preferivelmente, 500 r/m.

[0046] A "separação" é realizada usando métodos convencionais na técnica, por exemplo, centrifugação ou filtração. A "centrifugação" compreende as seguintes operações: uma amostra a ser separada é colocada em um tubo centrífugo e centrifugado em uma velocidade de 10000 r/m até todos os sólidos serem depositados no fundo do tubo centrífugo.

[0047] A menos que especificamente descrito, a "secagem" pode ser realizada em temperatura ambiente ou em uma temperatura mais

alta. A temperatura de secagem está entre a temperatura ambiente e 60°C ou entre a temperatura ambiente a 40°C ou a partir da temperatura ambiente a 50°C. O tempo de secagem está na faixa a partir de 2 a 48 horas ou a secagem continua de um dia para o outro. A secagem é realizada em um exaustor, um forno de ar forçado ou um forno a vácuo.

[0048] Na invenção, os "cristais" ou "formas cristalinas" se referem àquelas confirmadas pelo padrão de difração por raios X. Assim, aqueles versados na técnica podem entender que as propriedades físicas e químicas, conforme discutido aqui, podem ser caracterizadas, em que os erros experimentais dependem da condição do dispositivo, preparações de amostras e pureza da amostra. Em particular, aqueles versados na técnica poderão saber muito bem que o padrão de difração por raios X normalmente variará com variações nas condições do dispositivo associado. Deve ser particularmente salientado que a intensidade relativa do padrão de difração por raios X também variará com as variações nas condições experimentais. Assim, a ordem das intensidades de pico não pode ser usada como um fator único ou crucial. Além disso, o ângulo de difração 2θ geralmente permite um erro a $\pm 0,2^\circ$. Além disso, em virtude dos efeitos de fatores experimentais, tal como a altura da amostra, os ângulos de pico serão desviados em um todo e, usualmente, determinados desvios são admissíveis. Assim, aqueles versados na técnica podem compreender que o padrão de difração por raios X de uma forma cristalina na invenção não tem de estar em linha com o padrão de difração de raios X nos exemplos conforme indicado aqui. Quaisquer formas cristalinas que tenham picos iguais ou similares aos picos nestes padrões caem no âmbito da invenção. Aqueles versados na técnica podem comparar os padrões listados na invenção com um padrão de qualquer forma cristalina desconhecida para provar se os dois padrões revelam as mesmas ou diferentes formas cristalinas.

[0049] Os termos "formas cristalinas" e "formas policristalinas" e outros termos relacionados se referem à presença de compostos sólidos em uma estrutura cristalina com uma forma cristalina específica na invenção. Diferenças em propriedades físicas e químicas das formas policristalinas podem ser refletidas nos aspectos de estabilidade ao armazenamento, compressibilidade, densidade e taxa de dissolução. Em um caso extremo, diferenças na solubilidade e na taxa de dissolução resultarão em ineficiência do medicamento, até mesmo em toxicidade.

[0050] Deve ser ilustrado que os valores ou faixas numéricas, conforme mencionado na invenção, não devem ser entendidos estritamente como os valores ou faixas numéricas *per se*, e aqueles versados na técnica deve entendê-los de acordo com diferentes circunstâncias técnicas específicas. Com base em nenhum desvio do espírito e regras da invenção, os valores específicos podem variar. Na invenção, tais faixas de flutuação que são previsíveis para aqueles versados na técnica usualmente são expressas pela expressão "cerca de".

Breve Descrição dos Desenhos

[0051] A Figura 1 é o padrão de difração de pó por raios X da forma cristalina I, conforme preparado no Exemplo 1 da invenção.

[0052] A Figura 2 é o padrão de DSC da forma cristalina I, conforme preparado no Exemplo 1 da invenção.

[0053] A Figura 3 é o padrão de TGA da forma cristalina I, conforme preparado no Exemplo 1 da invenção.

[0054] A Figura 4 é o padrão de difração de pó por raios X da forma cristalina II, conforme preparado no Exemplo 4 da invenção.

[0055] A Figura 5 é o padrão de DSC da forma cristalina II, conforme preparado no Exemplo 4 da invenção.

[0056] A Figura 6 é o padrão de TGA da forma cristalina II, conforme preparado no Exemplo 4 da invenção.

[0057] A Figura 7 é o padrão de difração de pó por raios X da forma

cristalina III, conforme preparado no Exemplo 6 da invenção.

[0058] A Figura 8 é o padrão de DSC da forma cristalina III, conforme preparado no Exemplo 6 da invenção.

[0059] A Figura 9 é o padrão de TGA da forma cristalina III, conforme preparado no Exemplo 6 da invenção.

[0060] A Figura 10 é o padrão de difração de pó por raios X da forma cristalina IV, conforme preparado no Exemplo 8 da invenção.

[0061] A Figura 11 é o padrão de DSC da forma cristalina IV, conforme preparado no Exemplo 9 da invenção.

[0062] A Figura 12 é o padrão de TGA da forma cristalina IV, conforme preparado no Exemplo 9 da invenção.

[0063] A Figura 13 é o padrão de difração de pó por raios X da forma cristalina I, conforme preparado no Exemplo 2 da invenção.

[0064] A Figura 14 é o padrão de difração de pó por raios X da forma cristalina I, conforme preparado no Exemplo 3 da invenção.

[0065] A Figura 15 é o padrão de difração de pó por raios X da forma cristalina III, conforme preparado no Exemplo 7 da invenção.

[0066] A Figura 16 é o padrão de difração de pó por raios X da forma cristalina IV, conforme preparado no Exemplo 9 da invenção.

[0067] A Figura 17 é o padrão de DVS da forma cristalina I da invenção.

[0068] A Figura 18 é o padrão de DVS da forma cristalina II da invenção.

[0069] A Figura 19 é o padrão de DVS da forma cristalina III da invenção.

[0070] A Figura 20 é o padrão de DVS da forma cristalina IV da invenção.

[0071] A Figura 21 é um diagrama para mostrar a comparação nos padrões de XRPD da forma cristalina I de acordo com a invenção antes e após moagem.

[0072] A Figura 22 é um diagrama para mostrar a comparação nos padrões de XRPD da forma cristalina IV de acordo com a invenção antes e após moagem.

[0073] A Figura 23 é um diagrama para mostrar a comparação no padrão XPRD entre a estabilidade a longo prazo e estabilidade acelerada da forma cristalina I de acordo com a invenção.

[0074] A Figura 24 é um diagrama para que mostra a comparação do padrão de XPRD entre a estabilidade a longo prazo e estabilidade acelerada da forma cristalina II de acordo com a invenção.

[0075] A Figura 25 é o diagrama para mostrar a comparação no padrão XPRD entre a estabilidade a longo prazo e a estabilidade acelerada da forma cristalina III de acordo com a invenção.

[0076] A Figura 26 é o padrão de PSD da forma cristalina I da invenção.

[0077] A Figura 27 é o padrão de PSD da forma cristalina I da invenção.

[0078] A Figura 28 é o padrão de PSD da forma cristalina IV da invenção.

[0079] A Figura 29 é o padrão de PLM da forma cristalina I da invenção.

[0080] A Figura 30 é o padrão de PLM da forma cristalina II da invenção.

[0081] A Figura 31 é o padrão de PLM da forma cristalina IV da invenção.

Descrição de Modalidades da Invenção

[0082] A invenção é definida por meio de referência adicional aos exemplos a seguir. Os exemplos descrevem em detalhes um método de preparação das formas cristalinas de acordo com a invenção e um método de uso das mesmas. É óbvio para aqueles versados na técnica que variações no material e no método podem ser feitas no caso de nenhum desvio do âmbito

da invenção.

Dispositivo e Método Conforme Usado Para Coleta de Dados:

[0083] As abreviaturas usadas na invenção são explicadas da seguinte forma:

XRPD: difração de raios X,
DSC: análise calorimétrica de varredura diferencial,
TGA: análise termogravimétrica,
DVS: sorção dinâmica de vapor,
PSD: distribuição de tamanho de partícula,
PLM: microscópio de polarização,
HPLC: cromatografia de líquida de elevado desempenho

[0084] O padrão de difração de pó por raios X conforme descrito na invenção foi coletado em um medidor de difração de pó por raios X Panalytical Empyrean. O método de difração por raios X tem os seguintes parâmetros:

Parâmetros de reflexão de raios X: Cu, K α ,
K α 1(Å): 1,540598; K α 2(Å): 1,544426,
Proporção de intensidade K α 2/K α 1: 0,50,
Tensão: 45 quilovolts (kV),
Corrente: 40 miliampères (mA),
Amplitude de varredura: a partir de 3,0° a 40,0°.

[0085] O padrão de calorimétrico de varredura (DSC) conforme descrito na presente invenção foi coletado em um instrumento TA Q2000. O método de calorimetria de varredura diferencial (DSC) tem os seguintes parâmetros:

Velocidade de varredura: 10°C/min,
Gás de proteção: nitrogênio gasoso.

[0086] O padrão de análise termogravimétrica (TGA) conforme descrito na invenção foi coletado em um instrumento TA Q500. O método de análise termogravimétrica (TGA) tem os seguintes parâmetros:

Velocidade de varredura: 10°C/min,

Gás de proteção: nitrogênio gasoso.

[0087] O padrão de sorção dinâmica de vapor (DVS) conforme descrito na presente invenção foi coletado em um medidor de sorção dinâmica de vapor intrínseca conforme produzido pela Surface Measurement Systems Ltda. O método dinâmico de sorção de vapor tem os seguintes parâmetros:

Temperatura: 25°C,

Gás de carregamento, velocidade de fluxo: N₂, 200 ml/min,

Variação em massa por tempo: 0,002%/minuto,

Faixa de umidade relativa: 0% de RH - 95% de RH.

[0088] Os resultados de distribuição de tamanho de partícula (PSD), conforme descrito na invenção, foram coletados em um medidor analítico de tamanho de partícula a laser de tipo S3500, conforme produzido pela Microtrac Company. O Microtrac S3500 está equipado com um sistema de alimentação SDC (Controlador de Distribuição de Amostra). O teste foi conduzido por meio de um processo a úmido e o meio de dispersão usado no teste foi Isopar G. O medidor analítico de tamanho de partícula a laser tem os seguintes parâmetros:

Distribuição de tamanho de partícula: distribuição volumétrica	Tempo de coleta: 10 segundos
Meio de dispersão: Isopar G	Coordenação do tamanho de partícula: padrão
Frequência de coleta: 3 vezes	Índice de refração do meio de dispersão: 1,42
Transparência: transparente	Residual: ativado
Índice de refração de partículas: 1,5	Taxa de fluxo: 60*
Forma de partícula: irregular	Filtragem: ativado

*: a taxa de fluxo de 60% significa 60% da taxa de fluxo de 65 ml/segundo.

[0089] Os dados de cromatografia de líquido de elevado desempenho (HPLC) foram coletados em um instrumento Agilent 1260 e o detector usado foi um detector de arranjo de diodos (DAD). O método de HPLC conforme descrito na invenção tem os seguintes parâmetros:

1. Coluna cromatográfica: Waters Xbridge C18 150 × 4,6 mm, 5 µm

2. Fase fluente:

A: solução aquosa de ácido trifluoroacético a 0,1%

B: solução de ácido trifluoroacético a 0,1% em acetonitrila

[0090] O gradiente de eluição é mostrado na tabela a seguir:

Tempo (minuto)	% fase fluente B
0,0	10
3,0	10
20,0	90
25,0	90
25,1	10
30,0	10

3. Taxa de fluxo: 1,0 mL/min

4. Volume de injeção: 5 µL

5. Comprimento de onda de detecção: 254 nm

6. Temperatura da coluna: 40°C

7. Diluente: acetonitrila a 50%.

[0091] Nos exemplos a seguir, a menos que especificamente indicado, o termo "temperatura ambiente" se refere à faixa de temperatura a partir de 15 a 25°C.

[0092] Os sólidos de crisaborol na forma livre usados nos exemplos a seguir podem estar comercialmente disponíveis.

Exemplo 1

[0093] 202,5 mg de sólidos de crisaborol na forma livre foram adicionados a 6 mL de um sistema misto de solventes (metanol:água, com a proporção volumétrica de 1:5) e a mistura resultante foi agitada a 50°C durante 5 dias. A mistura de reação foi submetida à separação por meio de centrifugação e seca a vácuo em temperatura ambiente para produzir cristais sólidos brancos.

[0094] Descobriu-se que os cristais sólidos resultantes eram da forma cristalina I conforme descrito na invenção através de detecção. O padrão de difração por raios X da forma cristalina é mostrado na Figura 1 e os dados de difração por raios X correspondentes são apresentados na Tabela 1.

[0095] Ao conduzir a análise calorimétrica de varredura diferencial, a forma cristalina I, quando aquecida para uma temperatura próximo de 123 °C, envolveu picos de absorção de calor e seu DSC é mostrado na Figura 2. Ao conduzir a análise termogravimétrica, a forma cristalina I, quando foi aquecida para 120 °C, tinha um gradiente de perda de massa de cerca de 4,2 % e a sua TGA é mostrada na Figura 3. A forma cristalina I de acordo com a invenção é um hidrato.

Tabela 1

2theta	espaçamento d	% de intensidade
5,98	14,79	21,09
11,98	7,39	2,61
14,07	6,29	53,95
15,31	5,79	100,00
15,96	5,55	33,66
17,56	5,05	6,53
18,14	4,89	42,95
21,34	4,16	26,11
24,86	3,58	39,83

26,09	3,42	65,72
28,40	3,14	31,42
31,33	2,85	7,91
31,68	2,82	5,53
39,24	2,30	2,84

Exemplo 2

[0096] 51,4 mg de sólidos de crisaborol na forma livre foram adicionados a 1 mL de solvente acetonitrila. Após os sólidos terem sido dissolvidos no solvente, o solvente volatilizou em temperatura ambiente quando exposto ao ar, até se volatilizar completamente, para produzir cristais sólidos brancos.

[0097] Descobriu-se que os cristais sólidos resultantes eram da forma cristalina I, conforme descrito na invenção através de detecção, e os dados de difração por raios X são apresentados na Figura 13 e na Tabela 2.

Tabela 2

2theta	espaçamento d	% de intensidade
5,99	14,76	5,42
12,02	7,36	1,01
14,06	6,30	14,60
15,33	5,78	100,00
15,99	5,54	4,06
17,56	5,05	3,30
18,12	4,90	6,76
20,73	4,28	2,27
21,40	4,15	38,10
21,85	4,07	1,80
23,00	3,87	1,32
24,85	3,58	24,19

26,09	3,41	33,54
26,35	3,38	7,30
28,39	3,14	9,99
29,05	3,07	3,25
30,94	2,89	6,24
31,35	2,85	3,33
31,68	2,82	2,59
32,66	2,74	4,91
33,69	2,66	2,40

[0098] Os dados na Tabela 3 foram obtidos usando o mesmo método conforme descrito no Exemplo 2. Uma determinada quantidade em massa de sólidos de crisaborol na forma livre foi adicionada a um determinado volume de solvente. Após os sólidos serem dissolvidos no solvente, o solvente volatilizou em temperatura ambiente quando exposto ao ar, até o solvente volatilizar completamente, para produzir cristais sólidos brancos. Os sólidos foram verificados por XRPD como sendo a forma cristalina I.

Tabela 3

Nº	Massa de matéria-prima (mg)	Solvente	Volume de solvente (mL)	Forma cristalina resultante
1	13,1	Acetato de etila	1,0	Forma cristalina I
2	13,0	Éter metil (t-butílico)	1,0	Forma cristalina I
3	13,5	Clorofórmio	1,0	Forma cristalina I
4	13,4	Diclorometano	1,0	Forma cristalina I

Exemplo 3

[0099] 30,7 mg de sólidos de crisaborol na forma livre foram adicionados a 1,5 mL de solvente de água e a mistura resultante magneticamente agitada em temperatura ambiente durante dois dias. A mistura de reação foi submetida à separação por meio de centrifugação e seca

a vácuo em temperatura ambiente para produzir cristais sólidos brancos.

[0100] Descobriu-se que os cristais sólidos resultantes eram da forma cristalina I, conforme descrito na invenção através de detecção, e os dados de difração de pó por raios X da forma cristalina são mostrados na Figura 14 e Tabela 4.

Tabela 4

2theta	espaçamento d	% de intensidade
5,95	14,86	27,13
14,03	6,31	48,74
15,28	5,80	100,00
15,93	5,56	34,94
18,12	4,90	41,14
21,33	4,16	24,57
24,83	3,59	34,19
26,06	3,42	62,24
28,34	3,15	27,26
31,32	2,86	5,69
33,63	2,67	4,16

[0101] Os dados na Tabela 5 foram obtidos usando o mesmo método conforme descrito no Exemplo 3. Uma determinada quantidade em massa de sólidos de crisaborol na forma livre foi adicionada a um determinado volume de solvente, e a mistura resultante foi agitada magneticamente em temperatura ambiente. A mistura de reação foi submetida à separação por meio de centrifugação e seca a vácuo em temperatura ambiente para produzir cristais sólidos brancos. Os sólidos resultantes foram determinados por XRPD como sendo a forma cristalina I.

Tabela 5

Nº	Massa de matéria-prima (mg)	Solvente	Volume de solvente (mL)	Forma cristalina resultante
1	30,2	Tolueno	1,0	Forma cristalina I
2	31,6	Acetonitrila/água	0,6/0,8	Forma cristalina I
3	30,8	Acetato de isopropila/água	0,2/0,8	Forma cristalina I
4	29,6	1,4-dioxano/água	0,4/0,8	Forma cristalina I
5	30,5	Acetona/água	0,4/0,8	Forma cristalina I
6	29,9	Dimetilformamida/água	0,6/0,8	Forma cristalina I
7	29,8	Sulfóxido de dimetila/água	0,6/0,8	Forma cristalina I
8	29,1	Metil isobutil cetona/n-heptano	0,6/0,5	Forma cristalina I
9	30,3	Acetato de etila/n-heptano	0,6/0,5	Forma cristalina I
10	29,0	2-metiltetra-hidrofurano/n-heptano	0,4/0,5	Forma cristalina I
11	30,3	Clorofórmio/n-heptano	0,4/0,5	Forma cristalina I
12	31,4	Etanol/n-heptano	0,2/1,3	Forma cristalina I
13	30,2	Diclorometano/tolueno	0,4/0,5	Forma cristalina I
14	29,7	Isopropanol/água	0,6/0,8	Forma cristalina I

Exemplo 4

[0102] 34,5 mg de sólidos de crisaborol na forma livre foram adicionados a 1,6 mL de um sistema misto de solventes (metanol:água, com uma proporção volumétrica de 1:1). A mistura resultante foi magneticamente agitada em temperatura ambiente e depois foi submetida à separação por meio de centrifugação e seca a vácuo em temperatura ambiente para produzir cristais sólidos brancos.

[0103] Descobriu-se que os cristais sólidos resultantes eram da forma cristalina II, conforme descrito na invenção através de detecção. O padrão de difração de pó por raios X da forma cristalina é mostrado na Figura 4 e os dados de difração de pó por raios X correspondentes são mostrados na Tabela 6.

[0104] Ao conduzir a análise calorimétrica de varredura diferencial, a forma cristalina II, quando aquecida para uma temperatura próximo de 134°C, envolveu picos de absorção de calor e seu DSC é mostrado na

Figura 5. Ao conduzir a análise termogravimétrica, a forma cristalina II, quando foi aquecida para 115°C, tinha um gradiente de perda de massa de cerca de 4,2% e sua TGA é mostrada na Figura 6. A forma cristalina II de acordo com a invenção é um hidrato.

Tabela 6

2theta	espaçamento d	% de intensidade
7,01	12,61	2,38
12,17	7,27	3,50
14,21	6,23	4,68
14,77	6,00	1,50
16,55	5,36	37,69
17,60	5,04	9,92
18,32	4,84	8,97
20,76	4,28	100,00
21,35	4,16	11,45
21,75	4,09	11,77
22,55	3,94	19,21
23,08	3,85	6,09
23,43	3,80	4,61
25,97	3,43	4,66
27,00	3,30	2,75
27,89	3,20	24,06
28,65	3,12	3,74
30,03	2,98	3,15
31,44	2,85	4,29
37,29	2,41	2,50

Exemplo 5

[0105] 30,3 mg de sólidos de crisaborol na forma livre foram adicionados a 0,4 mL de solvente isopropanol e adicionados, gota a gota, 0,6

mL do solvente reverso água enquanto se agitava magneticamente em temperatura ambiente. A mistura resultante cristalizou enquanto era agitada durante 5 dias e depois foi submetida à separação por meio de centrifugação e seca a vácuo em temperatura ambiente para produzir cristais sólidos brancos.

[0106] Descobriu-se que os cristais sólidos resultantes eram a forma cristalina II, conforme descrito na invenção através da detecção, e os dados de difração de pó por raios X da forma cristalina são apresentadas na Tabela 7.

Tabela 7

2teta	espaçamento d	% de intensidade
12,24	7,23	7,02
14,30	6,19	7,68
15,55	5,70	4,38
16,62	5,33	65,89
17,64	5,03	11,91
18,39	4,82	12,60
19,96	4,45	2,68
20,80	4,27	100,00
21,42	4,15	11,19
21,76	4,08	12,83
22,58	3,94	39,24
23,08	3,85	10,59
23,51	3,78	7,85
24,13	3,69	3,90
24,86	3,58	9,95
26,03	3,42	6,30
27,03	3,30	4,79
27,90	3,20	26,46

28,69	3,11	4,04
31,46	2,84	6,90

[0107] Os dados da Tabela 8 foram obtidos usando o mesmo método descrito no exemplo. Uma determinada quantidade de massa de sólidos de crisaborol na forma livre foram adicionados a um determinado volume de um solvente positivo e um determinado volume de um solvente reverso foi adicionado gota a gota em temperatura ambiente, ao mesmo tempo em que era magneticamente agitada. A mistura resultante cristalizou enquanto era agitada e depois foi submetida à separação por meio de centrifugação e seca a vácuo para produzir cristais sólidos brancos. Os sólidos foram determinados por XRPD como sendo a forma cristalina II.

Tabela 8

Nº	Massa de matéria-prima (mg)	Solvente positivo	Volume de solvente positivo (mL)	Solvente reverso	Volume de solvente reverso (mL)	Se os sólidos são precipitados ou não	Forma cristalina resultante
1	32,4	acetona	0,2	Água	0,2	sim	Forma cristalina II
2	29,6	1,4-dioxano	0,2	Água	0,2	sim	Forma cristalina II
3	29,5	Tetra-hidrofurano	0,2	Água	0,4	sim	Forma cristalina II
4	28,8	dimetilformamida	0,2	Água	0,4	sim	Forma cristalina II
5	28,5	Sulfóxido de dimetila	0,2	Água	0,4	sim	Forma cristalina II

Exemplo 6

[0108] 200,5 mg de sólidos de crisaborol na forma livre foram carregados em uma garrafa de vidro de 20 ml carregada com 5 mL de solvente de acetona e dissolvidos até que a resultante mistura estivesse límpida. A abertura da garrafa foi selada com uma membrana de vedação e a membrana foi perfurada com uma agulha para formar vários pequenos orifícios. A garrafa foi colocada em temperatura ambiente para permitir que o solvente volatilizasse lentamente, deste modo, produzindo cristais sólidos brancos.

[0109] Descobriu-se que os cristais sólidos resultantes eram da forma cristalina III, conforme descrito na invenção através de detecção. O padrão de difração de pó por raios X da forma cristalina é mostrado na Figura 7 e os dados de difração de pó por raios X correspondentes são mostrados na Tabela 9.

[0110] Ao conduzir a análise calorimétrica de varredura diferencial, a forma cristalina I II, ao ser aquecida para uma temperatura próximo de 136°C, envolveu picos de absorção de calor e seu DSC é mostrado na Figura 8. Ao conduzir a análise termogravimétrica, a forma cristalina I II, quando foi aquecida para 145°C, tinha um gradiente de perda de massa de cerca de 2,5% e sua TGA é mostrada na Figura 9. A forma cristalina III de acordo com a invenção é um hidrato.

Tabela 9

2theta	espaçamento d	% de intensidade
10,20	8,67	1,03
13,63	6,49	1,19
16,21	5,47	7,54
17,55	5,05	3,06
18,24	4,86	2,64
18,62	4,77	8,91
19,58	4,53	3,64
20,59	4,31	100,00
20,72	4,29	91,97
21,30	4,17	12,98
21,69	4,10	7,34
22,49	3,95	2,14
23,70	3,75	2,18
23,95	3,72	1,80
26,29	3,39	2,04

26,50	3,36	2,82
26,93	3,31	2,79
27,41	3,25	2,88
27,86	3,20	22,34
31,38	2,85	5,26
37,17	2,42	1,12

Exemplo 7

[0111] 11,5 mg de sólidos de crisaborol na forma livre foram adicionados a 0,2 mL de solvente de acetona e o solvente volatilizou em temperatura ambiente, até volatilizar completamente, para produzir cristais sólidos brancos.

[0112] Descobriu-se que os cristais sólidos resultantes foram da forma cristalina III, conforme descrito na invenção através de detecção. Os dados de difração de pó por raios X da forma cristalina estão ilustrados na Figura 15 e Tabela 10.

Tabela 10

2theta	espaçamento d	% de intensidade
13,66	6,48	16,96
15,63	5,67	3,67
16,43	5,40	13,85
18,22	4,87	8,94
18,62	4,76	27,66
19,54	4,54	14,45
20,58	4,32	100,00
21,26	4,18	5,22
21,70	4,10	10,34
22,54	3,94	6,87
23,74	3,75	19,42

26,01	3,43	2,08
27,67	3,22	67,83
28,51	3,13	3,66
31,19	2,87	3,78
37,12	2,42	3,30

Exemplo 8

[0113] Cerca de 5 mg de crisaborol na forma livre foram colocados em uma placa de DSC (Q2000) e o programa de aquecimento foi definido como segue: os sólidos foram consumidos em uma temperatura de 90°C em uma taxa de 10°C/min; os sólidos foram aquecidos até a temperatura de 130°C em uma taxa de 5°C/min. Os sólidos foram equilibrados durante 5 minutos para produzir cristais sólidos brancos.

[0114] Descobriu-se que os cristais sólidos resultantes eram da forma cristalina I, conforme descrito na invenção através de detecção. Os dados de difração de pó por raios X da forma cristalina são mostrados na Figura 10 e na Tabela 11.

Tabela 11

2theta	espaçamento d	% de intensidade
5,34	16,54	44,99
12,42	7,13	16,46
13,01	6,80	34,31
15,12	5,86	9,66
15,72	5,64	9,34
16,20	5,47	16,87
17,19	5,16	52,62
17,47	5,08	44,48
18,56	4,78	92,02
19,29	4,60	6,44

19,98	4,44	100,00
20,50	4,33	6,81
20,90	4,25	2,46
21,36	4,16	33,74
21,67	4,10	12,74
22,39	3,97	5,76
23,14	3,84	41,01
23,73	3,75	16,09
24,88	3,58	70,56
25,62	3,48	6,62
26,33	3,39	90,16
27,56	3,24	7,25
29,11	3,07	2,09
30,24	2,96	10,28
31,03	2,88	6,06
33,02	2,71	1,14
36,13	2,49	1,37

Exemplo 9

[0115] Cerca de 11,5 mg de crisaborol na forma livre foram pesados e carregados em uma garrafa de vidro carregada com 0,2 mL de solvente de acetona e a mistura resultante volatilizou em temperatura ambiente quando exposta ao ar até o solvente volatilizar completamente. Os sólidos precipitados foram colocados em uma placa de DSC (Q2000) e o programa de aquecimento foi definido do seguinte modo: os sólidos foram aquecidos até a temperatura de 90°C, em uma taxa de 10°C/min; os sólidos foram aquecidos para uma temperatura de 145°C em uma taxa de 5°C/min. Os sólidos foram equilibrados por 5 minutos para produzir cristais sólidos brancos.

[0116] Descobriu-se que os cristais sólidos resultantes eram da

forma cristalina IV, conforme descrito na invenção. O padrão de difração por raios X da forma cristalina é mostrado na Figura 16 e os dados de difração de pó por raios X da forma cristalina são mostrados Tabela 1 2.

[0117] Ao conduzir a análise calorimétrica de varredura diferencial, a forma cristalina IV, quando aquecida para uma temperatura próximo de 172°C, envolveu picos de absorção de calor e seu DSC é mostrado na Figura 11. Ao conduzir a análise termogravimétrica, a forma cristalina I V, quando foi aquecida para 150°C, tinha um gradiente de perda de massa de cerca de 1,4 % e sua TGA é mostrada na Figura 12. A forma cristalina IV de acordo com a invenção é um hidrato.

Tabela 12

2theta	espaçamento d	% de intensidade
5,35	16,53	59,32
11,50	7,69	8,63
12,47	7,10	13,07
13,01	6,80	25,27
15,75	5,63	12,05
17,22	5,15	33,73
18,58	4,78	80,18
20,03	4,43	100,00
21,39	4,15	28,17
23,21	3,83	34,72
23,74	3,75	17,17
24,91	3,57	53,77
26,39	3,38	86,10
27,62	3,23	9,18

Parte de Teste

Exemplo Experimental 1

Estudo de Absorção de Umidade

[0118] Cerca de 10 mg da forma cristalina I, forma cristalina II, forma cristalina III e forma cristalina IV de acordo com a invenção foram levados, respectivamente, para realizar o teste de sorção dinâmica de vapor (DVS). Os resultados obtidos são mostrados na Tabela 13:

Tabela 13

Umidade relativa Aumento de peso (%)	Aumento de peso de 80 % de umidade relativa	Aumento de peso de 95 % de umidade relativa
Forma cristalina I	0,14%	0,32%
Forma cristalina II	0,13%	0,32%
Forma cristalina III	0,09%	0,15%
Forma cristalina IV	1,53%	4,90%

[0119] Os padrões de DVS da forma cristalina I, forma II cristalina, forma cristalina III e forma cristalina IV são, respectivamente, mostrados nas Figura 17, Figura 18, Figura 19 e Figura 20.

[0120] Em relação às descrições para características de absorção de umidade e à definição para o aumento do peso por absorção de umidade (Guidelines for the Moisture Absorption Tests of Drugs in the Appendix of Chinese Pharmacopoeia (2015), condições experimentais: $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$, 80% de umidade relativa):

Deliquescência: umidade suficiente é absorvida para formar um líquido

Alta absorção de umidade: o aumento de peso causado pela absorção de umidade não é menos de 15,0%

Absorção de umidade: o aumento de peso causado pela absorção de umidade é menos de 15,0%, mas não menos de 2,0%

Leve absorção de umidade: o aumento do peso causado pela absorção de umidade é menos de 2,0 %, mas não menos de 0,2%

Ausência ou quase nenhuma absorção de umidade: o aumento de peso causado pela absorção de umidade é menos de 0,2%.

[0121] Os resultados mostram que, de acordo com os padrões da

Farmacopeia Chinesa (2015), a forma cristalina I, a forma cristalina II e a forma cristalina III da invenção quase não têm absorção de umidade e a forma cristalina IV tem uma leve absorção de umidade. Assim, cada uma das formas cristalinas acima não estará pronta para ser influenciada pela alta umidade a ponto de levar à deliquescência. Particularmente, mesmo sob a condição de que a umidade relativa era de até 95%, a forma cristalina I, a forma cristalina II e a forma cristalina III da invenção ainda têm, cada uma, um baixo aumento de peso causado pela absorção de umidade, e, assim, têm resistência à deliquescência mais excelente.

Exemplo Experimental 2

Estudo de Estabilidade Mecânica

[0122] A forma cristalina I e a forma cristalina IV da invenção foram, respectivamente, colocadas em um pilão e foram moídas durante 5 minutos manualmente. O XRPD dos sólidos moídos foi testado e os resultados são mostrados na Tabela 14:

Tabela 14

Forma cristalina inicial	Forma cristalina final
Forma cristalina I	Forma cristalina I
Forma cristalina IV	Forma cristalina IV

[0123] Os resultados mostram que, sob a ação de determinadas tensões mecânicas, a forma cristalina I e a forma cristalina IV da invenção não são alteradas, e elas ainda podem manter propriedades físicas e químicas estáveis. Os diagramas para mostrar a comparação dos padrões XRPD antes e após moagem da forma cristalina I e da forma cristalina IV são mostrados, respectivamente, na Figura 21 e Figura 22 (a figura superior é o padrão de XRPD antes da moagem e a figura inferior é o padrão de XRPD após moagem por 5 minutos).

Exemplo Experimental 3

Estudo de Solubilidade Dinâmica

[0124] Amostras da forma cristalina I, forma cristalina II, forma cristalina III e forma cristalina IV da invenção foram, respectivamente, formuladas em uma solução saturada com um fluido intestinal estimulado em jejum (FaSSIF) com um pH de 6,5, um fluido intestinal estimulado por alimentação (FeSSIF) com um pH de 50,0, um fluido gástrico estimulado (FGS) com um pH de 1,8 e água e cromatografia de líquido de elevado desempenho (HPLC) foi usada para medir, respectivamente, a quantidade de compostos nas soluções em 1 h, 4 h e 24 h. Os resultados são mostrados na Tabela 15.

Tabela 15

Solubilidade (mg/ml)	Tempo (h)	FaSSIF (pH = 6,5)				FeSSIF (pH = 5,0)			
		Forma cristalina I	Forma cristalina II	Forma cristalina III	Forma Cristalina IV	Forma cristalina I	Forma cristalina II	Forma cristalina III	Forma cristalina IV
		1	0,006	0,011	0,008	0,009	0,044	0,018	0,025
	4	0,007	0,005	0,010	0,017	0,059	0,049	0,067	0,061
	24	0,012	0,008	0,012	0,013	0,059	0,055	0,074	0,056

Solubilidade (mg/ml)	Tempo (h)	SGF (pH = 1,8)				H ₂ O			
		Forma cristalina I	Forma cristalina II	Forma cristalina III	Forma cristalina IV	Forma cristalina I	Forma cristalina II	Forma cristalina III	Forma cristalina IV
		1	0,011	0,010	0,033	0,031	0,004	0,003	0,005
	4	0,037	0,026	0,034	0,027	0,005	0,001	0,004	0,006
	24	0,038	0,015	0,040	0,026	0,006	0,006	0,006	0,004

ND: não detectado.

[0125] A forma cristalina I, a forma cristalina II, a forma cristalina III e a forma cristalina IV da invenção têm, cada uma, uma solubilidade que está de acordo com os requisitos medicinais.

Exemplo Experimental 4

Estudo de Estabilidade de Íons Acelerada e a Longo Prazo

[0126] Amostras da forma cristalina I, da forma cristalina II e da forma cristalina III da invenção foram, respectivamente, colocadas sob as condições de 25°C e 60% de umidade relativa e sob as condições de

40°C e 75% de umidade relativa e os resultados das variações na forma cristalina são mostrados na Tabela 16:

Tabela 16

Forma cristalina inicial	condição de armazenamento	Tempo de armazenamento	Variações na forma cristalina
Forma cristalina I	25°C, 60% de umidade relativa	3 meses	Forma cristalina I permaneceu inalterada
Forma cristalina I	40°C, 75% de umidade relativa	3 meses	Forma cristalina I permaneceu inalterada
Forma cristalina II	25°C, 60% de umidade relativa	3 meses	A forma cristalina II permaneceu inalterada
Forma cristalina II	40°C, 75% de umidade relativa	3 meses	A forma cristalina II permaneceu inalterada
Forma cristalina III	25°C, 60% de umidade relativa	3 meses	Forma cristalina III permaneceu inalterada
Forma cristalina III	40°C, 75% de umidade relativa	3 meses	Forma cristalina III permaneceu inalterada

[0127] Os resultados mostram que a forma cristalina I, a Forma cristalina II e a forma cristalina III da invenção ainda podem manter sua estabilidade quando colocadas sob os dois tipos de umidade durante 3 meses. Os diagramas de XRPD para mostrar as comparações de estabilidades a longo prazo e acelerada da forma cristalina I, da forma cristalina II e da forma cristalina III da invenção são, respectivamente, mostrados na Figura 23, Figura 24 e Figura 25 (em cada figura, o padrão superior mostra o padrão de XRPD das formas cristalinas antes de armazenamento, o padrão do meio mostra o padrão de XRPD das formas cristalinas após 3 meses colocadas sob condições de armazenamento de 25°C e 60% de umidade relativa e o padrão inferior mostra o padrão

de XRPD das formas cristalinas após 3 meses colocadas sob as condições de 40°C e 75% de umidade relativa).

Exemplo Experimental 5

Estudo de Distribuição de Tamanho de Partícula

Ensaio Comparativo de Tamanho de Partícula:

[0128] Amostras da forma cristalina I, da Forma II cristalina, da forma cristalina III e da forma cristalina IV da invenção foram tomadas para realizar o ensaio de distribuição de tamanho de partícula.

[0129] Os resultados da distribuição de tamanho de partícula são mostrados na Tabela 17:

Tabela 17

Forma cristalina	MV (μm)	D 10 (μm)	D50 (μm)	D90 (μm)
Forma cristalina I	9,62	1,69	5,52	20,35
Forma cristalina II	23,13	8,24	20,46	40,42
Forma cristalina III	289,0	21,68	163,0	903,1
Forma cristalina IV	52,95	13,43	33,68	99,36

Nota:

MV representa o tamanho médio de partícula, conforme calculado em termos do volume

D10 representa o tamanho de partícula que corresponde a 10% da distribuição de tamanho de partícula (distribuição volumétrica)

D50 representa o tamanho de partícula que corresponde a 50% da distribuição de tamanho de partícula (distribuição volumétrica), também denominado tamanho mediano

D90 representa o tamanho de partícula que corresponde a 90% da distribuição de tamanho de partícula (distribuição volumétrica).

[0130] Os padrões de PSD da forma cristalina I, da forma cristalina II e da forma cristalina IV são, respectivamente, mostrados na Figura 26, Figura 27 e Figura 28 e, a partir destas figuras, pode-se observar

que as distribuições de tamanho de partícula da forma cristalina I, da forma cristalina II e da forma cristalina IV são homogêneas.

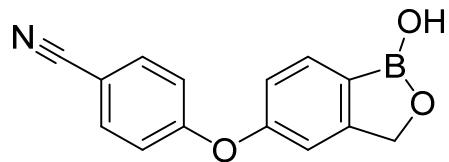
[0131] Além disso, os padrões de PLM da forma cristalina I, da forma cristalina II e da forma cristalina IV são, respectivamente, mostrados na Figura 29, Figura 30 e Figura 31 e, a partir destas figuras, pode-se observar que os tamanhos de partícula das partículas da forma cristalina I, da forma cristalina II e da forma cristalina IV são homogêneos.

[0132] O tamanho de partícula homogêneo pode ajudar a simplificar os processos de pós-tratamento da formulação e aumentar os controles de quantidade.

[0133] Aqueles versados na técnica entenderão que, sob os ensinamentos da descrição, algumas variações ou alterações na invenção são permitidas. Estas variações e alterações também devem estar no escopo definido pelas reivindicações da invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Forma cristalina I de crisaborol na forma livre, com a seguinte fórmula geral:



caracterizada pelo fato de que, com irradiações de Cu-K α , o padrão de difração de pó por raios X da forma cristalina I tem os picos característicos nos ângulos de difração 2 θ : 15,3° ± 0,2°, 26,1° ± 0,2°, 14,1° ± 0,2°.

2. Forma cristalina I de crisaborol na forma livre, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o padrão de difração de pó por raios X da forma cristalina I ainda tem os picos característicos nos ângulos de difração 2 θ : 18,1° ± 0,2°, 24,8° ± 0,2°, 16,0° ± 0,2°.

3. Forma cristalina I de crisaborol na forma livre, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o padrão de difração de pó por raios X da forma cristalina I ainda tem os picos característicos nos ângulos de difração 2 θ : 28,4° ± 0,2°, 21,4° ± 0,2°, 6,0° ± 0,2°.

4. Forma cristalina I de crisaborol na forma livre, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o padrão de difração de pó por raios X da forma cristalina I tem os picos característicos nos ângulos de difração 2 θ : 15.3°±0.2°, 26.1°±0.2°, 14.1°±0.2°, 18.1°±0.2°, 24.8°±0.2°, 16.0°±0.2, 28.4°±0.2°, 21.4°±0.2° e 6.0°±0.2°.

5. Método para preparar a forma cristalina I de crisaborol na forma livre, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que o método é conduzido da seguinte maneira:

1) sólidos de crisaborol na forma livre são dissolvidos em um único solvente volátil até que a mistura resultante esteja límpida e a mistura resultante sofra cristalização volátil para produzir sólidos da forma cristalina I, em que o único solvente volátil é selecionado a partir de nitrilas de alquila, éteres alquílicos, hidrocarbonetos halogenados e ésteres, ou

2) sólidos de crisaborol na forma livre são suspensos em um único solvente ou um solvente misturado para produzir uma suspensão e a suspensão é agitada, submetida à separação e seca para produzir os sólidos da forma cristalina I, em que o solvente único é selecionado a partir de água e hidrocarbonetos aromáticos; o solvente misto é um solvente misto de água com um solvente adicional selecionado a partir do grupo de álcoois, nitrilas de alquila, ésteres, cetonas, amidas, éteres cíclicos ou sulfóxido de dimetila, em que a proporção volumétrica de água para o solvente adicional está na faixa a partir de 4:3 e 5:1 ou o solvente misto é um solvente misto de hidrocarbonetos graxos saturados com cetonas, ésteres, éteres cíclicos, hidrocarbonetos halogenados ou álcoois ou o solvente misto é um solvente misto de hidrocarbonetos aromáticos com hidrocarbonetos halogenados.

6. Método de preparação da forma cristalina I de crisaborol na forma livre, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o único solvente volátil é selecionado a partir do grupo de acetona, éter metil terc-butílico, clorofórmio, diclorometano, acetato de etila; o solvente misto é um solvente misto de água com metanol, acetona, acetato de isopropila, 1,4-dioxano, acetona, dimetilformamida ou sulfóxido de dimetila ou o solvente misto é um solvente misto de n-heptano com metil isobutil cetona, acetato de etila, 2-metiltetra-hidrofuran, clorofórmio ou etanol ou o solvente misto é um solvente misto de tolueno com diclorometano.

7. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende uma dose terapeuticamente efetiva e/ou uma dose profilaticamente efetiva de um ou mais da forma cristalina I de crisaborol na forma livre como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, e pelo menos um carregador ou veículo farmaceuticamente ativo.

8. Uso de forma cristalina I de crisaborol na forma livre, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, ou de uma composição como definida na reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que é para uso na fabricação de uma composição ou medicamento para tratamento de píoriase e/ou dermatite alérgica.

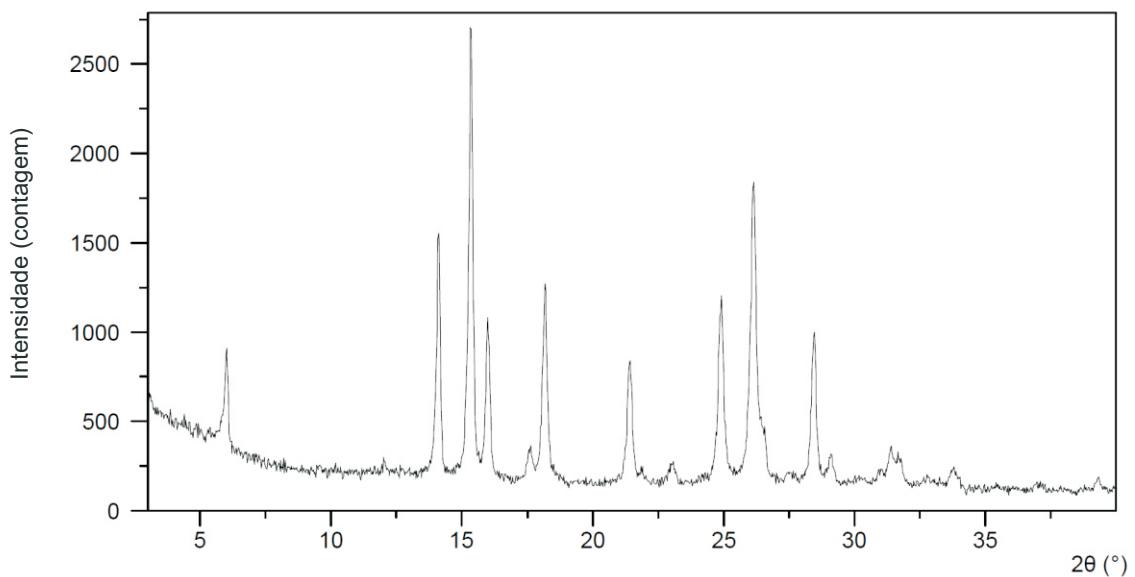


Fig 1

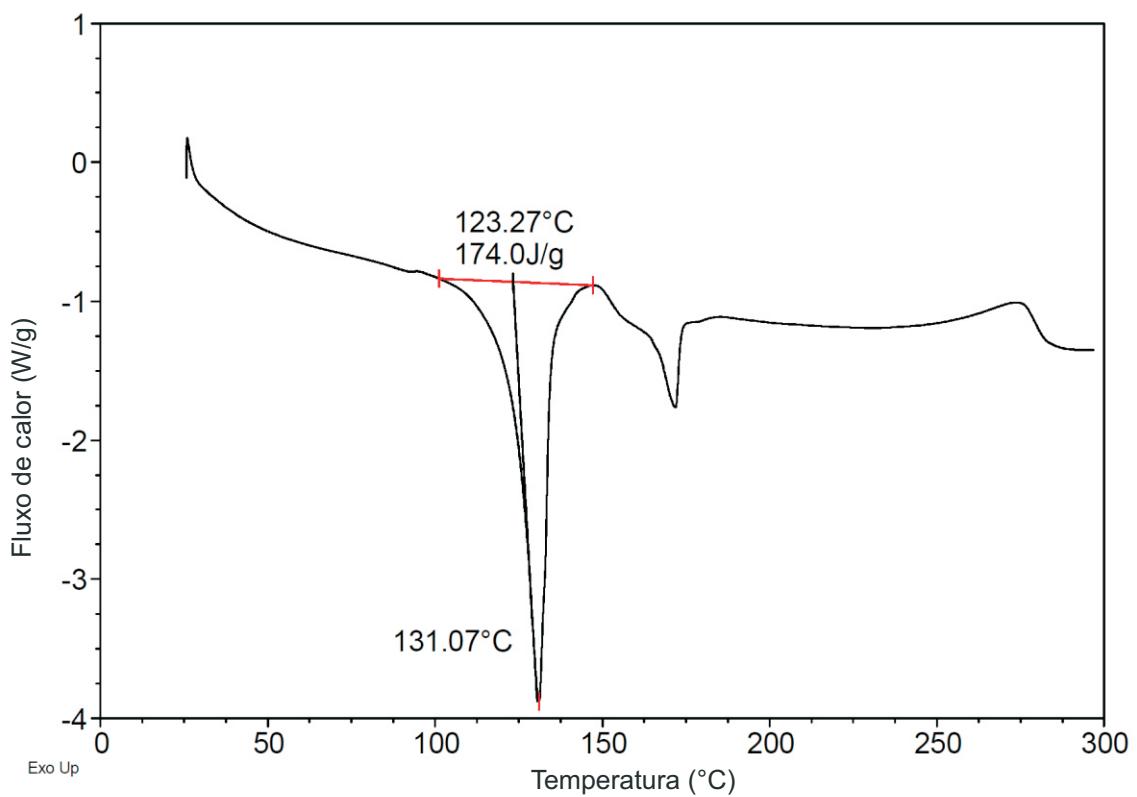


Fig 2

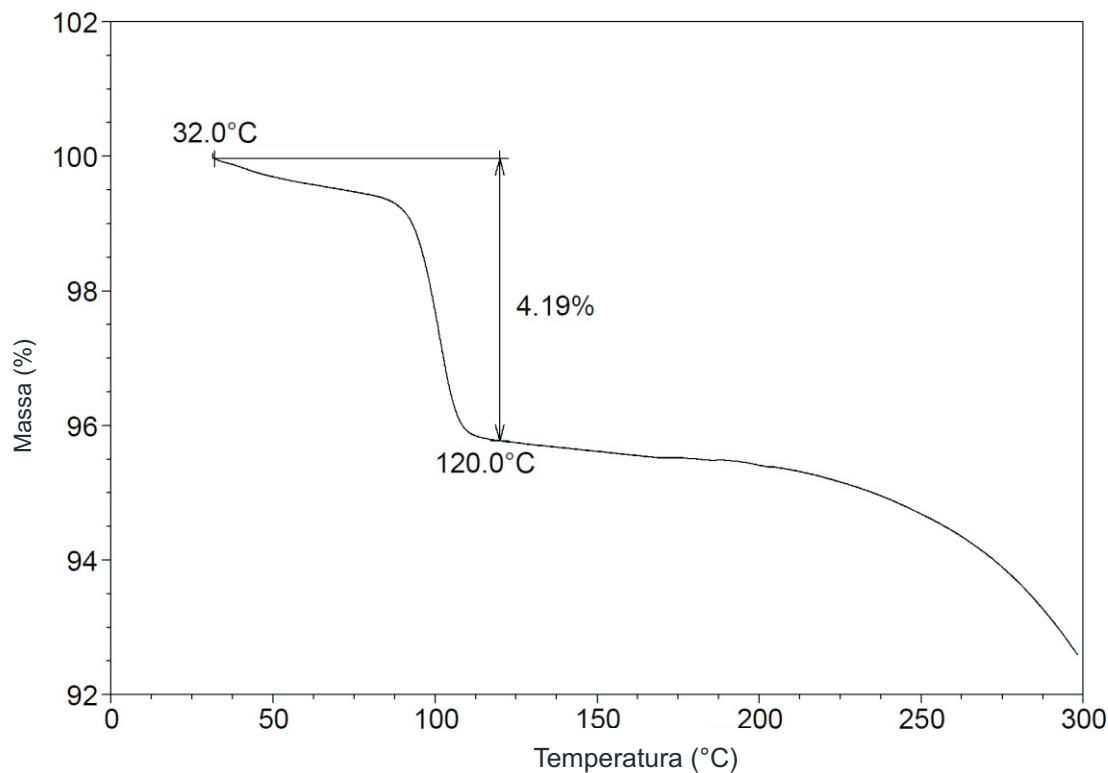


Fig 3

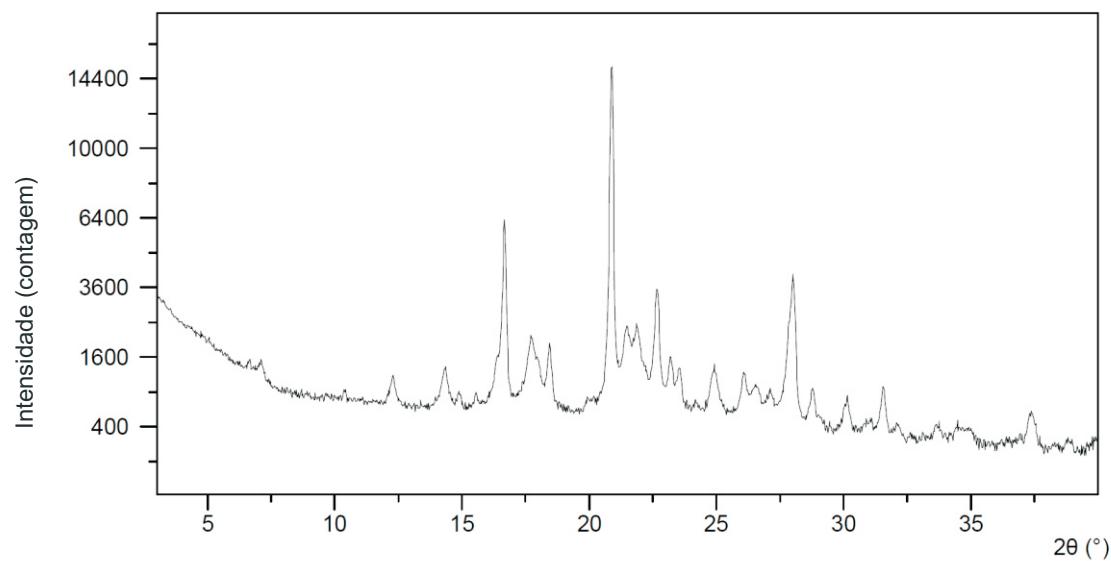


Fig 4

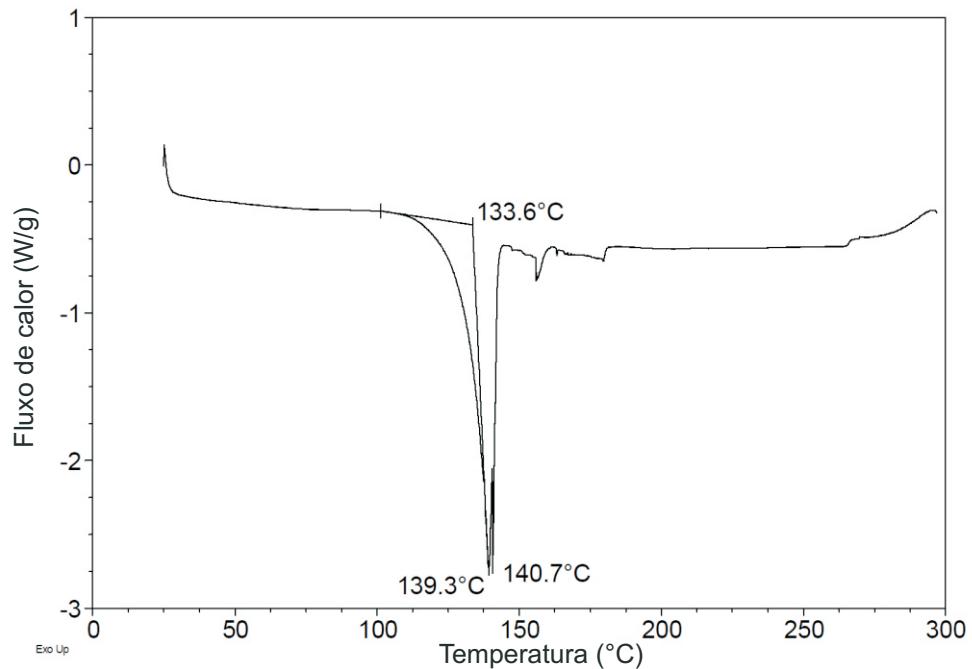


Fig 5

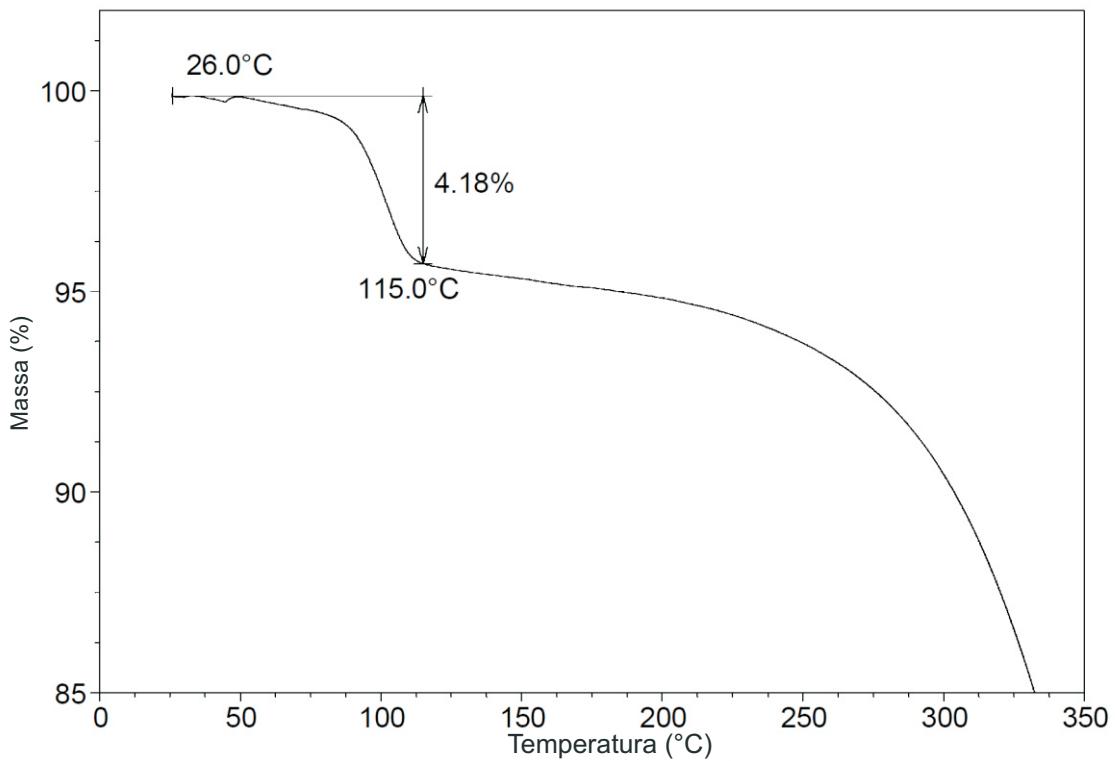


Fig 6

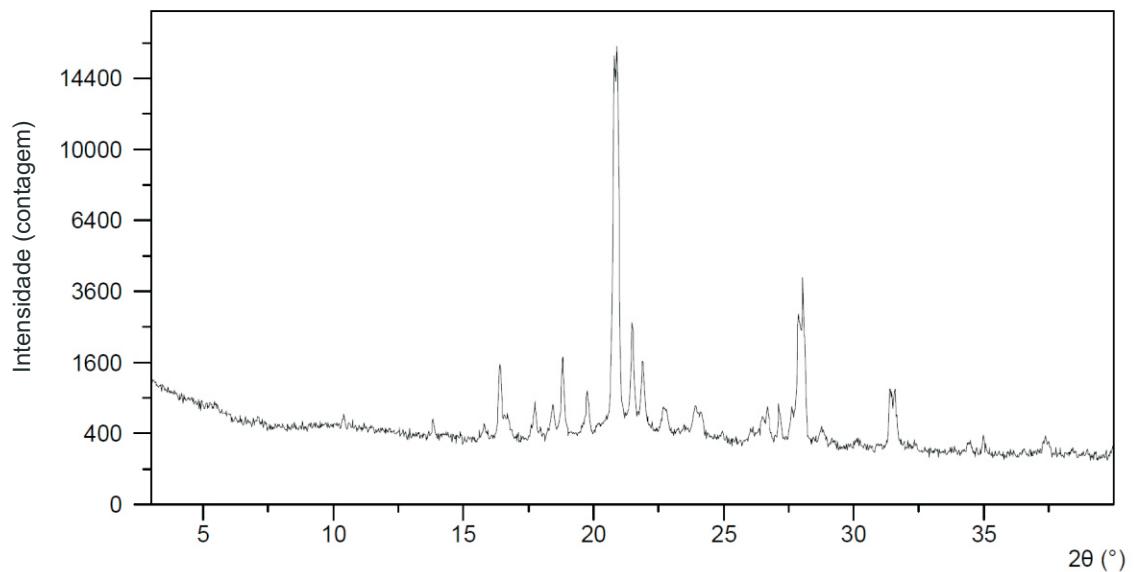


Fig 7

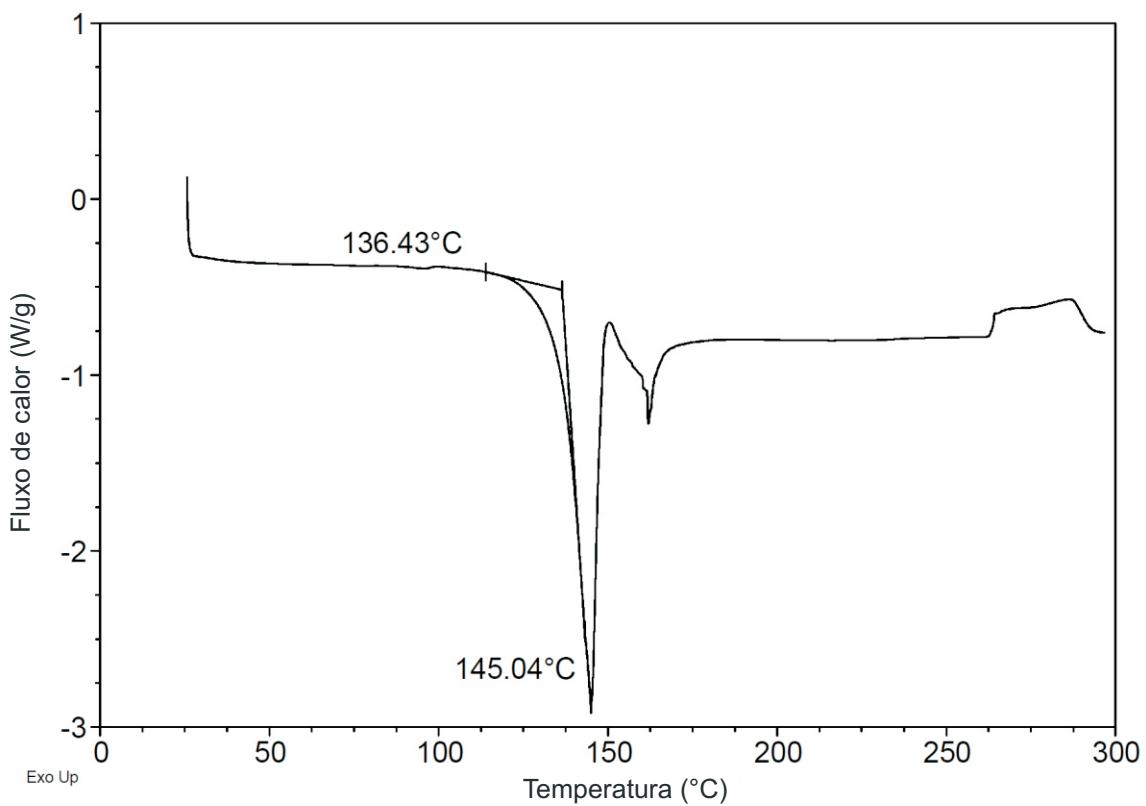


Fig 8

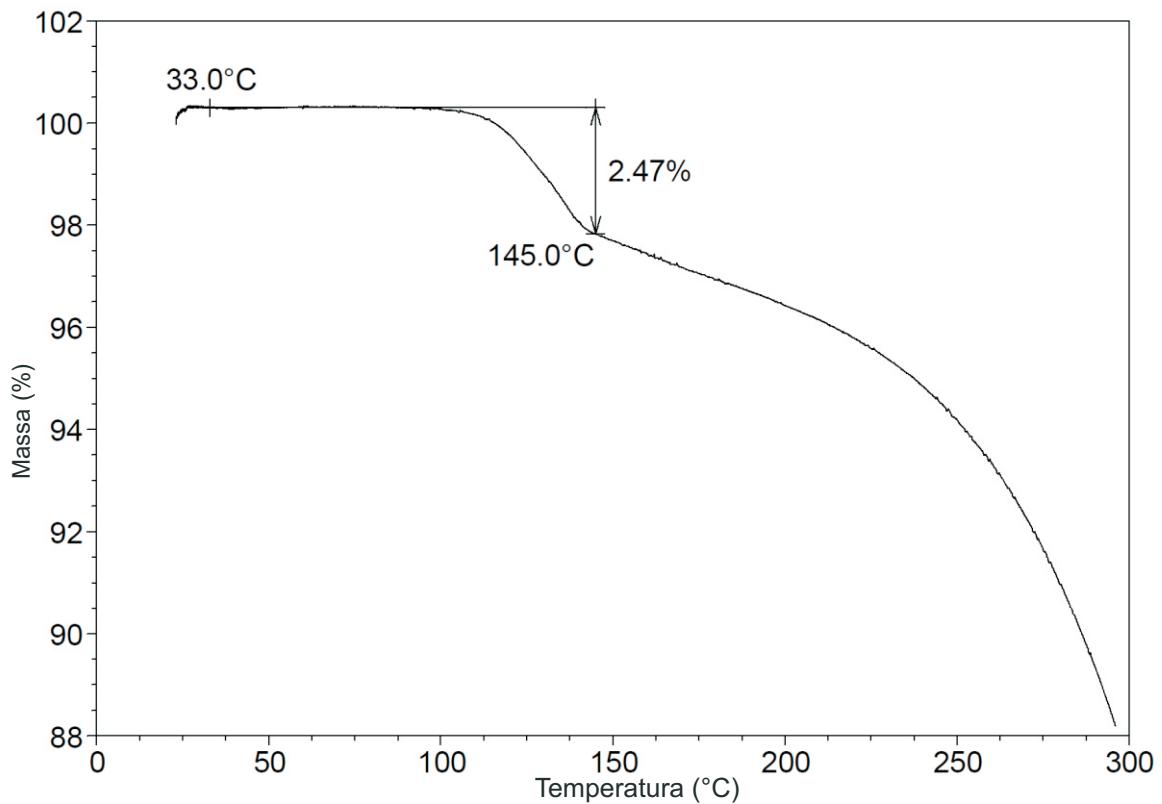


Fig 9

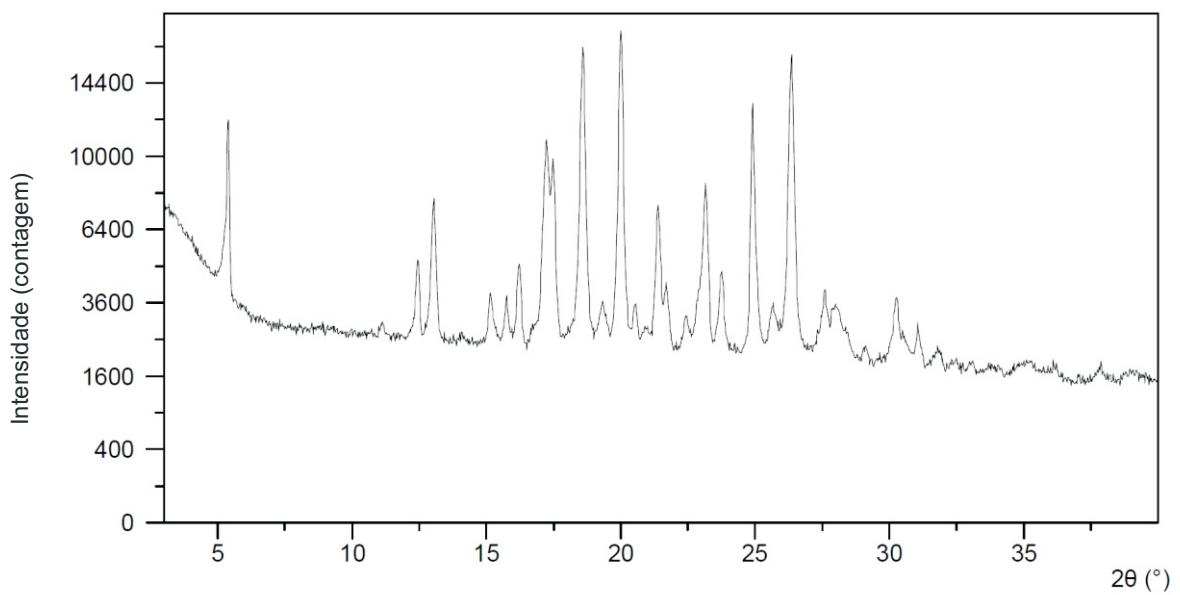


Fig 10

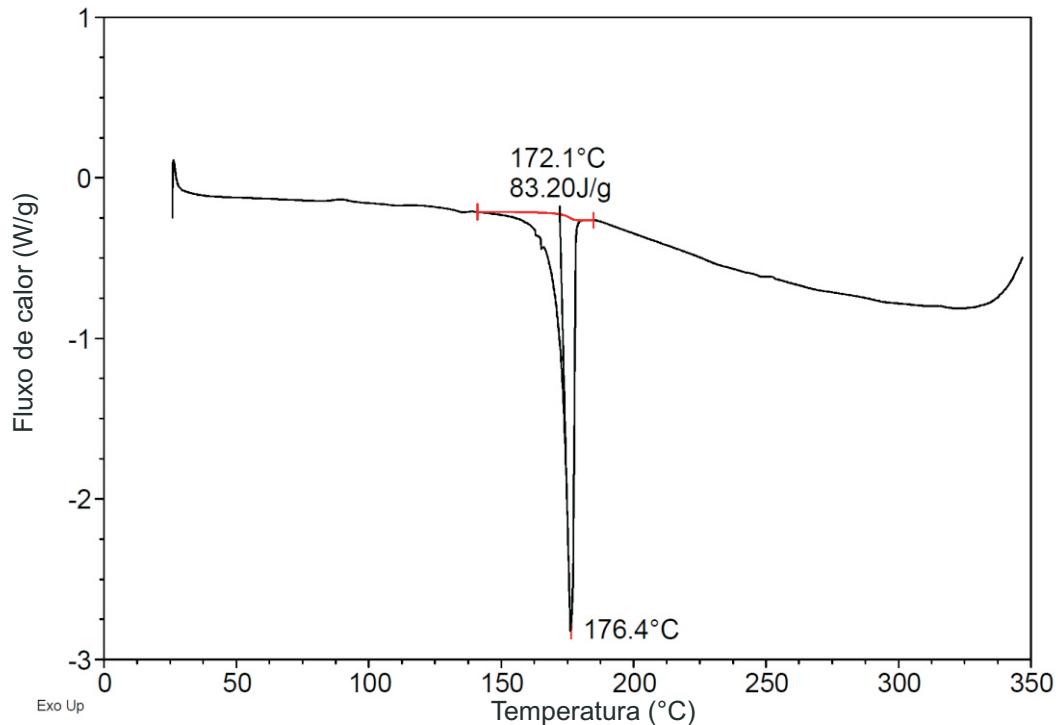


Fig 11

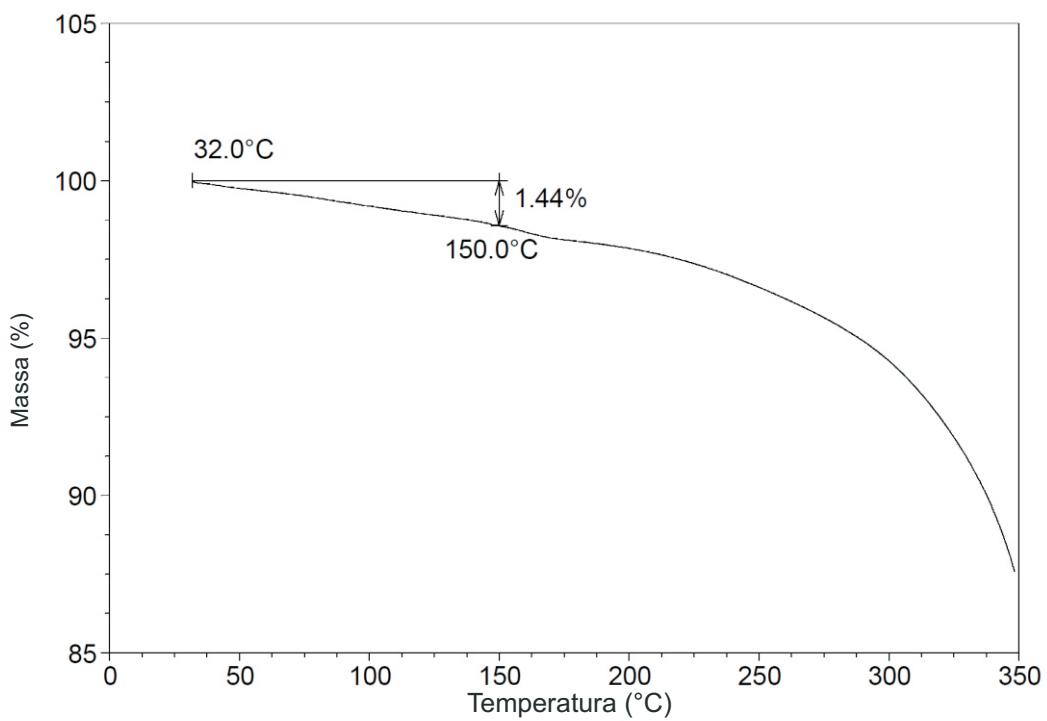


Fig 12

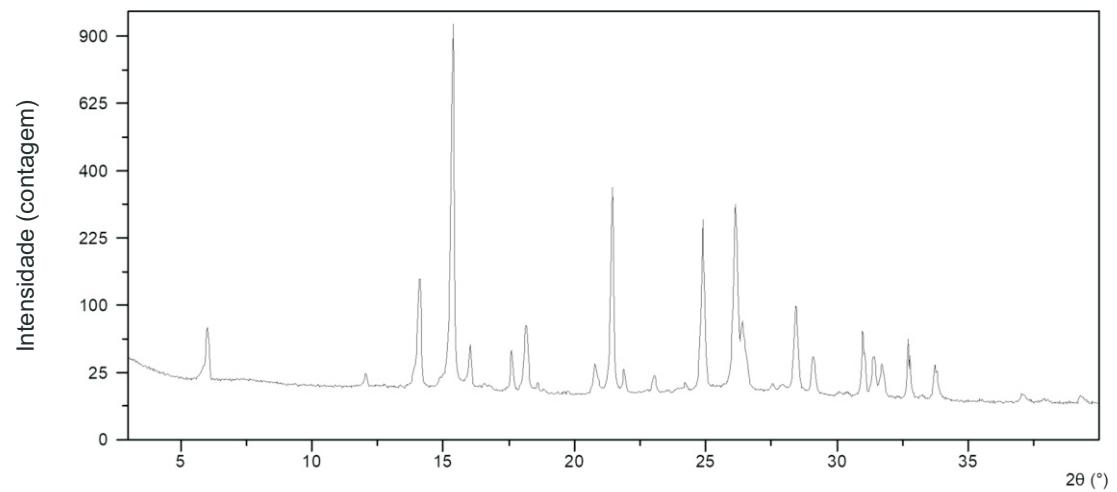


Fig 13

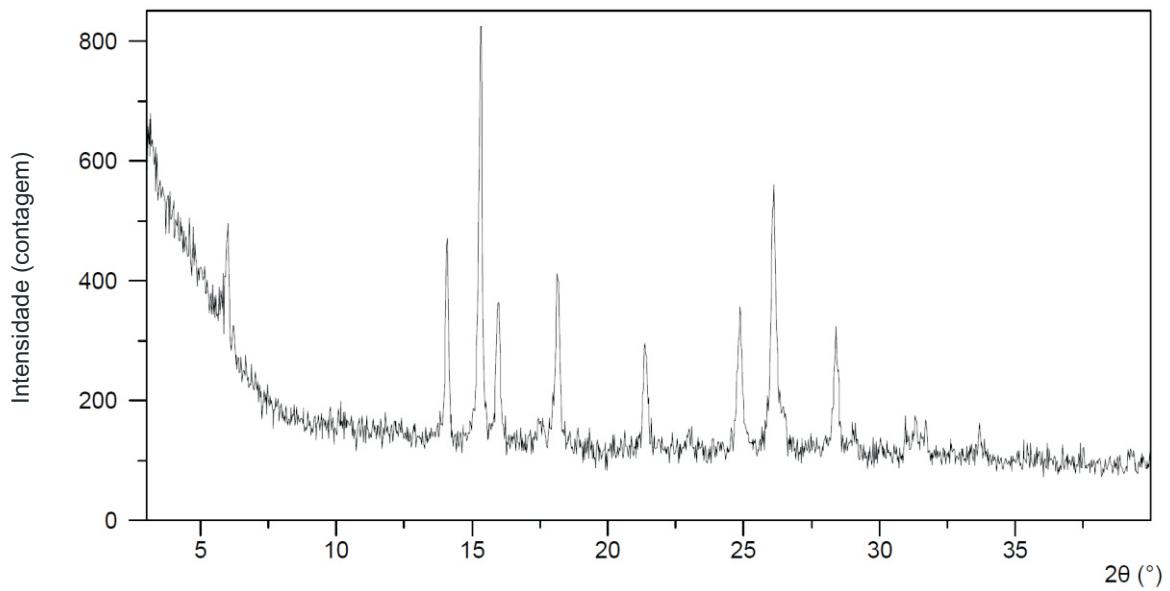


Fig 14

8/16

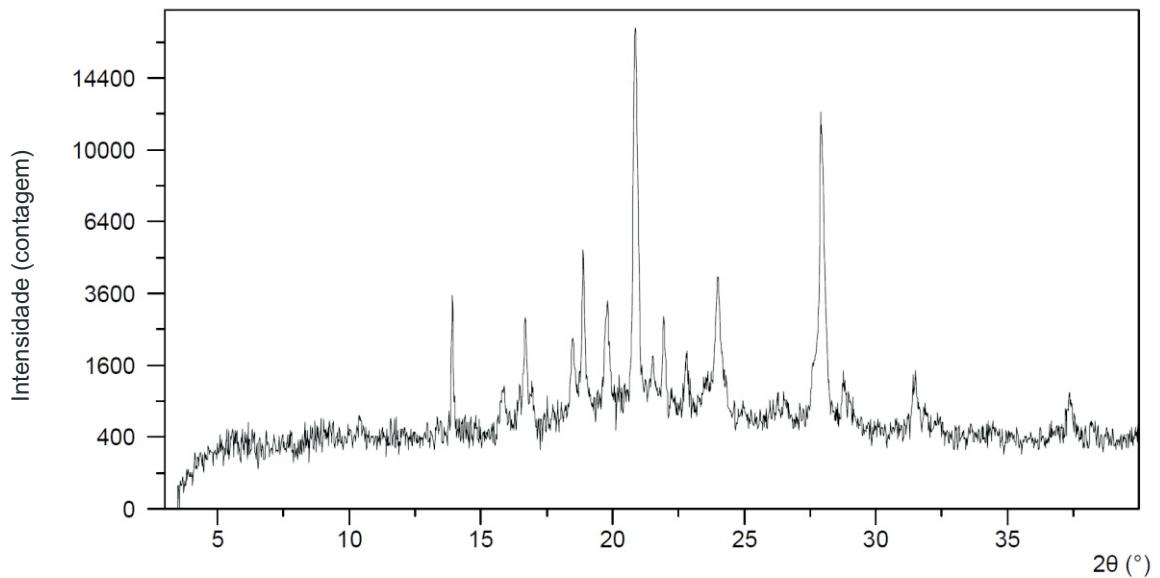


Fig 15

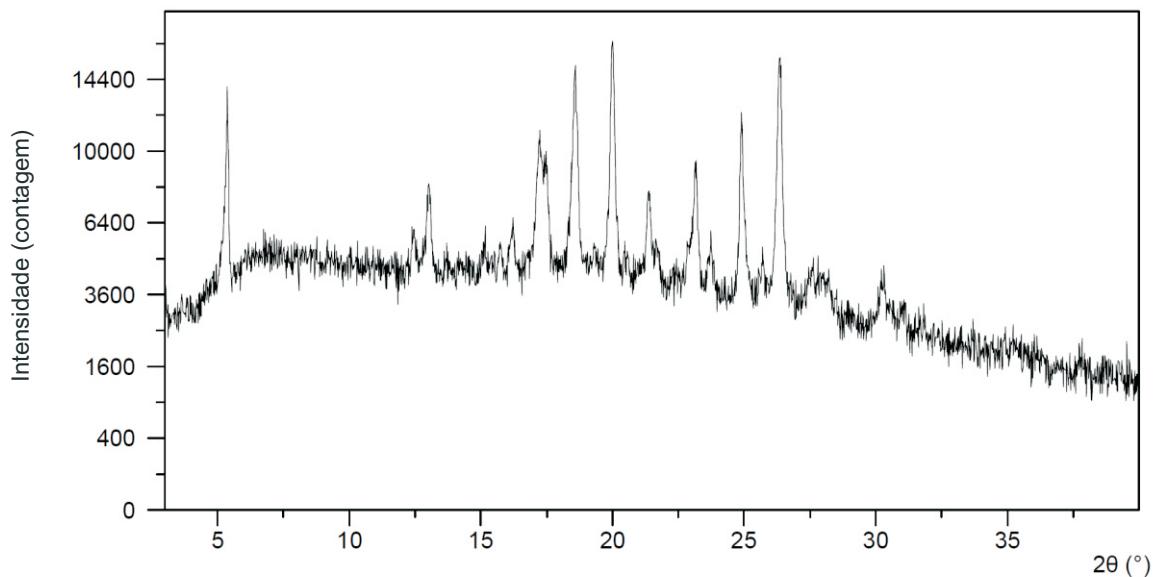


Fig 16

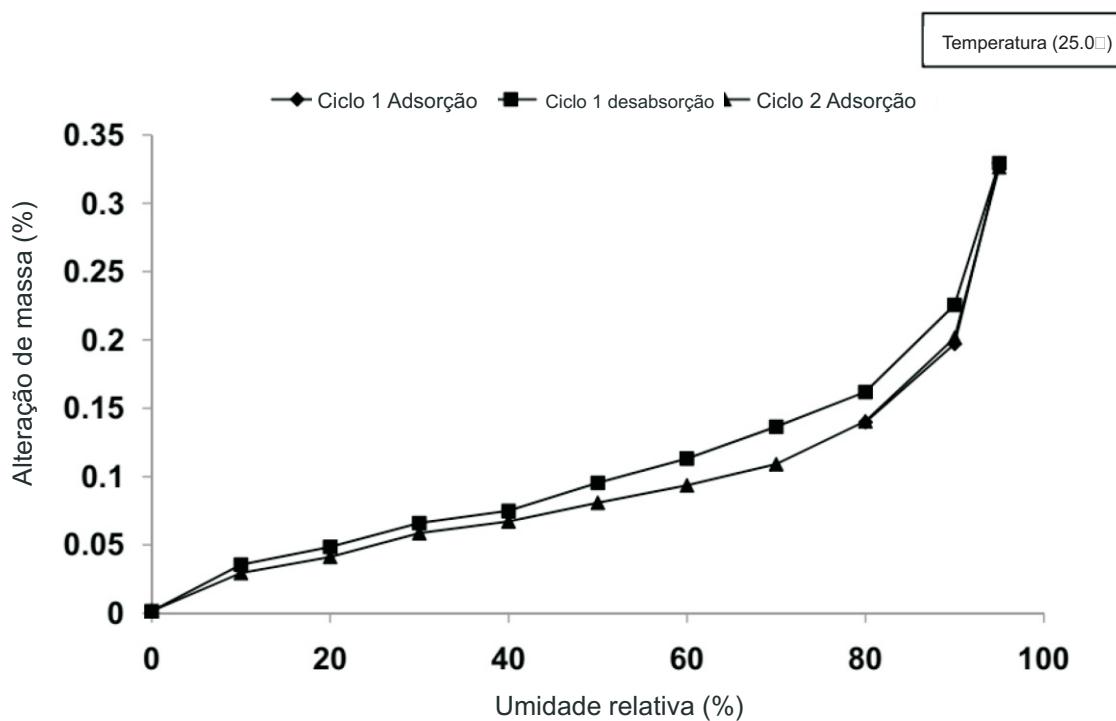


Fig 17

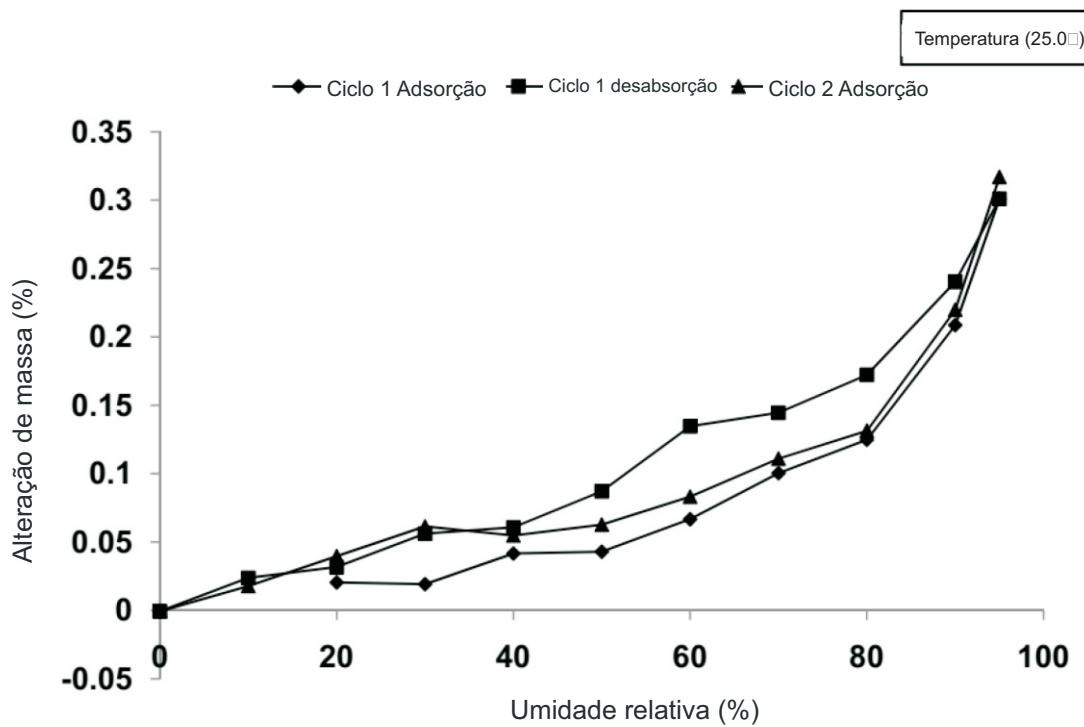


Fig 18

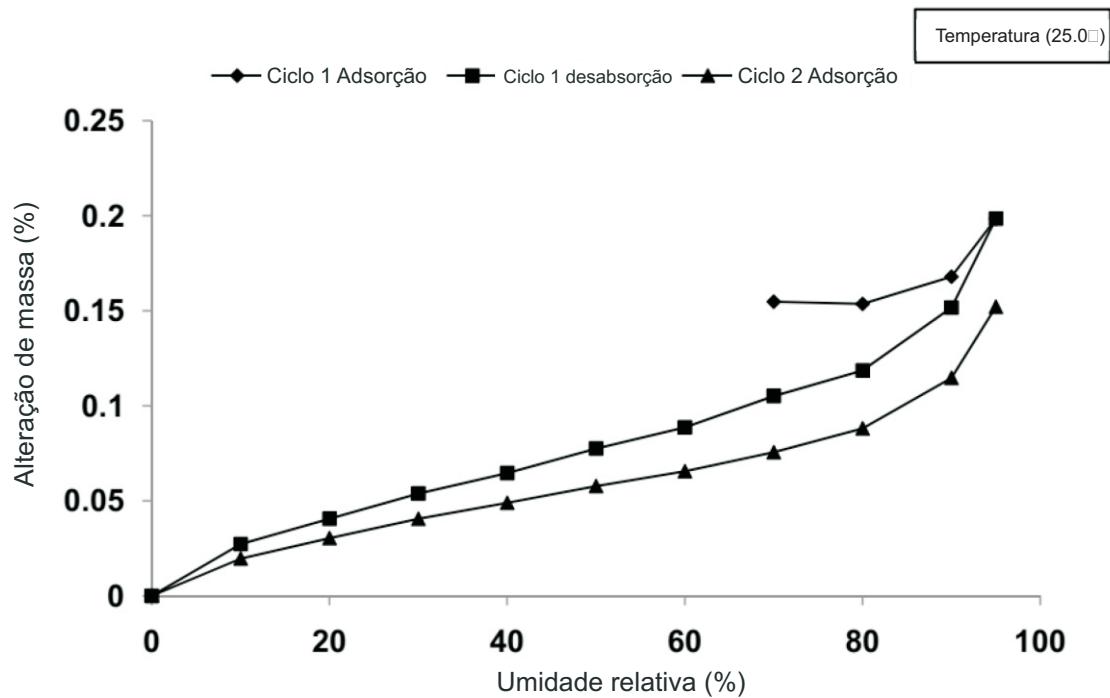


Fig 19

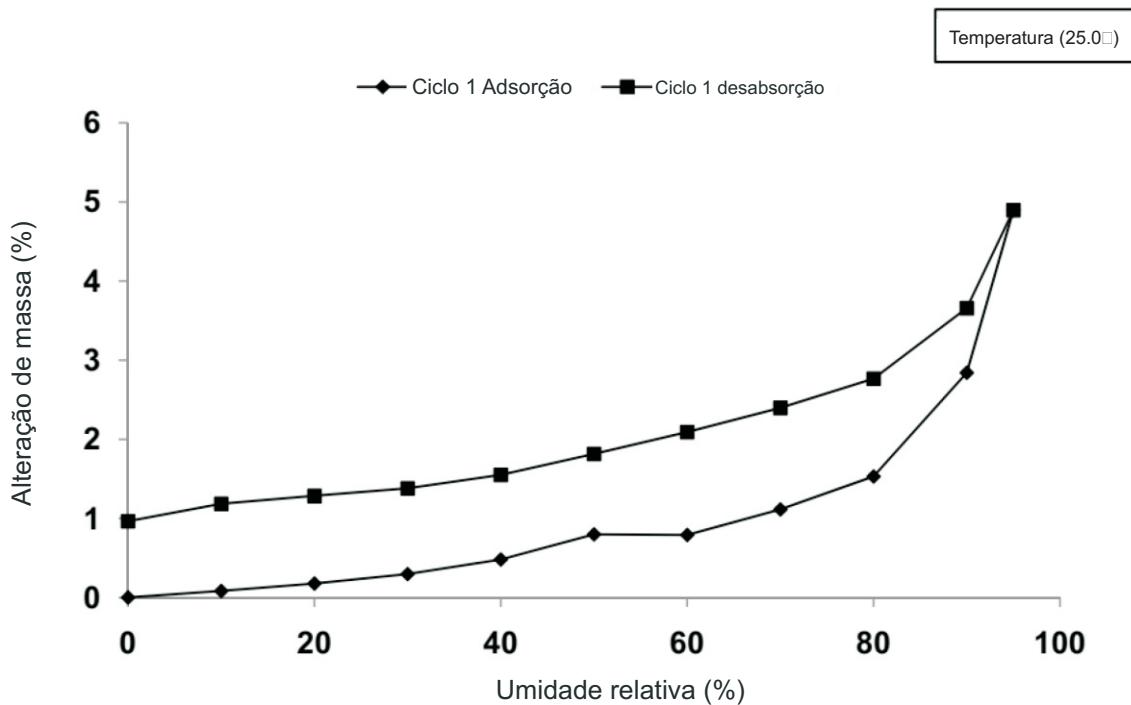


Fig 20

11/16

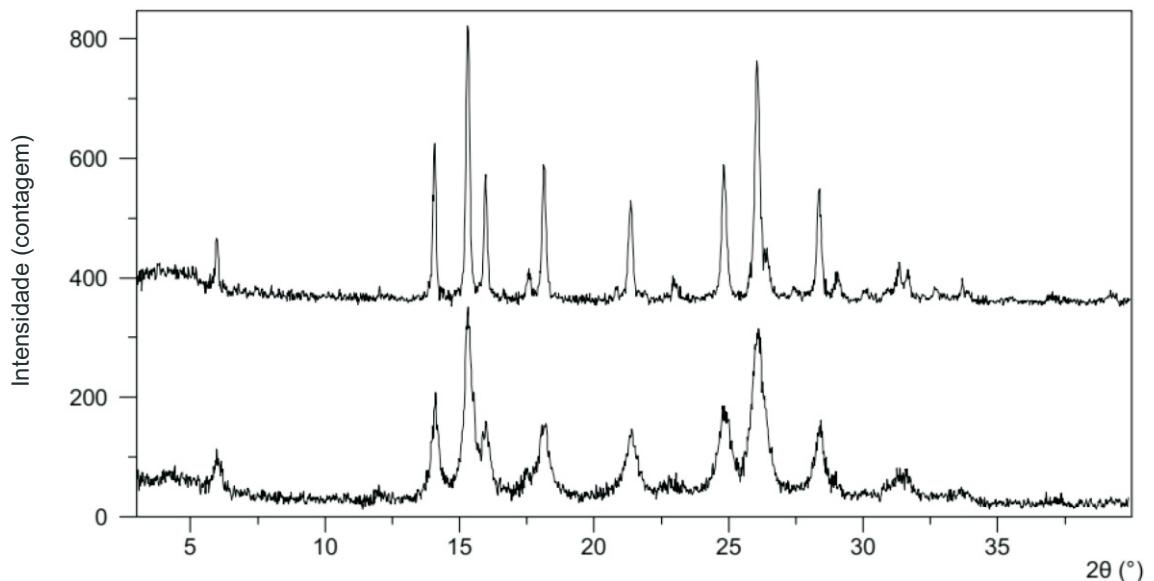


Fig 21

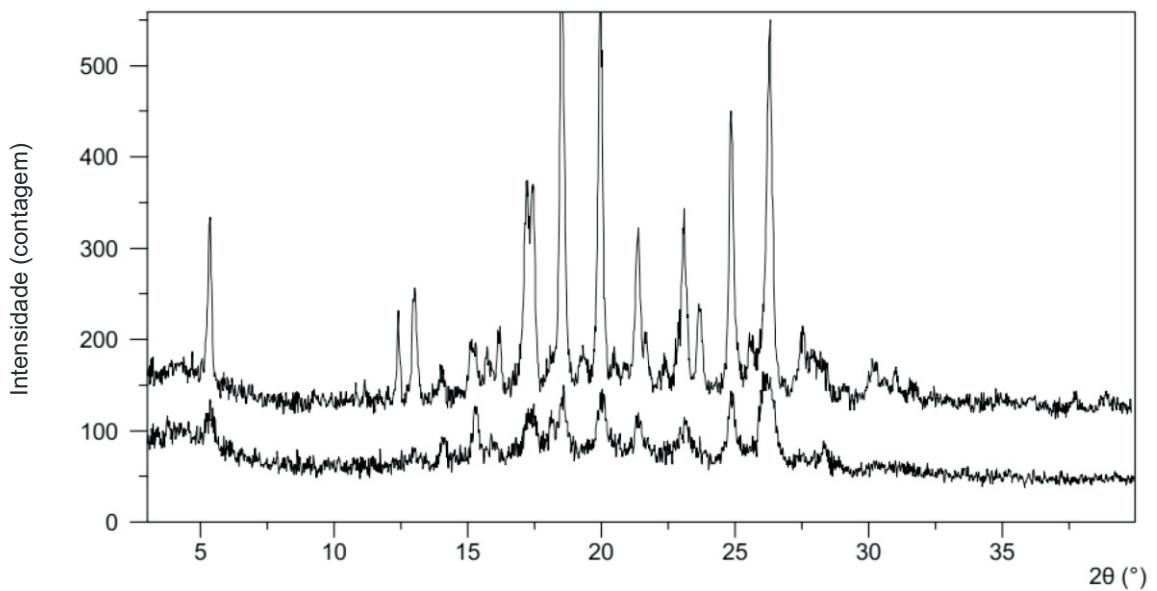


Fig 22

12/16

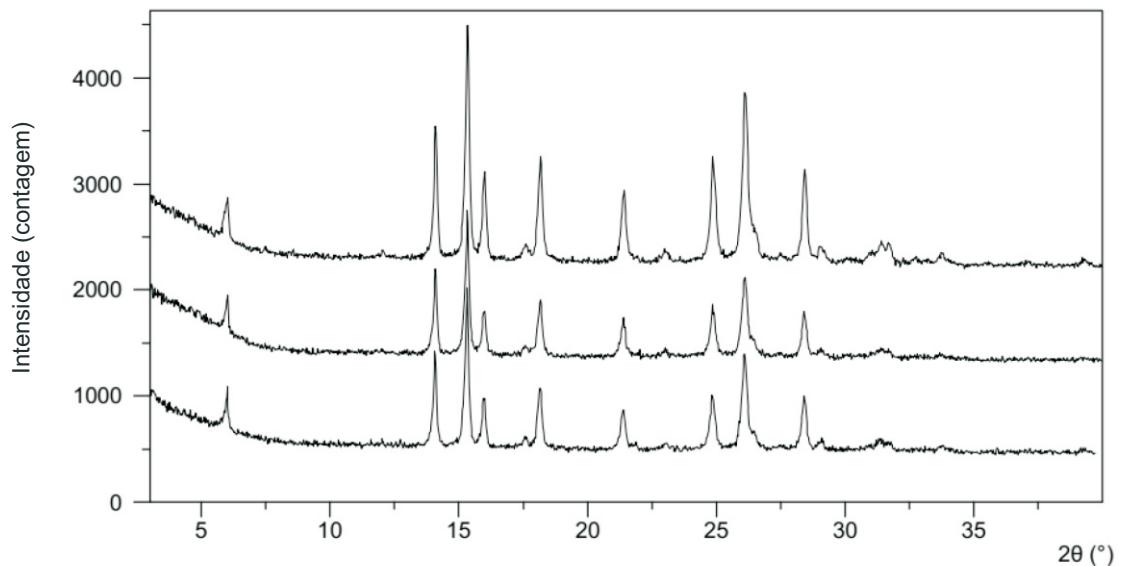


Fig 23

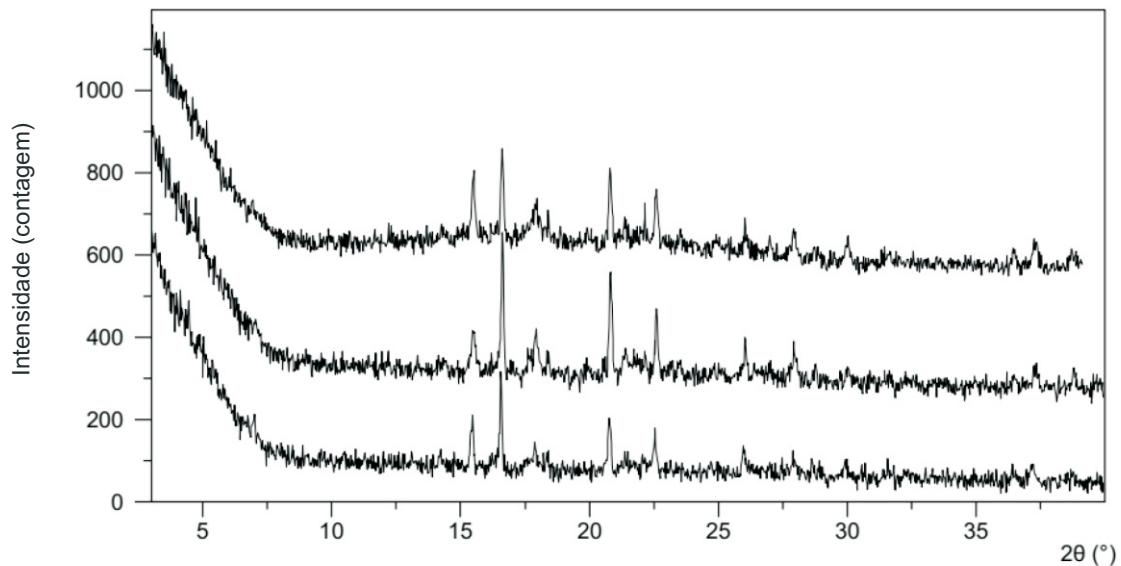


Fig 24

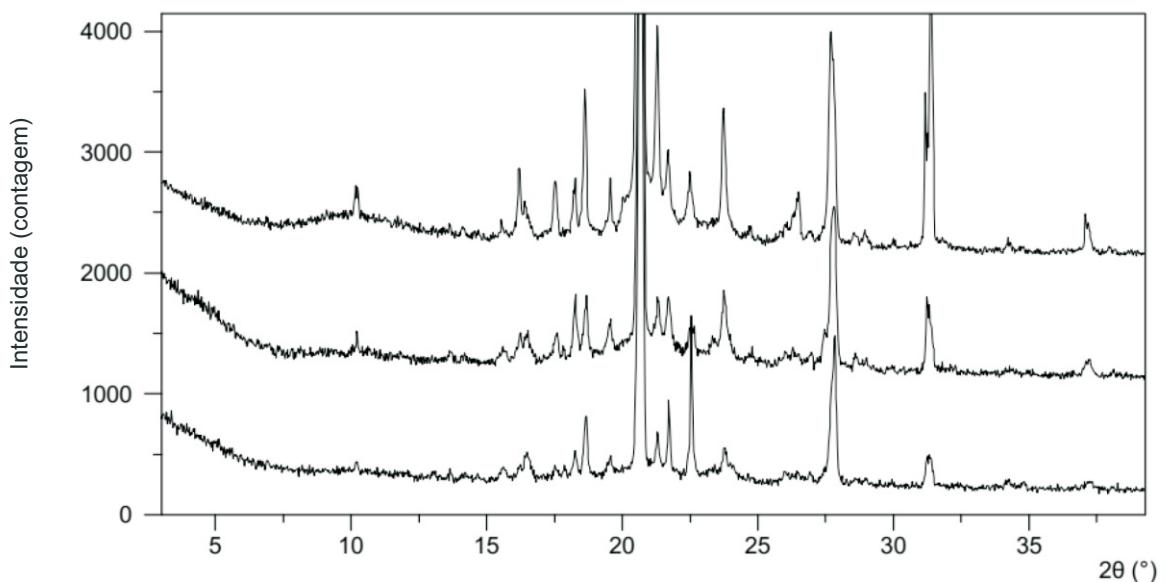


Fig 25

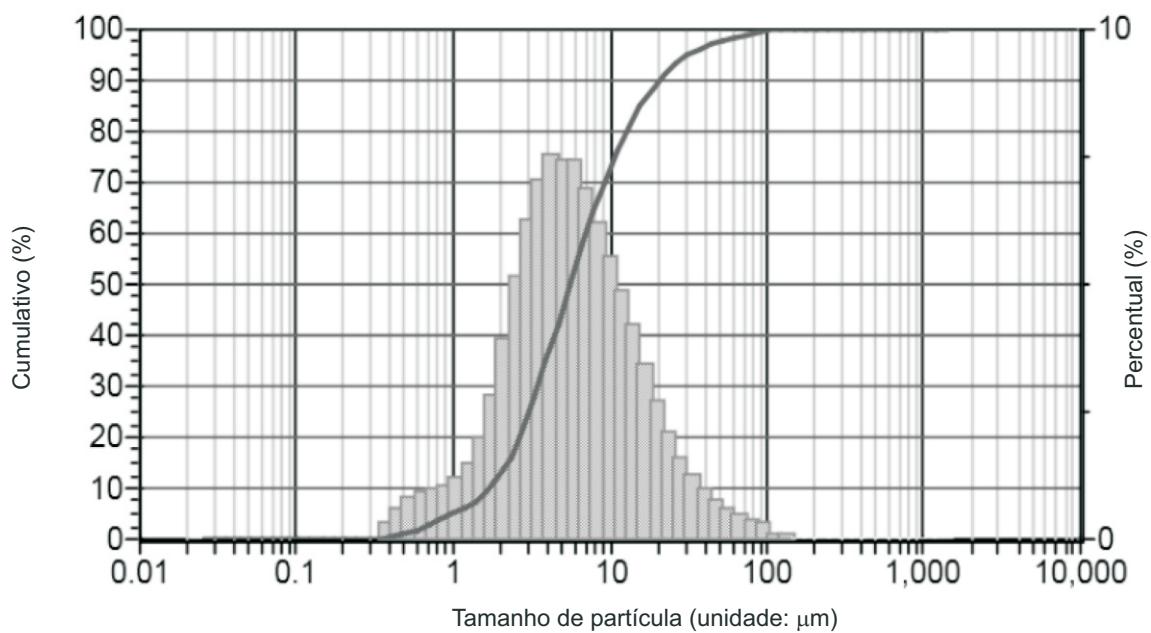


Fig 26

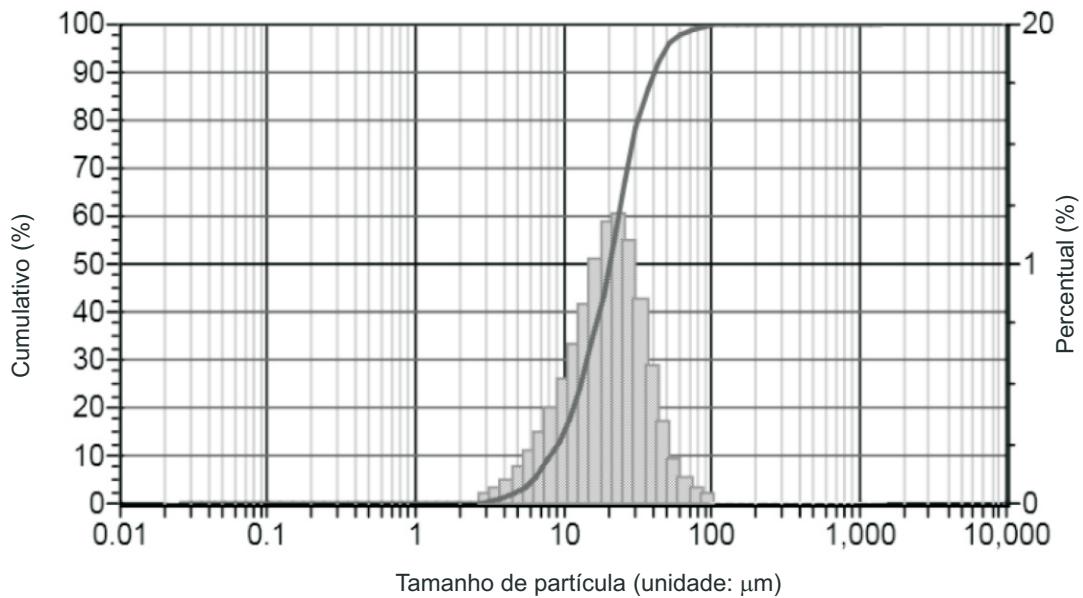


Fig 27

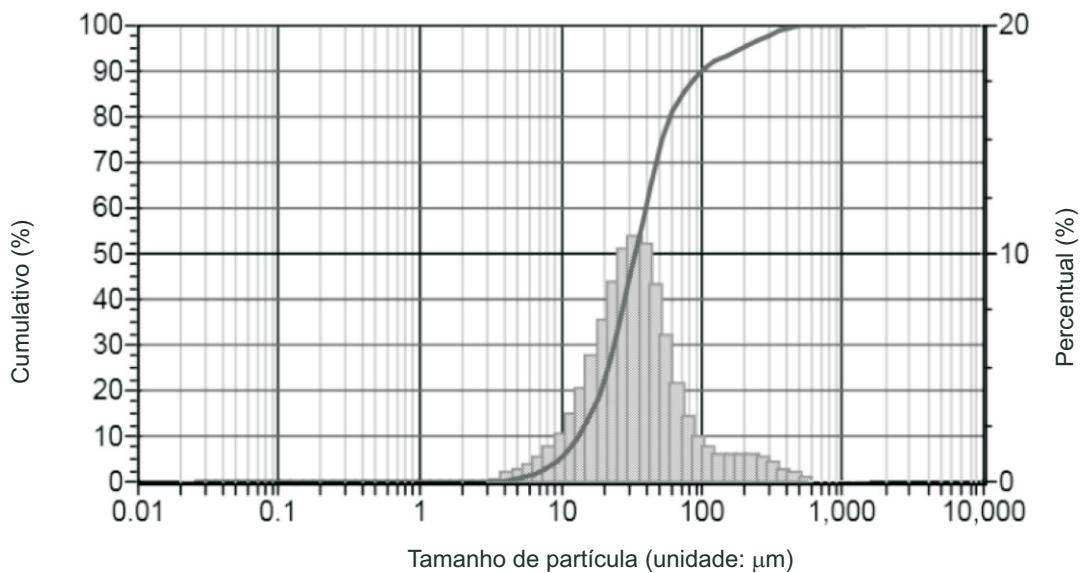


Fig 28

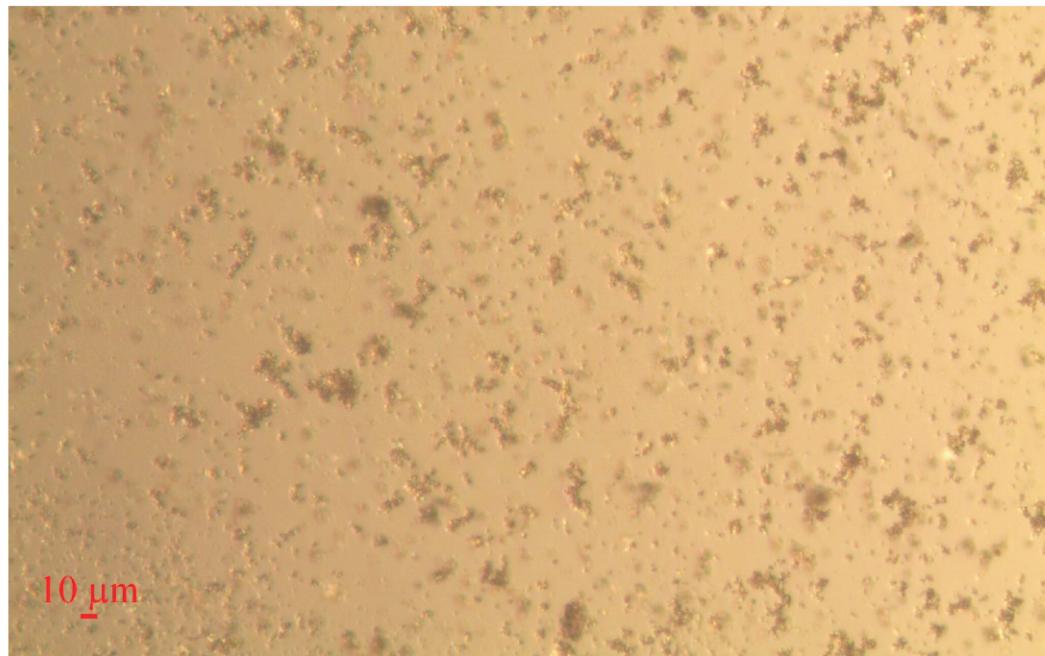


Fig 29

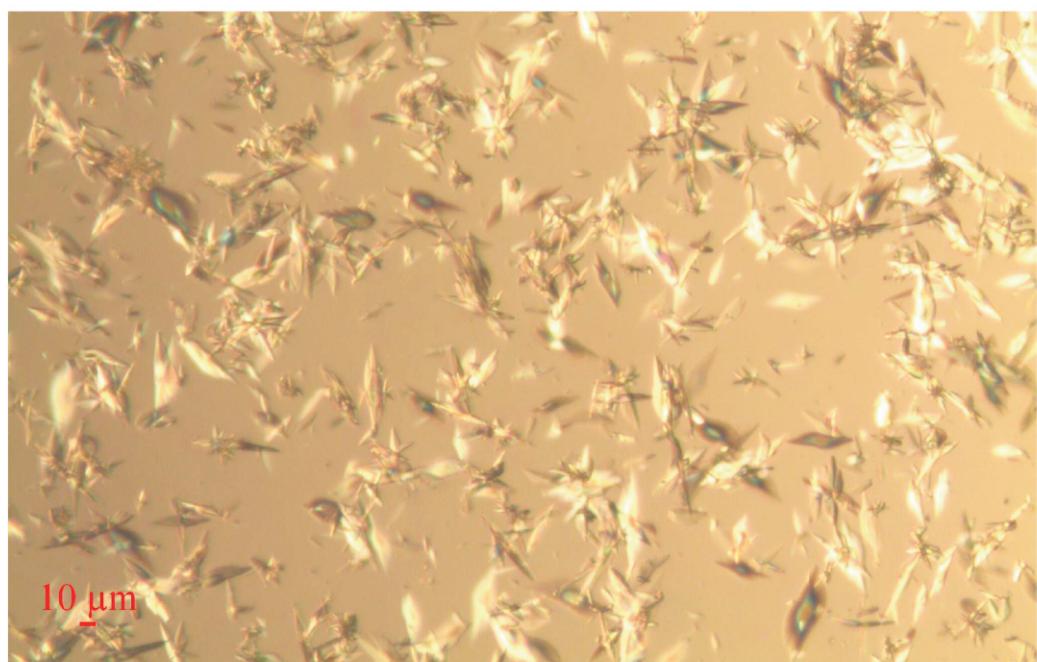


Fig 30

16/16

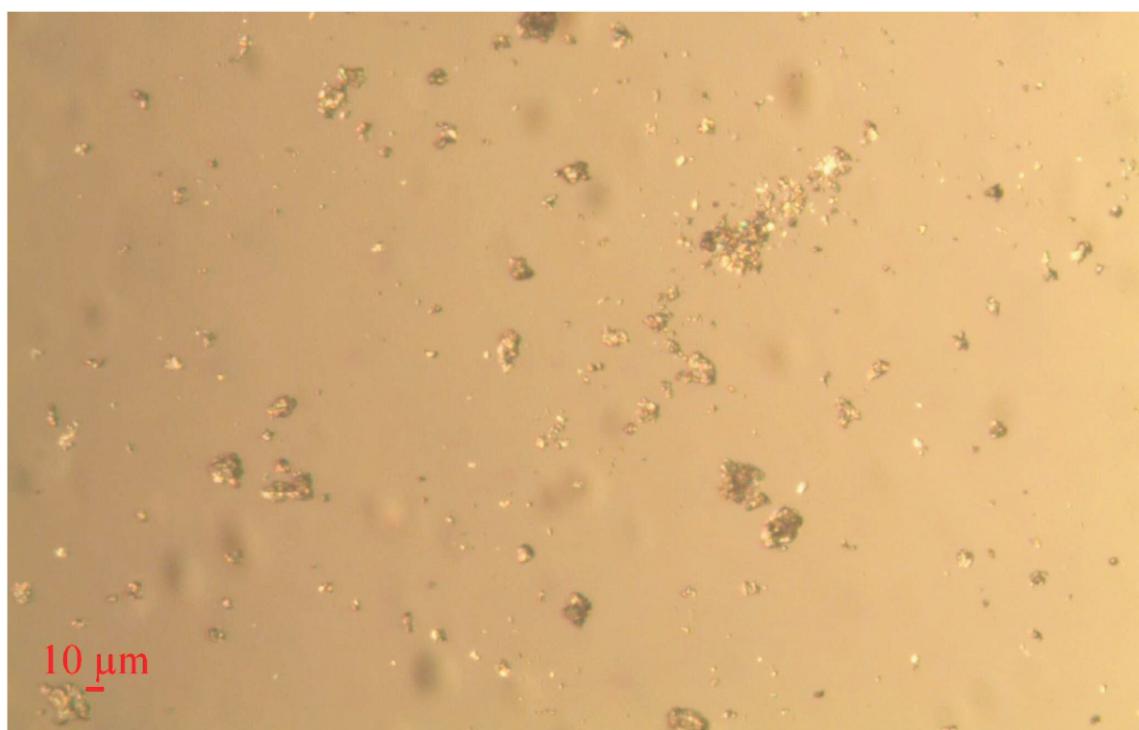


Fig 31