

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2013.12.19	(73) Titular(es): D.O.O. FARMA GRS	
(30) Prioridade(s): 2012.12.21 SI 201200386	SEIDLOVA CESTA 70 8000 NOVO MESTO	SI
(43) Data de publicação do pedido: 2015.10.28	(72) Inventor(es):	
(45) Data e BPI da concessão: 2017.08.16 227/2017	SILVO ZUPANCIC	SI
	PRIMOZ BENKIC	SI
	(74) Mandatário:	
	ANTÓNIO INFANTE DA CÂMARA TRIGUEIROS DE ARAGÃO	
	RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1399-019 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE RIVAROXABAN**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO REFERE-SE A RIVAROXABAN, DE UM MODO MAIS PARTICULAR, A UM PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE RIVAROXABAN, CARACTERIZADO POR O CLORIDRATO DE (S)-4-(4-(5-(AMINOMETIL)-2-OXOOXAZOLIDIN-3-IL)FENIL)MORFOLIN-3-ONA SER FEITO REAGIR COM CLORETO DE 5-CLOROTIOFENO-2-CARBONILO NUM MEIO REACIONAL QUE COMPREENDE 1-METILIMIDAZOLE, À NOVA FORMA POLIMÓRFICA K E A UM PROCESSO DA SUA CRISTALIZAÇÃO.

RESUMO

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE RIVAROXABAN"

A presente invenção refere-se a rivaroxaban, de um modo mais particular, a um processo para a preparação de rivaroxaban, caracterizado por o cloridrato de (S)-4-(4-(5-(aminometil)-2-oxooxazolidin-3-il)fenil)morfolin-3-ona ser feito reagir com cloreto de 5-clorotiofeno-2-carbonilo num meio reacional que compreende 1-metilimidazole, à nova forma polimórfica K e a um processo da sua cristalização.

DESCRIÇÃO

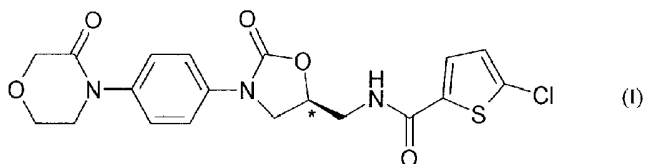
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE RIVAROXABAN"

A presente invenção refere-se a rivaroxaban, de um modo mais particular, a um processo para a preparação de rivaroxaban, à nova forma polimórfica K e a um processo da sua cristalização.

Antecedentes da invenção

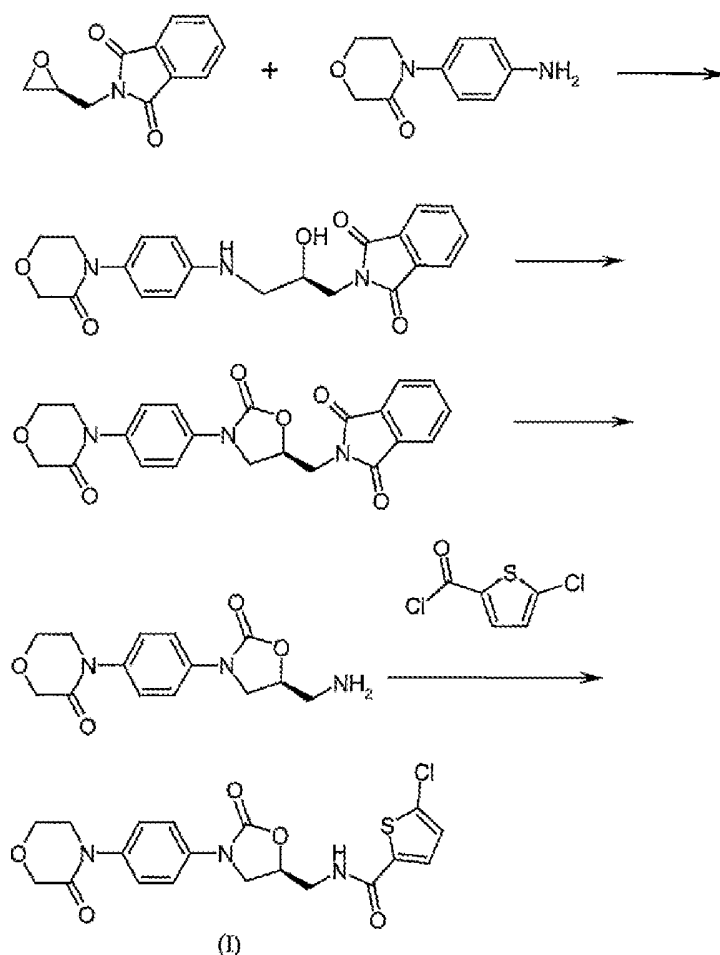
O rivaroxaban é o INN do composto anticoagulante 5-cloro-N-[[(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]oxazolidin-5-il]metil}tiofeno-2-carboxamida, o qual foi divulgado no documento WO 01/47919. O rivaroxaban é uma pequena molécula inibidora do fator Xa da coagulação sanguínea e é utilizado na profilaxia e tratamento de doenças tromboembólicas, tais como ataque cardíaco, angina de peito, reoclusão e reestenose após angioplastia ou bypass, apoplexia cerebral, ataque isquémico transitório, doenças obstrutivas arteriais periféricas, embolia pulmonar e trombose venosa.

O rivaroxaban corresponde à fórmula (I):



Um processo para a preparação de rivaroxaban, intermediários de rivaroxaban e sua preparação é divulgado, por exemplo, no documento WO 01/47919 (Exemplo 44). Este documento divulga a síntese de rivaroxaban a partir do intermediário 2-((5*S*)-2-Oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1,3-oxazolidin-5-il)metil)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona.

O processo é ilustrado no seguinte esquema:



Este processo possui diversas desvantagens na gestão da reação, a qual, à escala industrial, possui efeitos particularmente desfavoráveis para a preparação do rivaroxaban. Além disso, baixos rendimentos e a necessidade de purificar o

rivaroxaban por purificação cromatográfica fastidiosa, *i. e.*, por cromatografia flash a partir de mistura de diclorometano/metanol, tornam este processo não adequado à síntese de rivaroxaban à escala industrial.

Um processo semelhante também é descrito no *Journal of Medicinal chemistry*, 2005, 48, 5900-5908 e documento DE 10129725.

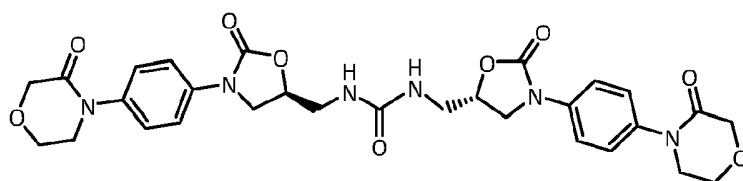
O documento WO 2004/060887 divulga um método para a produção de rivaroxaban a partir de cloreto de 5-clorotiofeno-2-carbonilo, (2*S*)-3-aminopropano-1,2-diol e 4-(4-aminofenil)-3-morfolinona.

Esta síntese utiliza solventes ou reagentes tóxicos, o que é desvantajoso *per se* e, além disso, estas substâncias tóxicas têm que ser removidas do produto final por razões regulamentares, o que significa despesas adicionais. De acordo com a descrição, o produto é obtido por precipitação e filtração após arrefecimento da mistura reacional de tolueno/1-metil-2-pirolidona, depois por lavagem com água e secagem.

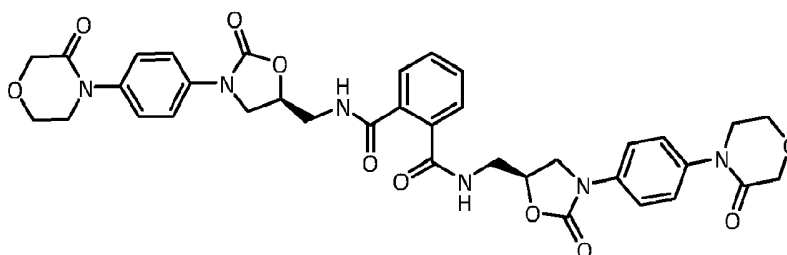
Um método alternativo para a produção de rivaroxaban é descrito no documento WO 2005/068456 (EP1720866), o qual se refere a um processo para a preparação de rivaroxaban por reação de (5)-4-(4-(5-(aminometil)-2-oxooxazolidin-3-il)fenil) morfolin-3-ona, numa forma de sal de cloridrato, com cloreto de 5-clorotiofeno-2-carbonilo, caracterizado por a reação ser realizada num solvente selecionado do grupo de éter, álcool, cetona e água ou numa mistura destes com utilização de uma base inorgânica. O exemplo "d" descreve o processo o qual inclui

acetona, água e tolueno como solventes e carbonato de sódio como base inorgânica. O produto em bruto contendo solvente obtido é ainda recristalizado a partir de ácido acético. Para se obter o rivaroxaban, são necessários grandes volumes de solventes orgânicos. Além disso, no fim do processo, os solventes são removidos por filtração como uma mistura, os quais são difíceis de recuperar e não podem ser reutilizados no processo. Deste modo, é necessário um processo mais amigável ao ambiente.

O pedido de patente WO 2012/035057 refere-se ao documento WO 2005/068456 e proporciona informação adicional (Exemplo Comparativo 1) sobre a pureza de um produto obtido pelo processo descrito. Este pedido de patente descreve ainda duas impurezas de processo, nomeadamente como composto A e composto B, os quais são ilustrados pelas seguintes fórmulas:



Composto A



Composto B

De acordo com o Exemplo Comparativo, a pureza de HPLC do rivaroxaban foi 98,378% em área, o composto A 0,023% p/p e o composto B 0,108% em área. Contudo, este pedido de patente não proporciona qualquer informação acerca das outras impurezas.

Um processo que compreende a reação dos compostos (II) e (III) a seguir definidos, também é divulgado no documento WO 2012/153155.

Deste modo, existe uma necessidade de um processo melhorado para que a síntese de rivaroxaban seja utilizada numa escala industrial, pelo que elevados rendimentos e um elevado grau de pureza do produto final possam ser alcançados num modo significativamente mais simples, com menos passos de processo, a temperaturas inferiores e que requeira menos solvente e não requeira adição de base inorgânica sólida à mistura reacional. Além disso, as misturas de solventes assim obtidas após a conclusão da reação são fáceis de recuperar e podem ser reutilizadas no processo.

Também existe a necessidade de um processo ambientalmente amigável que utilize pequenas quantidades de solventes e reagentes, evite solventes e reagentes perigosos e evite misturas de solventes e reagentes como resíduos do processo.

Como qualquer composto sintético, o rivaroxaban pode conter compostos ou impurezas estranhos que provêm de muitas fontes. Estes podem incluir materiais de partida que não reagiram, subprodutos da reação, produtos de reações laterais ou produtos de degradação. As impurezas no rivaroxaban ou qualquer ingrediente farmacêutico ativo (API) são indesejáveis e, em casos extremos, podem até ser nocivas para um doente sendo tratado com uma forma de dosagem do API na qual esteja presente uma quantidade suficiente de impurezas. Também é sabido na técnica que as impurezas no API podem surgir da degradação do próprio API, a qual está relacionada com a estabilidade do API

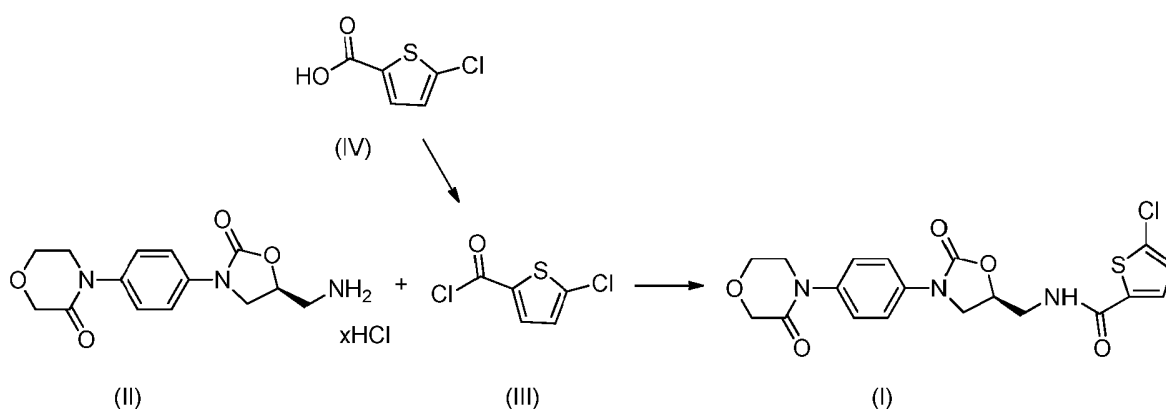
puro durante o armazenamento e com o processo de fabrico, incluindo a síntese química.

Deste modo, existe ainda uma necessidade de um processo melhorado compreendendo sistemas reacionais que proporcionem o rivaroxaban, de elevados rendimentos e qualidade desejada.

Descrição da invenção

A presente invenção proporciona um processo para a preparação de rivaroxaban de fórmula (I) tendo propriedades de qualidade desejada, caracterizado por o composto de fórmula (II) ser feito reagir com o composto de fórmula (III) num meio reacional que compreende 1-metilimidazole, em que o processo é realizado sem adição de base inorgânica.

Uma forma de realização preferida do processo da presente invenção é ilustrada pelo seguinte esquema:



Composto (I):	(S)-5-cloro-N-((2-oxo-3-(4-(3-oxomorfolino)fenil)oxazolidin-5-il)metil) tiofeno-2-carboxamida; Rivaroxaban
Composto (II):	Cloridrato de (S)-4-(4-(5-(aminometil)-2-oxooxazolidin-3-il)fenil)morfolin-3-ona
Composto (III):	Cloreto de 5-clorotiofeno-2-carbonilo
Composto (IV):	Ácido 5-clorotiofeno-2-carboxílico

Num primeiro aspeto, o processo de acordo com a invenção para a preparação do composto (I) compreende

(a) reação do composto (II) com o composto (III) na presença de 1-metilimidazole, sem adição de base inorgânica.

Noutro aspeto, o processo de acordo com a invenção para a preparação do composto (I) compreende

(a) reação do composto (II) com o composto (III) na presença de 1-metilimidazole, sem adição de base inorgânica,

(b) opcionalmente, recuperação do composto (I) e

(c) opcionalmente, conversão do composto (I) numa forma cristalina ou forma de sal desejada.

O composto (III) pode ser preparado a partir do composto (IV), como exemplificado na presente invenção ou de acordo com processos conhecidos, como descritos, por exemplo, nos documentos WO 2005/068456 e WO 2012/035057.

A temperatura da reação é, habitualmente, desde -5 °C a 30 °C, de um modo preferido, desde 10 °C a 25 °C, de um modo mais preferido, a 17 °C a 22 °C.

O tempo reacional é, habitualmente, desde 0,25 a 4 h, de um modo preferido, desde 0,5 a 2 h, de um modo mais preferido, 1 hora.

Foi surpreendentemente verificado que a reação pode ser realizada a elevada concentração dos intermediários e, deste modo, são necessárias baixas quantidades dos solventes. A concentração do composto (II) em 1-metilimidazole, no início da reação, é, habitualmente, mais de 0,5 M, de um modo preferido, entre 0,7 M e 2 M e, de um modo muito preferido, entre 0,8 e 1,2 M.

O processo de acordo com a invenção é realizado sem adição de base inorgânica.

Após a conclusão da reação, o composto (I) ou um seu sal é, opcionalmente, recuperado da mistura reacional.

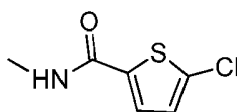
Numa forma de realização preferida, o composto (I) ou um seu sal é recuperado por precipitação que é iniciada com água, seguida pela filtração.

A razão do volume de água que é adicionada por volume de 1-metilimidazole para iniciar a precipitação é, habitualmente, inferior a 60:1, de um modo preferido, inferior a 40:1, de um modo mais preferido, entre 5 e 30:1.

O rendimento do composto (I) recuperado é, habitualmente, mais de 90%, de um modo preferido, mais de 93%.

O 1-metilimidazole utilizado pode ser facilmente regenerado a partir do filtrado, devido à elevada diferença entre o ponto de ebulição da água e do 1-metilimidazole. A regeneração pode ser realizada de acordo com qualquer processo conhecido na técnica.

A presente requerente determinou ainda a impureza específica 5-cloro-N-metiltiofeno-2-carboxamida (Impureza V) formada durante o processo para a preparação de rivaroxaban que compreende a reação entre o composto (II) e o composto (III).



(V)

Foi surpreendentemente verificado que o composto (I), obtido de acordo com o processo da invenção, compreende menos de 0,15% em área, de um modo preferido, menos de 0,10% em área, de um modo muito preferido, 0,07% em área da impureza (V).

O rivaroxaban obtido pelo processo de acordo com a presente invenção, pode ser obtido em diferentes formas de cristal ou pode ser convertido em diferentes formas de sal, as quais são conhecidas da técnica anterior, o qual inclui os documentos WO 2007/039132, WO 2009/149851, WO 2010/075631, WO 2012/004245, WO 2012/041263 e IPCOM000198340D.

Noutro aspeto, a requerente da presente invenção verificou surpreendentemente que o composto (I) pode ser cristalizado numa nova forma polimórfica a baixa temperatura.

Foi surpreendentemente verificado que a forma polimórfica K do composto (I) existe. A presente invenção divulga esta forma cristalina, assim como um processo para a preparação da mesma.

O composto (I) da forma polimórfica K é caracterizado pelos seguintes picos significativos no seu padrão de difração de raios X de pó:

Nº	Pos. [2 Teta, °]	Int. Rel. [%]
1	3,6	43
2	7,1	22
3	14,3	22
4	19,9	92
5	20,2	63
6	24,3	100
7	28,9	39

O composto (I) de K polimórfico é preparado por um processo o qual compreende os seguintes passos:

- a.) dissolução do composto (I) na presença de ácido acético,
- b.) cristalização do composto (I) por adição da solução a um antissolvente, em que a temperatura do meio de

cristalização é mantida abaixo de 15 °C, de um modo preferido, desde 0 °C a 10 °C, de um modo mais preferido, de 0 °C a 5 °C,

c.) opcionalmente, envelhecimento e isolamento dos cristais e

d.) opcionalmente, secagem dos cristais.

Os antissolventes preferidos compreendem alcanos, ésteres e água. De um modo mais preferido, heptano, acetato de etilo e água, de um modo muito preferido, água.

Os processos da invenção podem incluir um passo de envelhecimento. Os cristais que são formados após o arrefecimento podem ser mantidos a uma temperatura baixa dentro da gama acima, durante 0,01 horas a 300 horas, de um modo mais preferido, durante 0,1 a 50 horas, de um modo ainda mais preferido, durante 1 a 5 horas e, depois, isolados, e. g., por filtração.

Os cristais são, de um modo preferido, lavados com antissolvente e, de um modo preferido, secos sob pressão reduzida de 10 a 800 mbar, para se obter o composto (I) de K polimórfico. A temperatura de secagem é, de um modo preferido, 20 °C a 80 °C, de um modo mais preferido, 30 °C a 50 °C.

O composto (I) da forma polimórfica K da presente invenção, de um modo preferido, tem um tamanho médio de partícula na gama de 2 a 20 µm, de um modo particularmente preferido, 2 a 15 µm e, de um modo ainda mais preferido, 5 a 10 µm. A expressão "tamanho médio de partícula" ou "tamanho de partícula", como aqui utilizada, refere-se ao diâmetro médio de volume das partículas.

O rivaroxaban pode ser ainda micronizado para se obter partículas com $d_{90} < 40 \mu\text{m}$, de um modo mais preferido, $d_{90} < 20 \mu\text{m}$ e, de um modo muito preferido, $d_{90} < 15 \mu\text{m}$. Como aqui utilizado, $d_{90} < x$, significa que, pelo menos, 90% em volume das partículas têm um tamanho de partícula abaixo de x .

O rivaroxaban micronizado pode ser obtido, por exemplo, por micronização simples ou em múltiplas fases no estado seco utilizando moinhos secos, tais como moinhos de corte, moinhos de pinos/caixa, moinhos de martelos, moinhos de jatos, moinhos de jatos de leito fluidizado, moinhos de bolas e moinhos de cilindros.

O composto (I) de K polimórfico apresenta propriedades físicas e farmacológicas vantajosas. É ter uma morfologia uniforme e bem definida, uma velocidade de dissolução favorável, disponibilidade biológica, variabilidade interindividual e estabilidade química. Em particular, é evidente que a forma polimórfica K possui uma morfologia característica semelhante a placas de partículas pequenas. A morfologia semelhante a placas da forma K, comparada com a morfologia semelhante a agulhas da forma I, tem vantagens na forma de uma processabilidade de moagem melhorada e melhores velocidades de dissolução da forma K polimorfa. Deste modo, o composto (I) do K polimórfico é, em particular, adequado quando formulado para formas de dosagem farmacêuticas, tais como comprimidos, cápsulas, péletes, grânulos e pós.

No que se segue, a invenção será descrita por utilização de exemplos. Nos exemplos, são utilizados os seguintes métodos analíticos:

A pureza cromatográfica foi medida numa Coluna RP18 X-Bridge Shield (3,5 μ m, 150x4,6 mm), fase móvel A.) $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ a 0,01 M, pH 5,0; B.) Acetonitrilo a 90%, Gradiente: 0 min - 9% de B, 8 min - 23% de B, 25 min - 50% de B, 28-29 min - 100% de B, 32 min - 9% de B; O cromatógrafo estava equipado com um detetor de UV regulado para 250 nm, o caudal foi 1,0 mL/min, a 25 °C. Os resultados são expressos como % em área.

O teor de água foi determinado pelo método de Karl Fisher, como descrito em Ph.Eur. 2.5.12.

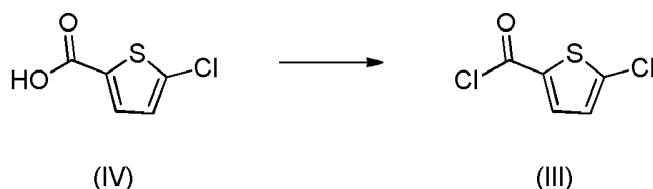
Os padrões de difração de raios X de pós aqui referidos foram obtidos por um difractómetro PANalytical X'Pert PRO MPD, utilizando radiação de $\text{CuK}\alpha$, 1,54178 Å, $3^\circ < 2\theta < 30^\circ$.

O termo "Teta" (θ) é o ângulo entre o plano atómico e os raios incidente e refletido.

O tamanho de partícula foi determinado pelo método de dispersão de luz laser, utilizando um Aparelho Malvern Mastersizer MS 2000 equipado com uma unidade de dispersão Hydro G, utilizando água purificada como o meio de diluição.

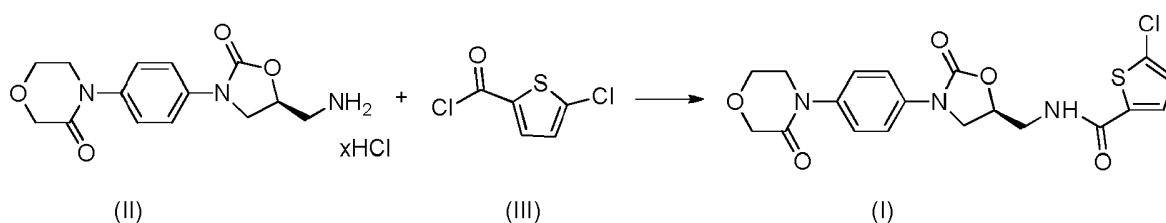
Exemplos:

Exemplo 1:



6,4 g (19,7 mmol) de composto (IV), 30 mL de cloreto de metileno (CH_2Cl_2), 20 mL de cloreto de tionilo (SOCl_2) e 50 μL de N,N-dimetilformamida (DMF) foram carregados num frasco de 250 mL. A mistura reacional foi aquecida à temperatura de refluxo e agitada a esta temperatura, durante 16 horas. A mistura obtida foi ainda evaporada, seca 5 vezes com 15 mL de tolueno e ainda 2 vezes com 15 mL de CH_2Cl_2 . Foi obtida uma quantidade de 6,25 g de composto (III) (Rendimento 92%).

Exemplo 2:



14,1 mL de 1-metilimidazole e 4,66 g (14,2 mmol) de composto (II) foram carregados num frasco de 50 mL.

A solução foi arrefecida a 0 °C e, depois, 3,26 g (18 mmol) de composto (III) foram adicionados, gota a gota.

A mistura reacional foi aquecida à temperatura ambiente e agitada durante 1 hora. Uma amostra foi retirada após 30 min de agitação. Após uma hora, 400 mL de água desmineralizada foram adicionados para iniciar a precipitação. A mistura foi ainda agitada durante 3 horas e, depois, o produto foi filtrado, enxaguado com água desmineralizada e seco.

Foi obtida uma quantidade de 6,27 g de composto (I), tendo um teor de água de 7,2%, determinado por Karl Fischer (Rendimento incluindo água: 101,2%, rendimento quando se subtrai água: 94%). A pureza cromatográfica do composto (I) foi 99,30% em área, impureza (V) de 0,06% em área, ambas determinadas por HPLC.

Exemplo de referência A

O exemplo comparativo 1 de acordo com o documento WO 2012/035057 foi repetido exatamente como descrito.

A pureza cromatográfica do composto (I) e a quantidade de impureza (V) como obtidas pelo exemplo comparativo, assim como o rendimento, são comparadas com o produto de acordo com o Exemplo 2 na seguinte tabela:

	Exemplo de referência A	Exemplo 2
Rendimento	93,8%	94%
Pureza cromatográfica do composto (I) Rt 19,049 min	99,01% em área	99,30% em área
Impureza (V) Rt 14,742 min	0,40% em área	0,06% em área

Exemplo 3

31,02 g de composto (I) e 465,3 mL de ácido acético foram carregados num frasco de 1 L e aquecidos à temperatura de refluxo (o composto (I) foi dissolvido antes de a temperatura de refluxo ser atingida). A solução quente clara foi filtrada e lentamente adicionada a 413 mL de água desmineralizada, a uma temperatura entre 20 e 35 °C. O produto precipitado foi agitado durante mais 3 horas à mesma temperatura, depois, filtrado e o produto foi enxaguado com 103 mL de água desmineralizada e seco num secador de ar a 40 °C. O produto assim obtido (27,37 g) foi caracterizado como forma polimórfica 1, como definida no documento WO 2007/039132, determinada por XRPD.

Exemplo 4

O composto (I) (2,5 g) foi dissolvido em ácido acético (35 mL), a 80 °C. A solução foi filtrada através de um filtro de 1 µm e o filtro foi lavado com 2,5 mL de ácido acético. A solução quente foi adicionada, gota a gota, a água fria

(33,5 mL) num reator com um agitador suspenso. Durante a adição, a temperatura no reator foi mantida a cerca de 5 °C. O produto cristalizado foi agitado, a 5 °C, durante 2 horas e recolhido por filtração. O produto final foi lavado com água e seco num secador a vácuo, a 50 °C. O produto obtido (2,2 g) foi caracterizado como forma polimórfica K por XRPD que possui a característica morfologia de placas. A pureza por HPLC do produto foi 99,8%. O tamanho médio de partícula do produto foi 17,2 µm, $d_{90} < 30$ µm.

O espectro de difração de raios X de pós da Forma K é mostrado na Figura 1.

Exemplo 5

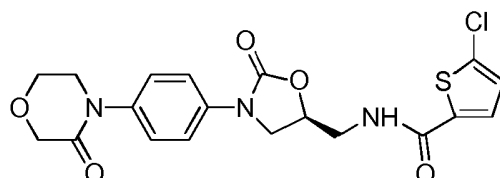
O composto (I) (5 g) foi dissolvido em ácido acético (75 mL), a 80 °C. A solução foi filtrada através de um filtro de 1 µm. A solução quente foi adicionada, gota a gota, a água fria (66,5 mL) num reator com um agitador suspenso. Durante a adição, a temperatura no reator foi mantida a cerca de 5 °C. O produto cristalizado foi agitado, a 5 °C, durante 2 horas e, aproximadamente, metade da suspensão foi recolhida por filtração. O produto foi lavado com água e seco num secador a vácuo, a 50 °C. O produto obtido (1,6 g) foi caracterizado como forma polimórfica K por XRPD que possui a característica morfologia de placas. A suspensão restante no reator foi aquecida a 20 °C e agitada durante 15 horas. A suspensão foi recolhida por filtração. O produto foi lavado com água e seco num secador a vácuo, a 50 °C. O produto assim obtido (2,2 g) foi caracterizado como forma polimórfica 1, como definida no

documento WO 2007/039132, determinada por XRPD, o qual possui a característica morfológica semelhante a agulhas.

Lisboa, 14 de novembro de 2017

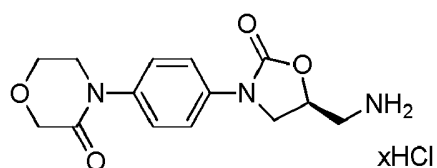
REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação do composto (I) ou um seu sal

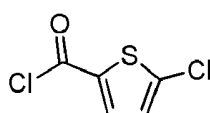


compreendendo

- (a) reação do composto (II)



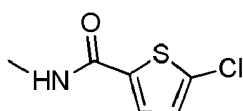
com o composto (III)



na presença de 1-metilimidazole, em que o processo é realizado sem adição de base inorgânica.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que a temperatura da reação é desde -5 °C a 30 °C, de um modo preferido, desde 10 °C a 25 °C, de um modo mais preferido, desde 17 °C a 22 °C.

3. Processo de acordo com qualquer reivindicação anterior, em que o tempo reacional é desde 0,25 a 4 h, de um modo preferido, desde 0,5 a 2 h, de um modo mais preferido, cerca de 1 hora.
4. Processo de acordo com qualquer reivindicação anterior, em que a concentração do composto (II) em 1-metilimidazole no início da reação é superior a 0,5 M, de um modo preferido, entre 0,7 M e 2 M e, de um modo muito preferido, entre 0,8 e 1,2 M.
5. Processo de acordo com qualquer reivindicação anterior, em que o composto (I) é recuperado por precipitação, a qual é iniciada com água, seguida de filtração.
6. Processo de acordo com a reivindicação 5, em que a razão do volume de água que é adicionada para iniciar a precipitação por volume de 1-metilimidazole é inferior a 60:1, de um modo preferido, inferior a 40:1, de um modo mais preferido, entre 5 e 30:1.
7. Processo de acordo com qualquer reivindicação anterior, em que o composto (I) obtido compreende menos de 0,15% em área, de um modo preferido, menos de 0,10% em área, de um modo muito preferido, menos de 0,07% em área da impureza (V):



(V)

8. Processo de acordo com qualquer reivindicação anterior, em que o composto (I) obtido é cristalizado na forma polimórfica K, caracterizado pelos seguintes picos significativos no seu padrão de difração de raios X de pós:

Nº	Posição [2 Teta, °]	Intensidade Relativa [%]
1	3,6	43
2	7,1	22
3	14,3	22
4	19,9	92
5	20,2	63
6	24,3	100
7	28,9	39

9. Processo de acordo com a reivindicação 8, em que o composto (I) da forma polimórfica K tem um tamanho médio de partícula na gama de 2 a 20 μm , de um modo preferido, 2 a 15 μm , de um modo mais preferido, 5 a 10 μm .
10. Processo de acordo com a reivindicação 8, em que o composto (I) da forma polimórfica K tem um $d_{90} < 40 \mu\text{m}$, de um modo mais preferido, um $d_{90} < 20 \mu\text{m}$ e, de um modo muito preferido, um $d_{90} < 15 \mu\text{m}$.
11. Processo de acordo com a reivindicação 8, em que o processo compreende ainda os seguintes passos:
- a.) dissolver o composto (I) na presença de ácido acético,

- b.) cristalizar o composto (I) por adição da solução a um antissolvente, em que a temperatura do meio de cristalização é mantida abaixo de 15 °C, de um modo preferido, desde 0 °C a 10 °C, de um modo mais preferido, desde 0 °C a 5 °C,
- c.) opcionalmente, envelhecer e isolar os cristais e
- d.) opcionalmente, secar os cristais.

- 12. Processo de acordo com a reivindicação 11, em que o antissolvente é seleccionado de alcanos, ésteres e água.
- 13. Processo de acordo com a reivindicação 12, em que o antissolvente é seleccionado de heptano, acetato de etilo e água e, de um modo preferido, é água.

Lisboa, 14 de novembro de 2017

Figura 1. Espectro de difração de raios X de pós da Forma K

