

(11) Número de Publicação: **PT 1907406 E**

(51) Classificação Internacional:
C07H 17/08 (2007.10) **A61K 31/7048**
(2007.10)
A61P 29/00 (2007.10)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2006.07.05**

(30) Prioridade(s): **2005.07.06 EP 05106123**

(43) Data de publicação do pedido: **2008.04.09**

(45) Data e BPI da concessão: **2010.04.28**
127/2010

(73) Titular(es):
ZAMBON S.P.A.
VIA LILLO DEL DUCA, 10 20091 BRESSO,
MILANO IT

(72) Inventor(es):
MAURO NAPOLETANO IT
FRANCO PELLACINI IT
LIVIOUS COTARCA IT
PAOLO MARAGNI IT
IVAN MICHIELETTO IT

(74) Mandatário:
MANUEL ANTÓNIO DURÃES DA CONCEIÇÃO ROCHA
AV LIBERDADE, Nº. 69 1250-148 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **FORMAS CRISTALINAS DE COMPOSTOS MACRÓLIDOS PROVIDOS DE UMA ACTIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA**

(57) Resumo:

Resumo**"Formas cristalinas de compostos macrólidos providos de uma
actividade anti-inflamatória"**

A presente invenção diz respeito a compostos macrólidos providos de uma actividade anti-inflamatória e, mais especificamente, diz respeito a novas formas cristalinas estáveis de um derivado de macrólido com actividade anti-inflamatória, processos para a preparação de tais formas, composições farmacêuticas que as contêm como ingrediente activo e o uso de tais formas cristalinas no tratamento de doenças inflamatórias.

Descrição

"Formas cristalinas de compostos macrólidos providos de uma actividade anti-inflamatória"

A presente invenção diz respeito a compostos macrólidos providos de uma actividade anti-inflamatória e, mais especificamente, diz respeito a novas formas cristalinas estáveis de um derivado de macrólido com actividade anti-inflamatória, processos para a preparação de tais formas, composições farmacêuticas que as contêm como ingrediente activo e o uso de tais formas cristalinas no tratamento de doenças inflamatórias.

É do conhecimento geral que muitos antibióticos, em particular a classe de macrólidos à base de eritromicina com 14 anéis de átomos, possuem propriedades anti-inflamatórias para além da sua actividade antibacteriana [*Clin. Immunother.*, (1996), 6, 454-464].

A eritromicina é um macrólido natural (*The Merck Index*, XIII Edição, n.º 3714, p. 654) amplamente utilizado no tratamento de infecções provocadas por bactérias Gram-positivas, várias bactérias Gram-negativas e micoplasmas.

Recentemente, o interesse da comunidade científica virou-se para as propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras da

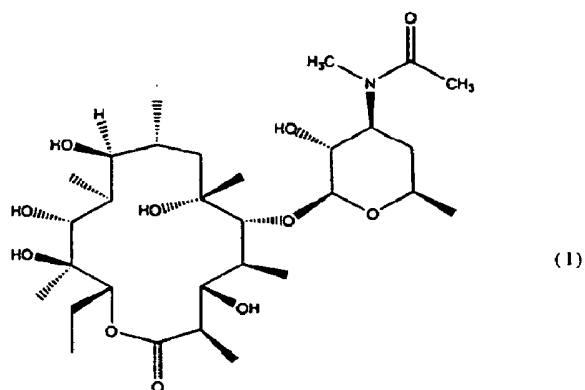
eritromicina e seus derivados [*Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (1998), 41, Supl. B, 37-46].

Esta actividade encontra-se bem documentada em estudos clínicos e em experiências *in vivo*.

No entanto, o facto de os compostos macrólidos convencionais possuírem uma forte actividade antibacteriana nem sempre permite o seu uso alargado no tratamento crónico de processos inflamatórios não provocados por microrganismos patogénicos, já que isso poderia originar o rápido desenvolvimento de estirpes resistentes.

O problema técnico supra referido foi resolvido com sucesso no pedido de patente de invenção internacional WO 2004/013153 (patente de invenção WO'153) sob o nome do mesmo Requerente, em que são descritos derivados de macrólidos providos de uma actividade anti-inflamatória e sem qualquer actividade antibiótica.

Em particular, o composto (9S)-3-descladinosil-3'-desmetil-3'-acetil-9-deoxo-9-dehidro-eritromicina A (adiante designada por COMPOSTO) de fórmula



é obtido sob a forma de um sólido amorfo.

A capacidade de uma substância cristalizar com mais do que uma estrutura cristalina é conhecida por polimorfismo e uma determinada forma cristalina é chamada de polimorfa.

A patente de invenção WO'153 não descreve ou sugere a possibilidade da existência de formas polimorfas cristalinas do COMPOSTO.

É amplamente conhecido na arte que as diferentes formas sólidas do mesmo composto activo podem apresentar propriedades físicas distintas, como a solubilidade, velocidade de dissolução e/ou estabilidade durante o armazenamento, que podem conduzir a diferenças de eficácia.

Além disso, as distintas propriedades físicas das formas sólidas no que respeita ao estado cristalino ou amorfo, podem influir significativamente o potencial fabríco químico e farmacêutico de um composto, em particular quando este é preparado ou usado a uma escala industrial.

Por exemplo, é importante ter a capacidade de proporcionar substâncias farmacêuticas sob uma forma o mais pura possível.

Tipicamente, as substâncias amorfas são mais difíceis de manejar e de trabalhar do que as formas cristalinas e muitas vezes apresentam problemas relacionados com a estabilidade e impureza.

É, por isso, desejável aos versados na arte a obtenção do COMPOSTO numa forma substancialmente cristalina e estável que possa ser facilmente isolada, tornando-a particularmente adequada para uso como medicamento.

A patente de invenção WO'153 proporciona um método eficaz para a produção do COMPOSTO numa forma amorfa tendo por base a eritromicina.

Foi recentemente concluído que, através do recurso a condições de reacção e solventes adequados, o COMPOSTO pode ser isolado da mistura de reacção em formas cristalinas sólidas e estáveis, com bons rendimentos e pureza.

A cristalinidade das formas polimórficas foi confirmada através de medição da difracção de raio X de uma amostra de pó.

Assim, é objecto da presente invenção uma forma cristalina estável do COMPOSTO, que é adiante designado por Forma cristalina I.

A Forma cristalina I pode providenciar um padrão de difracção de raio X em pó substancialmente de acordo com aquele apresentado na Fig. 1.

Os valores de ângulo 2θ dos picos de difracção, bem como a sua intensidade relativa correspondente, são registados no Quadro 1:

Quadro 1

Ângulo ($^{\circ}2\theta$)	Intensidade (%)
4,9	40,2
5,5	13,4
6,8	7,5
8,5	17,7
9,1	100,0
9,6	62,0
10,0	45,1
10,3	79,5
11,1	29,7
111,6	14,9
12,6	20,7
13,5	26,4
14,0	15,9
14,5	56,5
15,8	15,4
16,2	33,9

segue o Quadro 1

Ângulo ($^{\circ}2\theta$)	Intensidade (%)
16,6	26,3
17,0	28,6
18,2	57,3
19,3	31,4
20,0	25,3
20,9	30,5
21,4	26,9
21,9	20,9
23,3	15,9
23,9	16,2
29,1	13,6

A Forma cristalina I do COMPOSTO caracteriza-se por providenciar um padrão de difracção de raio X que engloba valores de ângulo 2θ de cerca de 4,9, de cerca de 8,5, de cerca de 9,6, de cerca de 10,3, de cerca de 11,1, de cerca de 14,5, de cerca de 17,0, de cerca de 18,2, de cerca de 19,3. A Forma cristalina I caracteriza-se ainda por providenciar uma curva de calorimetria diferencial de varrimento com um início de fusão inserido no intervalo entre 163-174°C (início: 168,2°C; pico: 174,8°C).

Preferivelmente, a Forma cristalina I proporciona uma curva de calorimetria diferencial de varrimento com um início de fusão inserido no intervalo entre 163-168°C.

A Forma cristalina I preenche os requisitos de processamento e estabilidade supra mencionados de forma mais adequada do que a forma sólida amorfa conhecida obtida na patente de invenção WO'153.

Surpreendentemente, concluiu-se que pode obter-se o COMPOSTO sob uma forma cristalina mais estável.

Assim, a presente invenção tem como objectivo proporcionar uma forma cristalina estável do COMPOSTO, adiante designado por Forma cristalina II.

A Forma cristalina II pode providenciar um padrão de difracção de raio X em pó substancialmente de acordo com aquele apresentado na Fig. 2.

Os valores de ângulo 2θ dos picos de difracção, bem como a sua intensidade relativa correspondente, são registados no Quadro 2:

Quadro 2

Ângulo ($^{\circ}2\theta$)	Intensidade (%)
6,8	5,6
9,4	2,9
10,0	13,2

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

segue o Quadro 2

Ângulo ($^{\circ}2\theta$)	Intensidade (%)
24,2	10,3
38,1	7,6
38,8	5,8

A Forma cristalina II do COMPOSTO caracteriza-se por providenciar um padrão de difracção de raio X que engloba valores de ângulo 2θ de cerca de 11,9, de cerca de 13,4, de cerca de 13,9, de cerca de 14,6, de cerca de 15,3, de cerca de 16,4, de cerca de 17,4, de cerca de 18,8, de cerca de 19,0, de cerca de 19,5, de cerca de 21,1, de cerca de 22,7. A Forma cristalina II caracteriza-se ainda por providenciar uma curva de calorimetria diferencial de varrimento com um início de fusão inserido no intervalo entre 218-226°C (início: 222,7°C; pico: 225,0°C).

Preferivelmente, a Forma cristalina I proporciona uma curva de calorimetria diferencial de varrimento com um início de fusão inserido no intervalo entre 218-223°C.

A Forma cristalina II é caracterizada pela baixa actividade termodinâmica, exibindo, assim, propriedades benéficas, como o facto de ser termodinamicamente mais estável do que a Forma cristalina I, especialmente em fluidos biológicos.

A Forma cristalina II é isolada da mistura de reacção através de processos convenientemente aplicáveis a uma escala industrial, com bons rendimentos e pureza e, como resultado da sua estabilidade termodinâmica, é particularmente adequada para utilização como medicamento.

De acordo com a invenção, é ainda proporcionado um processo destinado à preparação da Forma cristalina I através do isolamento do produto de acordo com um processo de precipitação com anti-solvente.

Na patente de invenção WO'153, via da segunda síntese, a preparação do COMPOSTO foi levada a cabo a partir de eritromicina A através da redução do grupo ceto na posição 9, mono-desmetilação do átomo de azoto na posição 3', hidrólise de cladinose e acetilação da amina obtida.

No final do passo de acetilação, o resíduo seco do COMPOSTO foi diluído em acetato de etilo e as impurezas foram lavadas com uma solução de ácido cítrico diluída.

A fase orgânica assim obtida foi filtrada e o solvente destilado.

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

Assim, a presente invenção tem como objectivo proporcionar um processo destinado à preparação da Forma cristalina I, que

inclui: a adição de éter metil-terc-butílico a uma solução do COMPOSTO em acetato de etilo, arrefecendo a mistura de reacção obtida, filtrando-a e secando o produto cristalizado.

Por exemplo, a preparação da Forma cristalina I é realizada através da adição de éter metil-terc-butílico como anti-solvente à solução resultante da diluição em acetato de etilo do resíduo seco do COMPOSTO obtido após o procedimento descrito na patente de invenção WO'153.

Em alternativa, a mistura solvente/anti-solvente contendo o COMPOSTO, ou seja, a mistura constituída por acetato de etil e éter metil-terc-butílico, é obtida através da adição de éter metil-terc-butílico à solução do COMPOSTO directamente vinda do passo de acetilação.

Por outras palavras, a solução do COMPOSTO preferido como material de base na precipitação do anti-solvente é a mistura de reacção directamente originada no procedimento de acetilação.

Preferivelmente, a razão do peso entre o acetato de etilo e o éter metil-terc-butílico é de cerca de 1:1 p/p.

Preferivelmente, a adição do anti-solvente é levada a cabo a uma temperatura de cerca de 50°C.

Preferivelmente, a solução de acetato de etilo apresenta uma concentração de produto de cerca de 30-40% por peso.

Preferivelmente, a mistura é arrefecida ao longo de um período de 3 horas, de acordo com um processo que prevê a redução da temperatura em $0,08^{\circ}\text{C}/\text{minuto}$ até cerca de 10°C .

Uma variante prática do processo objecto da presente invenção inclui a destilação da solução de acetato de etilo até se atingir uma concentração de produto de 30-40% por peso, mantendo-se em agitação lenta à temperatura ambiente. O produto começa a precipitar e a suspensão é aquecida até cerca de 50°C , é posteriormente adicionado éter metil-terc-butílico e cerca de 3 horas depois, a mistura de reacção é arrefecida até cerca de 10°C . O sólido é filtrado, lavado com acetato de etilo/éter metil-terc-butílico (1:1) e seco sob vácuo. O produto é isolado sob a Forma cristalina I.

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

Assim, a presente invenção tem como objectivo proporcionar um processo destinado à preparação da Forma cristalina II, que inclui a conversão da Forma cristalina I na Forma cristalina II através do aquecimento de uma suspensão aquosa da referida Forma cristalina I. Preferivelmente, a razão do peso da água/substrato é de cerca de 15:1 p/p, para potenciar as propriedades reológicas da suspensão e evitar a ocorrência de problemas relacionados com a agitação e filtração.

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

Uma variante prática do processo objecto da presente invenção inclui o aquecimento de uma suspensão da Forma cristalina I em água até uma temperatura de cerca de 30-35°C, mantendo-se sob agitação durante cerca de um dia à mesma temperatura, arrefecendo-se à temperatura ambiente, filtrando a mistura de reacção, lavando com água e secando sob vácuo.

O produto é isolado sob a forma da Forma cristalina II.

De acordo com a invenção, é também proporcionado um processo destinado à preparação da Forma cristalina II termodinamicamente estável evitando o isolamento da Forma cristalina I cinética e a subsequente conversão da mesma.

Descobriu-se recentemente que é possível induzir a precipitação directa da Forma cristalina II termodinâmica através da cristalização a partir de metiletilcetona.

Assim, a presente invenção tem como objectivo um processo destinado à preparação da Forma cristalina II que inclui a cristalização do COMPOSTO a partir de metiletilcetona.

Por exemplo, a preparação da Forma cristalina II é realizada através da cristalização da solução resultante da diluição em metiletilcetona do resíduo seco do COMPOSTO obtido após o procedimento descrito na patente de invenção WO'153.

Em alternativa, a solução do COMPOSTO em metiletilcetona, preferível como produto base no processo de cristalização da invenção, é a mistura de reacção directamente vinda da preparação do passo de acetilação após alteração do solvente de acetato de etilo para metiletilcetona através de métodos convencionais.

Preferivelmente, a solução do COMPOSTO em metiletilcetona inclui uma quantidade residual de acetato de etilo inferior a 15% por peso.

Preferivelmente, a solução do COMPOSTO em metiletilcetona é concentrada até se obter uma concentração entre 25-50% por peso.

Mais preferivelmente, a solução é concentrada até se obter uma concentração de cerca de 36% por peso.

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

Preferivelmente, a solução é semeada à temperatura ambiente antes da destilação até se obter uma concentração da solução adequada à precipitação da Forma cristalina II.

Preferivelmente, quando a referida concentração adequada é obtida e o produto começa a precipitar, a suspensão obtida é mantida durante algumas horas a uma temperatura de cerca de 75°C.

Preferivelmente, a mistura é arrefecida até cerca de 0°C ao longo de um período de 5 horas e é mantida a essa mesma temperatura durante cerca de 1 hora.

Uma variante prática do processo objecto da presente invenção inclui a diluição do COMPOSTO, obtido numa Forma sólida amorfa conforme descrito na patente de invenção WO'153, em metiletilcetona.

A solução é destilada até se obter uma concentração do produto de cerca de 36% por peso. Depois de se arrefecer até cerca de 75°C, a mistura de reacção é mantida sob agitação durante algumas horas. Depois, arrefeceu-se até 0°C durante um período de 5 horas e manteve-se a essa temperatura durante cerca de 1 hora. A mistura é filtrada e lavada com metiletilcetona. O produto é isolado sob a forma da Forma cristalina II.

Uma variante prática do processo objecto da presente invenção inclui a modificação do solvente, de acetato de etilo para metiletilcetona, da mistura de reacção vinda da preparação do passo de acetilação. Após filtração e lavagem com metiletilcetona, a solução é semeada com a Forma cristalina II e a mistura é destilada até se obter uma concentração do produto de cerca de 36% por peso. Após arrefecer até cerca de 75°C, a mistura de reacção é mantida sob agitação durante algumas horas. Depois, é arrefecido até 0°C durante 5 horas e é mantido a essa mesma temperatura durante cerca de 1 hora. A mistura é filtrada

e lavada com metiletilcetona. O produto é isolado sob a forma da Forma cristalina II.

Os versados na arte saberão que o processo de cristalização de metiletilcetona, objecto da invenção, também é útil na preparação da Forma cristalina II tendo por base a Forma cristalina I.

Os compostos objecto da presente invenção são macrólidos anti-inflamatórios sem actividade antibiótica e são, por isso, úteis no tratamento e profilaxia das doenças inflamatórias.

Assim, a presente invenção tem como objectivo o uso do referido COMPOSTO na sua Forma cristalina I como medicamento.

A presente invenção tem como objectivo o uso do referido COMPOSTO na sua Forma cristalina II como medicamento.

Os compostos da presente invenção para uso terapêutico ou preventivo nas patologias supra mencionadas serão preferivelmente usados numa composição farmacêutica adequada para administração oral, rectal, sublingual, parentérica, tópica, transdérmica e por inalação.

Assim, a presente invenção tem como objectivo uma composição farmacêutica com uma quantidade terapêutica eficaz do COMPOSTO na sua Forma cristalina I como ingrediente activo em mistura com um veículo farmacêuticamente aceitável.

A presente invenção tem como objectivo uma composição farmacêutica com uma quantidade terapêutica eficaz do COMPOSTO

na sua Forma cristalina II como ingrediente activo em mistura com um veículo farmacêuticamente aceitável.

As composições farmacêuticas objecto da presente invenção podem ser líquidas, adequadas para administração oral e/ou parentérica como, por exemplo, pastilhas, xaropes, soluções, soluções injectáveis prontas para utilização ou podem ser preparadas através da diluição de um preparado liofilizado, e sólidos ou semisólidos como comprimidos, cápsulas, granulados, pós, "pellets", supositórios vaginais, supositórios, cremes, unguentos, géis, ou soluções, suspensões, emulsões e outras Formas adequadas para administração por inalação ou transdérmica.

Dependendo do tipo de composição, e para além de uma quantidade terapeuticamente eficaz dos compostos objecto da invenção, contêm alguns excipientes sólidos ou líquidos para uso farmacêutico e opcionalmente outros aditivos vulgarmente utilizados na preparação de composições farmacêuticas, como espessantes, ligantes, lubrificantes, desintegrantes, aromas e agentes corantes.

A preparação das composições farmacêuticas objecto da invenção pode ser realizada de acordo com as técnicas comuns. A invenção é ilustrada por referência aos esquemas anexos infra descritos.

A Fig. 1 apresenta difractogramas de raio X em pó da Forma cristalina I.

A Fig. 2 apresenta difractogramas de raio X em pó da Forma cristalina II.

A Fig. 3 apresenta um termograma de DSC da Forma cristalina I.

A Fig. 4 apresenta um termograma de DSC da Forma cristalina II.

Os termogramas de DSC foram determinados em TA Q100 (10°C/min; cadinho de alumínio).

O início da fusão é definido como o ponto em que ocorre uma alteração significativa da base de referência, e este foi medido.

Os versados na arte perceberão que o valor preciso do ponto de fusão será influenciado pela pureza do composto, pelo peso da amostra, pela velocidade de aquecimento e pela dimensão das partículas.

Os difractogramas de raio X da Forma cristalina I e II da presente invenção foram medidos com um difractorómetro de raio X X'Pert Philips (Bragg-Brentano) com fonte de radiação Cu K alfa-1.

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

A intensidade relativa dos picos de difracção de raio X em pó podem variar mediante a técnica de preparação da amostra, mediante o procedimento de montagem da amostra e mediante o instrumento utilizado.

Para uma melhor ilustração da invenção, são apresentados os seguintes exemplos.

Exemplo 1

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

O COMPOSTO (26,0 g) sob a forma sólida amorfa, obtido na preparação do passo de acetilação de acordo com aquele descrito na patente de invenção WO'153, foi diluído em acetato de etilo (39,0 g). Agitou-se a mistura durante 2 horas à temperatura ambiente, o produto começa a precipitar e a suspensão obtida é aquecida até cerca de 50°C.

Adicionou-se éter metil-terc-butílico (39,0 g) depois de 30 minutos e agitou-se a suspensão durante 2 horas a 50°C, depois arrefeceu-se a 10°C durante 8 horas e manteve-se mais 2 horas sob agitação a essa mesma temperatura.

O sólido resultante foi isolado através de filtração e lavagem com uma mistura de acetato de etilo/éter metil-terc-butílico

(1:1) (3 x 5 ml) e de seguida secou-se sob vácuo a 45°C durante 16 horas para se obter a Forma cristalina I (14,4 g) sob a forma de um sólido branco.

Exemplo 2

Conversão da Forma cristalina I na Forma cristalina II.

Uma suspensão da Forma cristalina I (55,4 g, 0,098 moles) em água desmineralizada (898,5 g) foi aquecida até 30-35°C e manteve-se sob agitação durante pelo menos 24 horas a essa mesma temperatura.

A conversão foi considerada completa quando o perfil de DSC apresentou um só pico e a temperatura de activação foi $\geq 219,0^{\circ}\text{C}$.

A suspensão foi depois aquecida até 25°C durante um período de tempo de 30 minutos e mantida à temperatura ambiente durante 1 hora.

Filtrou-se o sólido em Gooch e lavou-se o painel com água desmineralizada (60,0 g).

Secou-se o sólido a 50°C sob vácuo, obtendo-se a Forma cristalina II (52,4 g, titulação de 96,9%, rendimento de 92,7%).

Exemplo 3

Preparação da Forma cristalina II (9S)-3-descladinosil-3'-desmetil-3'-acetil-9-deoxo-9-dehidroeritromicina A.

O COMPOSTO (126,7 g) obtido de acordo com o descrito na patente de invenção WO'153 foi diluído em metiletilcetona (1586,0 g). A solução obtida desta forma foi destilada a uma pressão normal até se obter uma concentração de cerca de 15-17% p/p, depois foi semeada e adicionalmente destilada até uma concentração final de cerca de 25-26% p/p. A suspensão resultante foi agitada a 75°C durante 5 horas, arrefecida a 0°C durante 7,5 horas (cerca de 10°C/hora) e mantida a esta mesma temperatura durante mais 2 horas sob agitação. O sólido resultante foi isolado através de filtração e lavagem com metiletilcetona (2 x 56 g) fria (0°C) e de seguida, secou-se sob vácuo a 50°C durante 16 horas, para se obter a Forma cristalina II (110,2 g) sob a forma de um sólido branco.

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

A presente listagem de referências citadas pela requerente é apresentada meramente por razões de conveniência para o leitor. Não faz parte da patente de invenção europeia. Embora se tenha tomado todo o cuidado durante a compilação das referências, não é possível excluir a existência de erros ou omissões, pelos quais o IEP não assume nenhuma responsabilidade.

Patentes de invenção citadas na descrição

- EO 2004013153 A [0007]

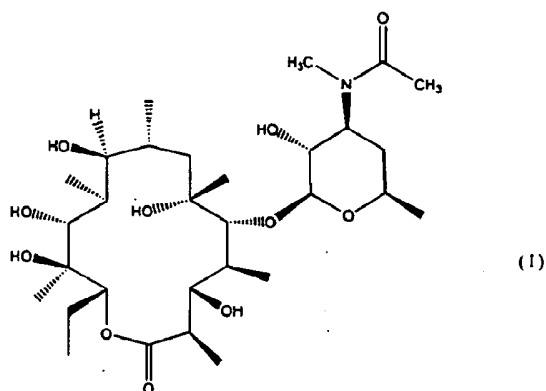
Literatura não relacionada com patentes, citada na descrição

- *Clin. Immunother.*, 1996, vol. 6, 454-464 [0002]
- *The Merck Index*, 654 [0003]
- *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1998, vol.41 (B), 37-46 [0004]

Lisboa, 28/06/2010

Reivindicações

1. Forma cristalina I de um composto de fórmula



caracterizada por um padrão de difracção de raio X em pó que engloba valores de ângulo 2θ de cerca de 4,9, de cerca de 8,5, de cerca de 9,1, de cerca de 9,6, de cerca de 10,3, de cerca de 11,1, de cerca de 14,5, de cerca de 17,0, de cerca de 18,2, de cerca de 19,3.

2. Forma cristalina de acordo com a reivindicação 1, que providencia um padrão de difracção de raio X em pó substancialmente de acordo com aquele apresentado na Fig. 1.

3. Forma cristalina de acordo com as reivindicações anteriores **caracterizada por** uma curva de calorimetria diferencial de

varrimento com um início de fusão inserido no intervalo entre 163-174°C.

4. Forma cristalina de acordo com a reivindicação 3 **caracterizada por** uma curva de calorimetria diferencial de varrimento com um início de fusão inserido no intervalo entre 163-168°C.

5. Forma cristalina II do composto de fórmula I, **caracterizada por** um padrão de difracção de raio X em pó que engloba valores de ângulo 2θ de cerca de 11,9, de cerca de 13,4, de cerca de 13,9, de cerca de 14,6, de cerca de 15,3, de cerca de 16,4, de cerca de 17,4, de cerca de 18,8, de cerca de 19,0, de cerca de 19,5, de cerca de 21,1, de cerca de 22,7.

6. Forma cristalina de acordo com a reivindicação 5, que providencia um padrão de difracção de raio X em pó substancialmente de acordo com aquele apresentado na Fig. 2.

7. Forma cristalina de acordo com as reivindicações 5 ou 6, **caracterizada por** uma curva de calorimetria diferencial de varrimento com um início de fusão inserido no intervalo entre 218-226°C.

8. Forma cristalina de acordo com a reivindicação 7, **caracterizada por** uma curva de calorimetria diferencial de varrimento com um início de fusão inserido no intervalo entre 218-223°C.

9. Processo destinado à preparação da Forma cristalina I de acordo com as reivindicações 1-4, que inclui: a adição de éter metil-terc-butílico a uma solução do composto de fórmula I em acetato de etilo, arrefecer a mistura de reacção obtida, filtrar e secar o produto cristalizado.

10. Processo destinado à preparação da Forma cristalina II, de acordo com as reivindicações 5-8, que inclui a conversão da Forma cristalina I, de acordo com as reivindicações 1-4, para a Forma cristalina II, através do aquecimento de uma suspensão aquosa da referida Forma cristalina I.

11. Processo de acordo com a reivindicação 10, em que a suspensão é aquecida até uma temperatura situada entre os 30°C e os 35°C.

12. Processo destinado à preparação da Forma cristalina II, de acordo com as reivindicações 5-8, que inclui a cristalização do composto de fórmula I a partir de metiletilcetona.

13. Processo de acordo com a reivindicação 12, que inclui ainda semear a solução com a Forma cristalina II.

14. Forma cristalina I, de acordo com as reivindicações 1-4, para utilização como medicamento.

15. Forma cristalina II, de acordo com as reivindicações 5-8, para utilização como medicamento.

16. Composição farmacêutica que inclui uma quantidade terapeuticamente eficaz da Forma cristalina I, de acordo com as reivindicações 1-4, como ingrediente activo em mistura com um veículo farmaceuticamente aceitável.

17. Composição farmacêutica que inclui uma quantidade terapeuticamente eficaz da Forma cristalina II, de acordo com as reivindicações 5-8, como ingrediente activo em mistura com um veículo farmaceuticamente aceitável.

18. Composição farmacêutica de acordo com as reivindicações 16 ou 17 útil no tratamento de doenças inflamatórias.

19. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 18 útil no tratamento de doenças respiratórias.

20. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 18 útil no tratamento de doenças gastrointestinais.

Lisboa, 28/06/2010

FIGURA 1

Difractogramas de pó de raio X da Forma cristalina I.

Forma I R24

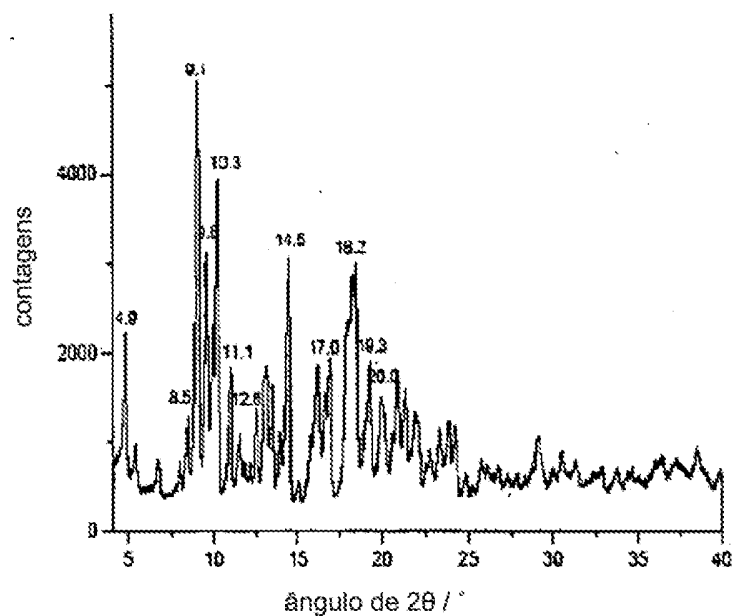


FIGURA 2

Difractogramas de pó de raio X da Forma cristalina II.

Forma II R24

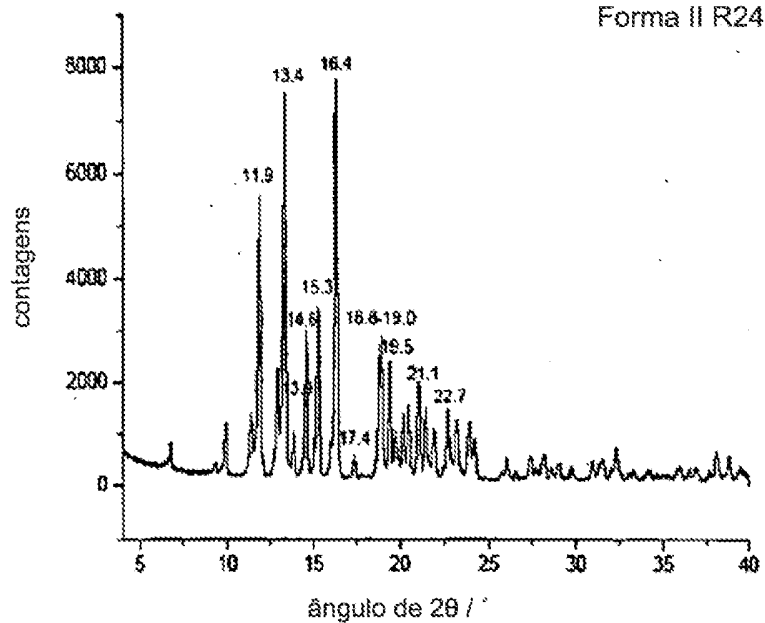


FIGURA 3

Termograma de DSC da Forma cristalina I.

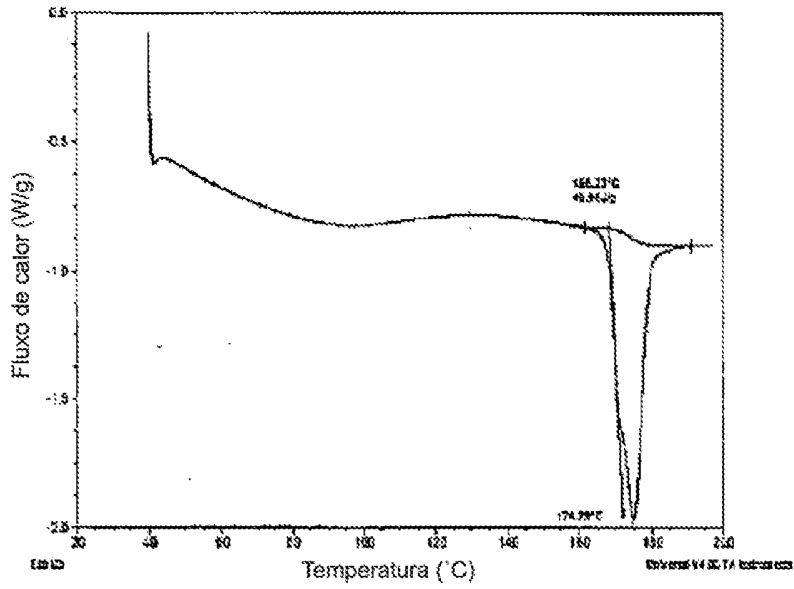


FIGURA 4

Termograma de DSC da Forma cristalina II.

