



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

(21) **PI0610668-4 A2**

(22) Data de Depósito: 12/04/2006
(43) Data da Publicação: 13/07/2010
(RPI 2062)



* B R P I 0 6 1 0 6 6 8 A 2 *

(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/56
A61K 31/7008
A61K 31/724

(54) Título: **POLIMORFAS DE DI-N-METIL-D-GLUCAMINA DO ÁCIDO 3-O-(3',3'-DIMETILSUCCINIL) BETULÍNICO**

(30) Prioridade Unionista: 12/04/2005 US 60/670.227

(73) Titular(es): Panacos Pharmaceuticals, Inc.

(72) Inventor(es): Arndt Hausherr, David E. Martin, Gary G. Tapple, Gunter Koch, Michael H. O'Neill, Randall M. Walker

(74) Procurador(es): NELLIE ANNE DANIEL SHORES

(86) Pedido Internacional: PCT US2006013640 de 12/04/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/110810 de 19/10/2006

(57) Resumo: POLIMORFAS DE DI-N-METIL-D-GLUCAMINA DO ÁCIDO 3-O-(3',3'-DIMETILSUCCINIL) BETULÍNICO. A presente invenção se refere a polimorfos cristalinos de sal de di-N-metil-D-glucamina do ácido 3-O-(3',3'-dimetilsuccinil)betulínico ("DSB-2NMG"), composições farmacêuticas dos mesmos e uso dos mesmos como um agente farmacêutico ativo no tratamento de distúrbios relacionados com HIV.

"POLIMORFAS DE DI-N-METIL-D-GLUCAMINA DO ÁCIDO 3-O-(3',3'-DIMETILSUCCINIL)BETULÍNICO"

Este pedido é um pedido não provisório do Pedido Provisório U.S. No. 60/670.227, depositado em 12 de abril de 5 2005, cujo conteúdo integral é incorporado ao presente documento a título de referência.

Fundamentos da Invenção

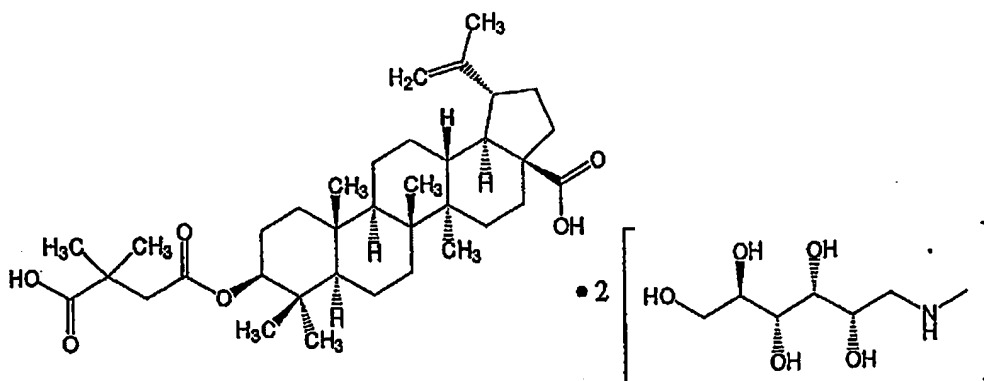
Campo da Invenção

A presente invenção se refere à química no estado 10 sólido de sal de di-N-metil-D-glucamina do ácido 3-O-(3',3'-dimetilsuccinil)betulínico ("DSB·2NMG") e ao seu uso como um agente farmacêutico ativo

Fundamentos da Técnica

Di-N-metil-D-glucamina do ácido 3-O-(3',3'- 15 dimetilsuccinil)betulínico ("DSB·2NMG", mostrado abaixo) é útil no tratamento de HIV e doenças correlatas.

Composto A



O pedido de patente U.S. No. 60/413.451 divulga 3,3-dimetilsuccinil-betulina e é incorporado ao presente do-

cumento a título de referência. Zhu, Y-M. et al, Bioorg. Chem Lett. 11:3115-3118 (2001); Kashiwada Y. et al., J. Nat. Prod. 61:1090- 1095 (1998); Kashiwada Y. et al., J. Nat. Prod. 63:1619-1622 (2000); e Kashiwada Y. et al., Chem. Pharm. Bull. 45:1387-1390 (2000) descrevem ácido dimetil succinil betulínico ("DSB") e ácido dimetilsuccinil oleanóico. A esterificação do carbono 3' de betulina com ácido succínico produziu um composto capaz de inibir a atividade de HIV-1 (Pokrovskii, A.G. et al, Gos. Nauchnyi Tsentr Virusol. Biotekhnol. "Vector" 9:485-491 (2001)).

O pedido de patente U.S. No. de Série 11/081.802 incorporado ao presente documento a título de referência descreve sais de DSB, incluindo sais de N-metil-D-glucamina, sua preparação, composições farmacêuticas suas e métodos do seu uso no tratamento de HIV. A preparação de DSB·2NMG descrita em 11/081.802 envolve a adição lenta de éter dietílico a uma solução metanólica de DSB·2NMG para produzir um sólido branco. O pedido de patente U.S. 11/081.802 descreve determinadas DSB·2NMG como cristalinas, no entanto depois de uma inspeção espectral adicional foi determinado que o material produzido de acordo com o procedimento no parágrafo [0088] de 11/081.802 é na verdade DSB·2NMG amorfa conforme confirmado por dados de difração de raios X em pó descritos no presente documento.

Como compostos cristalinos demonstram propriedades químicas e físicas diferentes das dos compostos amorfos, a identificação de formas cristalinas de DSB·2NMG representaria um avanço na técnica farmacêutica. Os processos sintéti-

cos úteis na preparação de tais formas cristalinas de DSB·2NMG representariam um avanço adicional na técnica. Métodos de uso de tais formas cristalinas de DSB·2NMG representariam um outro avanço ainda na técnica.

5 Breve Sumário da Invenção

São agora propostas duas novas formas cristalinas de DSB·2NMG, seus solvatos, processos para a preparação das citadas formas de DSB·2NMG, composições farmacêuticas compreendendo as formas de DSB·2NMG e métodos de tratamento
10 compreendendo a administração das citadas formas de DSB·2NMG.

Em um aspecto, a presente invenção propõe a Forma I cristalina de DSB·2NMG. A Forma I de DSB·2NMG tem substancialmente o padrão de XRPD mostrado na Figura 1 e na Tabela
15 1.

Tabela 1

Padrão de Difração de Raios X para a Forma I de DSB·2NMG

<u>2-theta</u>	<u>I/I₀ (x100)</u>
4,43	100
5,74	43
8,91	20
11,32	87
11,88	33
12,17	14
12,64	21
13,23	29
13,72	33

15,33	31
15,89	11
16,42	27
16,72	27
17,32	27
18,57	14
19,01	15
19,40	16
19,80	30
20,26	25
21,02	5
21,79	6
22,50	8
23,85	9

Em um outro aspecto, a presente invenção propõe um processo para se iniciar a cristalização da Forma I de DSB·2NMG, que compreende:

- 5 (a) preparar-se uma solução de DSB·2NMG em um primeiro solvente adequado;
- (b) aquecer-se a solução até uma temperatura elevada;
- (c) ajustar-se a temperatura da solução a uma temperatura de crescimento;
- 10 Forma I de DSB·2NMG; e
- (d) isolar-se a Forma I cristalina de DSB·2NMG.

Um outro aspecto da presente invenção propõe um processo para se iniciar a cristalização da Forma I de

DSB·2NMG que compreende as etapas do processo precedente, em ordem, de (a) a (d). Um outro aspecto ainda da invenção propõe um processo para se iniciar a cristalização da Forma I de DSB·2NMG que compreende um número menor de etapas do que o de todas as etapas (a)-(d).

Um outro aspecto da presente invenção propõe a Forma I de DSB·2NMG que tem o padrão de XRPD mostrado na Figura 4 e obtido por recozimento.

Em um outro aspecto, a presente invenção propõe a Forma II de DSB·2NMG cristalina, que tem substancialmente o padrão XRPD mostrado na Figura 5. Esta forma cristalina específica é caracterizada pelo padrão de difração de raios X mostrado na Tabela 2

Tabela 2

Padrão de Difração de Raios X para a Forma II de DSB·2NMG

<u>2-theta</u>	<u>I/I₀ (x100)</u>
12,60	62
14,45	100
16,30	32
18,70	23
19,90	18
22,05	7
30,45	5
33,95	6

A Forma II cristalina de DSB·2NMG pode ser preparada por um processo que compreende:

(a) preparar-se uma solução saturada de DSB·2NMG em metil etil cetona;

(b) aquecer-se a solução a uma temperatura acima da temperatura de saturação;

5 (c) ajustar-se a temperatura da solução a uma temperatura de crescimento;

(d) fazer-se evaporar a metil etil cetona; e

(e) isolar-se a Forma II cristalina de DSB·2NMG.

Em um outro aspecto, a presente invenção propõe
10 uma DSB·2NMG amorfa. A DSB·2NMG amorfa pode ser preparada dissolvendo-se DSB·2NMG em um solvente para formar uma solução de DSB·2NMG e secando-se a solução por pulverização.

Em um outro aspecto, a presente invenção propõe composições farmacêuticas de polimorfos de DSB·2NMG e seus
15 métodos de administração

Descrição Sucinta dos Desenhos/Figuras

A Figura 1 é um padrão de Difração de raios X em pó (XRPD) de Forma I de DSB·2NMG.

A Figura 2 é um termograma de Calorimetria de Varredura Diferencial (DSC) da Forma I de DSB·2NMG.
20

A Figura 3 é um gráfico de sobreposição de uma Análise Termogravimétrica (TGA) e de DSC da Forma I de DSB·2NMG.

A Figura 4 é um padrão de XRPD da Forma I de DSB·2NMG depois de recozimento a 75°C durante 2 dias.
25

A Figura 5 é um padrão de XRPD da Forma II de DSB·2NMG.

A Figura 6 é um gráfico de sobreposição de TGA e

DSC de Forma II de DSB·2NMG.

A Figura 7 é um termograma de DSC de DSB·2NMG amorfa sobreposto com o da Forma I de DSB·2NMG.

A Figura 8 mostra o perfil de concentração plasmática de ácido DSB livre pelo tempo em ratos que receberam uma única dose oral de 25 mg/mL de DSB·2NMG amorfa e da Forma I de DSB·2NMG em solução aquosa a 10% de hidroxipropil- β -ciclodextrina.

A Figura 9 ilustra o perfil de concentração plasmática de ácido DSB livre pelo tempo em ratos que receberam uma única dose oral de 25 mg/mL de DSB·2NMG amorfa e a Forma I de DSB·2NMG em diversas soluções e suspensões.

A Figura 10 é um padrão de Difração de raios X em pó (XRPD) de DSB·2NMG amorfa

15 Descrição Detalhada da Invenção

Os compostos da presente invenção são úteis no tratamento de condições retrovirais, especialmente condições relacionadas com HIV.

Tal como ocorre com todos os compostos e composições farmacêuticos, as propriedades químicas e físicas de DSB·2NMG são importantes no seu desenvolvimento comercial. Estas propriedades incluem, sem limitação: (1) propriedades de compactação tais como volume molar, densidade de higroscopicidade, (2) propriedades termodinâmicas tais como temperatura de fusão, pressão de vapor e solubilidade, 3) propriedades cinéticas tais como taxa de dissolução e estabilidade (incluindo estabilidade a condições ambientes, especialmente a umidade e em condições de armazenamento), (4) propriedades

superficiais, tais como área superficial, umectabilidade, tensão interfacial e formato, (5) propriedades mecânicas tais como dureza, resistência a tração, compactabilidade, manuseio, fluxo e mistura; e (6) propriedades de filtração. 5 Estas propriedades podem afetar, por exemplo, o processamento e a armazenagem de composições farmacêuticas que compreendem DSB·2NMG. As formas de estado sólido de DSB·2NMG que proporcionam uma melhora em uma ou mais destas propriedades em relação a outras formas de estado sólido de DSB·2NMG são 10 desejáveis.

De acordo com a presente invenção, são propostas formas inéditas de estado sólido de DSB·2NMG. Especificamente, estas incluem formas cristalinas (designadas "Forma I" e "Forma II"). Também é divulgada uma forma amorfa de 15 DSB·2NMG. Cada forma no estado sólido de DSB·2NMG descrita no presente pedido possui uma ou mais das propriedades vantajosas químicas ou físicas descritas acima em relação a outras formas de estado sólido de DSB·2NMG.

O termo "amorfa", conforme aplicado a DSB·2NMG, se 20 refere a uma forma de estado sólido em que as moléculas de DSB·2NMG estão presentes em um arranjo desordenado e não formam uma treliça cristalina distinguível ou uma célula unitária. Quando submetida a difração de raios X em pó, a DSB·2NMG amorfa não produz um padrão de difração característico de uma forma cristalina. 25

O termo "forma cristalina", conforme aplicado a DSB·2NMG no presente documento se refere a uma forma no estado sólido em que as moléculas de DSB·2NMG estão dispostas

de modo a formar uma treliça cristalina distinguível (i) compreendendo células unitárias distinguíveis e (ii) produzindo picos de difração quando submetidas a radiação de raios X.

5 O termo "substância medicamentosa de DSB·2NMG", conforme empregado no presente, significa a DSB·2NMG propriamente dita conforme qualificada pelo contexto em que o termo é usado e pode-se referir a DSB·2NMG não formulada ou à DSB·2NMG presente como um ingrediente de uma composição farmacêutica.

O termo "fase pura", no presente documento se refere à pureza no tocante a outras formas no estado sólido de DSB·2NMG e não implica necessariamente um alto grau de pureza química no tocante a outros compostos.

15 Conforme empregado no presente, em conexão com a quantidade medida, "aproximadamente" se refere à variação normal naquela quantidade medida, conforme é esperado pelo versado na técnica que estiver fazendo a medição e exercendo um nível de cuidado comensurável com o objetivo da medição e a precisão do equipamento de medição. Quando usado em relação à quantidade de tempo, "aproximadamente" pode ter o seu significado habitual, e pode ser usado para arredondar a quantidade de tempo para simplificar a linguagem, a título de exemplo: "aproximadamente alguns dias" em vez de "60 horas".

Preparação e Caracterização

Muitos processos da presente invenção envolvem a cristalização de um solvente específico. Os versados na téc-

nica observarão que as condições referentes à cristalização podem ser modificadas sem afetar a forma da polimorfa obtida. Quando se mistura DSB·2NMG em um primeiro solvente adequado para se formar uma solução, por exemplo, pode ser necessário o aquecimento da mistura para se dissolver completamente o material de partida. Se o aquecimento não tornar a mistura transparente, a mistura pode ser diluída ou filtrada. Para se filtrar, a mistura quente pode ser passada através de papel, fibra de vidro ou outro material em membrana ou um agente clarificante tal como Celite. Dependendo do equipamento usado e da concentração e temperatura da solução, pode ser necessário se pré-aquecer o aparelho de filtração para se evitar uma cristalização prematura.

As condições podem também ser alteradas para induzir a precipitação. Um modo preferido de se induzir a precipitação consiste em se reduzir a solubilidade do primeiro solvente adequado. A solubilidade do solvente pode ser reduzida, resfriando-se o solvente, por exemplo.

Em uma modalidade, um segundo solvente adequado é acrescentado a uma solução para reduzir a sua solubilidade para um composto específico, resultando assim em precipitação. Em uma outra modalidade, um segundo solvente adequado é acrescentado a um resíduo oleoso ou a um material gomoso, em que a baixa solubilidade do segundo solvente adequado para um composto específico resulte na precipitação daquele composto.

Em uma modalidade, a cristalização é acelerada semeando-se com um cristal do produto ou por escarificação da

superfície interna do recipiente de cristalização com uma haste de vidro. Em uma outra modalidade, a cristalização pode ocorrer espontaneamente sem qualquer indução. Tudo o que é necessário para incidir no âmbito das reivindicações que se referem a processos de produção de uma polimorfa de DSB·2NMG é a formação de um precipitado ou cristal.

Forma I de DSB·2NMG

Em um aspecto, a presente invenção propõe um processo para a preparação de Forma I de DSB·2NMG que compreende as etapas de:

- (a) preparar-se uma solução de DSB·2NMG em um primeiro solvente adequado;
- (b) aquecer-se a solução a uma temperatura elevada;
- (c) ajustar-se a temperatura da solução a uma temperatura de crescimento;
- (d) isolar-se a Forma I de DSB·2NMG cristalina.

Em algumas modalidades, o processo para a preparação de Forma I de DSB·2NMG compreende ainda a etapa de se introduzir um segundo solvente adequado.

Em algumas modalidades, o processo para a preparação de Forma I de DSB·2NMG compreende ainda a etapa de se semear o sistema de solventes resultantes com uma amostra da Forma I de DSB·2NMG.

Em algumas modalidades, primeiro são preparadas soluções saturadas, agitando-se DSB·2NMG à temperatura de saturação em contato com um primeiro solvente adequado. O licor mãe é separado de qualquer sólido residual por filtra-

ção. O licor mãe é então diluído, quando necessário, com um segundo solvente adequado e é aquecido acima da temperatura de saturação (sobre-aquecido e insaturado) do sistema de solventes resultante para dissolver qualquer sólido restante. A temperatura da solução é então ajustada à temperatura de crescimento, isto é, uma temperatura capaz de permitir a solidificação de DSB·2NMG no sistema de solventes resultante.

A Forma I de DSB·2NMG é preparada de acordo com o processo descrito acima em sistemas de solventes (solubilidade aproximada em mg/mL, 25°C) compreendendo um ou mais solventes tais como metanol, etanol (5), 1-propanol (5), 2-propanol (<3), 1-butanol (<3), 2-butanol (<3); dimetil formamida (>50), acetona (<3), e semelhantes.

Em uma modalidade, a Forma I de DSB·2NMG é cristalizada a partir de um solvente adequado, tal como, sem limitação, DMF, conforme exemplificado abaixo. Em outras modalidades, a Forma I de DSB·2NMG é cristalizada por técnicas de evaporação de solvente ou saturação de solução bem conhecidas dos versados na técnica incluindo, sem limitação, a introdução de um fluxo de cisalhamento; introdução de um elemento aquecido tal como placas de transferência de calor, lâmpadas de infravermelho, sistemas de microondas; destilação com fluxo de cisalhamento opcional em que a destilação pode ser conduzida à pressão atmosférica ou a vácuo; evaporação estática, redução da temperatura da solução de DSB·2NMG; e técnicas de evaporação de película delgada tais como evaporação rotativa, evaporação de spin-off, evaporação

de película que se levanta e cai, evaporação submersa e evaporação de película enxugada.

O padrão de XRPD para a Forma I de DSB·2NMG é mostrado na Figura 1 e é caracterizado como tendo substancialmente o padrão de difração de raios X mostrado na Tabela 1.

Tabela 1

Padrão de Difração de Raios X para a Forma I de DSB·2NMG

<u>2-theta</u>	<u>I/I₀ (x100)</u>
4,43	100
5,74	43
8,91	20
11,32	87
11,88	33
12,17	14
12,64	21
13,23	29
13,72	33
15,33	31
15,89	11
16,42	27
16,72	27
17,32	27
18,57	14
19,01	15
19,40	16
19,80	30
20,26	25

21,02	5
21,79	6
22,50	8
23,85	9

As características calorimétricas da Forma I de DSB·2NMG foram investigadas usando-se Calorimetria de Varredura Diferencial (DSC), conforme mostrado na Figura 2. A Forma I de DSB·2NMG é submetida a três regiões de atividade 5 térmica, conforme mostrado por DSC. A primeira região endotérmica é observada a aproximadamente 50-110°C e é consistente com a remoção do solvente. O segundo evento térmico tem uma temperatura de início extrapolada de aproximadamente 152°C e uma entalpia de 86 J/g e é atribuída à fusão. A terceira 10 região de atividade térmica é observada a aproximadamente 215°C e é atribuída à decomposição.

A análise termogravimétrica (TGA) conduzida na Forma I de DSB·2NMG é mostrada na Figura 3 juntamente com a sua curva de DSC. O termograma de TGA da Forma I de DSB·2NMG 15 apresenta uma perda de massa desde a temperatura ambiente até aproximadamente 80°C, consistente com a perda de mais de aproximadamente 2% (peso/peso) de voláteis (etanol). A faixa de temperaturas de TGA para a remoção de solvente é inferior à observada em DSC (devido ao acúmulo de pressão nas amostras de DSC resultantes do encapsulamento de amostra). De- 20 pois da remoção do solvente, a massa do material é estável através da fusão e começa lentamente a perder massa acima de aproximadamente 180°C. Acima de aproximadamente 200°C, a

perda de massa se torna rápida. O comportamento de TGA é consistente com as atribuições térmicas observadas usando-se DSC.

A Forma I de DSB·2NMG obtida por recozimento a 75°C durante 2 dias tem substancialmente o padrão de XRPD ilustrado na Figura 4, e é caracterizada por sinais de difração a aproximadamente 9,15, 12,90 e 17,80 graus 2θ , além do padrão característico da Forma I.

Forma II de DSB·2NMG

Seguindo-se o procedimento geral descrito acima, observou-se uma nova forma cristalina de DSB·2NMG usando-se metil etil cetona (MEK) como o sistema de solventes. Esta forma cristalina nova é designada Forma II de DSB·2NMG e poderia ser um solvato de MEK.

O padrão de XRPD para a Forma II de DSB·2NMG é apresentado na Figura 5 e é caracterizado como tendo substancialmente o padrão de difração de raios X mostrado na Tabela 2.

Tabela 2

Padrão de Difração de Raios X para a Forma II de DSB·2NMG

<u>2-theta</u>	<u>I/I₀ (x100)</u>
12,60	62
14,45	100
16,30	32
18,70	23
19,90	18
22,05	7

30,45	5
33,95	6

O termograma de sobreposição de DSC e TGA para Forma II de DSB·2NMG é apresentado na Figura 6. A curva de DSC apresenta uma endoterma de dessolvação ampla desde aproximadamente 25°C a aproximadamente 130°C, ao passo que a
5 curva correspondente de TGA indica a amostra como consistindo em aproximadamente 9% (peso/peso) solvente. O valor calculado para um monossolvato de MEK é de aproximadamente 7% (peso/peso). Outras características térmicas de Forma II de DSB·2NMG incluem um sinal exotérmico de aproximadamente
10 130°C a aproximadamente 200°C, que é acompanhado por uma segunda região de perda de massa (TGA) e pode ser causada por decomposição. Um terceiro sinal de DSC é observado a aproximadamente 253°C e é consistente com decomposição.

DSB·2NMG amorfa

15 A DSB·2NMG amorfa é preparada pela dissolução de DSB·2NMG em um solvente para formar uma solução de DSB·2NMG e ou (a) apor acréscimo de um anti-solvente, isto é, um solvente em que a DSB·2NMG tem uma dissolução precária, ou (b) secando-s por pulverização a solução.

20 É preferível que o solvente seja um álcool, tal como metanol, etanol ou isopropanol ou uma cetona, tal como acetona.

Depois da dissolução de DSB·2NMG no solvente orgânico, o solvente orgânico é removido a pressão reduzida ou
25 ambiente. A evaporação é, de preferência, controlada, e os

versados na técnica observarão que as condições de evaporação podem afetar a qualidade do produto. O produto final pode opcionalmente ser triturado com um solvente orgânico tal como um hidrocarboneto saturado, incluindo dentre outros, 5 ciclo-hexano, hexano e heptano, ou éteres, incluindo dentro outros MTBE (éter metil tributílico).

O termograma de DSC para DSB·2NMG amorfo sobreposto com o para a Forma I de DSB·2NMG é apresentado na Figura 7.

10 Deve ficar subentendido que cada uma de Forma I de DSB·2NMG, Forma II de DSB·2NMG, DSB·2NMG amorfa, além de apresentar XRPD, DSC, TGA e outras características descritas no presente documento, pode ainda possuir outras características não descritas, tais como, sem limitação, a presença de 15 água ou de uma ou mais moléculas de solvente.

Em algumas modalidades da presente invenção, a substância medicamentosa de DSB·2NMG consiste na Forma I de DSB·2NMG substancialmente de fase pura.

20 Em algumas modalidades da presente invenção, a substância medicamentosa de DSB·2NMG compreende pelo menos aproximadamente 90% de Forma I de DSB·2NMG em relação a todas as outras formas no estado sólido de DSB·2NMG presentes na substância medicamentosa de DSB·2NMG.

25 Em algumas modalidades da presente invenção, a substância medicamentosa de DSB·2NMG compreende pelo menos aproximadamente 75% da Forma I de DSB·2NMG em relação a todas as outras formas no estado sólido de DSB·2NMG presentes na substância medicamentosa de DSB·2NMG.

Em algumas modalidades da presente invenção, a substância medicamentosa de DSB·2NMG compreende pelo menos uma quantidade detectável da Forma I de DSB·2NMG em relação a todas as outras formas no estado sólido de DSB·2NMG presentes na substância medicamentosa de DSB·2NMG.

Em algumas modalidades da presente invenção, a substância medicamentosa de DSB·2NMG consiste em Forma I de DSB·2NMG substancialmente de fase pura.

Em algumas modalidades da presente invenção, a substância medicamentosa de DSB·2NMG compreende pelo menos aproximadamente 90% de Forma II de DSB·2NMG em relação a todas as outras formas de estado sólido de DSB·2NMG presentes na substância medicamentosa de DSB·2NMG.

Em algumas modalidades da presente invenção, a substância medicamentosa de DSB·2NMG compreende pelo menos aproximadamente 75% de Forma II de DSB·2NMG em relação a todas as outras formas no estado sólido de DSB·2NMG presentes na substância medicamentosa de DSB·2NMG.

Em algumas modalidades da presente invenção, a substância medicamentosa de DSB·2NMG compreende pelo menos uma quantidade detectável de Forma II de DSB·2NMG em relação a todas as outras formas no estado sólido de DSB·2NMG presentes na substância medicamentosa de DSB·2NMG.

Uso e Administração

Como um medicamento, as polimorfos de DSB·2NMG descritas no presente documento são efetivas no tratamento de HIV e distúrbios relacionados.

A presente invenção propõe composições farmacêuti-

cas que compreendem: (i) pelo menos uma polimorfa da presente invenção, e (ii) pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável. Em algumas modalidades da presente invenção, a composição farmacêutica compreende de aproximadamente 5 50% a aproximadamente 99% em peso de uma substância medicamentosa de DSB·2NMG.

A presente invenção propõe composições farmacêuticas que compreendem: (i) pelo menos uma polimorfa da presente invenção, (ii) pelo menos um excipiente farmacêuticamente 10 aceitável e (iii) pelo menos um outro agente anti-infeccioso selecionado do grupo que consiste em anti-retrovirais, agentes anti-HIV, compostos imunoestimuladores, anticorpos antivirais e fragmentos de anticorpos antivirais. Em algumas modalidades da presente invenção, a composição farmacêutica 15 compreende aproximadamente 50% a aproximadamente 99% em peso de uma substância medicamentosa de DSB·2NMG.

Com o termo "atividade anti-retroviral" ou "atividade anti-HIV" pretende-se significar a capacidade de inibir pelo menos um de:

- 20 (1) a integração de pro-DNA viral ao genoma da célula hospedeira;
- (2) fixação retroviral às células;
- (3) entrada viral nas células;
- (4) metabolismo celular que permite a replicação 25 viral;
- (5) inibição da dispersão intercelular do vírus;
- (6) síntese ou expressão celular de antígenos virais;

(7) brotação ou maturação viral;

(8) atividade de enzimas codificadas por vírus (tal como transcriptase inversa, integrase e proteases); ou

(9) qualquer ação retroviral ou patogênica de HIV conhecida, tal como, por exemplo, imunossupressão. Assim qualquer atividade que tende a inibir qualquer um destes mecanismos é "atividade anti-retroviral" ou "atividade anti-HIV".

A Forma I de DSB·2NMG, a Forma II de DSB·2NMG e a DSB·2NMG amorfa podem ser usadas para o tratamento de infecção retroviral (de HIV, por exemplo) ou sozinho, ou em combinação com outros modos de terapia conhecidos na técnica. No entanto, como a Forma I de DSB·2NMG, a Forma II de DSB·2NMG e a DSB·2NMG amorfa têm janelas terapêuticas farmacêuticamente aceitáveis, sua utilidade não é limitada ao tratamento de infecções retrovirais estabelecidas. A Forma I de DSB·2NMG, a Forma II de DSB·2NMG e a DSB·2NMG amorfa podem ser usadas, por exemplo, no tratamento de produtos sanguíneos, tais como os mantidos em banques de sangue. O fornecimento de sangue da nação é atualmente testado para anticorpos a HIV. No entanto o teste ainda é imperfeito e amostras que testam negativas podem ainda conter o vírus de HIV. O tratamento de sangue e de produtos sanguíneos com polimorfos de DSB da presente invenção pode acrescentar uma margem de segurança adicional por inibir a replicação de qualquer retrovírus que possa ter deixado de ser detectado.

As composições farmacêuticas da presente invenção podem compreender pelo menos uma de Forma I de DSB·2NMG,

Forma II de DSB·2NMG e DSB·2NMG amorfa opcionalmente em combinação com um ou mais agentes adicionais conforme descrito no presente documento. De modo análogo, os métodos de tratamento empregarão composições farmacêuticas que incluem pelo menos uma de Forma I de DSB·2NMG, Forma II de DSB·2NMG e DSB·2NMG amorfa conforme descritas no presente documento, sozinha ou em combinação com agentes adicionais conforme será descrito abaixo. Tais modos de terapia podem incluir quimioterapia com pelo menos um medicamento adicional conforme apresentado no presente documento.

Em uma modalidade, uma composição farmacêutica de acordo com a presente invenção pode compreender pelo menos um outro agente antiviral tal como, sem limitação, AZT (zidovudina, RETROVIR[®], GlaxoSmithKline), 3TC (lamivudina, EPIVIR[®], GlaxoSmithKline), AZT+3TC, (COMBIVIR[®], GlaxoSmithKline), AZT+3TC+abacavir (TRIZIVIR[®], GlaxoSmithKline), ddi (didanosina, VIDEX[®], Bristol-Myers Squibb), ddC (zalcitabina, HIVED[®], Hoffmann-La Roche), D4T (estavudina, ZERIT[®], Bristol-Myers Squibb), tenofovir, abacavir (ZIAGEN[®], GlaxoSmithKline), nevirapina (VIRAMUNE[®], Boehringer Ingelheim), delavirdina (Pfizer), efavirenz (SUSTIVA[®], DuPont Pharmaceuticals), saquinavir (INVIRASE[®], FORTOV ASE[®], Hoffmann-LaRoche), ritonavir (NORVIR[®], Abbott Laboratories), indinavir (CRIXIVAN[®], Merck e Company), nelfinavir (VIRACEPT[®], Pfizer), lopinavir, amprenavir (AGENERASE[®], GlaxoSmithKline), adefovir (PREVEON[®], HEPSERA[®], Gilead Sciences), atazanavir (Bristol-Myers Squibb), fosamprenavir (LEXIVA[®], GlaxoSmithKline) e hidróxi-uréia (HYDREA[®], Bristol-Meyers

Squibb), ou qualquer outro medicamento anti-retroviral ou anticorpos em combinação entre si ou associados com uma terapêutica de base biológica, tal como, por exemplo, os peptídeos enfuvirtide (FUZEON[®], Roche e Trimeris) e T-1249, derivados de gp41 ou CD4 solúvel, anticorpos a CD4, e conjugados de CD4 ou anti-CD4, ou conforme adicionalmente apresentados no presente documento.

Agentes antivirais adequados adicionais para uso ótimo com pelo menos um de Forma I de DSB·2NMG e II e DSB·2NMG amorfa podem incluir, sem limitação, anfotericina B (FUNGIZONE[®]); Ampligen (RNA mal emparelhado) desenvolvido por Hemispherx Biopharma; BETASERON[®] (β -interferon, Chiron); hidroxitolueno butilado; Carrosina (polimanoacetato); Castanoespermina; Contracano (derivado do ácido esteárico); Creme Pharmatex (contendo cloreto de benzalcônio); derivado 5-não substituído de zidovudina; penciclovir (DENA VIR[®] Novartis); famciclovir (FAMVIR[®] Novartis); aciclovir (ZOVIRAX[®] GlaxoSmithKline); citofovir (VISTIDE[®] Gilead); ganciclovir (CYTOVENE[®], Hoffman LaRoche); sulfato de dextrano; D-penicilamina (3-mercapto-D-valina); FOSCARNET[®] (fosfonofórmio trissódico; AstraZeneca); ácido fusídico; glicirrizina (um constituinte da raiz de alcaçuz); HPA-23 (amônio-21-tungsto-9-antimoniato); ORNIDYL[®] (eflornitina; Aventis); nonoxinol; isotionato de pentamidina (PENTAM-300); Peptídeo T (seqüência de octapeptídeo, Peninsula Laboratories); Fenitoína (Pfizer); INH or isoniaciada; ribavirina (VIRAZOLE[®], Valeant Pharmaceuticals); rifabutina, ansamicina (MYCOBUTIN[®] Pfizer); CD4-IgG2 (Progenies Pharma-

ceuticals) ou outras moléculas contendo CD4 ou à base de CD4; Trimetrexato (Medimmune); suramina e seus análogos (Bayer); e WELLFERON® (α -interferon, GlaxoSmithKline).

As substâncias medicamentosas de DSB-2NMG podem ser usadas no tratamento de HIV em pacientes que não são adequadamente tratadas por outras terapias de HIV-1. Conseqüentemente, a invenção é também relacionada a um método de tratamento de um paciente que tenha necessidade de terapia, em que o HIV-1 que infecta as citadas células não responde a outras terapias de HIV-1. Em uma outra modalidade, os métodos da invenção são colocados em prática em um paciente infectado com um HIV que é resistente a um medicamento usado para tratar a infecção por HIV. Em diversas aplicações, o HIV é resistente a um ou mais inibidores de protease, inibidores de transcriptase inversa, inibidores de entrada, análogos de nucleosídeos, vacinas, inibidores de ligação, imunomoduladores ou outros inibidores. Em algumas modalidades, as composições e métodos da invenção são administrados a um paciente infectado com um HIV que é resistente a um ou mais medicamentos usados para o tratamento de infecções por HIV, tais como, por exemplo, sem limitação, zidovudina, lamivudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, abacavir, nevirapina, delavirdina, emtricitabina, efavirenz, saquinavir, ritonavir, lopinavir, indinavir, nelfinavir, tenofovir, amprenavir, adefovir, atazanavir, fosamprenavir, enfuvirtide, hidroxiuréia, AL-721, ampligen, hidroxitolueno butilado; polimanoacetato, castanospermina; contra-can; creme farmatex, CS-87, penciclovir, famciclovir, aciclovir, citofovir, ganci-

clovir, sulfato de dextrano, fosfonoformiato trissódico de D-penicilamina, ácido fusídico, HPA-23, eflornitina, nonoxinol, isotionato de pentamidina, peptídeo T, fenitoína, isoniacida, ribavirina, rifabutina, ansamicina, trimetrexato, 5 SK-818, suramina, UA001, e suas combinações.

Em algumas modalidades da presente invenção, a substância medicamentosa de DSB·2NMG pode ser usada como um profilático para prevenir a transmissão de infecção de HIV entre indivíduos. Em outras modalidades da presente invenção, as substâncias medicamentosas de DSB·2NMG podem ser ad- 10 ministradas oralmente ou por injeção a uma mulher gráfica infectada com HIV ou ao feto durante a gravidez ou imediatamente antes do parto, durante ou após o parto, para reduzir a probabilidade do recém nascido ser infectado. As substâncias medicamentosas de DSB·2NMG podem ser administradas por 15 via intravaginal imediatamente antes do parto para prevenir a infecção do nascituro durante sua passagem através do canal do parto. As substâncias medicamentosas de DSB·2NMG podem ser usadas durante a relação sexual para prevenir a 20 transmissão de HIV por aplicação de uma quantidade efetiva inibidora retroviral de uma composição tópica que inclui um ou mais sais de DSB à mucosa vaginal ou outra antes da relação sexual. Em outras modalidades da presente invenção, as substâncias medicamentosas de DSB·2NMG podem ser usadas para 25 prevenir a transmissão de HIV de um homem infectado para uma mulher não infectada ou vice-versa.

As composições farmacêuticas da presente invenção podem, além disso, compreender ainda imunomoduladores. Em

algumas modalidades da presente invenção, a composição farmacêutica compreende (i) uma substância medicamentosa de DSB·2NMG; (ii) um imunomodulador selecionado do grupo que consiste em ABPP (Bropririmina), Ampligen (RNA mal emparelhado, Hemisphere Biopharma), anticorpo interferon α anti-humano, ácido ascórbico e seus derivados, interferon- β , Ciamexon, ciclosporinas, cimetidina, CL-246,738, fatores estimuladores de colônia, incluindo GM-CSF, dinitroclorobenzeno, HE2000 (Hollis-Eden Pharmaceuticals), inteferon- γ , glicano, gamaglobulina hiperimune (Bayer), imutiol (dimetiltiocarbamato de sódio), interleucina-1 (Hoffmann-LaRoche; Amgen), itnerleucina-2 (IL-2) (Chiron), isoprinosina (inosina pranobex), Krestin, LC-9018 (Yakult), lentinan (Yamanouchi), LF-1695, metionina-encefalina, Minophagen C, muramil tripeptídeo (MTP-PE), naltrexona (Barr Laboratories), imunomoduladores de RNA, REMUNE[®] (Immune Response Corporation), RETICULOSE[®] (Advanced Viral Research Corporation), shosaikoto, ginseng, fator humoral tímico, Timopentina, fator de timosina 5, timosina 1 (ZADAXIN[®], SciClone), timoestimulina, TNF (fator de necrose tumoral) (Genentech), preparados vitamínicos e suas combinações.

As composições farmacêuticas da presente invenção compreendem ainda agentes terapêuticas anticancerígenos. Agentes terapêuticos anticancerígenos adequados para uso opcional incluem uma composição anticancerígena efetiva para inibir neoplasia que compreendem um composto, ou um sal ou promedicamento farmacêuticamente aceitável do agente anticancerígeno, que podem ser usados em terapia de combinação

incluem, sem limitação, agentes alquilantes, tais como busulfan, cis-platina, mitomicina C, e agentes antimitóticos de carboplatina, tais como colquicina, vinblastina, taxóis, tais como paclitaxel (TAXOL[®], Bristol-Meyers Squibb) docetaxel (TAXOTERE[®], Aventis), inibidores de topo I, tais como camptotecina, irinotecan e topotecan (HYCAMTIN[®], GlaxoSmith-Kline), inibidores de topo II, tais como doxorubicina, daunorubicina e etoposídeos tais como VP 16, antimetabólitos de RNA/DNA, tais como 5-azacitidina, 5-fluoruracila e metotrexato, antimetabólitos de DNA, tais como 5-flúor-2'-desóxiuridina, ara-C, hidroxiuréia, tioguanina, e anticorpos, tais como trastuzumab (HERCEPTIN[®], Genentech), e rituximab (RITUXAN[®], Genentech e Biogen-Idex), melfalan, clorambucil, ccclofosamida, ifosfamida, vincristina, mitoguazona, epirubicina, aclarubicina, bleomicina, mitoxantrona, eliptínio, fludarabina, octreotide, ácido retinóico, tamoxifen, alanosina, e suas combinações.

A invenção propõe ainda métodos para proporcionar substâncias terapêuticas anti-bacterianas, anti-parasíticas e antifúngicas para uso em combinação com Formas I e II de DSB·2NMG e com DSB·2NMG amorfa da invenção. Exemplos de substâncias terapêuticas antibacterianas incluem compostos tais como penicilinas, ampicilina, amoxicilina, ciclacilina, epicilina, meticilina, nafcilina, oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, carbenicilina, cefalexina, cefaradina, cefadoxil, cefaclor, cefoxitina, cefotaxima, ceftizoxima, cefmenoxina, ceftriaxona, moxalactam, imipenem, clavulanato, timentina, sulbactam, eritromicina, neomicina,

gentamicina, estreptomicina, metronidazol, cloranfenicol, clindamicina, lincomicina, quinolonas, rifampina, sulfonamidas, bacitracina, polimixina B, vancomicina, doxiciclina, metaciclina, minociclina, tetraciclina, anfotericina B, cicloclerina, ciprofloxacina, norfloxacina, isoniacida, etambutol, e ácido nalidíxico, e suas combinações.

Exemplos de substâncias terapêuticas antiparasíticas incluem bitionol, citrato de dietil carbamazina, mebendazol, metrifonato, niclosamina, niridazol, oxamniquina e outros derivado de quinino, citrato de piperazina, praziquantel, pamoato de pirantel e tiabendazol, e suas combinações.

Exemplos de produtos terapêuticos antifúngicos incluem anfotericina B, clotrimazol, nitrato de econazol, flucitosina, griseofulvina, cetoconazol e miconazol, e suas combinações. Os compostos antifúngicos também incluem aculeacina A e papulocandina B.

Um paciente animal preferido da presente invenção é um ser humano. Em uma modalidade específica, a presente invenção é útil no tratamento de pacientes humano.

O termo "tratamento" significa a administração a um paciente de uma substância medicamentosa de DSB·2NMG de acordo com a presente invenção para os fins que incluem prevenção, melhora, ou cura de uma patologia relacionada com retroviral.

Os medicamentos são considerados como sendo fornecidos "em combinação" entre si quando eles são administrados ao paciente concomitantemente ou se o tempo entre a adminis-

tração de cada medicamento e outros for tal, que permita uma sobreposição de suas atividades biológicas.

As composições farmacêuticas para a administração de acordo com a presente invenção que compreendem uma substância medicamentosa de DSB·2NMG de acordo com a presente
5 invenção em uma forma farmacêuticamente aceitável são opcionalmente combinadas com um veículo farmacêuticamente aceitável. Estas composições podem ser administradas por qualquer meio que atinja seus fins destinados. As quantidades e os
10 regimes para a administração das formas no estado sólido de DSB·2NMG de acordo com a presente invenção podem ser determinados facilmente pelos versados na técnica clínica de tratamento de uma patologia retroviral.

A administração pode ser, por exemplo, por via parenteral, tal como subcutânea, intravenosa, intramuscular,
15 intraperitoneal, transdérmica ou bucal. Alternativamente, ou concomitantemente, a administração pode ser por via oral. A dosagem administrada depende da idade, saúde e peso do paciente, do tipo de tratamento anterior ou concomitante, se
20 houver, da frequência do tratamento e da natureza do efeito desejado.

As composições que incidem no âmbito da presente invenção incluem todas as composições que compreendem pelo menos um de Forma I de DSB·2NMG, Forma II de DSB·2NMG e
25 DSB·2NMG amorfa de acordo com a presente invenção em uma quantidade efetiva para se atingir o fim visado. Embora as necessidades individuais variem, a determinação de limites ótimos de quantidades efetivas de cada componente incide nas

habilidades dos versados na técnica. As dosagens típicas compreendem aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal. Uma dosagem preferida de uma modalidade compreende de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal do ingrediente ativo. As dosagens podem compreender de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal. Em uma outra modalidade a dosagem preferida compreende de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal do ingrediente ativo.

10 A administração terapêutica pode também incluir a administração anterior, concomitante, subsequente ou adjunta de pelo menos uma forma adicional no estado sólido de DSB·2NMG de acordo com a presente invenção ou de um outro agente terapêutico, tal como um agente antiviral ou estimulador imune. Em tal abordagem, a dosagem do segundo medicamento pode ser igual ou diferente da dosagem do primeiro agente terapêutico. Em uma modalidade da presente invenção, os medicamentos são administrados em dias alternados nas quantidades recomendadas de cada medicamento.

20 A administração de um composto da presente invenção pode também opcionalmente incluir terapia anterior, concomitante, subsequente ou adjunta usando reforçadores do sistema imune ou imunomoduladores. Além dos compostos farmacologicamente ativos, uma composição farmacêutica da presente invenção pode também conter veículos farmacêuticamente aceitáveis compreendendo excipientes e auxiliares que facilitam o processamento de compostos ativos em preparados que podem ser usados farmacêuticamente. Em uma modalidade, os

preparados, especialmente aqueles preparados que podem ser administrados por via oral, tais como comprimidos, drágeas e cápsulas e também preparados que podem ser administrados por via retal, tais como supositórios, assim como soluções adequadas para serem administradas por injeção ou por via oral, contêm de aproximadamente 0,01 a 99 por cento do ingrediente ativo juntamente com o excipiente. Em uma outra modalidade, o preparado pode incluir de aproximadamente 20 a 75 por cento do composto(s) ativo(s) juntamente com o excipiente.

Os preparados farmacêuticos da presente invenção são fabricados de um modo que é conhecido em si, por meio de processos convencionais de mistura, granulação, produção de drágeas, dissolução ou processos de liofilização, por exemplo. Assim, os preparados farmacêuticos para uso oral podem ser obtidos combinando-se os compostos ativos com excipientes sólidos, opcionalmente triturando-se a mistura resultante, e processando-se a mistura de grânulos, depois de se acrescentar auxiliares adequados, se for desejado ou necessário, para se obter comprimidos ou núcleos de drágeas.

Algumas modalidades compreendem ainda uma carga selecionada do grupo que consiste em sacarídeos, lactose ou sacarose, manitol ou sorbitol, por exemplo, preparados de celulose, fosfatos de cálcio tais como fosfato tricálcico ou fosfato ácido de cálcio e suas combinações.

Algumas modalidades compreendem ainda um aglutinante selecionado do grupo que consiste em pasta de amido, de amido de milho, amido de trigo, amido de arroz, amido de batata, por exemplo, gelatina, tragacanto, metil celulo-

se, hidróxi-propil-metil-celulose, carbóxi-metil-celulose sódica, polivinil pirrolidona (PVP) e suas combinações.

Algumas modalidades compreendem ainda um agente desintegrante selecionado do grupo que consiste em amido de milho, amido de trigo, amido de arroz, amido de batata, ge-
5 latina, tragacanto, metil celulose, hidróxi-propil-metil-celulose, carbóxi-metil-celulose sódica, polivinil pirroli-
dona, amido de carboximetila, polivinil pirrolidona reticu-
lada, agar, ácido algínico ou um sal seu, tal como alginato
10 de sódio e combinações suas.

Algumas modalidades compreendem ainda um auxiliar selecionado do grupo que consiste em agentes reguladores de fluxo e lubrificantes e suas combinações. Alguns auxiliares preferidos são selecionados do grupo que consiste em síli-
15 cas, talcos, ácidos esteáricos e sais e combinações suas. Outros auxiliares preferidos são selecionados do grupo que consiste em estearato de magnésio, estearato de cálcio, polietileno glicol e suas combinações.

Algumas modalidades compreendem ainda um núcleo de
20 drágea opcionalmente provido com um revestimento adequado que pode proporcionar um certo grau de resistência aos sucos gástricos. Para tal fim, podem ser usadas as soluções de sacarídeos concentradas, que podem compreender gomas arábicas, talcos, polivinil pirrolidona, polietileno glicol e/ou dióxido de titânio, soluções de laca e solventes orgânicos ou
25 misturas de solventes adequadas. Para se produzir revestimentos resistentes aos sucos gástricos, são usadas soluções de preparados adequados de celulose, tais como ftalato de

acetil celulose ou ftalato de hidróxi-propil-metil celulose.

Algumas modalidades compreendem ainda um corante ou pigmente que pode ser acrescentado aos comprimidos ou aos revestimentos de drágeas, por exemplo, para a identificação ou a fim de caracterizar combinações de doses de composto ativo.

Outros preparados farmacêuticos que podem ser usados oralmente incluem cápsulas de encaixe feitas de gelatina assim como cápsulas macias lacradas feitas de gelatina e de um plastificante tal como glicerol ou sorbitol. As cápsulas de encaixe podem conter os compostos ativos na forma de grânulos que podem ser misturados com cargas tais como lactose, aglutinantes tais como amidos e/ou lubrificantes tais como talco ou estearato de magnésio e, opcionalmente, estabilizantes. Em cápsulas macias, os compostos ativos podem ser dissolvidos ou suspensos em líquidos adequados tais como óleos graxos ou parafina líquida. Além disso, podem ser acrescentados estabilizantes.

Os preparados farmacêuticos possíveis que podem ser usadas por via retal incluem, por exemplo, supositórios que consistem em uma combinação dos compostos ativos com uma base para supositórios. As bases adequadas para supositórios são, por exemplo, triglicerídeos naturais ou sintéticos ou hidrocarbonetos parafínicos. Além disso, é também possível se usar cápsulas retais de gelatina que consistem em uma combinação dos compostos ativos com uma base. Os materiais de base possíveis incluem, por exemplo, triglicerídeos líquidos, polietileno glicóis, ou hidrocarbonetos parafínicos.

Os preparados adequados para a administração parenteral incluem soluções aquosas dos compostos ativos na forma hidrossolúvel, sais hidrossolúveis, por exemplo. Além disso, podem ser administradas suspensões dos compostos ativos em forma de suspensões para injeção oleosas adequadas. Os solventes lipófilos ou veículos adequados incluem óleos graxos, tais como óleo de gergelim, ou ésteres de ácidos graxos sintéticos, tais como oleato de etila ou triglicerídeos. As suspensões aquosas para injeção que podem conter substâncias que aumentam a viscosidade da suspensão incluem, por exemplo, carboximetil celulose sódica, sorbitol e/ou dextrano. Opcionalmente, a suspensão pode também conter estabilizantes.

As formas de dosagem líquida para a administração oral incluem emulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires farmacologicamente aceitáveis. Além dos compostos ativos, as formas de dosagem líquidas podem conter diluente inertes habitualmente usados na técnica tais como, por exemplo, água ou outros solventes, agentes solubilizantes e emulsificantes tais como, por exemplo, água ou outros solventes, agentes solubilizantes e emulsificantes tais como álcool etílico, álcool isopropílico, ciclodextrinas tais como hidroxipropil- β -ciclodextrina, carbonato de etila, acetato de etila, álcool benzílico, benzoato de benzila, propileno glicol, 1,3-butileno glicol, dimetil formamida, óleos tais como óleo de semente de algodão, de amendoim, de milho, de germe de trigo, de oliva, de mamona e de gergelim, glicerol, álcool teraidro-furfurílico, polietileno glicóis e ésteres

de ácidos graxos de sorbitan, e suas misturas.

As suspensões, além dos compostos ativos, podem conter agentes de suspensão tais como, por exemplo, álcoois iso-estearílicos etoxilados, polioxietileno sorbitol e ésteres de sorbitan, celulose, celulose microcristalina, meta-
5 hidróxido de alumínio, bentonita, agar-agar, e tragacanto e suas combinações.

Um preparado farmacêutico para a administração sistêmica de acordo com a invenção pode ser preparado para a
10 administração enteral, parenteral ou tópica. Na verdade todos os três tipos de preparado podem ser usados simultaneamente para se atingir a administração sistêmica do ingrediente ativo.

Os preparados adequados para a administração oral
15 incluem formas de dosagem oral tais como, sem limitação, cápsulas de gelatina dura ou mole, drágeas, pílulas, comprimidos, incluindo comprimidos revestidos, elixires, suspensões, xaropes ou inalações formas de liberação controlada suas.

20 As formas de dosagem sólida além dos preparados para a administração oral incluem supositórios retais.

As formas no estado sólido de DSB·2NMG da presente invenção podem também ser administradas na forma de um implante quando compostas com um veículo biodegradável de liberação lenta. Alternativamente, as formas de estado sólido
25 do DSB·2NMG da presente invenção podem ser preparadas em forma de um adesivo transdérmico para a liberação contínua do ingrediente ativo.

Os preparados adequados para a administração tópic
ca incluem cremes, géis, geléias, mucilagens, pastas e un
güentos. As soluções injetáveis adequadas incluem soluções
injetáveis intravenosas, subcutâneas e intramusculares. Al
5 ternativamente, as formas no estado sólido de DSB·2NMG podem
ser administradas na forma de uma solução de infusão, uma
inalação nasal ou pulverização ou um mucosal ou sistema de
fornecimento ou vaginal, tais como um anel vaginal, espuma,
creme, gel, supositório medicado e tampão medicado.

10 As composições profiláticas tópicas para a preven
ção de infecção por HIV entre indivíduos durante o parto ou
relação sexual incluem uma ou mais formas no estado sólido
de DSB·2NMG da presente invenção e pelo menos um veículo ou
diluyente tópico farmacologicamente aceitável. A composição
15 tópica pode ser, por exemplo, na forma de um unguento, um
creme, um gel, uma loção, uma pasta, uma geléia, uma pulve
rização, uma espuma ou uma esponja. A quantidade de dosagem
de uma forma no estado sólido de DSB·2NMG em um preparado
tópico profilático é, em geral inferior a aproximadamente
20 1.000 miligramas e em algumas modalidades entre aproxima
damente 0,01 e aproximadamente 100 miligramas. Os preparados
tópicos podem incluir outros ingredientes profiláticos. O
veículo e os diluentes devem ser aceitáveis no sentido de
serem compatíveis com outros ingredientes do preparado e não
25 terem efeito deletério sobre o paciente.

Os preparados profiláticos tópicos incluem aqueles
que são adequados para a administração vaginal, retal ou tó
pica. Os preparados podem, sempre que for apropriado, serem

convenientemente apresentados em unidades de dosagem descontinuas e podem ser preparados por qualquer um dos métodos conhecidos na técnica de farmácia. Todos tais métodos incluem a etapa de se colocar o agente ativo em associação com
5 veículos líquidos, géis ou veículos sólidos finamente divididos ou ambos e então, se for necessário, formatando-se o produto no preparado desejado.

Os preparados profiláticos adequados para administração vaginal podem ser apresentados em forma de pessários,
10 tampões, cremes, géis, pastas, geléia, espumas, ou pulverizações ou seqüências aquosas ou oleosas. soluções ou emulsões (preparados líquidos) contendo veículos adequados conhecidos na técnica além do agente ativo. As formulações líquidas podem conter aditivos convencionais, tais como agentes de suspensão, agentes emulsificantes, veículos não aquo-
15 sos incluindo óleos comestíveis e conservantes. Estes preparados são úteis para prevenir tanto a transmissão sexual de HIV como a infecção de um nascituro durante a passagem pelo canal de parto. Em um exemplo, a administração vaginal pode
20 ocorrer antes da relação sexual ou imediatamente antes do parto.

Em algumas modalidades, os preparados profiláticos para a administração retal ou vaginal que tem um veículo sólido são representados como supositórios de dosagem unitária.
25 Os veículos adequados incluem manteiga de cacau e outros materiais habitualmente usados na técnica. Os supositórios podem ser formados, por exemplo, misturando-se uma ou mais formas no estado sólido de DSB·2NMG com um ou mais veí-

culos amolecidos ou fundidos, resfriando-se e formatando-se em moldes.

Os preparados profiláticos de acordo com a invenção podem também se encontrar na forma de gotas preparadas com uma base aquosa ou não aquosa compreendendo um ou mais agentes dispersantes, agentes solubilizantes ou agentes de suspensão. As pulverizações líquidas podem ser fornecidas de embalagens pressurizadas.

Os preparados profiláticos de acordo com a invenção podem ser adaptados para proporcionar um fornecimento sustentado. Além disso, os preparados profiláticos podem incluir outros agentes ativos, tais como agentes espermicidas, agentes antimicrobianos e agentes antivirais.

A Forma I de DSB·2NMG, a Forma II de DSB·2NMG e DSB·2NMG amorfa podem também ser administrada na forma de um implante quando formados em um composto com um veículo biodegradável de liberação lenta. Alternativamente, derivados triterpênicos da presente invenção podem ser preparados em forma de um adesivo transdérmico para uma liberação contínua do ingrediente ativo.

O ácido DSB livre pode ser obtido pelo método de síntese descrito na patente U.S. No. 5.679.828, incorporada ao presente documento a título de referência integralmente.

Caracterização Analítica

O exposto abaixo descreve a instrumentação usada pela presente invenção para caracterizar as novas polimorfos. Os padrões de XRPD foram obtidos pelos métodos conhecidos na técnica usando-se um difractômetro de raios X em pó

Scintag XDS2000 θ/θ operando com radiação Cu K α e usando um detector de estado sólido resfriado com Kevex Psi Peltier. As fendas de fonte de 2 e 4 mm e as fendas de detector de 0,5 e 0,3 mm foram usadas para a coleta de dados. Uma amostra triturada foi colocada em um suporte de amostra de aço inoxidável e nivelada. O padrão de XRPD da amostra foi obtido a 2θ de 2° a 42° a uma taxa de varredura de $1^\circ/\text{minuto}$. A calibração do difractômetro é verificada anualmente usando-se um padrão em pó de silício.

10 O termograma de DSC foi obtido usando-se um Perkin Elmer Pyris 1 DSC equipado com uma unidade de refrigeração Intracooler 2P. O Pyris 1 foi purgado com nitrogênio. A calibração foi conduzida antes da análise usando-se um padrão de índio a uma taxa de aquecimento de $10^\circ\text{C}/\text{minuto}$. Aproximadamente 2 mg da amostra foram lacrados em um recipiente de alumínio universal de 20 μL de PerkinElmer com furos na tampa. A amostra foi aquecida da temperatura ambiente até 300°C a uma taxa de $10^\circ\text{C}/\text{minuto}$.

20 O Perfil DTG para a análise de TGA foi obtido por um TGA7 de Perkin Elmer purgado com nitrogênio. Foram usados um peso padrão de 100 mg e uma amostra de níquel para se verificar as calibrações de equilíbrio e de temperatura, respectivamente. A amostra foi aquecida da temperatura ambiente até 350°C a uma taxa de $10^\circ\text{C}/\text{minuto}$.

25 EXEMPLOS

Forma I de DSB·2NMG

10 g de DSB e 13,49 g (2,02 eq.) de N-metil-D-glucamina são dissolvidos em 70 mL de metanol a $50\text{-}60^\circ\text{C}$ no

recipiente A. A solução transparente é filtrada para dentro do recipiente B. O recipiente A e o funil de filtro são lavados com metanol para dentro do recipiente B. A solução transparente é lentamente agitada, resfriada até a temperatura ambiente e semeada. Dentro de 1 hora formou-se uma suspensão espessa. Aumenta-se a agitação antes de se acrescentar etanol à temperatura ambiente. A suspensão é aquecida até 60°C (banho de óleo) durante 10 minutos e é então lentamente resfriada até a temperatura ambiente. Os cristais são filtrados e secados a 50°C a vácuo de um dia para o outro. Rendimento: 31,6 g (94%).

A Forma I de DSB·2NMG é também preparada por um processo em que 50 mg de DSB·2NMG são dissolvidos em 1 mL de DMF e agitados de um dia para o outro a 25°C de um dia para o outro. A solução resultante transparente, incolor é filtrada através de um filtro PTFE de 0,2 micron e aquecida a 35°C durante uma hora. A temperatura da solução é ajustada para 25°C e introduz-se um cisalhamento de nitrogênio a 3 psi (20,68 kPa) para fazer evaporar a solução. Os cristais resultantes são secados.

Forma II de DSB·2NMG

Uma solução saturada de DSB·2NMG em metil etil cetona (MEK) é preparada agitando-se aproximadamente 50 mg de Forma I de DSB·2NMG com MEK a 25°C. O licor mãe é separado de qualquer sólido residual por filtração. Aquece-se então o licor mãe a 35°C para dissolver quaisquer sólidos restantes ou núcleos. A temperatura da solução é então ajustada a 25°C e um fluxo de cisalhamento de nitrogênio de 3-5 psig (20,68-

34,47 kPa) é introduzido para fazer evaporar o solvente. São produzidos cristais da Forma II.

DSB·2NMG Amorfa

N-metil-D-glucamina (2.097,40 mg) é dissolvida em
5 250 mL de metanol. Acrescenta-se DSB e enquanto estiver re-
pousando de um dia para o outro, a suspensão se transforma
em uma solução. O solvente é removido com uma corrente de
gás nitrogênio aquecendo-se simultaneamente externamente ate
40-60°C dom um banho de água para formar um óleo espesso in-
10 color. 200 mL de metanol são acrescentados para dissolver o
óleo. A adição lenta de 200 mL de éter dietílico à mistura
em agitação resulta em um sólido branco. O isolamento do ma-
terial sólido por filtração a vácuo resulta em 5,52 g de só-
lidos. Secando-se os sólidos durante 72 horas a vácuo, ob-
15 têm-se 4,97 g de DSB·2NMG amorfa.

Exemplo Comparativo

O estudo abaixo foi conduzido para se comparar a biodisponibilidade relativa de preparados orais preparados com a Forma I de DSB·2NMG e com DSB·2NMG amorfa.

20 Grupos de quatro ratos Sprague Dawley machos com
cânulas jugulares cirurgicamente implantadas receberam uma
dose única oral de 25 mg/kg de DSB·2NMG (Forma I ou amorfa)
em uma de seis formulações:

Grupo 1: solução de DSB·2NMG amorfa em hidroxipro-
25 pil- β -ciclodextrina a 10%;

Grupo 2: solução de Forma I de DSB·2NMG em hidro-
xipropil- β -ciclodextrina a 10%;

Grupo 3: Suspensão de Forma I de DSB·2NMG em car-

boximetil celulose a 0,5%;

Grupo 4: Solução de Forma I de DSB·2NMG em 1% de etanol/10% de polietileno glicol 400/89% de água;

Grupo 5: Solução de Forma I de DSB·2NMG em 10% de propileno glicol/90% de água; e

Grupo 6: Solução de Forma I de DSB·2NMG em água.

Foram coletadas amostras de sangue em série a tempos programados por meio em pós-dose de 24 horas e foram determinadas as concentrações de DSB em forma de ácido livre no plasma. As concentrações no plasma de DSB em forma de ácido livre foram medidas na maior parte dos animais durante 24 horas depois de cada dose.

Quando comparada às formulações de DSB·2NMG amorfa, a formulação da Forma I de DSB·2NMG em hidroxipropil- β -ciclodextrina produziu perfis de concentração plasmática equivalentes, conforme mostrado na Figura 8. A concentração máxima observada (C_{max}) era em média de 5,46-5,27 $\mu\text{g/mL}$ e ocorreu aproximadamente 2 horas depois da dose. As áreas sob a curva de concentração do plasma-tempo, extrapolada do tempo zero até infinito (AUC_{INF}), eram similares e eram em média de 21,51 $\mu\text{g h/mL}$ e 23,44 $\mu\text{g h/mL}$ depois de doses de DSB·2NMG amorfa e na Forma I, respectivamente. As meias vidas de ácido DSB livre eram em média de 4,57 h - 4,04 h a partir das formulações de hidroxipropil- β -ciclodextrina.

Para as formulações da Forma I de DSB·2NMG, a exposição máxima a ácido DSB livre foi observada com o veículo 10% de propileno glicol/água, conforme mostrado na Figura 9. As concentrações de ácido livre de DSB depois de doses de

Forma I de DSB·2NMG preparada em carbóxi-metil-celulose a 0,5%, 1% de etanol/10% de polietileno glicol 400/água, 10% de propileno glicol/água e em água foram também mais altas do que as observadas depois da administração da Forma I de DSB·2NMG administrada em hidroxipropil- β -ciclodextrina a 10%. C_{max} tinha em média 8,20, 8,49, 10,45, e 9,77 $\mu\text{g/ml}$, para cada formulação respectivamente e ocorreram a médias de 1,38 h depois da dose. As AUC_{INF} observadas eram de aproximadamente 1,5-2 vezes acima das da Forma I de DSB·2NMG administrada em hidroxipropil- β -ciclodextrina.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que consiste na Forma I de di-N-metil-D-glucamina do ácido 3-O-(3',3'-dimetilsuccinil)betulínico.

5 2. Di-N-metil-D-glucamina do ácido 3-O-(3',3'-dimetilsuccinil)betulínico, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que tem um padrão de difração de raios X em pó conforme ilustrado na Figura 1.

10 3. Di-N-metil-D-glucamina do ácido 3-O-(3',3'-dimetilsuccinil)betulínico, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que tem substancialmente o seguinte padrão de difração de raios X em pó obtido com irradiação de cobre:

<u>2-theta</u>	<u>I/I₀ (x100)</u>
4,43	100
5,74	43
8,91	20
11,32	87
11,88	33
12,17	14
12,64	21
13,23	29
13,72	33
15,33	31
15,89	11
16,42	27
16,72	27

17,32	27
18,57	14
19,01	15
19,40	16
19,80	30
20,26	25
21,02	5
21,79	6
22,50	8
23,85	9

4. Di-N-metil-D-glucamina do ácido 3-O-(3',3'-dimetilsuccinil)betulínico, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que tem um padrão de difração de raios X em pó substancialmente conforme ilustrado na Figura 5 4.

5. Di-N-metil-D-glucamina do ácido 3-O-(3',3'-dimetilsuccinil)betulínico, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que apresenta um padrão de difração de raios X em pó com picos a 2θ de aproximadamente 9,15, 10 12,90 e 17,80 graus.

6. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que consiste em di-N-metil-D-glucamina do ácido 3-O-(3',3'-dimetilsuccinil)betulínico e solvatos ou hidratos seus.

7. Di-N-metil-D-glucamina do ácido 3-O-(3',3'-dimetilsuccinil)betulínico, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que apresenta um perfil de DSC com uma endoterma a aproximadamente 152°C.

8. Processo para a preparação de Forma I de DSB·2NMG, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende as etapas de:

(a) se preparar uma solução de DSB·2NMG em um primeiro solvente adequado para produzir um sistema de solventes;

(b) se aquecer a solução a uma temperatura elevada;

(c) se ajustar a temperatura da solução para uma temperatura de crescimento; e,

(d) se isolar a Forma I cristalina de DSB·2NMG.

9. Processo, de acordo com a reivindicação 8, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende ainda a etapa de se introduzir um segundo solvente adequado.

10. Processo, de acordo com a reivindicação 8, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende ainda a etapa de se semear o sistema de solventes com um cristal da Forma I de DSB·2NMG.

11. Processo, de acordo com a reivindicação 8, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o primeiro solvente adequado compreende um álcool.

12. Processo, de acordo com a reivindicação 8, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o primeiro solvente adequado e o segundo solvente adequado são selecionados do grupo que consiste em etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, dimetil formamida, acetona e suas misturas.

13. Processo, de acordo com a reivindicação 8, **CARACTERIZADO** pelo fato de que cada uma das etapas (a) a (d)

são conduzidas em ordem.

14. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende a Forma I de di-N-metil-D-glucamina do ácido 3-O-(3',3'-dimetilsuccinil)betulínico de acordo com a reivindicação I e um veículo farmacêuticamente aceitável.

15. Método de tratamento de uma infecção retroviral, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende a administração a um paciente que tenha necessidade do mesmo de uma quantidade efetiva da Forma I de di-N-metil-D-glucamina do ácido 3-O-(3',3'-dimetilsuccinil)betulínico de acordo com a reivindicação 1.

16. Substância medicamentosa de DSB·2NMG, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende pelo menos uma quantidade detectável de Forma I de DSB·2NMG.

17. Substância medicamentosa de DSB·2NMG, de acordo com a reivindicação 16, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende de aproximadamente 90% a aproximadamente 100% da Forma I de DSB·2NMG.

18. Substância medicamentosa de DSB·2NMG, de acordo com a reivindicação 16, **CARACTERIZADA** pelo fato de que consiste substancialmente na Forma I de DSB·2NMG de fase pura.

19. Substância medicamentosa de DSB·2NMG, de acordo com a reivindicação 16, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o restante de DSB·2NMG consiste em um ou mais de (i) a Forma II de DSB·2NMG, (ii) uma forma cristalina solvatada de DSB·2NMG e (iii) DSB·2NMG amorfa.

20. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que con-

siste na Forma II de di-N-metil-D-glucamina do ácido 3-O-(3',3'-dimetilsuccinil)betulínico.

21. Di-N-metil-D-glucamina do ácido 3-O-(3',3'-dimetilsuccinil)betulínico de acordo com a reivindicação 20,
5 **CARACTERIZADA** pelo fato de que tem substancialmente o seguinte padrão de difração de raios X em pó obtido com a irradiação de cobre:

2-theta	I/I ₀ (x100)
12,60	62
14,45	100
16,30	32
18,70	23
19,90	18
22,05	7
30,45	5
33,95	6

22. Processo para a preparação de Forma II de DSB·2NMG, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende as etapas de:
10

(a) se preparar uma solução saturada de DSB·2NMG em metil etil cetona;

(b) se aquecer a solução acima da temperatura de saturação;

15 (c) se ajustar a temperatura da solução a uma temperatura de crescimento;

(d) se fazer evaporar o solvente; e

(e) se isolar a Forma II de DSB·2NMG.

23. Processo, de acordo com a reivindicação 22, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende ainda a etapa de se semear o sistema de solventes com um cristal da Forma II de DSB·2NMG.

5 24. Processo, de acordo com a reivindicação 22, **CARACTERIZADO** pelo fato de que as etapas (a) a (e) são conduzidas em ordem.

25. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende a Forma II de di-N-metil-D-glucamina do ácido 3-O-(3',3'-dimetilsuccinil)betulínico de acordo com a reivindicação 20 e um veículo farmacêuticamente aceitável.

26. Método de tratamento de uma infecção retroviral, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende a administração ao paciente que tenha necessidade dele de uma quantidade efetiva da Forma II de di-N-metil-D-glucamina do ácido 3-O-(3',3'-dimetilsuccinil)betulínico de acordo com a reivindicação 20.

27. Substância medicamentosa de DSB·2NMG, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende pelo menos uma quantidade detectável da Forma II de DSB·2NMG.

28. Substância medicamentosa de DSB·2NMG, de acordo com a reivindicação 27, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende de aproximadamente 90% a aproximadamente 100% da Forma II de DSB·2NMG.

25 29. Substância medicamentosa de DSB·2NMG, de acordo com a reivindicação 27, **CARACTERIZADA** pelo fato de que consiste substancialmente na Forma II de DSB·2NMG de fase pura.

30. Substância medicamentosa de DSB·2NMG, de acordo com a reivindicação 27, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o restante do DSB·2NMG consiste em um ou mais de (i) Forma I de DSB·2NMG, (ii) uma forma cristalina solvatada de DSB·2NMG e (iii) DSB·2NMG amorfa.

31. Uso de um composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-7, 14-21, ou 25-30, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma infecção viral.

32. Uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-7, 14-21, ou 25-30, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença para a qual é desejado um inibidor de maturação de HIV.

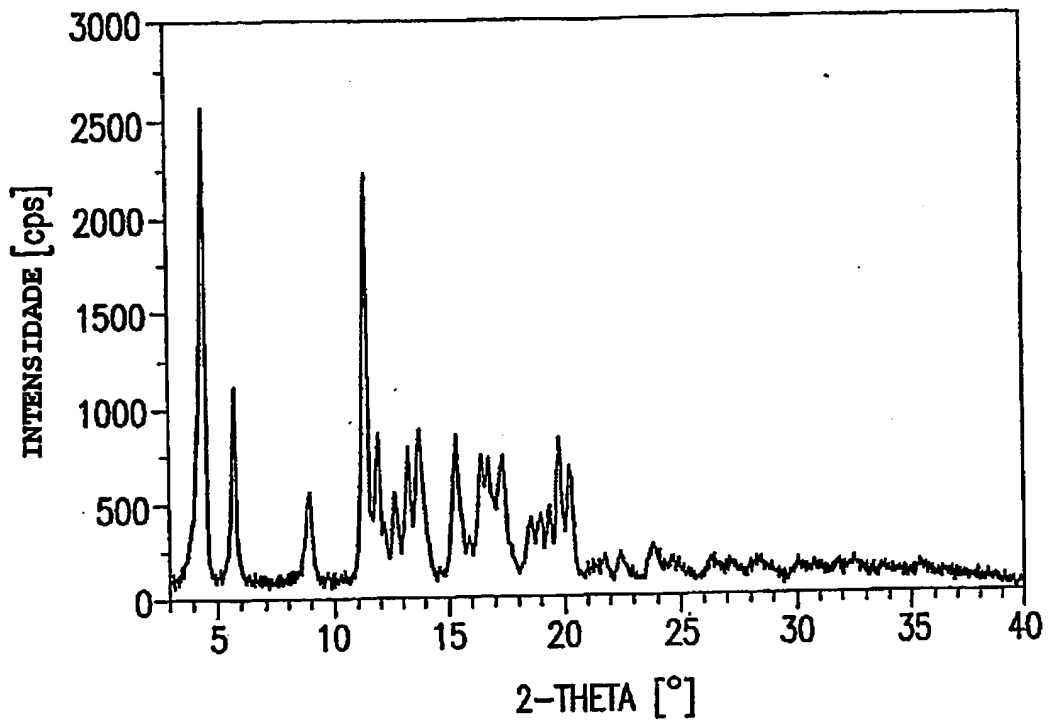


FIG.1

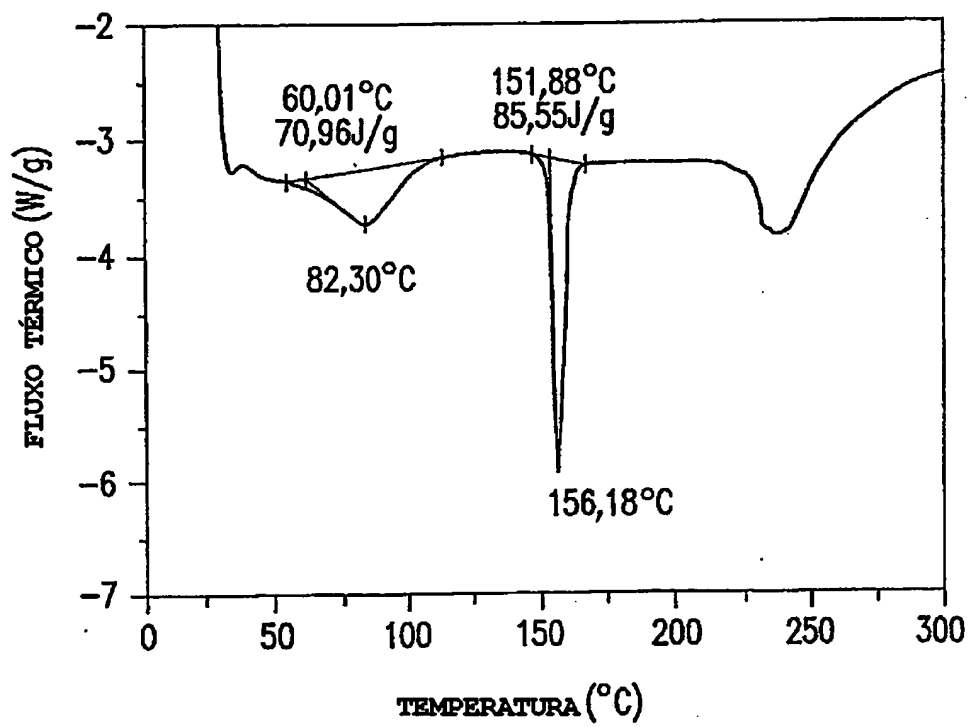


FIG.2

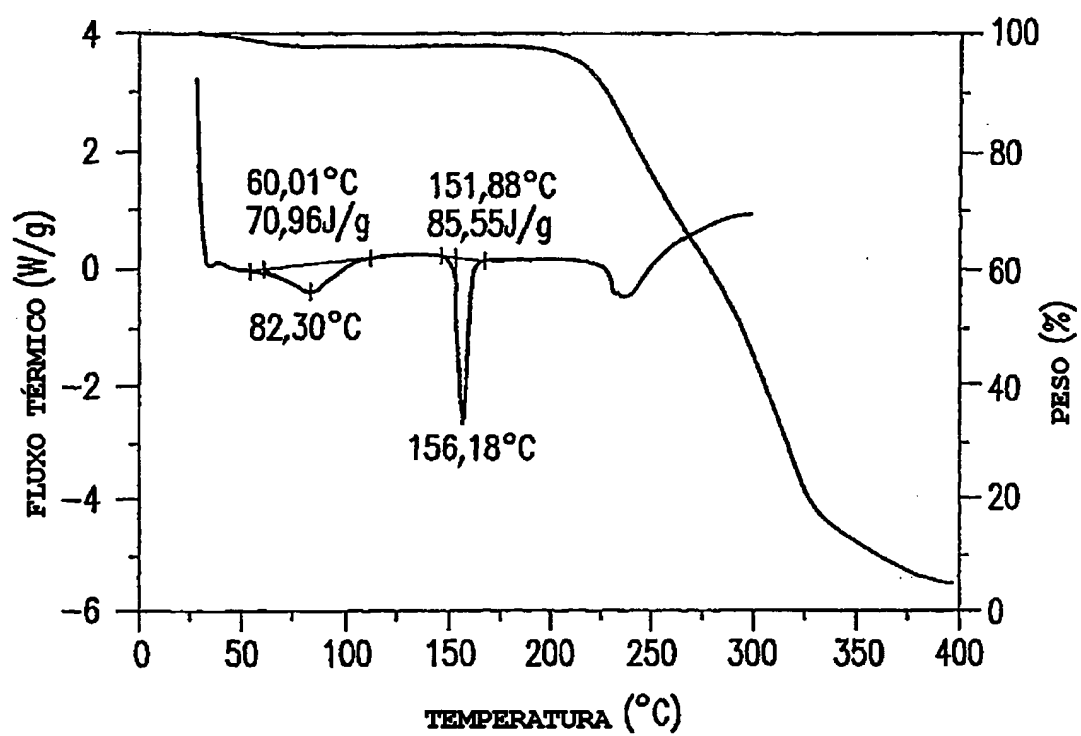


FIG.3

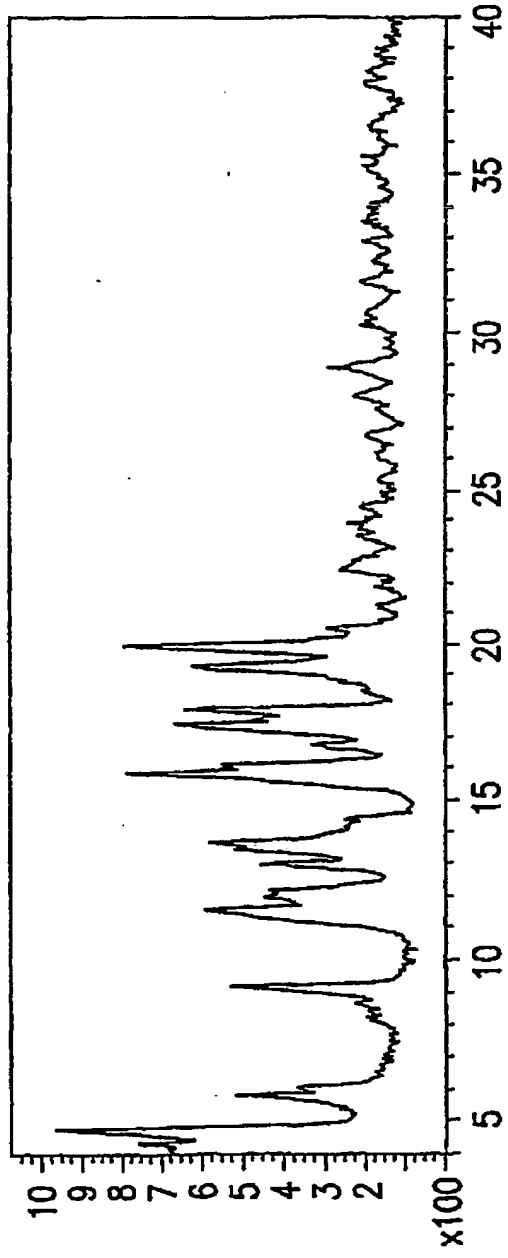


FIG.4

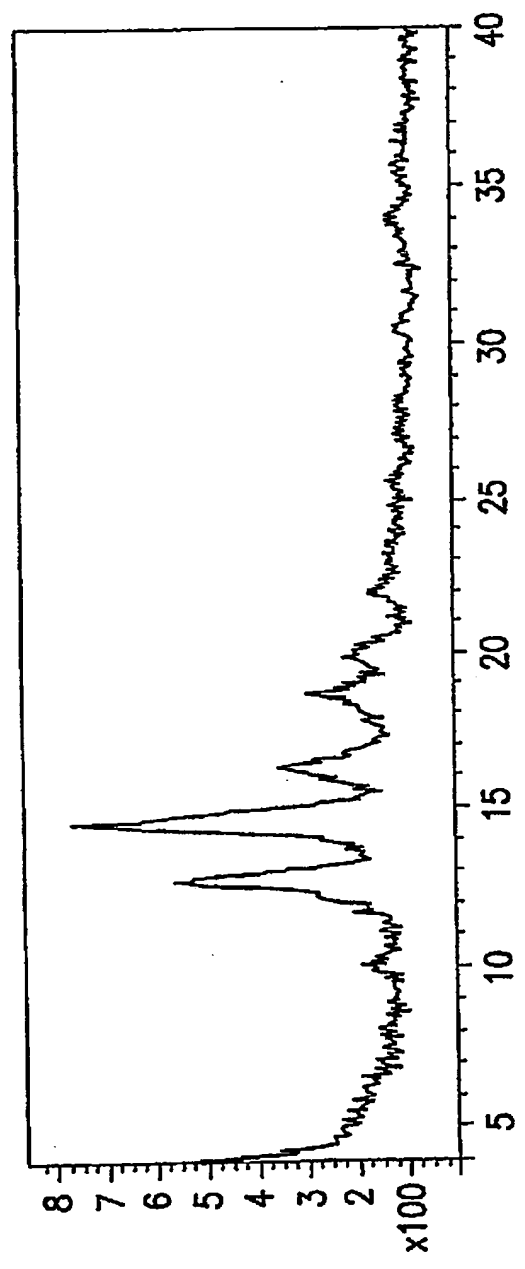


FIG.5

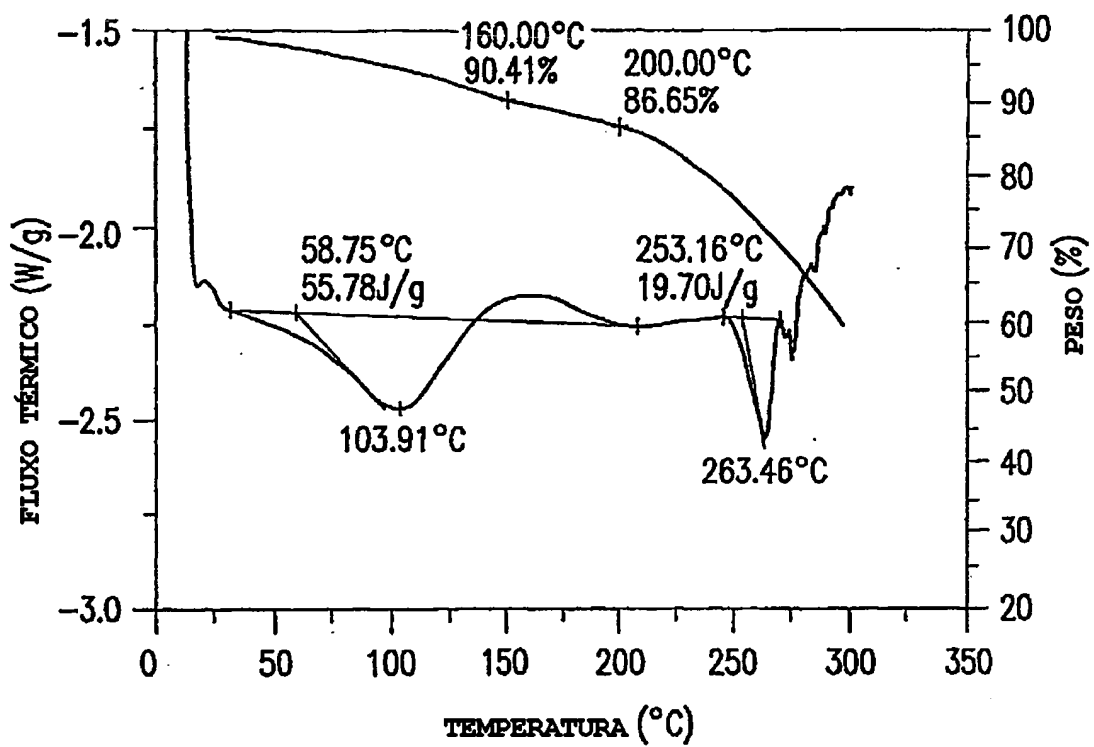


FIG.6

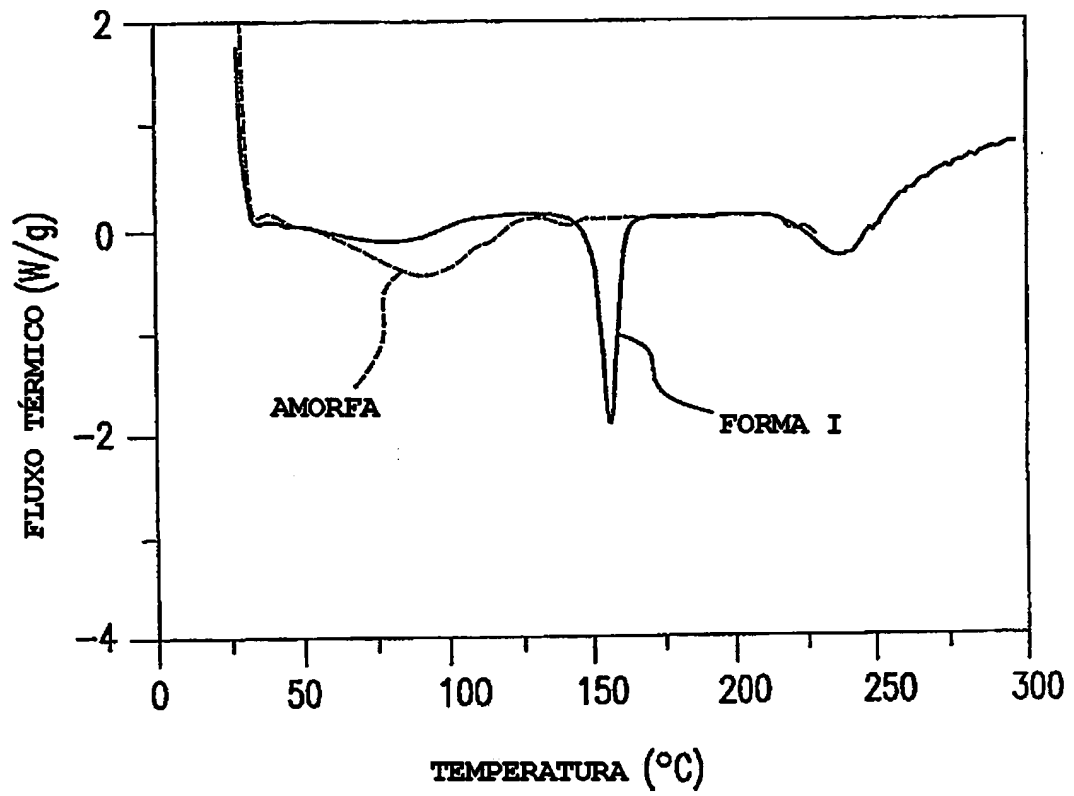


FIG.7

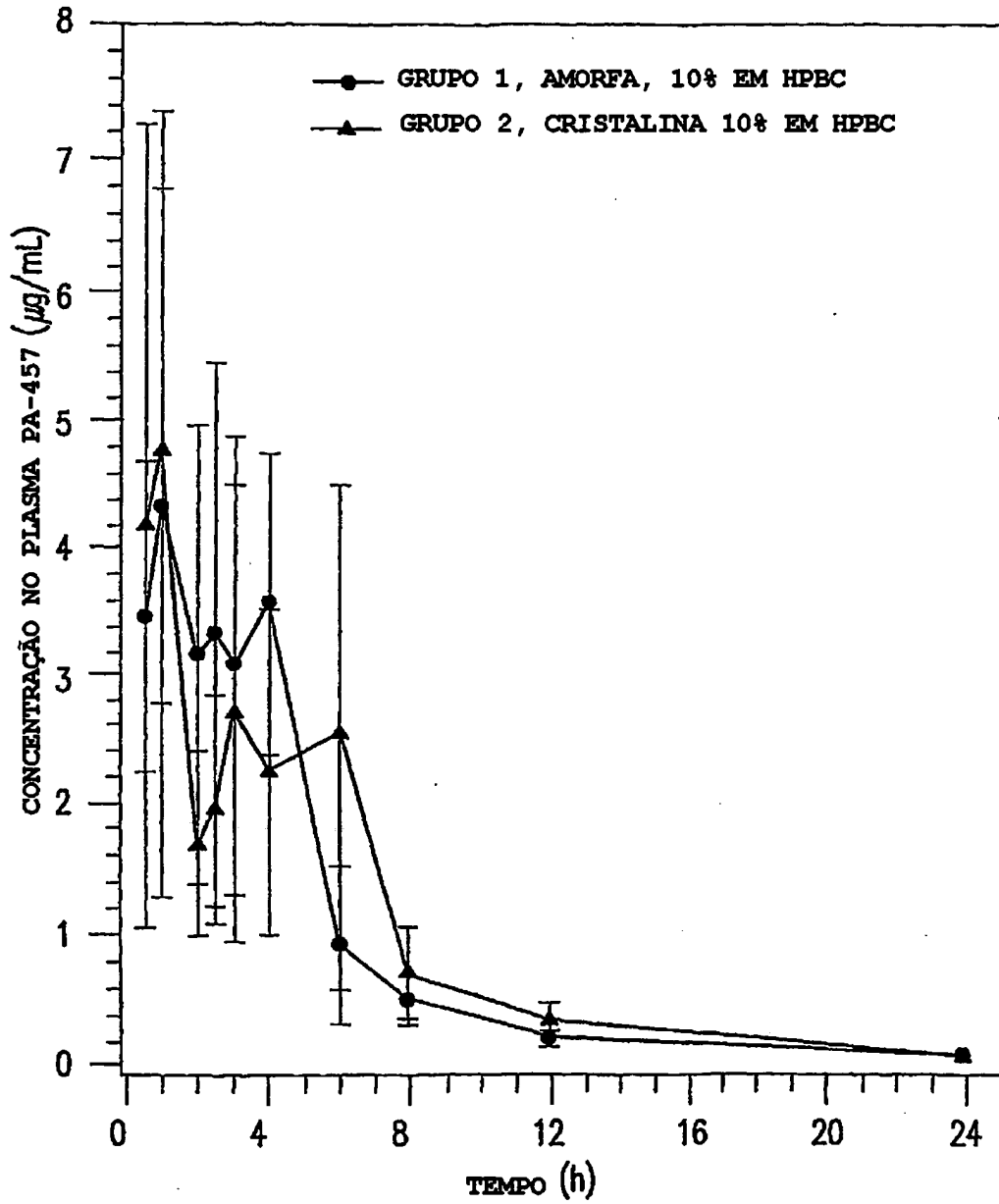


FIG.8

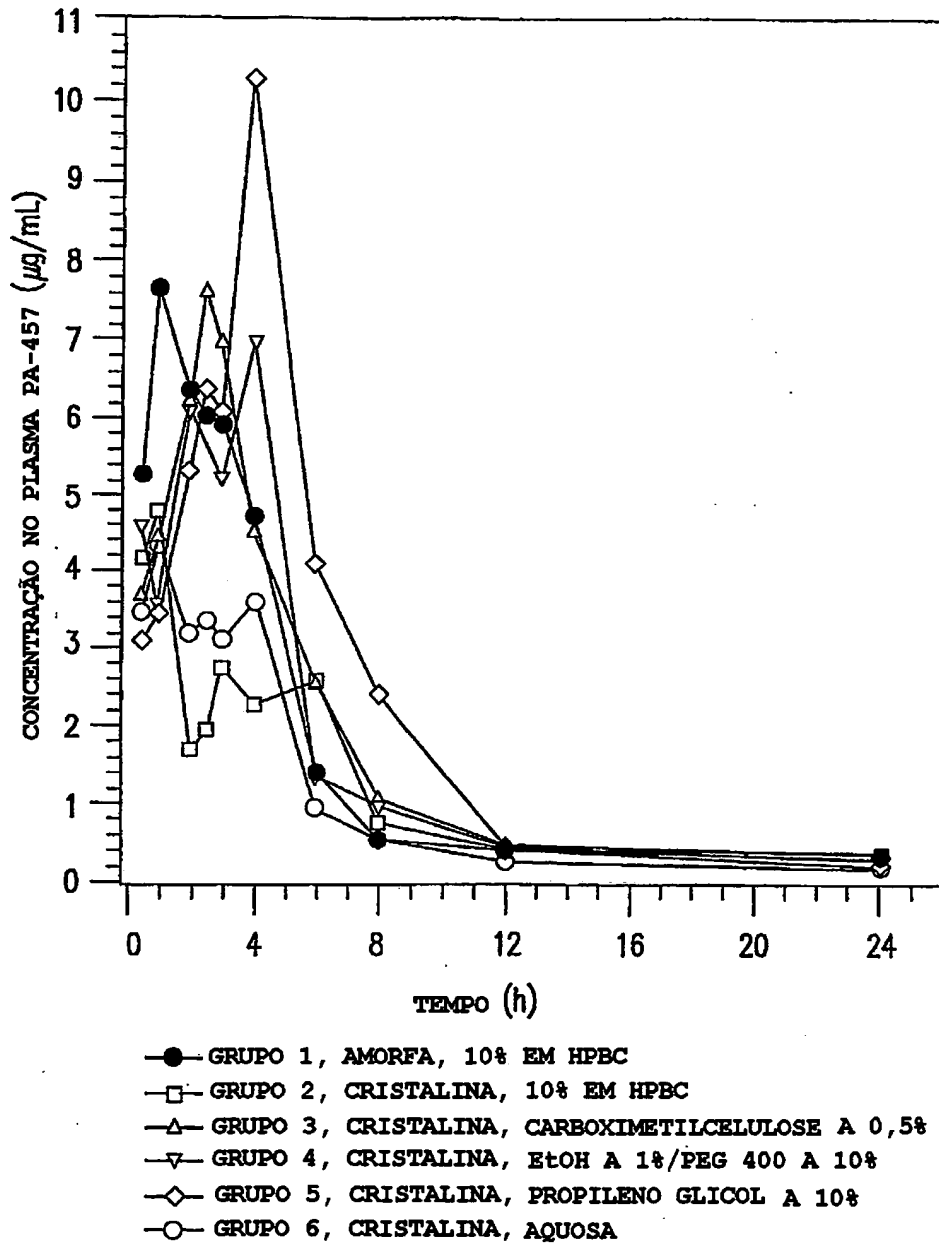


FIG.9

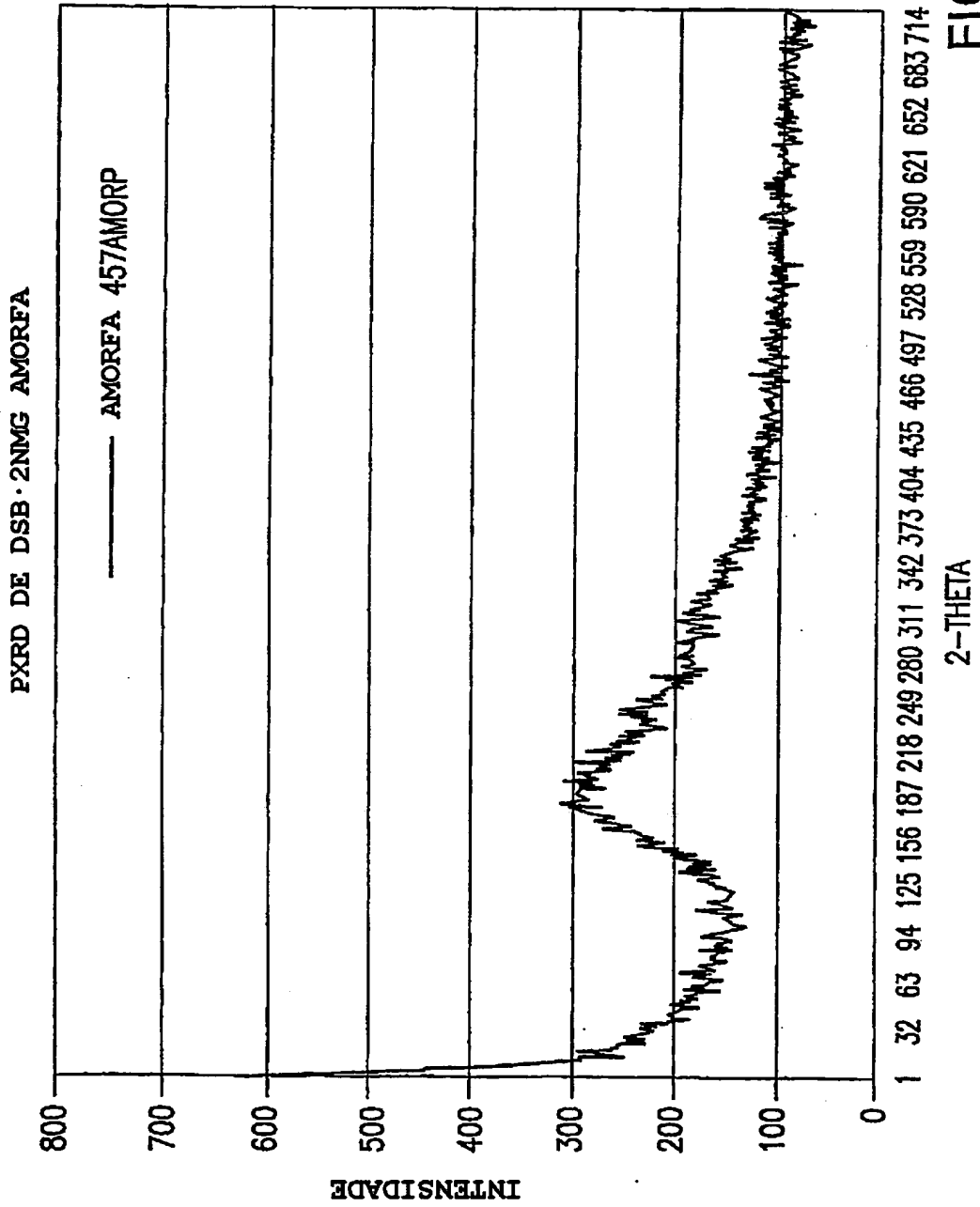


FIG.10

RESUMO

"POLIMORFAS DE DI-N-METIL-D-GLUCAMINA DO ÁCIDO 3-O-(3',3'-DIMETILSUCCINIL)BETULÍNICO"

A presente invenção se refere a polimorfos cristalinos de sal de di-N-metil-D-glucamina do ácido 3-O-(3',3'-dimetilsuccinil)betulínico ("DSB-2NMG"), composições farmacêuticas das mesmas e uso das mesmas como um agente farmacêutico ativo no tratamento de distúrbios relacionados com HIV.

PET. 020090034991

PI 0610668-4

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que consiste na Forma I de di-N-metil-D-glucamina do ácido 3-O-(3',3'-dimetilsuccinil)betulínico.

5 2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que tem um padrão de difração de raios X em pó conforme ilustrado na Figura 1.

10 3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que tem substancialmente o seguinte padrão de difração de raios X em pó obtido com irradiação de cobre:

<u>2-teta</u>	<u>I/I₀ (x100)</u>
4,43	100
5,74	43
8,91	20
11,32	87
11,88	33
12,17	14
12,64	21
13,23	29
13,72	33
15,33	31
15,89	11
16,42	27
16,72	27
17,32	27
18,57	14

19,01	15
19,40	16
19,80	30
20,26	25
21,02	5
21,79	6
22,50	8
23,85	9

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que tem um padrão de difração de raios X em pó substancialmente conforme ilustrado na Figura 4.

5 5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que apresenta um padrão de difração de raios X em pó com picos a 2θ de aproximadamente 9,15, 12,90 e 17,80 graus.

6. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que consiste em di-N-metil-D-glucamina do ácido 3-O-(3',3'-dimetilsuccinil)betulínico e solvatos ou hidratos deste.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que apresenta um perfil de DSC com uma endoterma a aproximadamente 152°C.

15 8. Processo para a preparação da Forma I de DSB·2NMG, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende as etapas de:

(a) preparar uma solução de DSB·2NMG em um primeiro solvente adequado para produzir um sistema de solventes;

(b) aquecer a solução a uma temperatura elevada;

(c) ajustar a temperatura da solução para uma temperatura de crescimento; e,

(d) isolar a Forma I cristalina de DSB·2NMG.

5 9. Processo, de acordo com a reivindicação 8, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende ainda a etapa de se introduzir um segundo solvente adequado.

10 10. Processo, de acordo com a reivindicação 8, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende ainda a etapa de se semear o sistema de solventes com um cristal da Forma I de DSB·2NMG.

11. Processo, de acordo com a reivindicação 8, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o primeiro solvente adequado compreende um álcool.

15 12. Processo, de acordo com a reivindicação 8, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o primeiro solvente adequado e o segundo solvente adequado são selecionados do grupo que consiste em etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, dimetil formamida, acetona e suas misturas.

20 13. Processo, de acordo com a reivindicação 8, **CARACTERIZADO** pelo fato de que cada uma das etapas (a) a (d) são conduzidas em ordem.

25 14. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende a Forma I de di-N-metil-D-glucamina do ácido 3-O-(3',3'-dimetilsuccinil)betulínico de conforme definida na reivindicação I e um veículo farmacêuticamente aceitável.

15. Método de tratamento de uma infecção retrovi-

ral, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende a administração a um paciente que tenha necessidade do mesmo de uma quantidade efetiva da Forma I de di-N-metil-D-glucamina do ácido 3-O-(3',3'-dimetilsuccinil)betulínico de acordo com a
5 reivindicação 1.

16. Substância medicamentosa de DSB·2NMG, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende pelo menos uma quantidade detectável da Forma I de DSB·2NMG.

17. Substância medicamentosa de DSB·2NMG, de acordo com a reivindicação 16, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende de aproximadamente 90% a aproximadamente 100% da Forma I de DSB·2NMG.
10

18. Substância medicamentosa de DSB·2NMG, de acordo com a reivindicação 16, **CARACTERIZADA** pelo fato de que consiste substancialmente na Forma I de DSB·2NMG na fase pura.
15

19. Substância medicamentosa de DSB·2NMG, de acordo com a reivindicação 16, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o restante de DSB·2NMG consiste em um ou mais de (i) a Forma II de DSB·2NMG, (ii) uma forma cristalina solvatada de DSB·2NMG e (iii) DSB·2NMG amorfa.
20

20. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que consiste na Forma II de di-N-metil-D-glucamina do ácido 3-O-(3',3'-dimetilsuccinil)betulínico.

21. Composto, de acordo com a reivindicação 20, **CARACTERIZADO** pelo fato de que tem substancialmente o seguinte padrão de difração de raios X em pó obtido com a irradiação de cobre:
25

2-teta	I/I ₀ (x100)
12,60	62
14,45	100
16,30	32
18,70	23
19,90	18
22,05	7
30,45	5
33,95	6

22. Processo para a preparação da Forma II de DSB·2NMG, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende as etapas de:

- 5 metil etil cetona;
- (a) preparar uma solução saturada de DSB·2NMG em
- (b) aquecer a solução acima da temperatura de saturação;
- (c) ajustar a temperatura da solução a uma temperatura de crescimento;
- 10 (d) evaporar o solvente; e
- (e) isolar a Forma II de DSB·2NMG.

23. Processo, de acordo com a reivindicação 22, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende ainda a etapa de se semear o sistema de solventes com um cristal da Forma II

15 de DSB·2NMG.

24. Processo, de acordo com a reivindicação 22, **CARACTERIZADO** pelo fato de que as etapas (a) a (e) são conduzidas em ordem.

25. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende a Forma II de di-N-metil-D-glucamina do ácido 3-O-(3',3'-dimetilsuccinil)betulínico conforme definida na reivindicação 20 e um veículo farmacêuticamente
5 aceitável.

26. Método de tratamento de uma infecção retroviral, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende a administração ao paciente que tenha necessidade dele de uma quantidade efetiva da Forma II de di-N-metil-D-glucamina do ácido 3-O-
10 (3',3'-dimetilsuccinil)betulínico de acordo com a reivindicação 20.

27. Substância medicamentosa de DSB·2NMG, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende pelo menos uma quantidade detectável da Forma II de DSB·2NMG.

15 28. Substância medicamentosa de DSB·2NMG, de acordo com a reivindicação 27, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende de aproximadamente 90% a aproximadamente 100% da Forma II de DSB·2NMG.

20 29. Substância medicamentosa de DSB·2NMG, de acordo com a reivindicação 27, **CARACTERIZADA** pelo fato de que consiste substancialmente na Forma II de DSB·2NMG na fase pura.

25 30. Substância medicamentosa de DSB·2NMG, de acordo com a reivindicação 27, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o restante do DSB·2NMG consiste em um ou mais de (i) Forma I de DSB·2NMG, (ii) uma forma cristalina solvatada de DSB·2NMG e (iii) DSB·2NMG amorfa.

31. Uso de um composto, conforme definido em qual-

quer uma das reivindicações 1-7, 14-21, ou 25-30, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma infecção viral.

5 32. Uso de um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1-7, 14-21, ou 25-30, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença para a qual é desejado um inibidor de maturação de HIV.

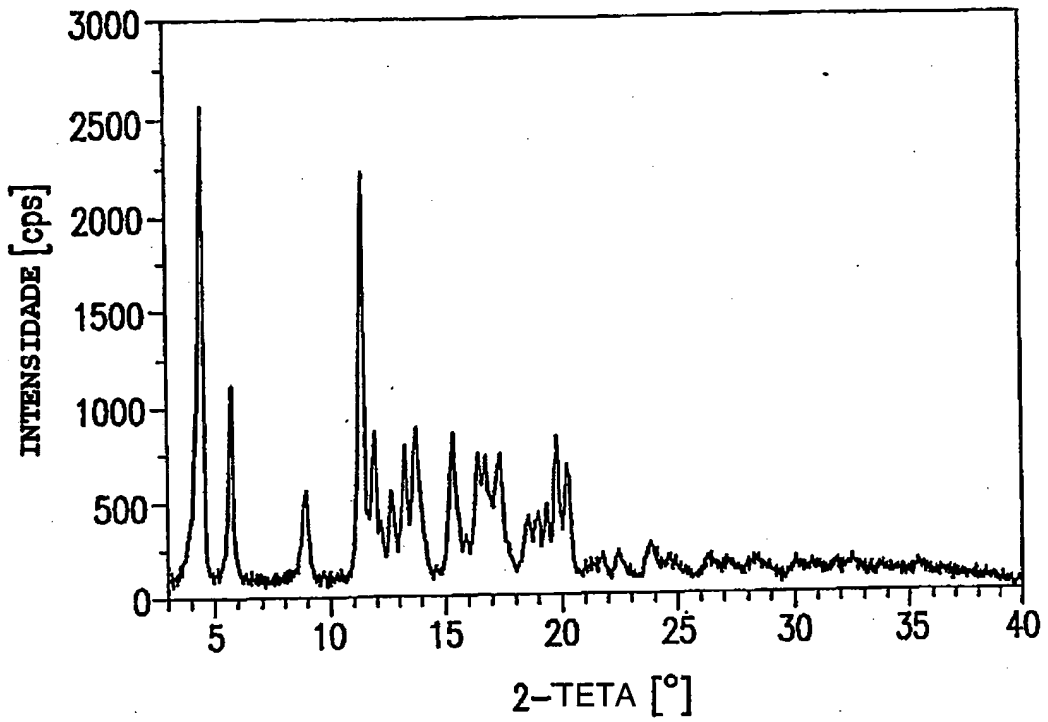
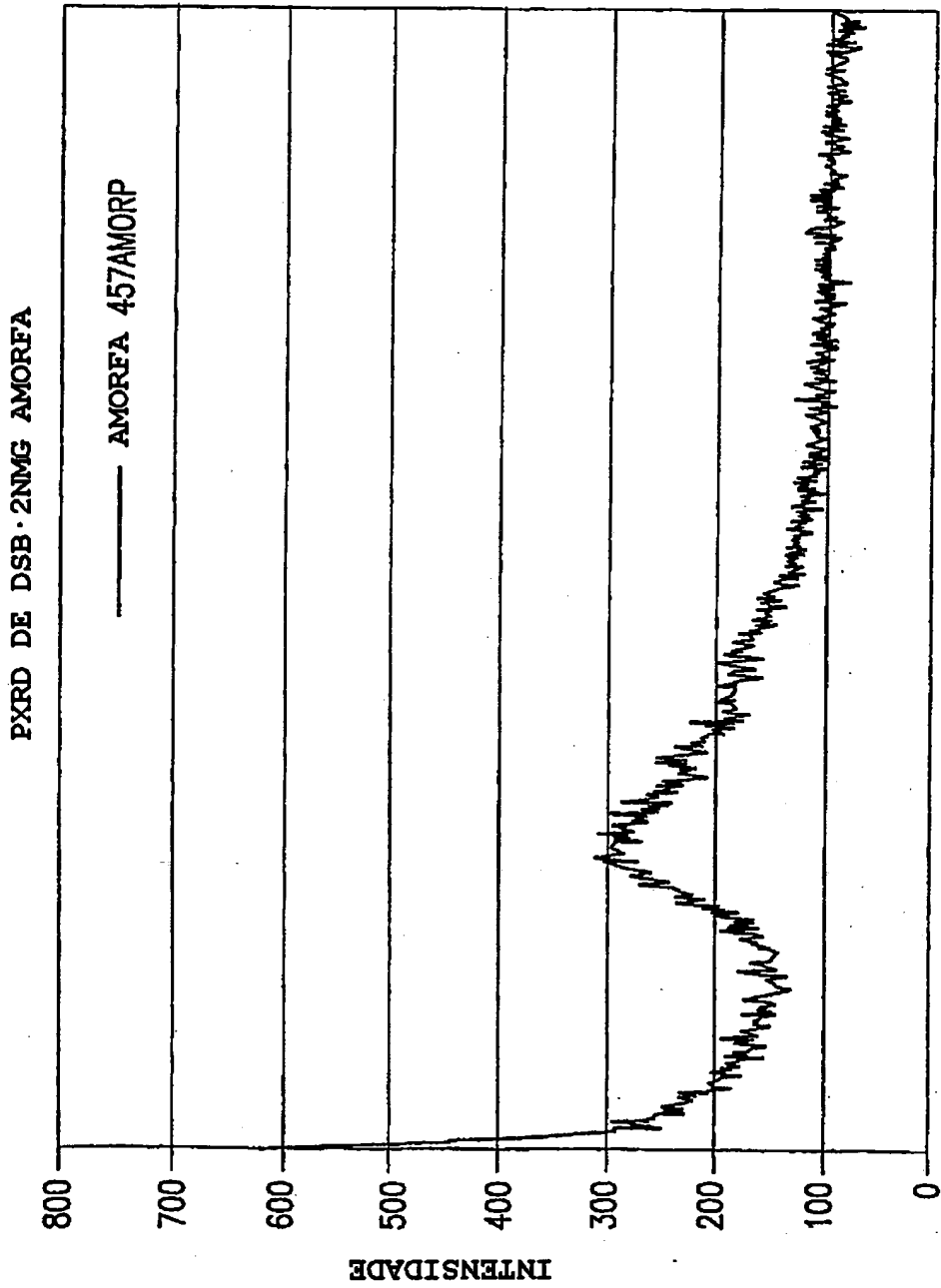


FIG. 1



1 32 63 94 125 156 187 218 249 280 311 342 373 404 435 466 497 528 559 590 621 652 683 714

2-TETA

FIG.10

RESUMO

"POLIMORFAS DE DI-N-METIL-D-GLUCAMINA DO ÁCIDO 3-O-(3',3'-DIMETILSUCCINIL)BETULÍNICO"

A presente invenção se refere a polimorfos cristalinos de sal de di-N-metil-D-glucamina do ácido 3-O-(3',3'-dimetilsuccinil)betulínico ("DSB-2NMG"), composições farmacêuticas dos mesmos e uso dos mesmos como um agente farmacêutico ativo no tratamento de distúrbios relacionados com HIV.