

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2008.03.27	(73) Titular(es): CELGENE CORPORATION	
(30) Prioridade(s):	86 MORRIS AVENUE SUMMIT, NJ 07901	US
(43) Data de publicação do pedido: 2011.01.26	(72) Inventor(es):	
(45) Data e BPI da concessão: 2014.05.07 141/2014	HON-WAH MAN	US
	PETER H. SCHAFER	US
	CHUANSHENG GE	US
	GEORGE W. MULLER	US
	JEAN XU	US
	(74) Mandatário:	

(54) Epígrafe: **FORMAS SÓLIDAS COMPREENDENDO (+)-2-[1-(3-ETOXI-4-METOXIFENIL)-2-METILSULFONILETIL]-4-ACETILAMINOISOINDOLINO-1,3-DIONA, SUAS COMPOSIÇÕES E SUAS UTILIZAÇÕES**

(57) Resumo:

SÃO DIVULGADAS FORMAS SÓLIDAS COMPREENDENDO (+)-2-[L-(3- ETOXI-4-METOXIFENIL)-2-METILSULFONILETIL]-4- ACETILAMINOISOINDOLINO-1,3-DIONA, COMPOSIÇÕES COMPREENDENDO AS FORMAS SÓLIDAS, MÉTODOS DE PREPARAÇÃO DAS FORMAS SÓLIDAS E MÉTODOS PARA A SUA UTILIZAÇÃO. OS MÉTODOS INCLUEM MÉTODOS DE TRATAMENTO E/OU PREVENÇÃO DE DESORDENS MELHORADAS PELA REDUÇÃO DOS NÍVEIS DE TNF- α ; OU PELA INIBIÇÃO DE PDE4.

RESUMO**"Formas sólidas compreendendo (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfonietil]-4-acetilaminoisoindolino-1,3-diona, suas composições e suas utilizações"**

São divulgadas formas sólidas compreendendo (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfonietil]-4-acetilaminoisoindolino-1,3-diona, composições compreendendo as formas sólidas, métodos de preparação das formas sólidas e métodos para a sua utilização. Os métodos incluem métodos de tratamento e/ou prevenção de desordens melhoradas pela redução dos níveis de TNF- ou pela inibição de PDE4.

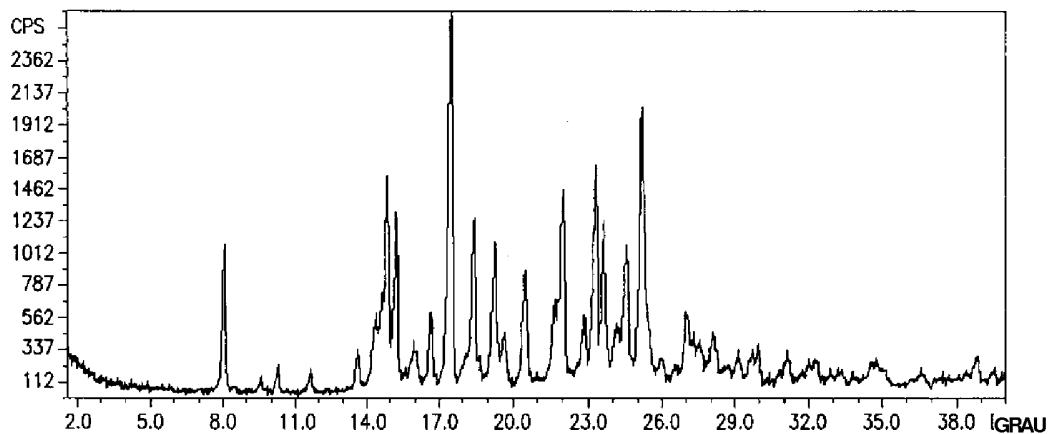


FIG.1

DESCRIÇÃO

"Formas sólidas compreendendo (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolino-1,3-diona, suas composições e suas utilizações"

1. CAMPO DA INVENÇÃO

São aqui divulgadas formas sólidas compreendendo (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolino-1,3-diona, composições compreendendo as formas sólidas, métodos de preparação das formas sólidas e métodos para a sua utilização para o tratamento de várias doenças e/ou desordens.

2. ANTERIORIDADE DA INVENÇÃO

O factor de necrose tumoral alfa (TNF- α) é uma citóquina que é libertada principalmente por fagócitos mononucleares em resposta a imunoestimulantes. O TNF- α é capaz de melhorar a maioria dos processos celulares, tais como diferenciação, recrutamento, proliferação e degradação proteolítica. Em níveis baixos, o TNF- α confere protecção contra agentes infecciosos, tumores e danos nos tecidos. Contudo, o TNF- α também tem um papel em muitas doenças. Quando administrado a um paciente, o TNF- α causa ou agrava a inflamação, a febre, efeitos cardiovasculares, hemorragia, coagulação, e respostas de fase aguda similares às observadas durante infecções agudas e estados de choque. A produção aumentada ou não regulada de TNF- α foi implicada em várias doenças e condições médicas, por exemplo, cancros, tais como tumores sólidos e tumores sanguíneos; doença cardíaca, tal como insuficiência cardíaca congestiva; e doenças virais, genéticas, inflamatórias, alérgicas e auto-imunes.

O adenosina-3',5'-monofosfato cíclico (AMPC) também desempenha um papel em muitas doenças e condições, tais como, mas não se lhes limitando, asma e inflamação, e outras condições médicas (Lowe e Cheng, *Drugs of the Future*, 17(9), 799-807, 1992). Foi demonstrado que a elevação do AMPC em leucócitos inflamatórios inibe a sua activação e a subsequente

libertação de mediadores inflamatórios, incluindo TNF- α e NF- κ B. Níveis aumentados de AMPc também conduzem ao relaxamento do músculo liso das vias aéreas.

Crê-se que o principal mecanismo celular para a inactivação do AMPc é a quebra do AMPc por uma família de isoenzimas referidas como nucleótido cíclico-fosfodiesterases (PDE) (Beavo e Reitsnyder, *Trends in Pharm.*, 11, 150-155, 1990). Existem onze famílias conhecidas de PDE. Está reconhecido, por exemplo, que a inibição de PDE do tipo IV é particularmente eficaz tanto na inibição da libertação de mediadores inflamatórios como no relaxamento do músculo liso das vias aéreas (Verghese, *et al.*, *J. Pharm. Exper. Therapeut.*, 272(3), 1313-1320, 1995). Assim, compostos que inibem PDE4 (PDE IV) especificamente, podem inibir a inflamação e auxiliar no relaxamento do músculo liso das vias aéreas com um mínimo de efeitos secundários indesejados, tais como efeitos cardiovasculares ou antiplaquetários. Os inibidores de PDE4 presentemente utilizados não têm a acção selectiva em doses terapêuticas aceitáveis.

O cancro é uma doença particularmente devastadora, e aumentos nos níveis sanguíneos de TNF- α estão implicados no risco de, e na disseminação, do cancro. Normalmente, em indivíduos saudáveis, as células cancerosas não conseguem sobreviver no sistema circulatório, sendo uma das razões o facto de o forro dos vasos sanguíneos actuar como uma barreira à extravasão das células tumorais. Contudo, mostrou-se que níveis aumentados de citóquinas aumentam substancialmente a adesão de células cancerosas ao endotélio *in vitro*. Uma explicação é que as citóquinas, como o TNF- α , estimulam a biossíntese e a expressão de um receptor da superfície celular denominado ELAM-1 (molécula de adesão a leucócitos endoteliais). O ELAM-1 é um membro de uma família de receptores de adesão celular dependentes de cálcio, conhecidos como LEC-CAM, que inclui o LECAM-1 e o GMP-140. Durante uma resposta inflamatória, o ELAM-1 em células endoteliais funciona como um "*homing receptor*" para leucócitos. Recentemente, mostrou-se que o ELAM-1 em células endoteliais medeia a adesão aumentada de células de cancro do cólon ao endotélio tratadas com citóquinas (Rice *et al.*, 1989, *Science* 246:1303-1306).

As doenças inflamatórias tais como a artrite, condições artríticas relacionadas (e.g., osteoartrite e artrite reumatóide), doença inflamatória do intestino (e.g., doença de Crohn e colite ulcerativa), sépsia, psoríase, dermatite atópica, dermatite de contacto, doença pulmonar obstrutiva crónica e doenças pulmonares inflamatórias crónicas, são também enfermidades prevalentes e problemáticas. O TNF-desempenha um papel central na resposta inflamatória e a administração de seus antagonistas bloqueia respostas crónicas e agudas em modelos animais de doença inflamatória.

A produção aumentada ou desregulada de TNF- foi implicada em doenças virais, genéticas, inflamatórias, alérgicas e auto-imunes. Eos exemplos destas doenças incluem mas não se lhes limitando: HIV; hepatite; síndrome da dificuldade respiratória do adulto; doenças de ressonância óssea; doenças pulmonares obstrutivas crónicas; doenças inflamatórias pulmonares crónicas; asma; dermatite; fibrose quística; choque séptico; sépsia; choque endotóxico; choque hemodinâmico; síndrome de sépsia; lesão de reperfusão pós-isquémica; meningite; psoríase; doença fibrótica; caquexia; rejeição de enxertos; doença auto-imune; espondilite reumatóide; condições artríticas, tais como artrite reumatóide e osteoartrite; osteoporose; doença de Crohn; colite ulcerativa; doença inflamatória do intestino; esclerose múltipla; lúpus eritematoso sistémico; ENL na lepra; danos por radiação; asma; e lesão alveolar hiperóxica. Tracey et al., 1987, *Nature* 330:662-664 e Hinshaw et al., 1990, *Circ. Shock* 30:279-292 (choque endotóxico); Dezube et al., 1990, *Lancet*, 335:662 (caquexia); Millar et al., 1989, *Lancet* 2:712-714 e Ferrai-Baliviera et al., 1989, *Arch. Surg.* 124:1400-1405 (síndrome da dificuldade respiratória do adulto); Bertolini et al., 1986, *Nature* 319:516-518, Johnson et al., 1989, *Endocrinology* 124:1424-1427, Holler et al., 1990, *Blood* 75:1011-1016, e Grau et al., 1989, *N. Engl. J. Med.* 320:1586-1591 (doenças de ressonância óssea); Pignet et al., 1990, *Nature*, 344:245-247, Bissonnette et al., 1989, *Inflammation* 13:329-339 e Baughman et al., 1990, *J. Lab. Clin. Med.* 115:36-42 (doenças inflamatórias pulmonares crónicas); Elliot et al., 1995, *Int. J. Pharmac.* 17:141-145 (artrite reumatóide); von Dullemen et al., 1995, *Gastroenterology*, 109:129-135 (doença

de Crohn); Duh *et al.*, 1989, *Proc. Nat. Acad. Sci.* 86:5974-5978, Poll *et al.*, 1990, *Proc. Nat. Acad. Sci.* 87:782-785, Monto *et al.*, 1990, *Blood* 79:2670, Clouse *et al.*, 1989, *J. Immunol.* 142, 431-438, Poll *et al.*, 1992, *AIDS Res. Hum. Retrovirus*, 191-197, Poli *et al.* 1990, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 87:782-784, Folks *et al.*, 1989, *PNAS* 86:2365-2368 (HIV e infecções oportunistas resultantes de HIV).

Os compostos farmacêuticos que podem bloquear a actividade ou inibir a produção de certas citóquinas, incluindo o TNF- α , podem ser terapêuticos benéficos. Muitos inibidores de molécula pequena demonstraram ter capacidade para tratar ou prevenir doenças inflamatórias implicadas pelo TNF- α (para uma revisão, veja-se Lowe, 1998 *Exp. Opin. Ther. Patents* 8:1309-1332). Uma destas classes de moléculas são as fenetilsulfonas substituídas descritas na Patente dos Estados Unidos N.º 6,020,358.

A preparação e a selecção de uma forma sólida de um composto farmacêutico são complexas, dado que uma alteração na forma sólida pode afectar uma variedade de propriedades físicas e químicas, que podem proporcionar benefícios ou desvantagens no processamento, na formulação, na estabilidade e na biodisponibilidade, entre outras características farmacêuticas importantes. Os potenciais sólidos farmacêuticos incluem sólidos cristalinos e sólidos amorfos. Os sólidos amorfos são caracterizados por uma ausência de ordem estrutural de longo alcance, enquanto os sólidos cristalinos são caracterizados por periodicidade estrutural. A classe pretendida do sólido farmacêutico depende da aplicação específica; os sólidos amorfos são por vezes seleccionados com base em, e.g., um perfil de dissolução melhorado, enquanto os sólidos cristalinos podem ser desejáveis por propriedades tais como, e.g., estabilidade física ou química (veja-se, e.g., S.R. Vippagunta *et al.*, *Adv. Pharmaco. Deliv. Rev.*, (2001) 48:3-26; L. Yu, *Adv. Pharmaco. Deliv. Rev.*, (2001) 48:27-42).

As formas sólidas potenciais, sejam cristalinas ou amorfas, de um composto farmacêutico incluem sólidos de um único componente e de múltiplos componentes. Os sólidos de um único componente consistem essencialmente no composto farmacêutico na ausência de outros compostos. A variedade

entre os materiais cristalinos de um único componente podem potencialmente surgir, e.g., do fenómeno do polimorfismo, em que existem múltiplos arranjos tridimensionais para um composto farmacêutico particular (veja-se, e.g., S.R. Bym et al., *Solid State Chemistry of Drugs*, (1999) SSCI, West Lafayette). A importância de estudar os polimorfos foi subestimada no caso do Ritonavir, um inibidor de protease de HIV que foi formulado na forma de cápsulas de gelatina mole. Cerca de dois anos após o produto ser lançado, a precipitação não antecipada de um novo polimorfo, menos solúvel, na formulação obrigou à retirada do produto do mercado até poder ser desenvolvida uma formulação mais consistente (veja-se S. R. Chemburkar et al., *Org. Process Res. Dev.*, (2000) 4:413-417).

Pode surgir diversidade adicional entre as formas sólidas potenciais de um composto farmacêutico, e.g., da possibilidade de sólidos de múltiplos componentes. Sólidos cristalinos compreendendo duas ou mais espécies iónicas podem ser denominados sais (veja-se, e.g., *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, P.H. Stahl e C.G. Wermuth, Eds., (2002), Wiley, Weinheim). Os tipos adicionais de sólidos de múltiplos componentes que podem potencialmente oferecer outras melhorias de propriedades para um composto farmacêutico ou um seu sal incluem, e.g., hidratos, solvatos, co-cristais e clatratos, entre outros (veja-se, e.g., S.R. Bym et al., *Solid State Chemistry of Drugs*, (1999) SSCI, West Lafayette). Adicionalmente, formas cristalinas de múltiplos componentes podem potencialmente ser susceptíveis a polimorfismo, em que uma determinada composição de múltiplos componentes pode existir em mais do que um arranjo cristalino tridimensional. A preparação de formas sólidas é de grande importância no desenvolvimento de um composto farmacêutico seguro, eficaz, estável e comercializável.

São aqui proporcionadas concretizações que abordam uma necessidade de formas sólidas do composto quimicamente denominado (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfonil-etil]-4-acetilaminoisindolino-1,3-diona ("Composto A"), que foi divulgado no pedido de patente U.S. 10/392,195, apresentado em 19 de Março, 2003 (concedido como Patente U.S. 6,962,940), assim como no pedido provisório de patente

U.S. com o n.º de série 60/366,515, apresentado em 20 de Março, 2002 e 60/438,450, apresentado em 7 de Janeiro, 2003.

3. SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a métodos de tratamento de doenças e desordens que utilizam um enantiómero de um composto de fenetilsulfona substituída e seus solvatos, hidratos, co-cristais, clatratos, profármacos e polimorfos farmacologicamente aceitáveis e a métodos para a redução do nível de citóquinas e seus precursores em mamíferos. A invenção também se refere a composições farmacêuticas compreendendo a Forma B do enantiómero (+) de 2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfonietil]-4-acetilaminoisoindolino-1,3-diona e um transportador farmacologicamente aceitável. A invenção refere-se ainda à Forma B do enantiómero (+) de 2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfonietil]-4-acetilaminoisoindolino-1,3-diona substancialmente isenta do seu enantiómero (-).

A presente invenção refere-se particularmente à Forma B do enantiómero (+) de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfonietil]-4-acetilaminoisoindolino-1,3-diona. Crê-se que este composto possui potência acrescida e outros benefícios comparativamente com o seu racemato, 2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfonietil]-4-acetilaminoisoindolino-1,3-diona.

A invenção abrange a utilização da Forma B do enantiómero (+) de 2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfonietil]-4-acetilaminoisoindolino-1,3-diona para o tratamento ou prevenção de doenças ou desordens melhoradas pela inibição da produção de TNF- em mamíferos. Em determinadas concretizações, este tratamento inclui a redução de, ou evita, efeitos adversos. Estas desordens incluem, mas não se lhes limitando, câncros, incluindo, mas não se lhes limitando, cancro da cabeça, tiróide, pescoço, olho, pele, boca, garganta, esófago, tórax, osso, sangue, medula óssea, pulmão, cólon, sigmóide, recto, estômago, próstata, mama, ovários, rim, fígado, pâncreas, cérebro, intestino, coração, glândula supra-renal, tecido subcutâneo, nódulos linfáticos, coração, e suas combinações. Os câncros específicos que podem

ser tratados por este método são mieloma múltiplo, melanoma maligno, glioma maligno, leucemia e tumores sólidos.

A invenção também abrange a utilização da Forma B do enantiómero (+) de 2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metil-sulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolino-1,3-diona no tratamento ou prevenção de doença do coração, incluindo, mas não se lhes limitando, insuficiência cardíaca congestiva, cardiomiopatia, edema pulmonar, choque séptico mediado por endotoxinas, miocardite viral aguda, alo-rejeição cardíaca de enxertos e enfarte do miocárdio.

A invenção também abrange a utilização da Forma B do enantiómero (+) de 2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metil-sulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolino-1,3-diona para tratar doenças ou desordens melhoradas pela inibição de PDE4. Por exemplo, os compostos e composições da invenção podem ser úteis para tratar ou prevenir doenças virais, genéticas, inflamatórias, alérgicas e auto-imunes. Os exemplos destas doenças incluem, mas não se lhes limitando: HIV; hepatite; síndrome da dificuldade respiratória do adulto; doenças de ressonância óssea; doenças pulmonares obstrutivas crónicas; doenças inflamatórias pulmonares crónicas; dermatite; doença inflamatória da pele, dermatite atópica, fibrose quística; choque séptico; sépsia; choque endotóxico; choque hemodinâmico; síndrome de sépsia; lesão de reperfusão pós-isquémica; meningite; psoríase; doença fibrótica; caquexia; rejeição de enxertos incluindo doença de enxerto *versus* hospedeiro; doença auto-imune; espondilite reumatóide; condições artríticas, tais como artrite reumatóide e osteoartrite; osteoporose; doença de Crohn; colite ulcerativa; doença inflamatória do intestino; esclerose múltipla; lúpus eritematoso sistémico; eritema nodoso leproso (ENL) na lepra; danos por radiação; asma; e lesão alveolar hiperóxica.

Em ainda outra concretização, a Forma B do enantiómero (+) estereoisomericamente puro de 2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolino-1,3-diona é também útil no tratamento ou prevenção de infecções microbianas ou dos sintomas de infecções microbianas incluindo, mas não se lhes limitando, infecções bacterianas,

infecções fúngicas, malária, infecção micobacteriana e infecções oportunistas resultantes de HIV.

A invenção abrange ainda composições farmacêuticas e formas de dosagem unitária individuais compreendendo a Forma B do enantiómero (+) de 2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metil-sulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolino-1,3-diona e seus polimorfos, profármacos, hidratos, clatratos e solvatos farmaceuticamente aceitáveis.

Numa concretização separada, a invenção abrange a Forma B do enantiómero (+) de 2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metil-sulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolino-1,3-diona.

Numa outra concretização, a invenção abrange um método de produção da Forma B do enantiómero (+) estereoisomericamente puro de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolino-1,3-diona que compreende o contacto de 1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanossulfoniletilamina com um aminoácido quiral e o contacto do produto do primeiro passo com N-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-isobenzofuran-4-il)acetamida. É também divulgado um sal quiral de 1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanossulfoniletilamina.

As concretizações aqui proporcionam formas sólidas compreendendo a Forma B do composto quimicamente denominado (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolino-1,3-diona ("Composto A"). O Composto A pode ser sintetizado ou obtido por qualquer método evidente para os peritos na especialidade com base nos presentes ensinamentos, incluindo os métodos descritos nos Exemplos adiante. O Composto A pode também ser preparado de acordo com os métodos descritos na Patente U.S. 6,962,940, concedida em 8 de Novembro, 2005, cuja totalidade é aqui incorporada por referência.

Em certas concretizações, as formas sólidas são formas cristalinas de um único componente do Composto A. Em certas concretizações, as formas sólidas são formas cristalinas de múltiplos componentes, incluindo, mas não se lhes limitando, co-cristais e/ou solvatos (incluindo hidratos) compreendendo o Composto A. São também divulgadas formas sólidas que são

formas amorfas de um único componente do Composto A. São também divulgadas formas sólidas que são formas amorfas de múltiplos componentes. Sem pretender limitação a nenhuma teoria em particular, a nova forma sólida aqui proporcionada tem propriedades físicas e/ou químicas particularmente vantajosas, o que a torna útil, e.g., para o fabrico, processamento, formulação e/ou armazenagem, ao mesmo tempo que também possui propriedades biológicas particularmente vantajosas, tais como, e.g., biodisponibilidade e/ou actividade biológica.

Em concretizações particulares, a forma sólida aqui proporcionada inclui formas sólidas compreendendo o Composto A, incluindo, mas não se lhes limitando, formas sólidas de um único componente e de múltiplos componentes compreendendo o Composto A. Em certas concretizações, as formas sólidas aqui proporcionadas incluem polimorfos, solvatos (incluindo hidratos) e co-cristais compreendendo o Composto A. Certas concretizações aqui proporcionam métodos para a preparação, isolamento e/ou caracterização da forma sólida aqui proporcionada.

A forma sólida aqui proporcionada é útil como ingrediente farmacêutico activo para a preparação de formulações para utilização em pacientes. Assim, as concretizações aqui abrangem a utilização desta forma sólida como um produto fármaco final. Certas concretizações proporcionam formas sólidas úteis na preparação de formas de dosagem finais com propriedades melhoradas, e.g., propriedades de escoamento de pó, propriedades de compactação, propriedades de compressão, propriedades de estabilidade, e propriedades de compatibilidade com excipientes, entre outras, que são necessárias para o fabrico, o processamento, a formulação e/ou a armazenagem dos produtos fármacos finais. Certas concretizações aqui proporcionam composições farmacêuticas compreendendo a Forma B numa forma cristalina de um único componente, e/ou numa forma cristalina de múltiplos componentes compreendendo a Forma B do Composto A e um diluente, excipiente ou transportador farmacêuticamente aceitáveis. As formas sólidas e os produtos fármacos finais aqui proporcionados são úteis, por exemplo, para o tratamento,

a prevenção ou a gestão de doenças e desordens aqui proporcionadas.

Certas concretizações aqui proporcionam métodos de utilização das formas sólidas aqui proporcionadas para o tratamento, prevenção ou gestão de doenças ou desordens melhoradas pela inibição da produção de TNF- em mamíferos, tais como HIV; hepatite; síndrome da dificuldade respiratória do adulto; doenças de reossorção óssea; doenças pulmonares obstrutivas crónicas; doenças inflamatórias pulmonares crónicas; asma; dermatite; fibrose quística; choque séptico; sépsia; choque endotóxico; choque hemodinâmico; síndrome de sépsia; lesão de reperfusão pós-isquémica; meningite; psoríase; doença fibrótica; caquexia; rejeição de enxertos; doença auto-imune; espondilite reumatóide; condições artríticas, tais como artrite psoriática, artrite reumatóide e osteoartrite; osteoporose; doença de Crohn; colite ulcerativa; doença inflamatória do intestino; esclerose múltipla; lúpus eritematoso sistémico; lúpus eritematoso cutâneo; sarcoidose pulmonar; ENL na lepra; danos por radiação; asma; e lesão alveolar hiperóxica. Estas desordens incluem ainda, mas não se lhes limitando, cancro, incluindo, mas não se lhes limitando, cancro da cabeça, tiróide, pescoço, olho, pele, boca, garganta, esófago, tórax, osso, sangue, medula óssea, pulmão, cólon, sigmóide, recto, estômago, próstata, mama, ovários, rim, fígado, pâncreas, cérebro, intestino, coração, glândula supra-renal, tecido subcutâneo, nódulos linfáticos, coração, e suas combinações. Os cancros específicos que podem ser tratados por este método são mieloma múltiplo, melanoma maligno, glioma maligno, leucemia e tumores sólidos. Em certas concretizações, os métodos que utilizam as formas sólidas aqui proporcionadas incluem a redução de, ou evitam, certos efeitos adversos.

Certas concretizações aqui proporcionam métodos de utilização das formas sólidas aqui proporcionadas no tratamento ou prevenção de doença do coração, incluindo, mas não se lhes limitando, insuficiência cardíaca congestiva, cardiomiopatia, edema pulmonar, choque séptico mediado por endotoxinas, miocardite viral aguda, alo-rejeição cardíaca de enxertos e enfarte do miocárdio.

Certas concretizações aqui proporcionam métodos de utilização das formas sólidas aqui proporcionadas para tratar doenças ou desordens melhoradas pela inibição de PDE4. Por exemplo, as formas sólidas aqui proporcionadas podem ser úteis para tratar ou prevenir doenças virais, genéticas, inflamatórias, alérgicas e auto-imunes. Os exemplos destas doenças incluem, mas não se lhes limitando: HIV; hepatite; síndrome da dificuldade respiratória do adulto; doenças de ressonância óssea; doenças pulmonares obstrutivas crónicas; doenças inflamatórias pulmonares crónicas; dermatite; doença inflamatória da pele ; dermatite atópica; fibrose quística; choque séptico; sépsia; choque endotóxico; choque hemodinâmico; síndrome de sépsia; lesão de reperfusão pós-isquémica; meningite; psoríase; doença fibrótica; caquexia; rejeição de enxertos incluindo doença de enxerto versus hospedeiro; doença auto-imune; espondilite reumatóide; condições artríticas, tais como artrite reumatóide e osteoartrite; osteoporose; doença de Crohn; colite ulcerativa; doença inflamatória do intestino; esclerose múltipla; lúpus eritematoso sistémico; eritema nodoso leproso (ENL) na lepra; danos por radiação; asma; e lesão alveolar hiperóxica.

Certas concretizações aqui proporcionam métodos de utilização das formas sólidas aqui proporcionadas no tratamento ou prevenção de infecções microbianas ou dos sintomas de infecções microbianas incluindo, mas não se lhes limitando, infecções bacterianas, infecções fúngicas, malária, infecção micobacteriana e infecções oportunistas resultantes de HIV.

Concretizações particulares aqui proporcionam métodos de utilização das formas sólidas aqui proporcionadas no tratamento ou prevenção de doenças incluindo: psoríase; artrite psoriática; artrite reumatóide; sarcóide cutânea crónica; arterite de células gigantes; doença de Parkinson; prurigem nodular; líquen plano; aftose complexa; doença de Behcet; lúpus; hepatite; uveíte; doença de Sjogren; depressão (incluindo depressão major); cistite intersticial; vulvodínia; prostatite; osteoartrite; linfoma de células B grandes difusas; polimiosite; dermatomiosite; miosite de corpos de inclusão; osteoartrite erosiva; cistite intersticial; hepatite; endometriose; radiculopatia; e pioderma gangrenoso.

Certas concretizações aqui proporcionam composições farmacêuticas e formas de dosagem unitária individuais compreendendo uma ou mais formas sólidas aqui proporcionadas.

3.1. BREVES DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

A FIG. 1 proporciona um padrão representativo de Difracção de raios-X de Pó ("XRPD") da Forma A do Composto A.

A FIG. 2 proporciona um gráfico representativo de Calorimetria de Varrimento Diferencial ("DSC") da Forma A do Composto A.

A FIG. 3 proporciona um gráfico representativo da Análise Termogravimétrica ("TGA") da Forma A do Composto A.

A FIG. 4 proporciona um gráfico representativo de Sorção Dinâmica de Vapor ("DVS") da Forma A do Composto A.

A FIG. 5 proporciona um padrão representativo de XRPD da Forma B do Composto A.

A FIG. 6 proporciona um gráfico representativo de DSC da Forma B do Composto A.

A FIG. 7 proporciona um gráfico representativo de TGA da Forma B do Composto A.

A FIG. 8 proporciona um gráfico representativo de DVS da Forma B do Composto A.

A FIG. 9 proporciona um padrão representativo de XRPD da Forma C do Composto A.

A FIG. 10 proporciona um gráfico representativo de DSC da Forma C do Composto A.

A FIG. 11 proporciona um gráfico representativo de TGA da Forma C do Composto A.

A FIG. 12 proporciona um gráfico representativo de DVS da Forma C do Composto A.

A FIG. 13 proporciona um padrão representativo de XRPD da Forma D do Composto A.

A FIG. 14 proporciona um gráfico representativo de DSC da Forma D do Composto A.

A FIG. 15 proporciona um gráfico representativo de TGA da Forma D do Composto A.

A FIG. 16 proporciona um gráfico representativo de DVS da Forma D do Composto A.

A FIG. 17 proporciona um padrão representativo de XRPD da Forma E do Composto A.

A FIG. 18 proporciona um gráfico representativo de DSC da Forma E do Composto A.

A FIG. 19 proporciona um gráfico representativo de TGA da Forma E do Composto A.

A FIG. 20 proporciona um gráfico representativo de DVS da Forma E do Composto A.

A FIG. 21 proporciona um padrão representativo de XRPD da Forma F do Composto A.

A FIG. 22 proporciona um gráfico representativo de DSC da Forma F do Composto A.

A FIG. 23 proporciona um gráfico representativo de TGA da Forma F do Composto A.

A FIG. 24 proporciona um gráfico representativo de DVS da Forma F do Composto A.

A FIG. 25 proporciona um XRPD representativo da Forma G do Composto A.

A FIG. 26 proporciona um gráfico representativo de DSC da Forma G do Composto A.

A FIG. 27 proporciona um gráfico representativo de TGA da Forma G do Composto A.

A FIG. 28 proporciona um gráfico representativo de DVS da Forma G do Composto A.

A FIG. 29 ilustra a preparação do enantiómero (+) de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfonietil]-4-acetilaminoisindolino-1,3-diona.

A FIG. 30 ilustra o efeito do Composto A sobre a neutrofilia induzida por LPS dos pulmões de furões conscientes.

A FIG. 31 ilustra a percentagem de alteração na espessura epidérmica entre todos os 15 indivíduos no Dia 29 num estudo clínico que avalia o Composto A em pacientes com psoríase do tipo placa grave.

A FIG. 32 ilustra a alteração na iNOS média (normalizada para hARP) em espécimes de biópsias de pele lesionada no Dia 29 num estudo clínico que avalia o Composto A em pacientes com psoríase do tipo placa grave.

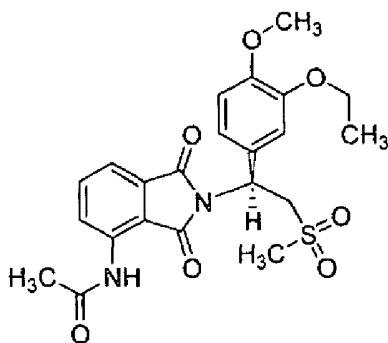
A FIG. 33 ilustra a percentagem de alteração na Área de Psoríase total e na pontuação do Índice de Gravidade (PASI) entre pacientes avaliáveis desde a linha de base no Dia 29 num estudo clínico que avalia o Composto A em pacientes com psoríase do tipo placa grave.

3.2. DEFINIÇÕES

Como aqui se utiliza, o termo "Composto A" refere-se a (+)-2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfonietil]-4-acetilaminoisindolino-1,3-diona enantiomericamente pura que sai de uma coluna de HPLC a cerca dos 25,4 minutos quando essa coluna é uma coluna de HPLC quiral Ultron Quiral ES-OVS de 150 mm x 4,6 mm (Agilent Technology), o eluente é etanol: KH₂PO₄ 20 mM 15:85 a pH 3,5, e o comprimento de onda de

observação é 240 nm. O espectro de ^1H RMN do Composto A é substancialmente como se segue: (CDCl₃); 1,47 (t, 3H); 2,26 (s, 3H); 2,87 (s, 3H); 3,68-3,75 (dd, 1H); 3,85 (s, 3H); 4,07-4,15 (q, 2H); 4,51-4,61 (dd, 1H); 5,84-5,90 (dd, 1H); 6,82-8,77 (m, 6H); 9,46 (s, 1H). O espectro de ^{13}C RMN do Composto A é substancialmente como se segue: (DMSO-d₆); 14,66; 24,92; 41,61; 48,53; 54,46; 55,91; 64,51; 111,44; 112,40; 115,10; 118,20; 120,28; 124,94; 129,22; 131,02; 136,09; 137,60; 148,62; 149,74; 167,46; 169,14; 169,48. O Composto A dissolvido em metanol roda o plano polarizado da luz no sentido (+).

Sem limitação à teoria, crê-se que o Composto A é S-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfonietil]-4-acetilaminoisindolino-1,3-diona}, que possui a estrutura seguinte:



Como aqui se utiliza, o termo "paciente" refere-se a um mamífero, particularmente um ser humano.

Como aqui se utiliza, a expressão "sais farmacologicamente aceitáveis" refere-se a sais preparados a partir de ácidos ou bases não tóxicas farmacologicamente aceitáveis incluindo ácidos e bases inorgânicos e ácidos e bases orgânicos.

Como aqui se utiliza e a menos que de outro modo indicado, o termo "profármaco" significa um derivado de um composto que pode hidrolisar, oxidar ou de outro modo reagir sob condições biológicas (*in vitro* ou *in vivo*) para proporcionar o composto. Os exemplos de profármacos incluem, mas não se lhes limitando, derivados e metabolitos do Composto A que incluem porções bio-hidrolizáveis tais como amidas bio-hidrolizáveis, ésteres bio-hidrolizáveis, carbamatos bio-hidrolizáveis, carbonatos bio-hidrolizáveis,

ureídas bio-hidrolizáveis e análogos de fosfato bio-hidrolizáveis. Os profármacos podem tipicamente ser preparados utilizando métodos bem conhecidos, tais como os descritos por 1 *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5th ed. 1995).

Como aqui se utiliza, e a menos que de outro modo indicado, os termos "amida bio-hidrolizável", "éster bio-hidrolizável", "carbamato bio-hidrolizável", "carbonato bio-hidrolizável", "ureída bio-hidrolizável", "fosfato bio-hidrolizável", significam uma amida, um éster, um carbamato, um carbonato, uma ureída ou um fosfato, respectivamente, de um composto que ou: 1) não interfere com a actividade biológica do composto mas pode conferir a esse composto propriedades vantajosas *in vivo*, tais como assimilação, duração de acção, ou início de acção; ou 2) é biologicamente inactivo mas é convertido *in vivo* no composto biologicamente activo. Os exemplos de ésteres bio-hidrolizáveis incluem, mas não se lhes limitando, ésteres de alquilo inferior, ésteres alcoxiaciloxi, ésteres de alquilacilaminoalquilo e ésteres de colina. Os exemplos de amidas bio-hidrolizáveis incluem, mas não se lhes limitando, amidas de alquilo inferior, amidas de aminoácidos, amidas alcoxiacilo, e amidas de alquilaminoalquilcarbonilo. Os exemplos de carbamatos bio-hidrolizáveis incluem, mas não se lhes limitando, alquilaminas inferiores, etilenodiaminas substituídas, aminoácidos, hidroxialquilaminas, aminas heterocíclicas e heteroaromáticas e aminas de poliéter.

Como aqui se utiliza e a menos que de outro modo indicado, a expressão "estereoisomericamente puro" significa uma composição que compreende um estereoisómero de um composto e está substancialmente isenta de outros estereoisómeros desse composto. Por exemplo, uma composição estereoisomericamente pura de um composto possuindo um centro quiral estará substancialmente isenta do enantiómero oposto do composto. Uma composição estereoisomericamente pura de um composto possuindo dois centros quirais estará substancialmente isenta de outros diastereómeros do composto. Um composto estereoisomericamente puro típico compreende mais de cerca de 80% em peso de um estereoisómero do composto e menos de cerca de 20% em peso dos outros estereoisómeros do composto, mais preferivelmente mais

de cerca de 90% em peso de um estereoisómero do composto e menos de cerca de 10% em peso dos outros estereoisómeros do composto, ainda mais preferivelmente mais de cerca de 95% em peso de um estereoisómero do composto e menos de cerca de 5% em peso dos outros estereoisómeros do composto, e o mais preferivelmente mais de cerca de 97% em peso de um estereoisómero do composto e menos de cerca de 3% em peso dos outros estereoisómeros do composto.

Como aqui se utiliza e a menos que de outro modo indicado, a expressão "enantiomericamente puro" significa uma composição estereoisomericamente pura de um composto possuindo um centro quiral.

Como aqui se utiliza, a expressão "efeitos adversos" inclui, mas não se lhes limita toxicidades gastrointestinal, renal e hepática, leucopenia, aumentos nos tempos de hemorragia devido a, e.g., trombocitopenia, e prolongamento da gestação, náuseas, vômitos, sonolência, astenia, tonturas, teratogenicidade, sintomas extra-piramidais, acatísia, cardiotoxicidade incluindo distúrbios cardiovasculares, inflamação, disfunção sexual masculina e níveis séricos elevados de enzimas hepáticas. A expressão "toxicidades gastrointestinais" inclui mas não se lhes limita ulcerações gástricas e intestinais e erosões. A expressão "toxicidades renais" inclui mas não se lhes limita condições como necrose papilar e nefrite intersticial crónica.

Como aqui se utiliza e a menos que de outro modo indicado, as frases "reduz ou evita efeitos adversos" e "reduzir ou evitar efeitos adversos" significa a redução da gravidade de um ou mais efeitos adversos como aqui definido.

Deverá notar-se que se houver discrepância entre uma estrutura representada e um nome dado a essa estrutura, deve ser dado mais peso à estrutura representada. Em adição, se a estereoquímica de uma estrutura ou de uma porção de uma estrutura não for indicada com, por exemplo, linhas a negrito ou tracejadas, a estrutura ou porção da estrutura deve ser interpretada como abrangendo todos os seus estereoisómeros.

Como aqui se utiliza e a menos que especificado de outro modo, as expressões "forma sólida" e expressões relacionadas referem-se a uma forma física que não está predominantemente num estado líquido nem gasoso. Como aqui se utiliza e a menos que especificado de outro modo, a expressão "forma sólida" e expressões relacionadas, quando aqui utilizadas em referência ao Composto A, referem-se a uma forma física compreendendo o Composto A que não está predominantemente num estado líquido nem num estado gasoso. As formas sólidas podem ser cristalinas, amorfas ou suas misturas. Em concretizações particulares, as formas sólidas podem ser cristais líquidos. Uma forma sólida "de um único componente" compreendendo o Composto A consiste essencialmente no Composto A. Uma forma sólida de "múltiplos componentes" compreendendo o Composto A compreende uma quantidade significativa de uma ou mais espécies adicionais, tais como iões e/ou moléculas, dentro da forma sólida. Por exemplo, em concretizações particulares, uma forma sólida cristalina de múltiplos componentes compreendendo o Composto A compreende adicionalmente uma ou mais espécies não covalentemente ligadas em posições regulares na rede cristalina. As formas sólidas de múltiplos componentes compreendendo o Composto A incluem co-cristais, solvatos (e.g., hidratos), e clatratos do Composto A. Em concretizações particulares, a expressão "forma sólida compreendendo o Composto A" e expressões relacionadas incluem formas sólidas de um único componente e de múltiplos componentes compreendendo o Composto A. Em concretizações particulares, "formas sólidas compreendendo o Composto A" e expressões relacionadas incluem formas cristalinas compreendendo o Composto A, formas amorfas compreendendo o Composto A, e suas misturas.

Como aqui se utiliza e a menos que especificado de outro modo, o termo "cristalino" e termos relacionados aqui utilizados, quando utilizados para descrever um composto, uma substância, uma modificação, um material, um componente ou um produto, a menos que especificado de outro modo, significam que o composto, a substância, a modificação, o material, o componente ou o produto é substancialmente cristalino como determinado por difracção de raios-x. Veja-se, e.g., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21st edition,

Lippincott, Williams e Wilkins, Baltimore, MD (2005); The United States Pharmacopeia, 23rd ed., 1843-1844 (1995).

Como aqui se utiliza e a menos que especificado de outro modo, a expressão "formas cristalinas" "formas de cristal" e expressões relacionadas referem-se aqui a formas sólidas que são cristalinas. As formas cristalinas incluem formas cristalinas de um único componente e formas cristalinas de múltiplos componentes, e incluem, mas não se lhes limitando, polimorfos, solvatos, hidratos e/ou outros complexos moleculares. Em certas concretizações, uma forma cristalina de uma substância pode estar substancialmente isenta de formas amorfas e/ou outras formas cristalinas. Em certas concretizações, uma forma cristalina de uma substância pode conter menos de cerca de 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% ou 50% de uma ou mais formas amorfas e/ou outras formas cristalinas numa base de peso. Em certas concretizações, uma forma cristalina de uma substância pode ser fisicamente e/ou quimicamente pura. Em certas concretizações, uma forma cristalina de uma substância pode ser cerca de 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% ou 90% fisicamente e/ou quimicamente pura.

Como aqui se utiliza e a menos que especificado de outro modo, os termos "polimorfos", "formas polimórficas" e termos relacionados, referem-se aqui a duas ou mais formas cristalinas que consistem essencialmente na mesma molécula, moléculas e/ou iões. Tal como as diferentes formas cristalinas, os diferentes polimorfos podem ter diferentes propriedades físicas tais como, e.g., temperatura de fusão, calor de fusão, solubilidade, propriedades de dissolução e/ou espectros vibracionais, em resultado do arranjo ou da conformação das moléculas e/ou iões na rede cristalina. As diferenças nas propriedades físicas podem afectar parâmetros farmacêuticos tais como estabilidade na armazenagem, compressibilidade e densidade (importante na formulação e no fabrico do produto), e velocidade de dissolução (um importante factor na biodisponibilidade). As diferenças na estabilidade podem resultar de alterações na reactividade química (e.g., oxidação diferencial, tal que uma forma de dosagem descolora mais rapidamente quando constituída por um polimorfo do que quando constituída por outro polimorfo) ou alterações

mecânicas (e.g., colapso de comprimidos na armazenagem pois um polimorfo cineticamente favorecido converte-se num polimorfo termodinamicamente mais estável) ou ambas (e.g., comprimidos de um polimorfo são mais susceptíveis a quebras com humidade elevada). Em resultado das diferenças de solubilidade/dissolução, no caso extremo, algumas transições de estado sólido podem resultar em falta de potência ou, no outro extremo, toxicidade. Em adição, as propriedades físicas podem ser importantes no processamento (e.g., um polimorfo pode mais provavelmente formar solvatos ou pode ser difícil de filtrar e lavar de impurezas, e o formato e a distribuição de tamanhos das partículas podem ser diferentes entre polimorfos).

Como aqui se utiliza e a menos que especificado de outro modo, os termos "solvato" e "solvatado" referem-se a uma forma cristalina de uma substância que contém solvente. Os termos "hidrato" e "hidratado" referem-se a um solvato em que o solvente compreende água. "Polimorfos de solvatos" refere-se à existência de mais do que uma forma cristalina para uma composição de solvatos particular. Similarmente, "polimorfos de hidratos" refere-se à existência de mais do que uma forma cristalina para uma composição de hidratos particular. A expressão "solvato dessolvatado", como aqui se utiliza, refere-se a uma forma cristalina de uma substância que pode ser preparada por remoção do solvente de um solvato.

Como aqui se utiliza e a menos que especificado de outro modo, os termos "amorfo", "forma amorfa" e termos relacionados, aqui utilizados, significam que a substância, o componente ou o produto em questão não são substancialmente cristalinos como determinado por difracção de raios-x. Em particular, a expressão "forma amorfa" descreve uma forma sólida desordenada, i.e., uma forma sólida sem uma ordem cristalina de longo alcance. Em certas concretizações, uma forma amorfa de uma substância pode estar substancialmente isenta de outras formas amorfas e/ou formas cristalinas. Em outras concretizações, uma forma amorfa de uma substância pode conter menos de cerca de 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% ou 50% de uma ou mais outras formas amorfas e/ou formas cristalinas numa base de peso. Em certas concretizações, uma forma amorfa de uma substância pode ser fisicamente e/ou quimicamente pura. Em certas concretizações,

uma forma amorfa de uma substância pode ser cerca de 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% ou 90% fisicamente e/ou quimicamente pura.

As técnicas para a caracterização de formas cristalinas e formas amorfas incluem, mas não se lhes limitando, análise termogravimétrica (TGA), calorimetria diferencial de varrimento (DSC), difractometria de raios-x de pó (XRPD), difractometria de raios-x de cristal único, espectroscopia vibracional, e.g., espectroscopia de infravermelho (IR) e de Raman, espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) no estado sólido e em solução, microscopia óptica, microscopia óptica em plataforma quente, microscopia electrónica de varrimento (SEM), cristalografia electrónica e análise quantitativa, análise do tamanho das partículas (PSA), análise da área superficial, medições de solubilidade, medições de dissolução, análise elementar e análise de Karl-Fischer. Os parâmetros de células unitárias característicos podem ser determinados utilizando uma ou mais técnicas tais como, mas não se lhes limitando, difracção de raios-x e difracção de neutrões, incluindo difracção de cristal único e difracção de pó. As técnicas úteis para a análise dos dados da difracção de pó incluem o refinamento de perfis, tal como o refinamento de Rietveld, que podem ser utilizadas, e.g., para analisar os picos de difracção associados a uma única fase numa amostra compreendendo mais do que uma fase sólida. Outros métodos úteis para a análise dos dados da difracção de pó incluem a indexação de células unitárias, que permite a um perito na especialidade determinar os parâmetros de células unitárias a partir de uma amostra compreendendo um pó cristalino.

Como aqui se utiliza e a menos que especificado de outro modo, os termos "cerca de" e "aproximadamente", quando utilizados relativamente a um valor numérico ou a uma gama de valores que é proporcionada para caracterizar uma forma sólida particular, e.g., uma temperatura específica ou uma gama de temperaturas, tal como, e.g., a que descreve um evento térmico de TGA ou DSC, incluindo, e.g., eventos de fusão, desidratação, dessolvatação ou transição vítrea; uma alteração de massa, tal como, e.g., uma alteração de massa em função da temperatura ou da humidade; um teor de solvente ou de água, em termos de, e.g., massa ou percentagem; ou uma posição de pico,

tal como, e.g., em análise por IV ou espectroscopia de Raman ou XRPD; indicam que o valor ou a gama de valores se podem desviar numa extensão considerada razoável para uma pessoa competente na matéria descrevendo ainda a forma sólida particular. Por exemplo, em concretizações particulares, os termos "cerca de" e "aproximadamente", quando utilizados neste contexto e a menos que especificado de outro modo, indicam que o valor numérico ou a gama de valores podem variar a menos de 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1,5%, 1%, 0,5% ou 0,25% do valor ou gama de valores indicados.

Como aqui se utiliza e a menos que especificado de outro modo, uma amostra compreendendo uma forma cristalina ou forma amorfa particular que é "substancialmente pura", e.g., substancialmente isenta de outras formas sólidas e/ou de outros compostos químicos, contém, em concretizações particulares, menos de cerca de 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,75%, 0,5%, 0,25% ou 0,1%, em percentagem em peso, de uma ou mais outras formas sólidas e/ou de outros compostos químicos.

Como aqui se utiliza e a menos que especificado de outro modo, uma amostra ou uma composição que está "substancialmente isenta" de uma ou mais outras formas sólidas e/ou outros compostos químicos significa que a composição contém, em concretizações particulares, menos de cerca de 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,75%, 0,5%, 0,25% ou 0,1%, em percentagem em peso, de uma ou mais outras formas sólidas e/ou outros compostos químicos.

Como aqui se utiliza, e a menos que especificado de outro modo, os termos "tratar" e "tratamento" referem-se à erradicação ou melhoria de uma doença ou desordem, ou de um ou mais sintomas associados à doença ou desordem. Em certas concretizações, os termos referem-se à minimização da disseminação ou agravamento da doença ou desordem que resulta da administração de um ou mais agentes profilácticos ou terapêuticos a um paciente com essa doença ou desordem. Em algumas concretizações, os termos referem-se à administração de um composto aqui proporcionado, com ou sem outro agente activo adicional, após o início dos sintomas da doença particular.

Como aqui se utilizam, e a menos que especificado de outro modo, os termos "prevenir" e "prevenção" referem-se à prevenção do início, recorrência ou disseminação de uma doença ou desordem, ou de um ou mais seus sintomas. Em certas concretizações, os termos referem-se ao tratamento com, ou à administração de, um composto aqui proporcionado, com ou sem outro composto activo adicional, antes do início dos sintomas, particularmente a pacientes em risco de doenças ou desordens aqui proporcionadas. Os termos abrangem a inibição ou a redução de um sintoma da doença particular. Os pacientes com história familiar de uma doença em particular são candidatos para regimes preventivos em certas concretizações. Em adição, pacientes que têm uma história de sintomas recorrentes são também potenciais candidatos para a prevenção. A este respeito, o termo "prevenção" pode ser utilizado indiferentemente com o termo "tratamento profiláctico".

Como aqui se utilizam, e a menos que especificado de outro modo, os termos "gerir" e "gestão" referem-se à prevenção ou retardamento da progressão, disseminação ou agravamento de uma doença ou desordem, ou de um ou mais seus sintomas. Frequentemente, os efeitos benéficos que um paciente deriva de um agente profiláctico e/ou terapêutico não resultam na cura da doença ou desordem. A este respeito, o termo "gerir" abrange o tratamento de um paciente que sofreu da doença particular numa tentativa de prevenir ou minimizar a recorrência da doença.

Como aqui se utiliza, e a menos que especificado de outro modo, uma "quantidade terapêuticamente eficaz" de um composto é uma quantidade suficiente para proporcionar um benefício terapêutico no tratamento ou na gestão de uma doença ou desordem, ou para retardar ou minimizar um ou mais sintomas associados à doença ou desordem. Uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto significa uma quantidade de agente terapêutico, sozinho ou em combinação com outras terapias, que proporciona um benefício terapêutico no tratamento ou na gestão da doença ou desordem. A expressão "quantidade terapêuticamente eficaz" pode abranger uma quantidade que melhora a terapia global, reduz ou evita

sintomas ou causas da doença ou desordem, ou melhora a eficácia terapêutica de outro agente terapêutico.

Como aqui se utiliza, e a menos que especificado de outro modo, uma "quantidade profilacticamente eficaz" de um composto é uma quantidade suficiente para prevenir uma doença ou desordem, ou prevenir a sua recorrência. Uma quantidade profilacticamente eficaz de um composto significa uma quantidade de agente terapêutico, sozinho ou em combinação com outros agentes, que proporciona um benefício profilático na prevenção da doença. A expressão "quantidade profilacticamente eficaz" pode abranger uma quantidade que melhora a profilaxia global ou melhora a eficácia profilática de outro agente profilático.

No termo "composição", como aqui se utiliza, pretende-se abranger um produto compreendendo os ingredientes especificados (e nas quantidades especificadas, se indicado), assim como qualquer produto que resulte, directa ou indirectamente, da combinação dos ingredientes especificados nas quantidades especificadas. Por "farmaceuticamente aceitável" entenda-se que o diluente, excipiente ou transportador tem que ser compatível com os outros ingredientes da formulação e não prejudicial para o seu beneficiário.

4. DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se à Forma B do Composto A estereoisomericamente puro, que é o enantiómero (+) de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolino-1,3-diona, substancialmente isento do seu enantiómero (-), assim como a novos métodos de utilização, e composições compreendendo, a Forma B do Composto A estereoisomericamente puro. Por exemplo, a presente invenção abrange a utilização *in vitro* e *in vivo* da Forma B do Composto A, e a incorporação da Forma B do Composto A em composições farmacêuticas e formas de dosagem unitária individuais úteis no tratamento e prevenção de uma variedade de doenças e desordens. As doenças e desordens que são melhoradas pela redução dos níveis de TNF- ou pela inibição de PDE4 são bem conhecidas na especialidade e estão aqui

descritas. Os métodos específicos da invenção reduzem ou evitam os efeitos adversos associados aos compostos utilizados como inibidores de TNF- . Outros métodos específicos da invenção reduzem ou evitam os efeitos adversos associados à utilização de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfonil-etil]-4-acetilaminoisindolino-1,3-diona racémica.

Os métodos específicos da invenção incluem métodos de tratamento ou prevenção de doenças e desordens incluindo, mas não se lhes limitando, tumores sólidos, tumores sanguíneos e doenças inflamatórias.

As formas farmacêuticas e de dosagem da invenção, que compreendem a Forma B do Composto A ou um seu polimorfo, profármaco, clatrato, solvato ou hidrato farmacêuticamente aceitáveis (em que concretizações particulares abrangem formas sólidas compreendendo o Composto A como aqui descrito) podem ser utilizadas nos métodos da invenção.

Sem limitação pela teoria, crê-se que o Composto A, incluindo formas sólidas compreendendo o Composto A, pode inibir a produção de TNF- . Conseqüentemente, uma primeira concretização da invenção refere-se a um método de inibição da produção de TNF- que compreende o contacto de uma células que exhibe produção de TNF- anormal com uma quantidade eficaz da Forma B do Composto A estereoisomericamente puro ou um seu profármaco, metabolito, solvato, hidrato ou clatrato farmacêuticamente aceitáveis (em que concretizações particulares abrangem formas sólidas compreendendo o Composto A como aqui descrito). Numa concretização particular, a invenção refere-se a um método de inibição da produção de TNF- que compreende o contacto de uma célula de mamífero que exhibe produção de TNF- anormal com uma quantidade eficaz da Forma B do Composto A estereoisomericamente puro ou um seu profármaco, metabolito, solvato, hidrato ou clatrato farmacêuticamente aceitáveis (em que concretizações particulares abrangem formas sólidas compreendendo o Composto A como aqui descrito).

A invenção também se refere à utilização da Forma B do Composto A num método de tratamento, prevenção ou gestão de desordens melhoradas pela redução dos níveis de TNF- num

paciente que compreende a administração a um paciente, necessitado desse tratamento ou dessa prevenção, de uma quantidade terapêutica ou profilacticamente eficaz da Forma B do Composto A estereoisomericamente puro ou um seu profármaco, metabolito, solvato, hidrato ou clatrato farmacologicamente aceitáveis (em que concretizações particulares abrangem formas sólidas compreendendo o Composto A como aqui descrito). Em concretizações particulares, doenças ou desordens melhoradas pela inibição da produção de TNF- em mamíferos incluem, mas não se lhes limitando: HIV; hepatite; síndrome da dificuldade respiratória do adulto; doenças de ressonância óssea; doenças pulmonares obstrutivas crônicas; doenças inflamatórias pulmonares crônicas; asma; dermatite; fibrose quística; choque séptico; sépsia; choque endotóxico; choque hemodinâmico; síndrome de sépsia; lesão de reperfusão pós-isquêmica; meningite; psoríase; doença fibrótica; caquexia; rejeição de enxertos; doença auto-imune; espondilite reumatóide; condições artríticas, tais como artrite psoriática, artrite reumatóide e osteoartrite; osteoporose; doença de Crohn; colite ulcerativa; doença inflamatória do intestino; esclerose múltipla; lúpus eritematoso sistêmico; lúpus eritematoso cutâneo; sarcoidose pulmonar; eritema nodoso leproso (ENL) na lepra; danos por radiação; asma; e lesão alveolar hiperóxica. Estas desordens incluem ainda, mas não se lhes limitando, cancros, incluindo, mas não se lhes limitando, cancro da cabeça, tireóide, pescoço, olho, pele, boca, garganta, esófago, tórax, osso, sangue, medula óssea, pulmão, cólon, sigmóide, recto, estômago, próstata, mama, ovários, rim, fígado, pâncreas, cérebro, intestino, coração, glândula supra-renal, tecido subcutâneo, nódulos linfáticos, coração, e suas combinações. Os cancros específicos que podem ser tratados através deste método são mieloma múltiplo, melanoma maligno, glioma maligno, leucemia e tumores sólidos.

Uma outra concretização da invenção refere-se à utilização da Forma B do Composto A num método de tratamento ou prevenção do cancro, incluindo, mas não se lhes limitando, sólido tumor, tumor sanguíneo, leucemias, e em particular, mieloma múltiplo, num paciente, que compreende a administração a um paciente necessitado desse tratamento ou dessa prevenção, de uma quantidade terapêuticamente eficaz da Forma B do Composto A estereoisomericamente puro ou um seu profármaco,

metabolito, solvato, hidrato ou clatrato farmacologicamente aceitáveis (em que concretizações particulares abrangem formas sólidas compreendendo a Forma B do Composto A como aqui descrito); em particular em que o paciente é um mamífero.

Em outra concretização, a invenção refere-se à utilização da Forma B do composto A num método de inibição de PDE4 que compreende o contacto de PDE4 numa célula (e.g. uma célula de mamífero) com uma quantidade eficaz da Forma B do Composto A estereoisomericamente puro ou um seu profármaco, metabolito, solvato, hidrato ou clatrato farmacologicamente aceitáveis (em que concretizações particulares abrangem formas sólidas compreendendo a Forma B do Composto A como aqui descrito).

Uma outra concretização da invenção refere-se à utilização da Forma B do Composto A num método de tratamento ou prevenção de doenças ou desordens melhoradas pela inibição de PDE4 num paciente que compreende a administração a um paciente necessitado desse tratamento ou dessa prevenção de uma quantidade terapêutica ou profilacticamente eficaz da Forma B do Composto A estereoisomericamente puro ou um seu profármaco, metabolito, solvato, hidrato ou clatrato farmacologicamente aceitáveis (em que concretizações particulares abrangem formas sólidas compreendendo a Forma B do Composto A como aqui descrito). As desordens melhoradas pela inibição de PDE4 incluem, mas não se lhes limitando, asma, inflamação (e.g., inflamação devida a reperfusão), doenças pulmonares obstrutivas crónicas ou agudas, doenças pulmonares inflamatórias crónicas ou agudas, doença inflamatória do intestino, Doença de Crohn, Doença de Behcet, ou colite.

Em outra concretização, a invenção refere-se à utilização da Forma B do Composto A num método de controlo dos níveis de AMPc numa célula que compreende o contacto de uma célula com uma quantidade eficaz da Forma B do Composto A estereoisomericamente puro ou um seu profármaco, metabolito, solvato, hidrato ou clatrato farmacologicamente aceitáveis (em que concretizações particulares abrangem formas sólidas compreendendo a Forma B do Composto A como aqui descrito). Como aqui se utiliza, a expressão "controlo dos níveis de AMPc" inclui a prevenção ou a redução da velocidade da

dissociação de adenosina-3',5'-monofosfato cíclico (AMPC) numa célula ou o aumento da quantidade de adenosina-3',5'-monofosfato cíclico presente numa célula, preferivelmente uma célula de mamífero, mais preferivelmente uma célula humana. Num método particular, a velocidade de dissociação do AMPC é reduzida em cerca de 10, 25, 50, 100, 200 ou 500 por cento em comparação com a velocidade em células comparáveis que não estiveram em contacto com um composto da invenção.

Uma outra concretização da invenção refere-se à utilização da Forma B do Composto A num método de tratamento ou prevenção de depressão, asma, inflamação (e.g., dermatite de contacto, dermatite atópica, psoríase, artrite reumatóide, osteoartrite, doença inflamatória da pele, inflamação devida a reperfusão), doenças pulmonares obstrutivas crónicas ou agudas, doenças pulmonares inflamatórias crónicas ou, doença inflamatória do intestino, Doença de Crohn, Doença de Behcet ou colite num paciente, que compreende a administração a um paciente necessitado desse tratamento ou dessa prevenção de uma quantidade terapêutica ou profilacticamente eficaz da Forma B do Composto A estereoisomericamente puro ou um seu profármaco, metabolito, solvato, hidrato ou clatrato farmacologicamente aceitáveis (em que concretizações particulares abrangem formas sólidas compreendendo a Forma B do Composto A como aqui descrito); em particular em que o paciente é um mamífero.

Uma concretização separada da invenção abrange a utilização da Forma B do Composto A em métodos de tratamento ou prevenção da síndrome mielodisplásica (SMD) que compreendem a administração, a um paciente necessitado desse tratamento ou dessa prevenção, de uma quantidade terapêutica ou profilacticamente eficaz da Forma B do Composto A estereoisomericamente puro ou um seu solvato, hidrato, clatrato, ou profármaco farmacologicamente aceitáveis (em que concretizações particulares abrangem formas sólidas compreendendo a Forma B do Composto A como aqui descrito). SMD refere-se a um grupo diversificado de desordens das células estaminais hematopoiéticas. A SMD é caracterizada por uma medula celular com morfologia e maturação comprometidas (dismielopoiése), citopenias do sangue periférico e um risco variável de progressão para leucemia aguda, resultante de uma

produção ineficaz de células sanguíneas. Veja-se The Merck Manual 953 (17th ed. 1999) e List et al., 1990, *J. Clin. Oncol.* 8:1424.

Uma concretização separada da invenção abrange a utilização da Forma B do Composto A em métodos de tratamento ou prevenção de doença mieloproliferativa (DMP) que compreendem a administração, a um paciente necessitado desse tratamento ou dessa prevenção, de quantidade terapêutica ou profilacticamente eficaz da Forma B do Composto A estereoisomericamente puro ou um seu solvato, hidrato, clatrato ou profármaco farmacologicamente aceitáveis (em que concretizações particulares abrangem formas sólidas compreendendo a Forma B do Composto A como aqui descrito). Doença mieloproliferativa (DMP) refere-se a um grupo de desordens caracterizadas por anomalias clonais da célula estaminal hematopoiética. Veja-se e.g., Current Medical Diagnosis & Treatment, pp. 499 (37th ed., Tierney et al., ed., Appleton & Lange, 1998).

A invenção também abrange a utilização da Forma B do Composto A num método de tratamento, prevenção ou gestão da dor, incluindo, mas não se lhes limitando, síndrome de dor regional complexa, que compreende a administração, a um paciente necessitado desse tratamento, dessa prevenção ou dessa gestão, de uma quantidade terapêutica ou profilacticamente eficaz da Forma B de um Composto A estereoisomericamente puro ou de um seu solvato, hidrato, estereoisómero, clatrato ou profármaco farmacologicamente aceitáveis (em que concretizações particulares abrangem formas sólidas compreendendo a Forma B do Composto A como aqui descrito). Numa concretização específica, a administração é efectuada antes, durante ou após a cirurgia ou terapia física dirigida a reduzir ou evitar um sintoma de síndrome de dor regional complexa no paciente.

Em métodos particulares da invenção, a Forma B do Composto A estereoisomericamente puro ou um seu solvato, hidrato, ou clatrato farmacologicamente aceitáveis (em que concretizações particulares abrangem formas sólidas compreendendo a Forma B do Composto A como aqui descrito), é administrada conjuntamente com pelo menos um agente

terapêutico adicional. Os exemplos de agentes terapêuticos adicionais incluem, mas não se lhes limitando, fármacos anticancerosos, anti-inflamatórios, anti-histamínicos e descongestionantes.

4.1. FORMAS SÓLIDAS COMPREENDENDO O COMPOSTO A

Certas concretizações aqui proporcionam formas sólidas compreendendo o Composto A, que possui a estrutura química mostrada acima. A 2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metil-sulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolino-1,3-diona racémica é prontamente preparada utilizando os métodos da Patente dos Estados Unidos N.º 6,020,358. O Composto A, que é o enantiómero (+) de 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metil-sulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolino-1,3-diona, pode ser preparado de acordo com qualquer método evidente para os peritos na especialidade, incluindo os métodos descritos na Patente dos Estados Unidos N.º 6,962,940.

As formas sólidas compreendendo o Composto A incluem formas de um único componente e de múltiplos componentes, incluindo formas cristalinas e formas amorfas, e incluindo, mas não se lhes limitando, polimorfos, solvatos, hidratos, co-cristais e clatratos em que cada uma das referidas formas sólidas de acordo com a invenção e aqui discutidas adiante compreende a Forma B do Composto A. As concretizações particulares aqui proporcionam formas sólidas amorfas de Composto A de um único componente. Concretizações particulares aqui proporcionam formas sólidas cristalinas de Composto A de um único componente. Concretizações particulares aqui proporcionam formas sólidas cristalinas de múltiplos componentes compreendendo o Composto A. As formas sólidas de múltiplos componentes aqui proporcionadas incluem formas sólidas que podem ser descritas pelos termos sal, co-cristal, hidrato, solvato, clatrato e/ou polimorfo, e incluem formas sólidas que podem ser descritas por um ou mais destes termos.

As formas sólidas compreendendo o Composto A podem ser preparadas pelos métodos aqui descritos, incluindo os métodos descritos nos Exemplos adiante, ou por técnicas conhecidas na especialidade, incluindo aquecimento, arrefecimento, criodessecagem, liofilização, arrefecimento rápido de fundidos

("melt-quench"), evaporação rápida de solventes, evaporação lenta de solventes, recristalização em solventes, adição de anti-solventes, recristalização de pasta, cristalização a partir de uma fusão, dessolvatação, recristalização em espaços confinados tais como, e.g., em nanoporos ou capilares, recristalização sobre superfícies ou moldes tais como, e.g., sobre polímeros, recristalização na presença de aditivos, tais como, e.g., contra-moléculas de co-cristais, dessolvatação, desidratação, arrefecimento rápido, arrefecimento lento, exposição a solvente e/ou água, secagem, incluindo, e.g., secagem sob vácuo, difusão de vapor, sublimação, trituração (incluindo, e.g., crio-trituração, trituração por gotejamento de solventes ou trituração assistida por líquidos), precipitação induzida por micro-ondas, precipitação induzida por ultra-sons, precipitação induzida por *laser* e precipitação a partir de um fluido supercrítico. O tamanho de partícula das formas sólidas resultantes, que podem variar, (e.g., desde dimensões manométricas até dimensões milimétricas), podem ser controladas, e.g., por variação das condições de cristalização, tais como, e.g., a velocidade de cristalização e/ou do sistema de solventes de cristalização, ou por técnicas de redução do tamanho de partículas, e.g., trituração, moagem, micronização ou tratamento com ultra-sons.

Apesar de não haver intenção de ligação a qualquer teoria particular, certas formas sólidas são caracterizadas por propriedades físicas, e.g., estabilidade, solubilidade e velocidade de dissolução, apropriadas para formas de dosagem farmacêuticas e terapêuticas. Adicionalmente, embora sem intenção de ligação a qualquer teoria particular, certas formas sólidas são caracterizadas por propriedades físicas (e.g., densidade, compressibilidade, dureza, morfologia, clivagem, adesividade, solubilidade, assimilação de água, propriedades eléctricas, comportamento térmico, reactividade no estado sólido, estabilidade física e estabilidade química) que afectam processos particulares (e.g., rendimento, filtração, lavagem, secagem, moagem, mistura, formação de comprimidos, escoabilidade, dissolução, formulação e liofilização) que tornam certas formas sólidas adequadas para o fabrico de uma forma de dosagem sólida. Estas propriedades podem ser determinadas utilizando técnicas particulares de química analítica, incluindo técnicas analíticas em estado

sólido (e.g., difracção de raios-x, microscopia, espectroscopia e análise térmica), como é aqui descrito e conhecido na especialidade.

Certas concretizações aqui proporcionam composições compreendendo uma ou mais das formas sólidas. Certas concretizações proporcionam composições de uma ou mais formas sólidas em combinação com outros ingredientes activos. Certas concretizações proporcionam métodos de utilização destas composições no tratamento, na prevenção ou na gestão de doenças e desordens incluindo, mas não se lhes limitando, as doenças e desordens aqui proporcionadas.

Em adição às formas sólidas compreendendo o Composto A, são aqui proporcionadas formas sólidas compreendendo profármacos do Composto A.

As formas sólidas aqui proporcionadas podem também compreender proporções não naturais de isótopos atómicos de um ou mais dos átomos do Composto A. Por exemplo, o composto pode ser radiomarcado com isótopos radioactivos, tais como por exemplo trítio (^3H), iodo-125 (^{125}I) enxofre-35 (^{35}S) ou carbono-14 (^{14}C). Os compostos radiomarcados são úteis como agentes terapêuticos, e.g., agentes terapêuticos do cancro, reagentes de investigação, e.g., reagentes para ensaios de ligação e agentes de diagnóstico, e.g., agentes de imagiologia *in vivo*. Todas as variações isotópicas do Composto A, sejam ou não radioactivas, pretendem-se abrangidas no âmbito das concretizações aqui proporcionadas.

4.1.1. Forma A do Composto A

Certas concretizações aqui proporcionam a forma cristalina Forma A do Composto A. Em certas concretizações, a Forma A do Composto A pode ser obtida a partir de vários solventes, incluindo, mas não se lhes limitando, sistemas de solventes compreendendo acetona, etanol, e suas misturas. Em certas concretizações, a Forma A pode ser obtida utilizando um processo de cristalização com arrefecimento rápido.

Em certas concretizações, a Forma A do Composto A pode ser caracterizada por análise de difracção de raios-x de pó.

Um padrão representativo de XRPD da Forma A do Composto A é proporcionado na FIG. 1. Em certas concretizações, a Forma A do Composto A é caracterizada por picos de XRPD localizados em uma, duas, três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove, dez, onze ou doze das seguintes posições aproximadas: 8,1, 14,4, 15,2, 17,4, 18,4, 19,2, 20,5, 22,8, 23,2, 23,6, 24,5, 25,1 graus 2θ . Em certas concretizações, a Forma A do Composto A é caracterizada por um padrão de XRPD que corresponde ao padrão exibido na FIG. 1. Em certas concretizações, a Forma A do Composto A é caracterizada por um padrão de XRPD possuindo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 ou 25 picos que correspondem aos picos no padrão representativo da Forma A aqui proporcionado.

Em certas concretizações, a Forma A do Composto A pode ser caracterizada por análise térmica. Um gráfico representativo de DSC para a Forma A do Composto A é mostrado na FIG. 2. Em certas concretizações, a Forma A é caracterizada por um gráfico de DSC compreendendo um evento endotérmico com uma temperatura de início de cerca de 145°C. Em certas concretizações, a Forma A é caracterizada por um gráfico de DSC compreendendo adicionalmente um evento endotérmico com uma temperatura de início de cerca de 155°C. Um gráfico representativo de TGA para a Forma A do Composto A é mostrado na FIG. 3. Em certas concretizações, a Forma A é caracterizada por um gráfico de TGA compreendendo uma perda de massa inferior a cerca de 1%, e.g., cerca de 0,05%, da massa total da amostra após aquecimento de cerca de 25°C a cerca de 140°C. Em certas concretizações, a Forma A do Composto A não contém quantidades substanciais nem de água nem de outro solvente na rede cristalina. Em certas concretizações, a Forma A não está solvatada. Em certas concretizações, a Forma A é anidra.

Em certas concretizações, a Forma A do Composto A pode ser caracterizada por análise de sorção de humidade. Um gráfico representativo da isotérmica de sorção de humidade é mostrado na FIG. 4. Em certas concretizações, quando a humidade relativa ("HR") é aumentada de cerca de 0% para cerca de 95% de HR, a Forma A exibe uma alteração de massa inferior a cerca de 1%, e.g., cerca de 0,4%, da massa inicial da amostra. Em certas concretizações, o ganho de massa após adsorção é perdido quando a HR é diminuída novamente para

cerca de 0% de HR. Deste modo, em certas concretizações, a Forma A é substancialmente não higroscópica. Em certas concretizações, o padrão de XRPD do material da Forma A fica substancialmente inalterado após a análise de adsorção/dessorção. Em certas concretizações, a Forma A é estável em relação à humidade.

Em certas concretizações, a Forma A do Composto A pode ser caracterizada pelo seu perfil de estabilidade. Em certas concretizações, o material da Forma A é estável, *e.g.*, o seu padrão de XRPD permanece substancialmente inalterado, após exposição a temperatura elevada, após exposição a humidade elevada, após exposição a um ou mais solventes e/ou após compressão. Em certas concretizações, por exemplo, a Forma A é estável após exposição a um ambiente de cerca de 40°C e um ambiente de cerca de 75% de HR durante cerca de quatro semanas. Em certas concretizações, a Forma A é estável após exposição a um ou mais sistemas de solventes compreendendo, *e.g.*, etanol, água e/ou heptano, a cerca de 40°C durante pelo menos cerca de quatro semanas. Em certas concretizações, a Forma A converte-se na Forma C do Composto A após exposição a um solvente incluindo, mas não se lhes limitando, tolueno, durante quatro semanas. Em certas concretizações, a Forma A é estável após compressão a cerca de 2000 psi de pressão durante cerca de um minuto.

Em certas concretizações, a Forma A do Composto A pode ser caracterizada por análise de partículas. Em certas concretizações, a Forma A é caracterizada como um pó branco. Em certas concretizações, uma amostra da Forma A compreende partículas possuindo uma morfologia do tipo placa. Em certas concretizações, uma amostra da Forma A compreende partículas com um D_{90} inferior a cerca de 18 μm . (Como aqui se utiliza, o valor de D_{90} representa o percentil 90 da distribuição de tamanhos de partículas medida pelo comprimento; *i.e.*, 90% das partículas possuem um comprimento com este valor ou inferior).

Certas concretizações aqui proporcionam a Forma A do Composto A que está substancialmente puro.

4.1.2. Forma B do Composto A

Certas concretizações aqui proporcionam a forma cristalina Forma B do Composto A. Em certas concretizações, a Forma B do Composto A pode ser obtida a partir de vários solventes, incluindo, mas não se lhes limitando, sistemas de solventes compreendendo 2-propanol, acetona, acetonitrilo, etanol, acetato de etilo, heptano, metanol, etilmetilcetona, éter t-butilmetílico, cloreto de metileno, n-butanol, acetato de n-butilo, tetra-hidrofurano, tolueno, água e suas misturas compreendendo dois ou mais. Por exemplo, em certas concretizações, a Forma B pode ser obtida por cristalização a partir de um sistema de solventes compreendendo etanol:água 1:1, e.g., por um processo compreendendo evaporação a partir do sistema de solventes etanol:água 1:1 a cerca de 25°C, seguida por isolamento da Forma B. Por exemplo, em certas concretizações, a Forma B pode ser obtida por cristalização a partir de um sistema de solventes compreendendo acetona:etanol 1:1, e.g., por um processo compreendendo a formação de uma pasta com uma forma sólida compreendendo o Composto A em acetona:etanol 1:1 a cerca de 25°C durante cerca de 2 dias, seguida de isolamento da Forma B.

Em certas concretizações, a Forma B do Composto A pode ser caracterizada por análise de difracção de raios-x de pó. Um padrão representativo de XRPD da Forma B do Composto A é proporcionado na FIG. 5. Em certas concretizações, a Forma B do Composto A é caracterizada por picos de XRPD localizados em uma, duas, três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove, dez, onze ou doze das seguintes posições aproximadas: 10,1, 12,4, 13,5, 15,7, 16,3, 18,1, 20,7, 22,5, 24,7, 26,2, 26,9, 29,1 graus 2^θ. Em certas concretizações, a Forma B do Composto A é caracterizada por um padrão de XRPD que corresponde ao padrão exibido na FIG. 5. Em certas concretizações, a Forma B do Composto A é caracterizada por um padrão de XRPD possuindo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 ou 25 picos que correspondem aos picos no padrão representativo da Forma B aqui proporcionado.

Em certas concretizações, a Forma B do Composto A pode ser caracterizada por análise térmica. Um gráfico representativo de DSC para a Forma B do Composto A é mostrado

na FIG. 6. Em certas concretizações, a Forma B é caracterizada por um gráfico de DSC compreendendo um evento endotérmico com uma temperatura de início de cerca de 154°C. Um gráfico representativo de TGA par a Forma B do Composto A é mostrado na FIG. 7. Em certas concretizações, a Forma B é caracterizada por um gráfico de TGA compreendendo uma perda de massa inferior a cerca de 1%, e.g., cerca de 0,25%, da massa total da amostra após aquecimento de cerca de 25°C a cerca de 140°C. Em certas concretizações, a Forma B do Composto A não contém quantidades substanciais nem de água nem de outro solvente na rede cristalina. Em certas concretizações, a Forma B é anidra. Em certas concretizações, a Forma B não está solvatada.

Em certas concretizações, a Forma B do Composto A pode ser caracterizada por análise de sorção de humidade. Um gráfico representativo da isotérmica de sorção de humidade é mostrado na FIG. 8. Em certas concretizações, quando a HR é aumentada de cerca de 0% para cerca de 95% de HR, a Forma B exibe uma alteração de massa inferior a cerca de 1%, e.g., cerca de 0,6%, da massa inicial da amostra. Em certas concretizações, o ganho de massa após a adsorção é perdido quando a HR é diminuída de novo para cerca de 0% de HR. Em certas concretizações, a Forma B é substancialmente não higroscópica. Em certas concretizações, o padrão de XRPD do material da Forma B fica substancialmente inalterado após a análise de adsorção/dessorção. Em certas concretizações, a Forma B é estável em relação à humidade.

Em certas concretizações, a Forma B do Composto A pode ser caracterizada pelo seu perfil de estabilidade. Em certas concretizações, o material da Forma B é estável, e.g., o seu padrão de XRPD permanece substancialmente inalterado, após exposição a temperatura elevada, após exposição a humidade elevada, após exposição a um ou mais solventes e/ou após compressão. Em certas concretizações, por exemplo, a Forma B é estável após exposição a um ambiente de cerca de 40°C e um ambiente de cerca de 75% de HR durante cerca de quatro semanas. Em certas concretizações, a Forma B é estável após exposição a um sistema de solventes compreendendo, e.g., etanol, água ou heptano, a cerca de 40°C durante pelo menos cerca de quatro semanas. Em certas concretizações, a Forma B converte-se na Forma C do Composto A após exposição a um

sistema de solventes compreendendo, *e.g.*, tolueno, durante cerca de quatro semanas. Em certas concretizações, a Forma B é estável após compressão a cerca de 2000 psi de pressão durante cerca de um minuto.

Em certas concretizações, a Forma B do Composto A pode ser caracterizada por análise de partículas. Em certas concretizações, a Forma B é caracterizada como um pó branco. Em certas concretizações, uma amostra da Forma B compreende partículas possuindo uma morfologia do tipo flocos. Em certas concretizações, uma amostra da Forma B compreende partículas com um D_{90} inferior a cerca de 12 μm .

Certas concretizações aqui proporcionam a Forma B do Composto A que é substancialmente puro. Certas concretizações aqui proporcionam a Forma B do Composto A que está substancialmente isento de outras formas sólidas compreendendo o Composto A incluindo, *e.g.*, as Formas A, C, D, E, F, G e/ou uma forma sólida amorfa compreendendo o Composto A como aqui proporcionado. Certas concretizações aqui proporcionam a Forma B na forma de uma mistura de formas sólidas compreendendo o Composto A, incluindo, *e.g.*, uma mistura compreendendo uma ou mais das seguintes: Formas A, C, D, E, F, G e uma forma sólida amorfa compreendendo o Composto A como aqui proporcionado.

4.1.3. Forma C do Composto A

Certas concretizações aqui proporcionam a forma cristalina Forma C do Composto A. Em certas concretizações, a Forma C do Composto A pode ser obtida a partir de vários sistemas de solventes, incluindo, mas não se lhes limitando, sistemas de solventes compreendendo acetona, acetonitrilo, etanol, heptano, metanol, etilmetilcetona, tetra-hidrofurano, tolueno, água e misturas compreendendo dois ou mais destes. Por exemplo, em certas concretizações, a Forma C pode ser obtida por cristalização a partir de um sistema de solventes compreendendo tolueno, *e.g.*, por um processo compreendendo a utilização de tolueno como anti-solvente, seguida de isolamento da Forma C.

Em certas concretizações, a Forma C do Composto A pode ser caracterizada por análise de difracção de raios-x de pó. Um padrão representativo de XRPD da Forma C do Composto A é proporcionado na FIG. 9. Em certas concretizações, a Forma C do Composto A é caracterizada por picos de XRPD localizados em uma, duas, três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove, dez, onze ou doze das seguintes posições aproximadas: 7,5, 11,3, 15,3, 16,4, 17,8, 21,4, 22,6, 23,5, 24,8, 25,5, 26,4, 27,6 graus 2θ . Em certas concretizações, a Forma C do Composto A é caracterizada por um padrão de XRPD que corresponde ao padrão exibido na FIG. 9. Em certas concretizações, a Forma C do Composto A é caracterizada por um padrão de XRPD possuindo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 ou 25 picos que correspondem aos picos no padrão representativo da Forma C aqui proporcionado.

Em certas concretizações, a Forma C do Composto A pode ser caracterizada por análise térmica. Um gráfico representativo de DSC para a Forma C do Composto A é mostrado na FIG. 10. Em certas concretizações, a Forma C é caracterizada por um gráfico de DSC compreendendo um evento endotérmico com uma temperatura de início de cerca de 138°C. Em certas concretizações, um gráfico de DSC característico da Forma C compreende adicionalmente um ou mais eventos adicionais, tais como, e.g., um evento endotérmico com uma temperatura de início de cerca de 166°C. Um gráfico representativo de TGA para a Forma C do Composto A é mostrado na FIG. 11. Em certas concretizações, a Forma C é caracterizada por um gráfico de TGA compreendendo uma perda de massa inferior a cerca de 10%, e.g., cerca de 5,9%, da massa total da amostra após aquecimento de cerca de 25°C a cerca de 140°C. Em certas concretizações, um evento de perda de massa em TGA compreende a perda do solvente tolueno, como indicado, e.g., por análise TG-IV. Em certas concretizações, a Forma C do Composto A está solvatada. Em certas concretizações, a Forma C é um solvato de tolueno. Em certas concretizações, a rede cristalina da Forma C compreende cerca de três equivalentes molares de tolueno por mole de Composto A.

Em certas concretizações, a Forma C do Composto A pode ser caracterizada por análise de sorção de humidade. Um gráfico representativo da isotérmica de sorção de humidade é

mostrado na FIG. 12. Em certas concretizações, quando a HR é aumentada de cerca de 0% para cerca de 95% de HR, a Forma C exibe uma alteração de massa inferior a cerca de 1%, e.g., cerca de 0,5%, da massa inicial da amostra. Em certas concretizações, o ganho de massa após a adsorção é perdido quando a HR é diminuída de novo para cerca de 0% de HR. Em certas concretizações, a Forma C é substancialmente não higroscópica. Em certas concretizações, o padrão de XRPD do material da Forma C fica substancialmente inalterado após a análise de adsorção/dessorção. Em certas concretizações, a Forma C é estável em relação à humidade.

Em certas concretizações, a Forma C do Composto A pode ser caracterizada pelo seu perfil de estabilidade. Em certas concretizações, o material da Forma C é estável, e.g., o seu padrão de XRPD permanece substancialmente inalterado, após exposição a temperatura elevada, após exposição a humidade elevada, após exposição a um ou mais solventes, e/ou após compressão. Em certas concretizações, por exemplo, a Forma C é estável após exposição a um ambiente de cerca de 40°C e um ambiente de cerca de 75% de HR durante cerca de quatro semanas. Em certas concretizações, a Forma C é estável após exposição a um sistema de solventes compreendendo, e.g., etanol, água, heptano ou tolueno, a cerca de 40°C durante pelo menos cerca de quatro semanas. Em certas concretizações, a Forma C é estável após compressão a cerca de 2000 psi de pressão durante cerca de um minuto.

Em certas concretizações, a Forma C do Composto A pode ser caracterizada por análise de partículas. Em certas concretizações, a Forma C é caracterizada como um pó branco. Em certas concretizações, uma amostra da Forma C compreende partículas possuindo uma morfologia do tipo placa. Em certas concretizações, uma amostra da Forma C compreende partículas com um D_{90} inferior a cerca de 12 μm .

Certas concretizações aqui proporcionam a Forma C do Composto A que é substancialmente pura.

4.1.4. Forma D do Composto A

Certas concretizações aqui proporcionam a forma cristalina Forma D do Composto A. Em certas concretizações, a Forma D do Composto A pode ser obtida a partir de vários solventes, incluindo, mas não se lhes limitando, sistemas de solventes compreendendo cloreto de metileno. Por exemplo, em certas concretizações, a Forma D pode ser obtida por cristalização a partir de um sistema de solventes compreendendo cloreto de metileno, e.g., por um processo compreendendo a evaporação de cloreto de metileno, seguida de isolamento da Forma D.

Em certas concretizações, a Forma D do Composto A pode ser caracterizada por análise de difracção de raios-x de pó. Um padrão representativo de XRPD da Forma D do Composto A é proporcionado na FIG. 13. Em certas concretizações, a Forma D do Composto A é caracterizada por picos de XRPD localizados em uma, duas, três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove, dez, onze ou doze das seguintes posições aproximadas: 7,5, 9,6, 11,3, 13,9, 16,3, 17,7, 20,5, 23,2, 24,6, 25,2, 26,0, 28,8 graus 2° . Em certas concretizações, a Forma D do Composto A é caracterizada por um padrão de XRPD que corresponde ao padrão exibido na FIG. 13. Em certas concretizações, a Forma D do Composto A é caracterizada por um padrão de XRPD possuindo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 ou 25 picos que correspondem aos picos no padrão representativo da Forma D aqui proporcionado.

Em certas concretizações, a Forma D do Composto A pode ser caracterizada por análise térmica. Um gráfico representativo de DSC para Forma D do Composto A é mostrado na FIG. 14. Em certas concretizações, a Forma D é caracterizada por um gráfico de DSC compreendendo um evento endotérmico com uma temperatura de início de cerca de 100°C . Um gráfico representativo de TGA para a Forma D do Composto A é mostrado na FIG. 15. Em certas concretizações, a Forma D é caracterizada por um gráfico de TGA compreendendo uma perda de massa inferior a cerca de 10%, e.g., cerca de 6,5%, da massa total da amostra após aquecimento de cerca de 25°C a cerca de 110°C . Em certas concretizações, um evento de perda de massa em TGA compreende a perda do solvente cloreto de metileno

(i.e., diclorometano), como indicado, e.g., por análise TG-IV. Em certas concretizações, a Forma D do Composto A está solvatada. Em certas concretizações, a Forma D é um solvato de cloreto de metileno. Em certas concretizações, a rede cristalina da Forma D compreende cerca de 2,5 equivalentes molares de cloreto de metileno por mole de Composto A.

Em certas concretizações, a Forma D do Composto A pode ser caracterizada por análise de sorção de humidade. Um gráfico representativo da isotérmica de sorção de humidade é mostrado na FIG. 16. Em certas concretizações, quando a HR é aumentada de cerca de 0% para cerca de 95% de HR, a Forma D exhibe uma alteração de massa inferior a cerca de 3%, e.g., cerca de 1,5%, da massa inicial da amostra. Em certas concretizações, o ganho de massa após a adsorção é perdido quando a HR é diminuída de novo para cerca de 0% de HR. Deste modo, em certas concretizações, a Forma D é ligeiramente higroscópica. Em certas concretizações, o padrão de XRPD de um material da Forma D fica substancialmente inalterado após a análise de adsorção/dessorção. Em certas concretizações, a Forma D é estável em relação à humidade.

Em certas concretizações, a Forma D do Composto A pode ser caracterizada pelo seu perfil de estabilidade. Em certas concretizações, um material da Forma D é estável, e.g., o seu padrão de XRPD permanece substancialmente inalterado, após compressão. Por exemplo, em certas concretizações, a Forma D é estável após compressão a cerca de 2000 psi de pressão durante cerca de um minuto. Em certas concretizações, a Forma D é estável após exposição a um ambiente de cerca de 40°C e um ambiente de cerca de 75% de HR durante cerca de quatro semanas, embora, em certas concretizações, a intensidade do pico resultante do padrão de XRPD da Forma D é reduzida. Em certas concretizações, esta redução na intensidade do pico de XRPD resulta da formação de material amorfo compreendendo o Composto A. Em certas concretizações, a Forma D converte-se na Forma B do Composto A após exposição a um sistema de solventes compreendendo, e.g., heptano, etanol e/ou água a cerca de 40°C durante cerca de quatro semanas. Em certas concretizações, a Forma D converte-se numa Forma C do Composto A após exposição a um sistema de solventes compreendendo tolueno a cerca de 40°C durante cerca de quatro semanas.

Em certas concretizações, a Forma D do Composto A pode ser caracterizada por análise de partículas. Em certas concretizações, a Forma D é caracterizada como um pó branco. Em certas concretizações, uma amostra da Forma D compreende partículas possuindo uma morfologia do tipo flocos. Em certas concretizações, uma amostra da Forma D compreende partículas com um D_{90} inferior a cerca de 18 μm .

Certas concretizações aqui proporcionam a Forma D do Composto A que está substancialmente pura.

4.1.5. Forma E do Composto A

Certas concretizações aqui proporcionam a forma cristalina Forma E do Composto A. Em certas concretizações, a Forma E do Composto A pode ser obtida a partir de vários solventes, incluindo, mas não se lhes limitando, sistemas de solventes compreendendo acetona, acetonitrilo, heptano, cloreto de metileno, e misturas compreendendo dois ou mais destes. Por exemplo, em certas concretizações, a Forma E pode ser obtida por cristalização a partir de um sistema de solventes compreendendo acetonitrilo, e.g., por um processo compreendendo a evaporação de acetonitrilo, seguida por isolamento da Forma E.

Em certas concretizações, a Forma E do Composto A pode ser caracterizada por análise de difracção de raios-x de pó. Um padrão representativo de XRPD da Forma E do Composto A é proporcionado na FIG. 17. Em certas concretizações, a Forma E do Composto A é caracterizada por picos de XRPD localizados em uma, duas, três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove, dez, onze ou doze das seguintes posições aproximadas: 7,6, 9,2, 11,4, 15,5, 16,5, 17,9, 19,6, 20,5, 21,6, 22,8, 23,8, 26,6 graus 2θ . Em certas concretizações, a Forma E do Composto A é caracterizada por um padrão de XRPD que corresponde ao padrão exibido na FIG. 17. Em certas concretizações, a Forma E do Composto A é caracterizada por um padrão de XRPD possuindo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 ou 25 picos que correspondem aos picos no padrão representativo da Forma E aqui proporcionado.

Em certas concretizações, a Forma E do Composto A pode ser caracterizada por análise térmica. Um gráfico representativo de DSC para Forma E do Composto A é mostrado na FIG. 18. Em certas concretizações, a Forma E é caracterizada por um gráfico de DSC compreendendo um evento endotérmico com uma temperatura de início de cerca de 95°C. Um gráfico representativo de TGA para Forma E do Composto A é mostrado na FIG. 19. Em certas concretizações, a Forma E é caracterizada por um gráfico de TGA compreendendo uma perda de massa inferior a cerca de 8%, e.g., cerca de 4,0%, da massa total da amostra após aquecimento de cerca de 25°C a cerca de 110°C. Em certas concretizações, o evento de perda de massa em TGA compreende a perda do solvente acetonitrilo, como indicado, e.g., por análise TG-IV. Em certas concretizações, a Forma E do Composto A está solvatada. Em certas concretizações, a Forma E é um solvato de acetonitrilo. Em certas concretizações, a rede cristalina da Forma E compreende cerca de 2,5 equivalentes molares de acetonitrilo por mole de Composto A.

Em certas concretizações, a Forma E do Composto A pode ser caracterizada por análise de sorção de humidade. Um gráfico representativo da isotérmica de sorção de humidade é mostrado na FIG. 20. Em certas concretizações, quando a HR é aumentada de cerca de 0% para cerca de 95% de HR, a Forma E exhibe uma alteração de massa inferior a cerca de 10%, e.g., cerca de 5,1%, da massa inicial da amostra. Em certas concretizações, o ganho de massa após a adsorção é perdido quando a HR é diminuída de novo para cerca de 0% de HR. Em certas concretizações, a Forma E é higroscópica. Em certas concretizações, o padrão de XRPD do material da Forma E fica substancialmente inalterado após a análise de adsorção/dessorção. Em certas concretizações, a Forma E é estável em relação à humidade.

Em certas concretizações, a Forma E do Composto A pode ser caracterizada pelo seu perfil de estabilidade. Em certas concretizações, a Forma E material é estável, e.g., o seu padrão de XRPD permanece substancialmente inalterado, após compressão. Por exemplo, em certas concretizações, a Forma E é estável após compressão a cerca de 2000 psi de pressão durante cerca de um minuto.

Em certas concretizações, a Forma E do Composto A pode ser caracterizada por análise de partículas. Em certas concretizações, a Forma E é caracterizada como um pó branco. Em certas concretizações, uma amostra de Forma E compreende partículas possuindo uma morfologia do tipo flocos. Em certas concretizações, uma amostra de Forma E compreende partículas com um D_{90} inferior a cerca de 18 μm .

Certas concretizações aqui proporcionam a Forma E do Composto A que está substancialmente pura.

4.1.6. Forma F do Composto A

Certas concretizações aqui proporcionam a forma cristalina Forma F do Composto A. Em certas concretizações, a Forma F do Composto A pode ser obtida a partir de vários solventes, incluindo, mas não se lhes limitando, sistemas de solventes compreendendo acetona, etanol, água, e misturas compreendendo dois ou mais destes. Por exemplo, em certas concretizações, a Forma F pode ser obtida por cristalização a partir de um sistema de solventes compreendendo etanol e/ou água, e.g., por um processo compreendendo o contacto da forma sólida compreendendo o Composto A com um sistema de solventes compreendendo etanol e/ou água, seguido de isolamento da Forma F.

Em certas concretizações, a Forma F do Composto A pode ser caracterizada por análise de difracção de raios-x de pó. Um padrão representativo de XRPD da Forma F do Composto A é proporcionado na FIG. 21. Em certas concretizações, a Forma F do Composto A é caracterizada por picos de XRPD localizados em uma, duas, três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove, dez, onze ou doze das seguintes posições aproximadas: 8,1, 8,6, 15,6, 17,3, 19,3, 21,4, 22,8, 24,6, 25,4, 25,9, 26,6, 27,7 graus 2° . Em certas concretizações, a Forma F do Composto A é caracterizada por um padrão de XRPD que corresponde ao padrão exibido na FIG. 21. Em certas concretizações, a Forma F do Composto A é caracterizada por um padrão de XRPD possuindo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 ou 25 picos que correspondem aos picos no padrão representativo da Forma F aqui proporcionado.

Em certas concretizações, a Forma F do Composto A pode ser caracterizada por análise térmica. Um gráfico representativo de DSC para a Forma F do Composto A é mostrado na FIG. 22. Em certas concretizações, a Forma F é caracterizada por um gráfico de DSC compreendendo um evento endotérmico com uma temperatura de início de cerca de 145°C. Um gráfico representativo de TGA para a Forma F do Composto A é mostrado na FIG. 23. Em certas concretizações, a Forma F é caracterizada por um gráfico de TGA compreendendo uma perda de massa inferior a cerca de 1%, e.g., cerca de 0,1%, da massa total da amostra após aquecimento de cerca de 25°C a cerca de 180°C. Em certas concretizações, a Forma F do Composto A não contém quantidades substanciais nem de água nem de outro solvente na rede cristalina. Em certas concretizações, a Forma F não está solvatada. Em certas concretizações, a Forma F é anidra.

Em certas concretizações, a Forma F do Composto A pode ser caracterizada por análise de sorção de humidade. Um gráfico representativo da isotérmica de sorção de humidade é mostrado na FIG. 24. Em certas concretizações, quando a HR é aumentada de cerca de 0% para cerca de 95% de HR, a Forma F exibe uma alteração de massa inferior a cerca de 1%, e.g., cerca de 0,2%, da massa inicial da amostra. Em certas concretizações, o ganho de massa após a adsorção é perdido quando a HR é diminuída de novo para cerca de 0% de HR. Em certas concretizações, a Forma F é substancialmente não higroscópica. Em certas concretizações, o padrão de XRPD do material da Forma F fica substancialmente inalterado após a análise de adsorção/dessorção. Em certas concretizações, a Forma F é estável em relação à humidade.

Em certas concretizações, a Forma F do Composto A pode ser caracterizada pelo seu perfil de estabilidade. Em certas concretizações, a Forma F material é estável, e.g., o seu padrão de XRPD permanece substancialmente inalterado, após compressão. Por exemplo, em certas concretizações, a Forma F é estável após compressão a cerca de 2000 psi de pressão durante cerca de um minuto. Em certas concretizações, a Forma F é estável após exposição a um sistema de solventes

compreendendo, e.g., etanol, acetona ou suas misturas, durante cerca de dois dias a cerca de 25°C.

Em certas concretizações, a Forma F do Composto A pode ser caracterizada por análise de partículas. Em certas concretizações, a Forma F é caracterizada como um pó branco. Em certas concretizações, uma amostra de Forma F compreende partículas possuindo uma morfologia do tipo flocos. Em certas concretizações, uma amostra de Forma F compreende partículas com um D_{90} inferior a cerca de 18 μm .

Certas concretizações aqui proporcionam a Forma F do Composto A que está substancialmente puro.

4.1.7. Forma G do Composto A

Certas concretizações aqui proporcionam a forma cristalina Forma G do Composto A. Em certas concretizações, a Forma G do Composto A pode ser obtida a partir de vários solventes, incluindo, mas não se lhes limitando, sistemas de solventes compreendendo acetato de etilo. Por exemplo, em certas concretizações, a Forma G pode ser obtida por cristalização a partir de um sistema de solventes compreendendo acetato de etilo, e.g., por um processo compreendendo o contacto de uma forma sólida compreendendo o Composto A com um sistema de solventes compreendendo acetato de etilo, seguido de isolamento da Forma G.

Em certas concretizações, a Forma G do Composto A pode ser caracterizada por análise de difracção de raios-x de pó. Um padrão representativo de XRPD da Forma G do Composto A é proporcionado na FIG. 25. Em certas concretizações, a Forma G do Composto A é caracterizada por picos de XRPD localizados em uma, duas, três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove, dez, onze ou doze das seguintes posições aproximadas: 7,9, 9,5, 11,7, 15,7, 16,8, 18,1, 19,7, 21,8, 22,8, 25,1, 25,8, 26,7 graus 2° . Em certas concretizações, a Forma G do Composto A é caracterizada por um padrão de XRPD que corresponde ao padrão exibido na FIG. 25. Em certas concretizações, a Forma G do Composto A é caracterizada por um padrão de XRPD possuindo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18,

19, 20, 21, 22, 23, 24 ou 25 picos que correspondem aos picos no padrão representativo da Forma G aqui proporcionado.

Em certas concretizações, a Forma G do Composto A pode ser caracterizada por análise térmica. Um gráfico representativo de DSC para a Forma G do Composto A é mostrado na FIG. 26. Em certas concretizações, a Forma G é caracterizada por um gráfico de DSC compreendendo um evento endotérmico com uma temperatura de início de cerca de 109°C. Um gráfico representativo de TGA para a Forma G do Composto A é mostrado na FIG. 27. Em certas concretizações, a Forma G é caracterizada por um gráfico de TGA compreendendo uma perda de massa inferior a cerca de 8%, e.g., cerca de 3,8%, da massa total da amostra após aquecimento de cerca de 25°C a cerca de 110°C. Em certas concretizações, o evento de perda de massa em TGA compreende a perda do solvente acetato de etilo, como indicado, e.g., por análise TG-IV. Em certas concretizações, a Forma G do Composto A está solvatada. Em certas concretizações, a Forma G é um solvato de acetato de etilo. Em certas concretizações, a rede cristalina da Forma G compreende cerca de três equivalentes molares de acetato de etilo por mole de Composto A.

Em certas concretizações, a Forma G do Composto A pode ser caracterizada por análise de sorção de humidade. Um gráfico representativo da isotérmica de sorção de humidade é mostrado na FIG. 28. Em certas concretizações, quando a HR é aumentada de cerca de 0% para cerca de 95% de HR, a Forma G exibe uma alteração de massa inferior a cerca de 1%, e.g., cerca de 0,4%, da massa inicial da amostra. Em certas concretizações, o ganho de massa após a adsorção é perdido quando a HR é diminuída de novo para cerca de 0% de HR. Em certas concretizações, a Forma G é substancialmente não higroscópica. Em certas concretizações, o padrão de XRPD do material da Forma G fica substancialmente inalterado após a análise de adsorção/dessorção. Em certas concretizações, a Forma G é estável em relação à humidade.

Em certas concretizações, a Forma G do Composto A pode ser caracterizada pelo seu perfil de estabilidade. Em certas concretizações, a Forma G material é estável, e.g., o seu padrão de XRPD permanece substancialmente inalterado, após

compressão. Por exemplo, em certas concretizações, a Forma F é estável após compressão a cerca de 2000 psi de pressão durante cerca de um minuto. Em certas concretizações, a Forma G converte-se na Forma B após exposição a um sistema de solventes compreendendo, e.g., etanol, acetona ou suas misturas, durante cerca de dois dias a cerca de 25°C.

Em certas concretizações, a Forma G do Composto A pode ser caracterizada por análise de partículas. Em certas concretizações, a Forma G é caracterizada como um pó branco. Em certas concretizações, uma amostra de Forma G compreende partículas possuindo uma morfologia do tipo flocos. Em certas concretizações, uma amostra de Forma G compreende partículas com um D_{90} inferior a cerca de 18 μm .

Certas concretizações aqui proporcionam a Forma G do Composto A que está substancialmente pura.

4.2. MÉTODOS DE TRATAMENTO

A invenção abrange a utilização da Forma B do Composto A em métodos de tratamento, prevenção e gestão de doenças ou desordens melhoradas pela redução dos níveis de TNF- num paciente, que compreendem a administração a um paciente necessitado desse tratamento, dessa prevenção ou dessa gestão, de uma quantidade terapêutica ou profilacticamente eficaz da Forma B ou de uma mistura compreendendo a Forma B e uma ou mais formas sólidas do Composto A seleccionadas entre a Forma A do Composto A, a Forma C do Composto A, a Forma D do Composto A, a Forma E do Composto A, a Forma F do Composto A, a Forma G do Composto A, e uma forma amorfa do Composto A, como aqui proporcionado.

As desordens melhoradas pela inibição de TNF- incluem, mas não se lhes limitando: doença cardíaca, tal como insuficiência cardíaca congestiva, cardiomiopatia, edema pulmonar, choque séptico mediado por endotoxinas, miocardite viral aguda, alo-rejeição cardíaca de enxertos e enfarte do miocárdio; tumores sólidos, incluindo, mas não se lhes limitando, sarcoma, carcinomas, fibrossarcoma, mixossarcoma, lipossarcoma, condrossarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiossarcoma, endoteliossarcoma, linfangiossarcoma,

linfangioendoteliossarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiossarcoma, rabiomiossarcoma, carcinoma do cólon, cancro pancreático, cancro da mama, cancro do ovário, cancro da próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basais, adenocarcinoma, carcinoma das glândulas sudoríparas, carcinoma das glândulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renais, hepatoma, carcinoma do ducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionário, tumor de Wilms, cancro cervical, tumor testicular, carcinoma do pulmão, carcinoma do pulmão de células pequenas, carcinoma da bexiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craniofaringioma, ependimoma, sarcoma de Kaposi, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma e retinoblastoma; e tumores sanguíneos incluindo, mas não se lhes limitando, leucemia linfoblástica aguda "LLA", leucemia aguda de células B linfoblásticas, leucemia aguda de células T linfoblásticas, leucemia mieloblástica aguda "LMA", leucemia promielocítica aguda "LPA", leucemia monoblástica aguda, leucemia eritroleucémica aguda, leucemia megacarioblástica aguda, leucemia mielomonocítica aguda, leucemia não linfocítica aguda, leucemia aguda indiferenciada, leucemia mielocítica crónica "LMC", leucemia linfocítica crónica "LLC", leucemia de células pilosa, mieloma múltiplo e leucemias agudas e crónicas, por exemplo, leucemias linfoblástica, mielógena, linfocítica e mielocítica.

As utilizações específicas da invenção compreendem ainda a administração de um agente terapêutico adicional (*i.e.*, um agente terapêutico para além do Composto A). Os exemplos de agentes terapêuticos adicionais incluem, mas não se lhes limitando, fármacos anticancerosos tais como, mas não se lhes limitando: agentes alquilantes, mostardas de azoto, etileniminas, metilmelaminas, alquilsulfonatos, nitrosoureas, triazenos, análogos de ácido fólico, análogos de pirimidina, análogos de purina, alcalóides de vinca, epipodofilotoxinas, antibióticos, inibidores de topoisomerase e vacinas anti-cancro.

Os agentes terapêuticos adicionais específicos incluem, mas não se lhes limitando: acivicina; aclarubicina; cloridrato de acodazole; acronina; adozelesina; aldesleuquina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozole; antramicina; asparaginase; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; cloridrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar de sódio; bropirimina; bussulfano; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetímero; carboplatina; carmustina; cloridrato de carubicina; carzelesina; cedefingol; clorambucilo; cirolemicina; cisplatina; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dactinomicina; cloridrato de daunorubicina; decitabina; dexormaplatina; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquona; docetaxel; doxorubicina; cloridrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; cloridrato de eflornitina; elsamitrucina; enloplatina; enpromato; epipropidina; cloridrato de epirubicina; erbulozole; cloridrato de esorubicina; estramustina; fosfato de estramustina sódica; etanidazole; etoposido; fosfato de etoposido; etoprina; cloridrato de fadrozole; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gemcitabina; cloridrato de gemcitabina; hidroxiureia; cloridrato de idarubicina; ifosfamida; ilmofosina; interleucina II (incluindo interleucina II recombinante ou rIL2), interferão alfa-2a; interferão alfa-2b; interferão alfa-n1 ; interferão alfa-n3; interferão beta-1a; interferão gama-1b; iproplatina; cloridrato de irinotecano; acetato de lanreotida; letrozole; acetato de leuprolida; cloridrato de liarozole; lometrexol de sódio; lomustina; cloridrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; cloridrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; meldalano; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato de sódio; metoprina; meturedepa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; cloridrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazole; nogalamicina; ormaplatina; oxisurano; paclitaxel; pegaspargase; peliomicina; pentamustina; sulfato de pepomicina; perfosfamida; pipobromano; pipossulfano;

cloridrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero de sódio; porfiromicina; prednimustina; cloridrato de procarbazona; puromicina; cloridrato de puromicina; pirazofurina; riboprina; rogletimida; safingol; cloridrato de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato de sódio; esparsomicina; cloridrato de espirogermênio; espiromustina; espiroplatina; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalano de sódio; tegafur; cloridrato de teloxantrona; temoporfina; teniposido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato trimetrexato; triptorelina; cloridrato de tubulozole; mostarda de uracilo; uredepa; vapreotida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartarato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozole; zeniplatina; zinostatina; cloridrato de zorrubicina. Outros fármacos anticancerosos incluem, mas não se lhes limitando: 20-epi-1,25-di-hidroxivitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleuquina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozole; andrografolida; inibidores da angiogénese; antagonista D; antagonista G; antarelix; anti-proteína morfogenética dorsalizante 1; antiandrogénio, carcinoma prostático; antiestrogénio; antineoplastona; oligonucleótidos anti-sentido; glicinato de afidicolina; moduladores de genes de apoptose; reguladores da apoptose; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina-desaminase; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetron; azatoxina; azatirosina; derivados de bacatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoílestausporina; derivados de beta-lactama; beta-aletina; betaclamina B; ácido betulínico; inibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilepermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfostina C; derivados de camptotecina; IL-2 de canaripox; capecitabina; carboxamido-amino-triazole; carboxiamidotriazole; CaRest M3; CARN 700;

inibidor derivado de cartilagem; carzelesina; inibidores de caseína-quinase (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetorelix; clorinas; cloroquinoxalinossulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazole; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; desidrodidemnina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamil; diaziquona; didemnina B; didox; dietilnorspermina; di-hidro-5-azacitidina; di-hidrotaxol, 9-; dioxamicina; difenilespiromustina; docetaxel; docosanol; dolasetron; doxifluridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselen; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemeno; emitefur; epirubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrogénio; antagonistas de estrogénio; etanidazole; fosfato de etoposido; exemestano; fadrozole; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; cloridrato de fluorodaunorunicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; texafirina de gadolínio; nitrato de gálio; galocitabina; ganirelix; inibidores de gelatinase; gemcitabina; inibidores de glutathione; hepsulfam; heregulina; bisacetamida de hexametileno; hipericina; ácido ibandrónico; idarubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastat; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos imunoestimulantes; inibidor dos receptores de factor de crescimento semelhante a insulina 1; agonistas de interferão; interferões; interleucinas; iobenguano; iododoxorrubicina; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladina; isobengazole; isso-homo-halicondrina B; itasetron; jasplakinolida; caalalida F; triacetato de lamelarina-N; lanreótido; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinano; leptolstatina; letrozole; factor inibidor de leucemia; interferão alfa de leucócitos; leuprolida + estrogénio + progesterona; leuprorelina; levamisole; liarozole; análogo de poliamina linear; péptido dissacarídico lipófilo; compostos de plastina lipófilos; lissoclinamida 7; lobaplatina; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecano; texafirina de lutécio; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A;

marimastat; masoprocol; maspina; inibidores de matrilisina; inibidores da metaloproteínase de matriz; menogaril; merbarona; meterelina; metioninase; metoclopramida; inibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; ARN de cadeia dupla com erros de emparelhamento; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; mitotoxina factor de crescimento fibroblastos-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticorpo monoclonal, gonadotrofina coriónica humana; monofosforil-lípido A + parede celular de miobactérias sk; mopidamol; inibidor de genes de resistência a múltiplos fármacos; terapia baseada em supressor tumoral múltiplo 1; agente anticanceroso de mostardas; micaperóxido B; extracto de parede celular micobacteriana; miriaporona; N-acetildinalina; benzamidas N-substituídas; nafarelina; nagrestip; naloxona + pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatina; nemorubicina; ácido neridrónico; endopeptidase neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante de nítrógeno; nitrulina; 06-benzilguanina; octreotida; oquicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetron; ondansetron; oracina; indutor de citóquinas oral; ormaplatina; osaterona; oxaliplatina; oxaunomicina; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoíltrizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargase; peldesina; polissulfato de pentosano sódico; pentostatina; pentrozole; perflubron; perfosfamida; álcool perilílico; fenazinomicina; fenilacetato; inibidores de fosfatase; picibanil; cloridrato de pilocarpina; pirarubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inibidor de activadores de plasminogénio; complexo de platina; compostos de platina; complexo platina-triamina; porfímero de sódio; porfiromicina; prednisona; propil-bis-acridona; prostaglandina J2; inibidores de proteassomas; imunomodulador à base de proteína A; inibidor de proteína-quinase C; inibidores de proteína-quinase C, de microalgas; inibidores de proteína-tirosina-fosfatase; inibidores de purina-nucleósido-fosforilase; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de polioxietileno e hemoglobina piridoxilada; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetron; inibidores de proteína farnesil-transferase ras; inibidores de ras; inibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de rénio Re 186; rizoxina; ribozimas; retinamida RII; rogletimida; roituquina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1;

ruboxilo; safingol; saintopina; SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inibidor derivado de senescência 1; oligonucleótidos de sentido directo; inibidores da transdução de sinal; moduladores da transdução de sinal; proteína de ligação ao antigénio de cadeia simples; sizofirano; sobuzoxano; borocaptato de sódio; fenilacetato de sódio; solverol; proteína de ligação a somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongistatina 1; esqualamina; inibidor de células estaminais; inibidores da divisão de células estaminais; estipiamida; inibidores de estromelisina; sulfinosina; antagonista de péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramina; swainsonina; glicosaminoglicanos sintéticos; talimustina; metiodeto de tamoxifeno; taumustina; tazaroteno; tecogalan de sódio; tegafur; telurapirílio; inibidores de telomerase; temoporfina; temozolomida; teniposido; tetraclorodeca-óxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoietina; mimético de trombopoietina; timalfasina; agonista de receptores de timopoiatina; timotrinano; hormona estimulante da tiróide; etil-etiopurpurina de estanho; tirapazamina; bicloreto de titanoceno; topsentina; toremifeno; factor de células estaminais totipotentes; inibidores da tradução; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosterida; inibidores de tirosina-quinase; tirfostinas; inibidores de UBC; ubenimex; factor inibidor do crescimento derivado do seio urogenital; antagonistas de receptores de uroquinase; vapreotida; variolina B; sistemas de vectores, terapia com vde eritrócitos; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozole; zanoterono; zeniplatina; zilascorb; e zinostatina estimalamero.

As concretizações aqui abrangem ainda um método de tratamento ou prevenção de doenças ou desordens melhoradas pela inibição de PDE4 num paciente que compreende a administração a um paciente necessitado desse tratamento ou dessa prevenção de uma ou mais formas sólidas compreendendo o Composto A. As desordens melhoradas pela inibição de PDE4 incluem, mas não se lhes limitando, asma, inflamação, doença pulmonar obstrutiva crónica ou aguda, doença pulmonar inflamatória crónica ou aguda, doença inflamatória do

intestino, Doença de Crohn, Doença de Behcet, colite, colite ulcerativa e artrite ou inflamação devida a reperfusão. Numa concretização preferida, a doença ou desordem a tratar ou prevenir é doença pulmonar obstrutiva crónica.

As utilizações específicas da invenção podem compreender a administração de um agente terapêutico adicional tal como, mas não se lhes limitando, fármacos anti-inflamatórios, anti-histamínicos e descongestionantes. Os exemplos destes agentes terapêuticos adicionais incluem, mas não se lhes limitando: anti-histamínicos incluindo, mas não se lhes limitando, etanolaminas, etilenodiaminas, piperazinas e fenotiazinas; fármacos anti-inflamatórios; AINE, incluindo, mas não se lhes limitando, aspirina, salicilatos, acetominofeno, indometacina, sulindac, etodolac, fenamatos, tolmetina, cetorolac, diclofenac, ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, cetoprofeno, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, derivados de pirazolona; e esteróides incluindo, mas não se lhes limitando, esteróides corticais e esteróides adrenocorticais.

As utilizações específicas da invenção evitam ou reduzem as interacções fármaco-fármaco e outros efeitos adversos associados a agentes utilizados no tratamento dessas desordens, incluindo feniletilsulfonas substituídas racémicas. Sem limitação por nenhuma teoria, certas formas sólidas compreendendo o Composto A podem proporcionar ainda uma eficácia terapêutica, ou índice terapêutico, globais melhorados relativamente à 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisindolino-1,3-diona racémica, incluindo suas formas sólidas.

Como acima afirmado, certas formas sólidas compreendendo a Forma B do Composto A podem ser utilizadas no tratamento ou na prevenção de uma ampla gama de doenças e condições. A magnitude de uma dose profiláctica ou terapêutica de um ingrediente activo particular da invenção na gestão aguda ou crónica de uma doença ou condição pode variar com a natureza e a gravidade da doença ou condição e com a via através da qual o ingrediente activo é administrado. A dose, e talvez a frequência das doses, também irão variar de acordo com a idade, o peso corporal e a resposta do paciente individual. Os regimes de dosagem adequados podem ser prontamente

seleccionados pelos peritos na especialidade com devida consideração a estes factores. Em geral, a gama da dose diária recomendada para as condições aqui descritas está na gama de cerca de 1 mg a cerca de 1000 mg por dia, dada como uma única dose uma vez por dia preferivelmente como doses divididas ao longo do dia. Mais especificamente, a dose diária é administrada duas vezes por dia em doses igualmente divididas. Especificamente, uma gama da dose diária pode ser de cerca de 5 mg a cerca de 500 mg por dia, mais especificamente, entre cerca de 10 mg e cerca de 200 mg por dia. Especificamente, a dose diária pode ser administrada em formas de dosagem de 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg ou 100 mg. Na gestão do paciente, a terapia deverá ser iniciada com uma dose mais baixa, talvez de cerca de 1 mg a cerca de 25 mg, e ser aumentada se necessário até de cerca de 200 mg a cerca de 1000 mg por dia seja numa única dose ou em doses divididas, dependendo da resposta global do paciente. Alternativamente, a dose diária é de cerca de 0,01 mg/kg a 100 mg/kg.

Pode ser necessário utilizar dosagens do ingrediente activo fora das gamas aqui divulgadas em alguns casos, como será evidente para as pessoas competentes na matéria. Adicionalmente, faz-se notar que o clínico ou médico assistente saberá como e quando interromper, ajustar ou terminar a terapia em conjunto com a resposta do paciente individual.

As frases "quantidade terapêuticamente eficaz", "quantidade profilacticamente eficaz" e "quantidade terapêutica ou profilacticamente eficaz", como aqui se utiliza, abrangem as quantidades de dosagem e esquemas de frequência de dose descritos acima. Diferentes quantidades terapêuticamente eficazes podem ser aplicáveis para diferentes doenças e condições, como será prontamente reconhecido pelas pessoas competentes na matéria. Similarmente, quantidades suficientes para tratar ou prevenir essas desordens, mas insuficiente para causar, ou suficiente para reduzir, efeitos adversos associados com a 2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletíl]-4-acetilaminoisindolino-1,3-diona racémica, estão também abrangidas pelas quantidades de dosagem e esquemas de frequências das doses descritas acima.

4.3. COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS

São aqui proporcionadas composições farmacêuticas e formas de dosagem unitária individuais compreendendo a Forma B do composto A e opcionalmente uma ou mais formas sólidas compreendendo o Composto A. Também é aqui proporcionada a utilização da Forma B do composto A para a preparação de composições farmacêuticas e formas de dosagem unitária individuais, opcionalmente compreendendo também uma ou mais formas sólidas compreendendo o Composto A. Por exemplo, em certas concretizações, as formas de dosagem individuais compreendendo a forma sólida aqui proporcionada ou preparadas utilizando a forma sólida aqui proporcionada podem ser adequadas para administração oral, mucosa (incluindo rectal, nasal ou vaginal), parentérica (incluindo subcutânea, intramuscular, injeção de *bolus*, intra-arterial ou intravenosa), sublingual, transdérmica, bucal ou tópica.

Em certas concretizações, as composições farmacêuticas e formas de dosagem aqui proporcionadas compreendem a Forma B do composto A, opcionalmente em conjunto com uma ou mais formas sólidas compreendendo o Composto A. Certas concretizações aqui proporcionam composições farmacêuticas e formas de dosagem compreendendo a Forma B do composto A ou uma mistura compreendendo a Forma B e uma ou mais formas sólidas seleccionadas entre as Formas A, B, C, D, E, F, G e uma forma sólida amorfa compreendendo o Composto A como aqui proporcionado, em que a forma sólida compreendendo o Composto A é substancialmente pura. Certas concretizações aqui proporcionam composições farmacêuticas e formas de dosagem compreendendo a Forma B do composto A que está substancialmente isenta de outras formas sólidas compreendendo o Composto A incluindo, *e.g.*, as Formas A, C, D, E, F, G e/ou uma forma sólida amorfa compreendendo o Composto A como aqui proporcionado. Certas concretizações aqui proporcionam composições farmacêuticas e formas de dosagem compreendendo uma mistura de formas sólidas compreendendo a Forma B do Composto A, incluindo, *e.g.*, uma mistura compreendendo a Forma B do composto A e um ou mais dos seguintes: Formas A, C, D, E, F e uma forma sólida amorfa compreendendo o Composto A como aqui proporcionado. As composições farmacêuticas e formas de dosagem aqui proporcionadas tipicamente também compreendem

um ou mais excipientes, diluentes ou transportadores farmacologicamente aceitáveis.

Uma composição farmacêutica particular abrangida por esta concretização compreende uma ou mais formas sólidas compreendendo a Forma B do Composto A e pelo menos um agente terapêutico adicional. Os exemplos de agentes terapêuticos adicionais incluem, mas não se lhes limitando: fármacos anticancerígenos e terapias anti-inflamação incluindo, mas não se lhes limitando, os aqui proporcionados.

As formas de dosagem unitária individuais da invenção são adequadas para administração oral, mucosa (e.g., nasal, sublingual, vaginal, bucal ou rectal), parentérica (e.g., subcutânea, intravenosa, injeção de *bolus*, intramuscular ou intra-arterial) ou transdérmica a um paciente. Os exemplos de formas de dosagem incluem, mas não se lhes limitando: comprimidos; comprimidos oblongos (*caplets*); cápsulas, tais como cápsulas de gelatina elástica mole; hóstias; trociscos; rebuçados; dispersões; supositórios; unguentos; cataplasmas (emplastos); pomadas; pós; pensos; cremes; adesivos; soluções; pachos; aerossóis (e.g., vaporizadores nasais ou inaladores); géis; formas líquidas de dosagem adequadas para administração oral ou mucosa a um paciente, incluindo suspensões (e.g., suspensões líquidas aquosas ou não aquosas, emulsões de óleo em água, ou emulsões líquidas de água em óleo), soluções e elixires; formas líquidas de dosagem adequadas para administração parentérica a um paciente; e sólidos estéreis (e.g., sólidos cristalinos ou amorfos) que podem ser reconstituídos para proporcionar formas líquidas de dosagem adequadas para administração parentérica a um paciente.

A composição, o formato e o tipo de formas de dosagem da invenção irão tipicamente variar dependendo da sua utilização. Por exemplo, uma forma de dosagem utilizada no tratamento agudo de inflamação ou uma desordem relacionada pode conter quantidades maiores de um ou mais dos ingredientes activos que compreende do que uma forma de dosagem utilizada no tratamento crónico da mesma doença. Similarmente, uma forma de dosagem parentérica pode conter menores quantidades de um ou mais dos ingredientes activos que compreende do que uma forma de

dosagem oral utilizada para tratar a mesma doença ou desordem. Estas e outras maneiras em que formas de dosagem específicas abrangidas pela presente invenção irão variar umas das outras serão prontamente evidentes dos peritos na especialidade. Veja-se, e.g., Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

As composições farmacêuticas e formas de dosagem típicas compreendem um ou mais excipientes. Os excipientes adequados são bem conhecidos dos peritos na especialidade da farmácia, e são aqui proporcionados exemplos não limitantes de excipientes adequados. Se um excipiente particular é adequado para incorporação numa composição farmacêutica ou forma de dosagem depende de uma variedade de factores bem conhecidos na especialidade incluindo, mas não se lhes limitando, a maneira como a forma de dosagem será administrada a um paciente. Por exemplo, formas de dosagem oral tais como comprimidos podem conter excipientes não adequados para utilização em formas de dosagem parentérica. A adequabilidade de um excipiente particular pode também depender dos ingredientes activos específicos na forma de dosagem.

As composições isentas de lactose da invenção podem compreender excipientes que são bem conhecidos na especialidade e estão listados, por exemplo, na U.S. Pharmacopia (USP) SP (XXI)/NF (XVI). Em geral, as composições isentas de lactose compreendem um ingrediente activo, um aglutinante/enchimento, e um lubrificante em quantidades farmacêuticamente compatíveis e farmacêuticamente aceitáveis. As formas de dosagem isentas de lactose preferidas compreendem um ingrediente activo, celulose microcristalina, amido pré-gelatinizado e estearato de magnésio.

A presente invenção abrange também composições farmacêuticas e formas de dosagem anidras compreendendo ingredientes activos, pois a água pode facilitar a degradação de alguns compostos. Por exemplo, a adição de água (e.g., 5%) é amplamente aceite nas especialidades farmacêuticas como um meio de estimular a armazenagem de longo prazo de modo a determinar características como a vida de prateleira ou a estabilidade de formulações ao longo do tempo. Veja-se, e.g., Jens T. Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 2d.

Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80. Com efeito, a água e o calor aceleram a decomposição de alguns compostos. Assim, o efeito da água sobre uma formulação pode ser de grande interesse pois a humidade é vulgarmente encontrada durante o fabrico, o manuseamento, a embalagem, a armazenagem, o transporte e a utilização de formulações.

As composições farmacêuticas e formas de dosagem anidras da invenção podem ser preparadas utilizando ingredientes anidros ou contendo baixo teor de humidade e condições de baixo teor de humidade ou baixa humidade. As composições farmacêuticas e formas de dosagem que compreendem lactose e pelo menos um ingrediente activo que compreende uma amina primária ou secundária são preferivelmente anidros se for esperado contacto substancial com água e/ou humidade durante o fabrico, a embalagem e/ou a armazenagem.

Uma composição farmacêutica anidra deverá ser preparada e armazenada de modo a que se mantenha a sua natureza anidra. Deste modo, as composições anidras são preferivelmente embaladas utilizando materiais conhecidos para prevenir a exposição a água de modo a que possam ser incluídos em *kits* de formulação adequados. Os exemplos de embalagens adequadas incluem, mas não se lhes limitando, folhas metálicas hermeticamente seladas, plásticos, recipientes de dose unitária (e.g., frascos), *blisters* e fitas contentoras.

A invenção abrange ainda composições farmacêuticas e formas de dosagem que compreendem um ou mais compostos que reduzem a velocidade com que um ingrediente activo se irá decompor. Estes compostos, que são referidos aqui como "estabilizantes", incluem, mas não se lhes limitando, antioxidantes tais como ácido ascórbico, tampões de pH ou tampões salinos.

Tal como as quantidades e os tipos de excipientes, as quantidades e tipos específicos de ingredientes activos numa forma de dosagem podem diferir dependendo de factores como, mas não se lhes limitando, a via através da qual vai ser administrado aos pacientes. Contudo, as formas de dosagem típicas aqui proporcionadas estão dentro da gama de cerca de 1 mg a cerca de 1000 mg por dia, dadas numa única dose uma vez

por dia pela manhã, mas preferivelmente em doses divididas ao longo do dia. Mais especificamente, a dose diária é administrada duas vezes por dia em doses igualmente divididas. Especificamente, uma gama da dose diária pode ser de cerca de 5 mg a cerca de 500 mg por dia, mais especificamente, entre cerca de 10 mg e cerca de 200 mg por dia. Na gestão do paciente, a terapia pode ser iniciada com uma dose menor, talvez de cerca de 1 mg a cerca de 25 mg, e ser aumentada se necessário até cerca de 200 mg a cerca de 1000 mg por dia quer na forma de uma única dose quer em doses divididas, dependendo da resposta global do paciente.

4.3.1. FORMAS DE DOSAGEM ORAL

As composições farmacêuticas da invenção que são adequadas para administração oral podem ser apresentadas em formas de dosagem discretas, tais como, mas não se lhes limitando, comprimidos (e.g., comprimidos mastigáveis), comprimidos oblongos (*caplets*), cápsulas e líquidos (e.g., xaropes aromatizados). Estas formas de dosagem contêm quantidades predeterminadas de ingredientes activos, e podem ser preparadas por métodos de farmácia bem conhecidos dos peritos na especialidade. Veja-se genericamente Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

As formas de dosagem oral típicas da invenção são preparadas por combinação do(s) ingrediente(s) activo(s) numa mistura íntima com pelo menos um excipiente de acordo com técnicas farmacêuticas de composição convencionais. Os excipientes podem tomar uma ampla variedade de formas dependendo da forma de preparação pretendida para administração. Por exemplo, os excipientes adequados para utilização em formas de dosagem oral líquidas ou em aerossol incluem, mas não se lhes limitando, água, glicóis, óleos, álcoois, agentes aromatizantes, conservantes e agentes corantes. Os exemplos de excipientes adequados para utilização em formas de dosagem oral sólidas (e.g., pós, comprimidos, cápsulas e comprimidos oblongos) incluem, mas não se lhes limitando, amidos, açúcares, celulose microcristalina, diluentes, agentes de granulação, agentes lubrificantes, aglutinantes e desintegrantes.

Devido à sua facilidade de administração, os comprimidos e as cápsulas representam as formas unitárias de dosagem oral mais vantajosas, caso em que são empregues excipientes sólidos. Se desejado, os comprimidos podem ser revestidos por técnicas padrão aquosas ou não aquosas. Estas formas de dosagem podem ser preparadas por meio dos métodos de farmácia. Em geral, as composições farmacêuticas e as formas de dosagem são preparadas através de mistura uniforme e íntima dos ingredientes activos com transportadores líquidos, transportadores sólidos finamente divididos, ou ambos, e depois conformação do produto na apresentação desejada, se necessário.

Por exemplo, um comprimido pode ser preparado por prensagem ou moldagem. Os comprimidos prensados podem ser preparados por compressão numa máquina adequada dos ingredientes activos numa forma de escoamento livre tal como pó ou grânulos, opcionalmente misturados com um excipiente. Os comprimidos moldados podem ser feitos por moldagem numa máquina adequada da mistura do composto em pó humedecido com um diluente líquido inerte.

Os exemplos de excipientes que podem ser utilizados em formas de dosagem oral da invenção incluem, mas não se lhes limitando, aglutinantes, enchimentos, desintegrantes e lubrificantes. Os aglutinantes adequados para utilização em composições farmacêuticas e formas de dosagem incluem, mas não se lhes limitando, amido de milho, amido de batata, ou outros amidos, gelatina, gomas naturais e sintéticas tais como goma-arábica, alginato de sódio, ácido algínico, outros alginatos, goma adragante em pó, goma guár, celulose e seus derivados (e.g., etilcelulose, acetato de celulose, carboximetilcelulose de cálcio, carboximetilcelulose de sódio), polivinilpirrolidona, metilcelulose, amido pré-gelatinizado, hidroxipropilmetilcelulose, (e.g., N.º 2208, 2906, 2910), celulose microcristalina, e suas misturas.

Os exemplos de enchimentos adequados para utilização nas composições farmacêuticas e formas de dosagem aqui divulgadas incluem, mas não se lhes limitando, talco, carbonato de cálcio (e.g., grânulos ou pó), celulose microcristalina, celulose em

pó, dextratos, caulino, manitol, ácido silícico, sorbitol, amido, amido pré-gelatinizado, e suas misturas. O aglutinante ou enchimento em composições farmacêuticas da invenção está tipicamente presente em de cerca de 50 a cerca de 99 por cento em peso da composição farmacêutica ou da forma de dosagem.

As formas adequadas de celulose microcristalina incluem, mas não se lhes limitando, os materiais vendidos como AVICEL-PH-101™, AVICEL-PH-103™, AVICEL RC-581™, AVICEL-PH-105™ (disponível de FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA), e suas misturas. Um aglutinante específico é uma mistura de celulose microcristalina e carboximetilcelulose de sódio vendida como AVICEL RC-581™. Os excipientes ou aditivos anidros ou de baixo teor de humidade adequados incluem AVICEL-PH-103™ e Starch 1500 LM™.

Os desintegrantes são utilizados nas composições da invenção para proporcionar comprimidos que se desintegram quando expostos a um ambiente aquoso. Os comprimidos que contêm demasiado desintegrante podem-se desintegrar durante a armazenagem, enquanto aqueles que contêm pouco podem não se desintegrar a uma velocidade desejada ou sob as condições desejadas. Assim, deverá ser utilizada uma quantidade suficiente de desintegrante, que nem é demasiada nem é pouca para alterar prejudicialmente a libertação dos ingredientes activos, para formar formas de dosagem oral sólidas da invenção. A quantidade de desintegrante utilizada varia com base no tipo de formulação, e é prontamente discernível para uma pessoa competente na matéria. As composições farmacêuticas típicas compreendem de cerca de 0,5 a cerca de 15 por cento em peso de desintegrante, especificamente de cerca de 1 a cerca de 5 por cento em peso de desintegrante.

Os desintegrantes que podem ser utilizados em composições farmacêuticas e formas de dosagem da invenção incluem, mas não se lhes limitando, ágar-ágar, ácido algínico, carbonato de cálcio, celulose microcristalina, croscarmelose de sódio, crospovidona, polacrilina de potássio, glicolato sódico de amido, amido de batata ou tapioca, amido pré-gelatinizado, outros amidos, argilas, outras alginas, outras celulosas, gomas, e suas misturas.

Os lubrificantes que podem ser utilizados em composições farmacêuticas e formas de dosagem da invenção incluem, mas não se lhes limitando, estearato de cálcio, estearato de magnésio, óleo mineral, óleo mineral leve, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenoglicol, outros glicóis, ácido esteárico, laurilsulfato de sódio, talco, óleo vegetal hidrogenado (e.g., óleo de amendoim, óleo de semente de algodão, óleo de girassol, óleo de sésamo, azeite, óleo de milho e óleo de soja), estearato de zinco, oleato de etilo, laureato de etilo, ágar, e suas misturas. Lubrificantes adicionais incluem, por exemplo, uma sílica-gel silóide (AEROSIL 200™, fabricada por W.R. Grace Co. De Baltimore, MD), um aerossol coagulado de sílica sintética (comercializado por Degussa Co. de Plano, TX), CAB-O-SIL™ (um produto de dióxido de silício pirogênico vendido por Cabot Co. de Boston, MA), e suas misturas. Se utilizados de todo, os lubrificantes são tipicamente utilizados numa quantidade inferior a cerca de um por cento em peso das composições farmacêuticas ou formas de dosagem em que são incorporados.

4.3.2. FORMAS DE DOSAGEM DE LIBERTAÇÃO RETARDADA

As formas sólidas compreendendo a Forma B do Composto A, como aqui proporcionado, podem ser administradas por meios de libertação controlada ou por dispositivos de entrega que são bem conhecidos das pessoas competentes na matéria. Os exemplos incluem, mas não se lhes limitando, os descritos nas Patentes U.S.: 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; e 4,008,719, 5,674,533, 5,059,595, 5,591,767, 5,120,548, 5,073,543, 5,639,476, 5,354,556 e 5,733,566. Estas formas de dosagem podem ser utilizadas para proporcionar libertação lenta ou controlada de um ou mais ingredientes activos utilizando, por exemplo, hidropilmetilcelulose, outras matrizes poliméricas, géis, membranas permeáveis, sistemas osmóticos, revestimentos em multicamadas, micropartículas, lipossomas, microesferas ou uma sua combinação para proporcionar o perfil de libertação desejado em várias proporções. As formulações de libertação controlada adequadas conhecidas das pessoas competentes na matéria, incluindo os aqui descritos, podem ser prontamente seleccionados para utilização com os ingredientes activos da invenção. A invenção abrange assim formas de

dosagem unitária individuais adequadas para administração oral tais como, mas não se lhes limitando, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gelatina (*gelcaps*) e comprimidos oblongos "*caplets*") que sejam adaptadas para libertação controlada.

Todos os produtos farmacêuticos de libertação controlada possuem o objectivo comum de melhorar a terapia com o fármaco relativamente à conseguida pelas suas contrapartidas não controladas. Idealmente, a utilização de uma preparação de libertação controlada optimamente desenhada em tratamento médico é caracterizada por ser empregue um mínimo de substância farmacológica para curar ou controlar a condição numa quantidade mínima de tempo. As vantagens de formulações de libertação controlada incluem actividade prolongada do fármaco, frequência de dosagens reduzida e aceitação pelo paciente melhorada. Em adição, as formulações de libertação controlada podem ser utilizadas para afectar o tempo de início de acção ou outras características, tais como os níveis sanguíneos do fármaco, e portanto podem afectar a ocorrência de efeitos secundários (*e.g.*, adversos).

A maioria das formulações de libertação controlada são concebidas para inicialmente libertar uma quantidade de fármaco (ingrediente activo) que prontamente produz o efeito terapêutico desejado, e gradual e continuamente libertar outras quantidades de fármaco para manter este nível de efeito terapêutico ou profiláctico ao longo de um período de tempo prolongado. De modo a manter este nível constante de fármaco no corpo, o fármaco tem que ser libertado da forma de dosagem a uma velocidade que irá substituir a quantidade de fármaco que é metabolizada e excretada do corpo. A libertação controlada de um ingrediente activo pode ser estimulada por várias condições incluindo, mas não se lhes limitando, pH, temperatura, enzimas, água ou outras condições fisiológicas ou compostos.

4.3.3. FORMAS DE DOSAGEM PARENTÉRICA

As formas de dosagem parentérica podem ser administradas a pacientes através de várias vias incluindo, mas não se lhes limitando, subcutânea, intravenosa (incluindo injeção de *bolus*), intramuscular e intra-arterial. Porque a sua

administração tipicamente contorna as defesas naturais dos pacientes contra contaminantes, as formas de dosagem parentérica são preferivelmente estéreis ou susceptíveis de ser esterilizadas antes da administração a um paciente. Os exemplos de formas de dosagem parentérica incluem, mas não se lhes limitando, soluções prontas para injeção, produtos secos prontos para serem dissolvidos ou suspensos num veículo farmacologicamente aceitável para injeção, suspensões prontas para injeção, e emulsões.

Os veículos adequados que podem ser utilizados para proporcionar formas de dosagem parentérica da invenção são bem conhecidos dos peritos na especialidade. Os exemplos incluem, mas não se lhes limitando: Água para Injeção USP; veículos aquosos tais como, mas não se lhes limitando, Injeção de Cloreto de sódio, Injeção de Ringer, Injeção de Dextrose, Injeção de Dextrose e Cloreto de sódio e Injeção de Ringer Lactada; veículos miscíveis com a água tais como, mas não se lhes limitando, álcool etílico, polietilenoglicol e polipropilenoglicol; e veículos não aquosos tais como, mas não se lhes limitando, óleo de milho, óleo de semente de algodão, óleo de amendoim, óleo de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo e benzoato de benzilo.

Os compostos que aumentam a solubilidade de um ou mais dos ingredientes activos aqui divulgados podem também ser incorporados nas formas de dosagem parentérica da invenção.

4.3.4. FORMAS DE DOSAGEM TRANSDÉRMICA, TÓPICA E MUCOSA

As formas de dosagem transdérmica, tópica e mucosa da invenção incluem, mas não se lhes limitando, soluções oftálmicas, vaporizadores, aerossóis, cremes, loções, unguentos, géis, soluções, emulsões, suspensões ou outras formas conhecidas de um perito na especialidade. Veja-se, e.g., Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th e 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990); e Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985). As formas de dosagem adequadas para o tratamento de tecidos mucosos no interior da cavidade oral podem ser formuladas sob a forma de colutórios ou sob a forma de géis orais. Adicionalmente, formas de dosagem transdérmica

incluem pachos "tipo reservatório" ou "tipo matriz", que podem ser aplicados na pele e ser usados durante um período específico de tempo para permitir a penetração de uma quantidade desejada de ingredientes activos.

Os excipientes adequados (e.g., transportadores e diluentes) e outros materiais que podem ser utilizados para proporcionar formas de dosagem transdérmica, tópica e mucosa, abrangidas pela presente invenção são bem conhecidos dos peritos na especialidade farmacêutica, e dependem do tecido particular ao qual uma determinada composição farmacêutica ou forma de dosagem vai ser aplicada. Com esse facto em mente, os excipientes típicos incluem, mas não se lhes limitando, água, acetona, etanol, etilenoglicol, propilenoglicol, butano-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, óleo mineral e suas misturas para formar loções, tinturas, cremes, emulsões, géis ou unguentos, que não são tóxicos e são farmacologicamente aceitáveis. Podem também ser adicionados humidificantes ou molhantes às composições farmacêuticas e formas de dosagem, se desejado. Os exemplos destes ingredientes adicionais são bem conhecidos na especialidade. *Veja-se, e.g., Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th e 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990).*

Dependendo do tecido específico a tratar, podem ser utilizados componentes adicionais antes, em conjunto com, ou subsequentemente ao tratamento com ingredientes activos da invenção. Por exemplo, podem ser utilizados potenciadores da penetração para auxiliar na entrega dos ingredientes activos ao tecido. Os potenciadores da penetração adequados incluem, mas não se lhes limitando: acetona; vários álcoois tais como etanol, oleílo e tetra-hidrofurilo; alquilsulfóxidos tais como dimetilsulfóxido; dimetilacetamida; dimetilformamida; polietilenoglicol; pirrolidonas tais como polivinilpirrolidona; qualidades de Kollidon (Povidona, Polividona); ureia; e vários ésteres de açúcares solúveis ou insolúveis em água tais como Tween 80™ (polissorbato 80) e Span 60™ (monoestearato de sorbitano).

O pH de uma composição farmacêutica ou forma de dosagem, ou do tecido ao qual a composição farmacêutica ou forma de dosagem é aplicada, podem também ser ajustadas para melhorar a

entrega de um ou mais ingredientes activos. Similarmente, a polaridade de um solvente transportador, a sua força iónica ou tonicidade, podem ser ajustadas para melhorar a entrega. Compostos tais como estearatos podem também ser adicionados às composições farmacêuticas ou formas de dosagem para alterar com vantagem a hidrofiliabilidade ou a lipofiliabilidade de um ou mais ingredientes activos de modo a melhorar a entrega. A este respeito, os estearatos podem servir como um veículo lipídico para a formulação, como agente emulsionante ou tensioactivo, e como agente melhorador da entrega ou melhorador da penetração. Diferentes formas sólidas compreendendo os ingredientes activos podem ser utilizadas para adicionalmente ajustar as propriedades da composição resultante.

4.3.5. KITS

A presente invenção abrange *kits* que, quando utilizados pelo praticante de medicina, podem simplificar a administração de quantidades apropriadas de ingredientes activos a um paciente.

Um *kit* típico da invenção compreende uma forma de dosagem unitária de composto A, ou uma sua forma sólida ou profármaco farmacêuticamente aceitáveis, e uma forma de dosagem unitária de um segundo ingrediente activo. Os exemplos de segundos ingredientes activos incluem, mas não se lhes limitando, os aqui listados.

Os *kits* da invenção podem ainda compreender dispositivos que são utilizados para administrar o(s) ingrediente(s) activo(s). Os exemplos destes dispositivos incluem, mas não se lhes limitando, seringas, sacos de gotejamento, pachos e inaladores.

Os *kits* da invenção podem ainda compreender veículos farmacêuticamente aceitáveis que podem ser utilizados para administrar um ou mais ingredientes activos. Por exemplo, se um ingrediente activo é proporcionado numa forma sólida que tem que ser reconstituída para administração parentérica, o *kit* pode compreender um recipiente selado com um veículo adequado em que o ingrediente activo pode ser dissolvido para formar uma solução estéril isenta de partículas que é adequada

para administração parentérica. Os exemplos de veículos farmacologicamente aceitáveis incluem, mas não se lhes limitando: Água para Injeção USP; veículos aquosos tais como, mas não se lhes limitando, Injeção de Cloreto de sódio, Injeção de Ringer, Injeção de Dextrose, Injeção de Dextrose e Cloreto de sódio e Injeção de Ringer Lactada; veículos miscíveis com a água tais como, mas não se lhes limitando, álcool etílico, polietilenoglicol e polipropilenoglicol; e veículos não aquosos tais como, mas não se lhes limitando, óleo de milho, óleo de semente de algodão, óleo de amendoim, óleo de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo e benzoato de benzilo.

5. EXEMPLOS

O presente pedido de patente refere-se explicitamente à totalidade da Patente U.S. 6,962,940 (concedida em 8 Nov., 2005), incluindo os Exemplos aqui proporcionados.

5.1. EXEMPLO 1: SÍNTESE DE 2-[1-(3-ETOXI-4-METOXIFENIL)-2-METILSULFONILETIL]-4-ACETILAMINOISOINDOLINO-1,3-DIONA

Aqueceu-se em refluxo, durante 15 h, uma solução agitada de 1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletamina (1,0 g, 3,7 mmol) e anidrido 3-acetamidofáltico (751 mg, 3,66 mmol) em ácido acético (20 mL). Removeu-se o solvente *in vacuo* para obter um óleo. A cromatografia do óleo resultante originou o produto sob a forma de um sólido amarelo (1,0 g, rendimento de 59%): pf, 144°C; ¹H RMN (CDCl₃) : 1,47 (t, J=7,0 Hz, 3H, CH₃), 2,26 (s, 3H, CH₃), 2,88 (s, 3H, CH₃), 3,75 (dd, J=4,4, 14,3 Hz, 1H, CH), 3,85 (s, 3H, CH₃), 4,11 (q, J=7 Hz, 2H, CH₂), 5,87 (dd, J=4,3, 10,5 Hz, 1H, NCH), 6,82-6,86 (m, 1H, Ar), 7,09-7,11 (m, 2H, Ar), 7,47 (d, J= 7 Hz, 1H, Ar), 7,64 (t, J= 8 Hz, 1H, Ar), 8,74 (d, J= 8 Hz, 1H, Ar), 9,49 (s lg, 1H, NH); ¹³C RMN (CDCl₃) : 14,61, 24,85, 41,54, 48,44, 54,34, 55,85, 64,43, 111,37, 112,34, 115,04, 118,11, 120,21, 124,85, 129,17, 130,96, 136,01, 137,52, 148,54, 149,65, 167,38, 169,09, 169,40; Anal Calc. para C₂₂H₂₄NO₇S: C, 57,38; H, 5,25; N, 6,08. determinado: C, 57,31; H, 5,34; N, 5,83.

5.2. EXEMPLO 2: SÍNTESE DE (+)2-[1-(3-ETOXI-4-METOXIFENIL)-2-METILSULFONILETIL]-4-ACETILAMINOISOINDOLINO-1,3-DIONA

Preparação de ácido 3-aminoftálico

Carregaram-se Pd/C a 10% (2,5 g), ácido 3-nitroftálico (75,0 g, 355 mmol) e etanol (1,5 L) num hidrogenador Parr de 2,5 L sob uma atmosfera de azoto. Carregou-se hidrogénio no vaso reaccional até 55 psi. Agitou-se a mistura durante 13 horas, mantendo a pressão de hidrogénio entre 50 e 55 psi. Libertou-se o hidrogénio e purgou-se a mistura com azoto 3 vezes. Filtrou-se a suspensão através de um leito de celite e enxaguou-se com metanol. Concentrou-se o filtrado *in vacuo*. Formou-se novamente uma pasta com o sólido resultante em éter e isolou-se por filtração sob vácuo. Secou-se o sólido *in vacuo* até apresentar peso constante, produzindo 54 g (rendimento de 84%) de ácido 3-aminoftálico sob a forma de um produto amarelo. ¹H-RMN (DMSO-d₆) : 3,17 (s, 2H), 6,67 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 8-10 (s, lg, 2H); ¹³C-RMN (DMSO-d₆) : 112,00, 115,32, 118,20, 131,28, 135,86, 148,82, 169,15, 170,09.

Preparação de anidrido 3-acetamidoftálico

Equipou-se um balão de fundo redondo de 1 L e 3 tubuladuras com um agitador mecânico, termómetro e condensador e carregou-se com ácido 3-aminoftálico (108 g, 596 mmol) e anidrido acético (550 mL). Aqueceu-se a mistura reaccional em refluxo durante 3 horas e arrefeceu-se para cerca de 25°C e adicionalmente para 0-5°C durante mais 1 hora. Recolheu-se o sólido cristalino por filtração sob vácuo e lavou-se com éter. Secou-se o produto sólido *in vacuo* à temperatura ambiente até apresentar peso constante, originando 75 g (rendimento de 61%) de anidrido 3-acetamidoftálico sob a forma de um produto branco. ¹H-RMN (CDCl₃) : 2,21 (s, 3H), 7,76 (d, 1H), 7,94 (t, 1H), 8,42 (d, 1H), 9,84 (s, 1H).

Resolução de 2-(3-etoxi-4-metoxifenil-1-(metilsulfonil)-et-2-ilamina

Equipou-se um balão de fundo redondo de 3 L e 3 tubuladuras com um agitador mecânico, termómetro e condensador, e carregou-se com 2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-

(metilsulfonil)-et-2-ilamina (137,0 g, 500 mmol), N-acetil-L-leucina (52 g, 300 mmol) e metanol (1,0 L). Aqueceu-se a pasta agitada em refluxo durante 1 hora. Deixou-se arrefecer a mistura agitada até à temperatura ambiente e continuou-se a agitação durante mais 3 horas à temperatura ambiente. Filtrou-se a pasta e lavou-se com metanol (250 L). Secou-se o sólido ao ar e depois secou-se *in vacuo* à temperatura ambiente até apresentar peso constante, originando 109,5 g (rendimento de 98%) do produto bruto (85,8% ee). Levaram-se o sólido bruto (55,0 g) e metanol (440 mL) ao refluxo durante 1 hora, arrefeceu-se até à temperatura ambiente e agitou-se durante mais 3 horas à temperatura ambiente. Filtrou-se a pasta e lavou-se o bolo do filtro com metanol (200 mL). Secou-se o sólido ao ar e depois secou-se *in vacuo* a 30°C até apresentar peso constante, originando 49,6 g (recuperação de 90%) de sal (S)-2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonil)-et-2-ilamino-N-acetil-L-leucina (98,4% ee). HPLC Quiral (EtOH/KH₂PO₄ 20 mM 1/99 @ pH 7,0, Ultron Quiral ES-OVS de Agilent Technologies, 150 mm x 4,6 mm, 0,5 mL/min., @ 240 nm): 18,4 min (isómero S, 99,2%), 25,5 min (isómero R, 0,8%).

Preparação do Composto A

Equipou-se um balão de fundo redondo de 500 mL e 3 tubuladuras com um agitador mecânico, termómetro e condensador. Carregou-se o vaso reaccional com sal de N-acetil-L-leucina de (S)-2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonil)-et-2-ilamina (25 g, 56 mmol, 98% ee), anidrido 3-acetamidofáltico (12,1 g, 58,8 mmol) e ácido acético glacial (250 mL). Manteve-se a mistura em refluxo durante a noite e depois arrefeceu-se a <50°C. Removeu-se o solvente *in vacuo*, e dissolveu-se o resíduo em acetato de etilo. Lavou-se a solução resultante com água (250 mL x 2), NaHCO₃ aquoso saturado (250 mL x 2), salmoura (250 mL x 2), e secou-se sobre sulfato de sódio. Evaporou-se o solvente *in vacuo*, e recristalizou-se o resíduo a partir de um solvente binário contendo etanol (150 mL) e acetona (75 mL). Isolou-se o sólido por filtração sob vácuo e lavou-se com etanol (100 mL x 2). Secou-se o produto *in vacuo* a 60°C até apresentar peso constante, produzindo 19,4 g (rendimento de 75%) de S-{2-[1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetamidoisindolino-1,3-diona} com 98% ee. HPLC Quiral (EtOH/KH₂PO₄ 20 mM 15/85 @ pH 5, Ultron Quiral ES-OVS de Agilent Technology, 150 mm x

4,6 mm, 0,4 mL/min, @ 240 nm): 25,4 min (isómero S, 98,7%), 29,5 min (isómero R, 1,2%). ^1H -RMN (CDCl_3) : 1,47 (t, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 3,68-3,75 (dd, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,07-4,15 (q, 2H), 4,51-4,61 (dd, 1H), 5,84-5,90 (dd, 1H), 6,82-8,77 (m, 6H), 9,46 (s, 1H); ^{13}C -RMN (DMSO-d_6) : 14,66, 24,92, 41,61, 48,53, 54,46, 55,91, 64,51, 111,44, 112,40, 115,10, 118,20, 120,28, 124,94, 129,22, 131,02, 136,09, 137,60, 148,62, 149,74, 167,46, 169,14, 169,48.

Um esquema reaccional que ilustra a preparação do enantiómero (+) do Composto A é proporcionado na FIG. 29.

5.3. EXEMPLO 3: INIBIÇÃO DE TNF-

Ensaio do TNF- induzido por LPS em Sangue Humano Completo

A capacidade de compostos inibirem a produção de TNF- induzida por LPS pelo sangue completo humano foi medida essencialmente como se descreve adiante para o ensaio do TNF- induzido por LPS em PBMC humanas, excepto utilizando sangue completo recém-colhido em vez de PBMC. (Muller et al., 1999, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 9:1625-1630.) IC_{50} de TNF- induzido por LPS no sangue completo humano = 294 nM para o Composto A.

Inibição de TNF- sérico induzido por LPS no ratinho

Os compostos foram testados neste modelo animal de acordo com métodos previamente descritos (Corral et al., 1996, *Mol. Med.*, 2:506-515). Inibição de TNF- sérico induzido por LPS no ratinho (ED_{50} , mg/kg, p.o.) = 0,05 para o Composto A.

Produção de TNF- induzido por LPS

O lipopolissacárido (LPS) é uma endotoxina produzida por bactérias Gram-negativas tais como a *E. coli* que induz a produção de muitas citóquinas pro-inflamatórias, incluindo o TNF-. Em células mononucleares do sangue periférico (PBMC), o TNF- produzido em resposta ao LPS é derivado de monócitos, que constituem aproximadamente 5-20% das PBMC totais. Os compostos foram testados quanto à capacidade para inibir a produção de TNF- induzida por LPS por PBMC humanas como descrito previamente (Muller et al., 1996, *J. Med. Chem.*, 39:3238). As PBMC de dadores normais foram obtidas por

centrifugação de densidade em Ficoll Hypaque (Pharmacia, Piscataway, NJ, EUA). Cultivaram-se as células em RPMI (Life Technologies, Grand Island, NY, EUA) suplementado com 10% de soro humano AB \pm (Gemini Bio-products, Woodland, CA, EUA), L-glutamina 2 mM, penicilina a 100 U/ml e estreptomicina a 100 μ g/ml (Life Technologies).

Plaquearam-se as PBMC (2×10^5 células) em placas de cultura de tecidos Costar de 96 poços de fundo plano (Corning, NY, EUA) em triplicado. Estimularam-se as células com LPS (Sigma, St. Louis, MO, EUA) a 100 ng/ml na ausência ou na presença de compostos. Os compostos (Celgene Corp., Warren, NJ, EUA) foram dissolvidos em DMSO (Sigma) e realizaram-se diluições adicionais em meio de cultura imediatamente antes da utilização. A concentração final em DMSO em todas as amostras era de 0,25%. Adicionaram-se os compostos às células uma hora antes da estimulação com LPS. Incubaram-se as células durante 18-20 horas a 37°C em 5% de CO $_2$ e depois recolheram-se os sobrenadantes, diluíram-se com meio de cultura e ensaiaram-se quanto aos níveis de TNF- por ELISA (Endogen, Boston, MA, EUA). IC $_{50}$ do TNF- induzido por LPS = 77 nM para Composto A.

Produção de TNF- induzida por IL-1

Durante o decorrer de doenças inflamatórias, a produção de TNF- é frequentemente estimulada pela citóquina IL-1, em vez de pelo LPS derivado de bactérias. Os compostos foram testados quanto à capacidade para inibir a produção de TNF- induzida por IL-1 por PBMC humanas como descrito acima para a produção de TNF- induzida por LPS, excepto isolando as PBMC a partir de unidades de leucócitos fonte (Sera-Tec Biologicals, North Brunswick, NJ, EUA) por centrifugação em Ficoll-Paque Plus (Amersham Pharmacia, Piscataway, NJ, EUA), plaqueando em placas de cultura de tecidos de 96 poços a 3×10^5 células/poço em meio RPMI-1640 (BioWhittaker, Walkersville, Maryland, EUA) contendo 10% de soro bovino fetal inactivado por calor (Hyclone), 2 mM de L-glutamina, 100 U/ml de penicilina e 100 mg/ml de estreptomicina (meio completo), pré-tratado com compostos a 10, 2, 0,4, 0,08, 0,016, 0,0032, 0,00064 e 0 μ M em duplicado numa concentração final em DMSO de 0,1% a 37°C numa incubadora humidificada a 5% de CO $_2$ durante uma hora, e depois estimulando com IL-1 humana recombinante

(Endogen) a 50 ng/ml durante 18 horas. IC₅₀ de TNF- induzido por IL- = 83 nM para o Composto A.

5.4. EXEMPLO 4: SELECTIVIDADE DE PDE

Ensaio da enzima PDE1, 2, 3, 5 e 6

A especificidade dos compostos para a PDE4 foi avaliada testando uma única concentração (10 µM) contra PDE1 bovina, PDE2, PDE3 e PDE5 humanas de plaquetas humanas (Hidaka e Asano, 1976, *Biochem. Biophys. Acta*, 429:485, e Nichol森 et al., 1991, *Trends Pharmac. Sci.*, 12:19), e PDE6 de segmentos externos de bastonetes retinianos bovinos (Baehr et al., 1979, *J. Biol. Chem.*, 254:11669, e Gillespie et al. 1989, *Mol. Pharm.*, 36:773). Os resultados estão listados na Tabela 1.

Ensaio da enzima PDE7

A PDE7 é uma PDE selectiva para o AMPc expressa principalmente em células T e em músculo-esquelético. As citóquinas derivadas de células T tais como IL-2 e IFN- são potencialmente reguláveis por via de inibição da PDE7. A PDE7 foi purificada a partir de células T humanas Hut78 por cromatografia de permuta aniônica como previamente descrito (Bloom e Beavo, 1996, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93:14188-14192). Os compostos foram testados contra a preparação de PDE7 na presença de AMPc 10 nM como descrito para a PDE4 na Tabela 1.

5.5. EXEMPLO 5: INIBIÇÃO DE PDE4

Ensaio da enzima PDE4 (derivada de células U937)

A enzima PDE4 foi purificada a partir de células monocíticas humanas U937 por cromatografia de filtração em gel como previamente descrito (Muller et al., 1998, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* 8:2669-2674). As reacções com fosfodiesterase foram realizadas em Tris HCl 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 5 mM, AMPc 1 µM, [³H]-AMPc 10 nM durante 30 min a 30°C, terminadas por ebulição, tratadas com 1 mg/ml de veneno de cobra, e separadas utilizando resina de permuta iônica AG-1XS (BioRad) como descrito (Muller et al., 1998, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* 8:2669-2674). As reacções consumiram menos de 15% do substrato disponível. Os resultados estão listados na Tabela 1.

Tabela 1. Especificidade da PDE

	Composto Racémico	Composto A	Composto B*
<i>Inibição de PDE</i>			
IC ₅₀ de PDE4 (de células U937) (nM)	81,8	73,5	611
PDE1 (% inib. a 10 µM)	9%	23%	27%
PDE2(% inib. a 10 µM)	19%	6%	10%
PDE3 (% inib. a 10 µM)	21%	20%	31%
PDE5 (% inib. a 10 µM)	3%	3%	-9%
PDE6 (% inib. a 10 µM)	ND	-6%	10%
IC ₅₀ de PDE7 (nM)	22110	20500	ND
<i>Razões de Especificidade de PDE a partir dos dados anteriores (*vezes)</i>			
PDE4/PDE1	>2700	>500	>50
PDE4/PDE2	>800	>10000	>260
PDE4/PDE3	>670	>1200	>45
PDE4/PDE5	>12000	>30000	>39000
PDE4/PDE6	ND	>40000	>250
IC ₅₀ de PDE7/IC ₅₀ de PDE4	270	279	ND

*O Composto B é o enantiômero (-) do Composto A.

5.6. EXEMPLO 6: ENSAIOS DE CÉLULAS T HUMANAS

Produção de IFN- e IL-2 induzida por SEB

A Enterotoxina Estafilocócica B (SEB) é um superantigénio derivado da bactéria Gram-positiva *Staphylococcus aureus*. A SEB proporciona um estímulo fisiológico conveniente específico para células T que expressam cadeias V de receptores de células T particulares. PBMC humanas (consistindo em aproximadamente 50% de células T) foram isoladas a partir de unidades de leucócitos fonte como descrito acima e foram plaqueadas em placas de cultura de tecidos de 96 poços a 3×10^5 células/poço em meio completo, pré-tratadas com compostos a 10, 2, 0,4, 0,08, 0,016, 0,0032, 0,00064 e 0 µM em duplicado numa concentração final em DMSO de 0,1% a 37°C numa incubadora humidificada a 5% de CO₂ durante 1 hora, e depois foram estimuladas com 100 ng/ml de SEB (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, EUA) durante 18 horas. Os níveis de IL-2 e IFN- foram medidos por ELISA (R&D Systems, Minneapolis, MN,

EUA). IC₅₀ da IL-2 = 291 nM para o Composto A. IC₅₀ da IFN- = 46 nM para o Composto A.

5.7. EXEMPLO 7: ENSAIOS DE ELEVAÇÃO DO AMPc

Elevação do AMPc induzida por PGE₂

A prostaglandina E₂ (PGE₂) liga-se a receptores prostanóides em monócitos, células T e outros leucócitos e conseqüentemente eleva os níveis intracelulares de AMPc, resultando na inibição de respostas celulares. A combinação de PGE₂ e um inibidor de PDE4 eleva sinergicamente os níveis AMPc nestes tipos de células, e a elevação de AMPc em PBMC causada por inibidores de PDE4 na presença de PGE₂ é proporcional à actividade inibitória desse inibidor de PDE4. O AMPc intracelular foi medido em PBMC humanas como se segue. As PBMC foram isoladas como descrito acima e plaqueadas em placas de 96 poços a 1 x 10⁶ células por poço em RPMI-1640. As células foram pré-tratadas com compostos a 100, 10, 1, 0,1, 0,01 e 0 µM numa concentração final de 2% em DMSO em duplicado a 37°C numa incubadora humidificada a 5% de CO₂ durante uma hora. As células foram então estimuladas com PGE₂ (10 µM) (Sigma) durante 1h. As células foram lisadas com HCl, concentração final de 0,1 N, para inibir a actividade de fosfodiesterase, e as placas foram congeladas a -20°C. O AMPc produzido foi medido utilizando o *kit* de imunoensaio para AMPc (pH baixo) (R&D Systems). A EC₅₀ de AMPc de PBMC para o racemato é de 3,09 µM. A EC₅₀ de AMPc de PBMC para o Composto A é de 1,58 µM.

A elevação do AMPc em neutrófilos humanos foi medida como se segue. Removeram-se PBMC de leucócitos fonte (Sera-Tec Biologicals) por centrifugação em Ficoll-Paque Plus (Amersham Pharmacia). A pelete resultante de eritrócito/ célula polimorfonuclear (PMN) foi ressuspensa em Solução Salina Equilibrada de Hank (BioWhittaker) e misturada com um volume igual de Dextrano T-500 a 3% (Amersham Pharmacia) em solução salina a 0,9%. Deixaram-se os eritrócitos sedimentar durante 20 minutos, e removeram-se as PMN e centrifugou-se a 120 rpm durante 8 minutos a 4°C. Os eritrócitos restantes foram lisados em solução salina a 0,2% fria, durante 30 segundos, e devolveram-se as células até à isotonicidade pela adição de um volume igual de sol. Salina a 1,6%. As PMN foram centrifugadas

a 1200 rpm durante 8 minutos a 4°C, depois foram ressuspensas em RPMI-1640 e ensaiadas quanto à elevação do AMPc como descrito para as PBMC acima. Verificou-se que as PMN são neutrófilos aproximadamente 74% CD18/CD11b⁺, 71% CD16⁺CD9⁺ por citometria de fluxo num FACSCalibur (Becton Dickinson, San Jose, CA, EUA). Os resultados estão apresentados na Tabela 2.

Produção de LTB4 induzida por fMLF

N-formil-metionina-leucina-fenilalanina (fMLF) é um péptido derivado de bactérias que activa neutrófilos para rapidamente desgranularem, migrarem, aderirem a células endoteliais, e libertarem leucotrieno LTB4, um produto do metabolismo do ácido araquidónico e ele próprio um quimioattractor de neutrófilos. Os compostos foram testados quanto à capacidade para bloquearem a produção de LTB4 de neutrófilos induzida por fMLF como previamente descrito (Hatzelmann e Schudt, 2001, *J. Pharm. Exp. Ther.*, 297:267-279), com as seguintes modificações. Os neutrófilos foram isolados como descrito acima e ressuspensos em solução salina tamponada com fosfato sem cálcio ou magnésio (BioWhittaker) contendo HEPES 10 mM, pH 7,2, e plaqueados em placas de cultura de tecidos de 96 poços numa concentração de $1,7 \times 10^6$ células/poço. As células foram tratadas com timerosal 50 µM (Sigma)/CaCl₂ 1 mM/MgCl₂ 1 mM durante 15 minutos a 37°C com 5% de CO₂, e depois foram tratadas com compostos a 1000, 200, 40, 8, 1,6, 0,32, 0,064 e 0 nM numa concentração final em DMSO de 0,01%, em duplicado, durante 10 minutos. Os neutrófilos foram estimulados com fMLF 1 µM durante 30 minutos, depois foram lisados pela adição de metanol (concentração final de 20%) e congelaram-se num banho de gelo seco/isopropanol durante 10 minutos. Os lisados foram armazenados a -70°C até que o teor de LTB4 foi medido por ELISA competitivo para LTB4 (R&D Systems). Os resultados estão apresentados na Tabela 2.

Produção de IL-8 induzida por zimosano

O zimosano A, ou a levedura *Saccharomyces cerevisiae* morta por calor, ligam-se à molécula de adesão Mac-1 na superfície de neutrófilos e desencadeiam a fagocitose, a activação celular e a produção de IL-8. A produção de IL-8 induzida por zimosano foi medida como previamente descrito (Au

et al., 1998, *Brit. J. Pharm.*, 123:1260-1266) com as seguintes modificações. Neutrófilos humanos foram purificados como descrito acima, plaqueados em placas de cultura de tecidos de 96 poços a 3×10^5 células/poço em meio completo, tratadas com compostos a 10, 2, 0,4, 0,08, 0,016, 0,0032, 0,00064 e 0 μM em duplicado numa concentração final em DMSO de 0,1% durante 1 hora a 37°C com 5% de CO_2 . Os neutrófilos foram então estimulados com zimosano A (Sigma) fervido, não opsonizado, a $2,5 \times 10^5$ partículas/poço durante 18 horas. Os sobrenadantes foram colhidos e testados quanto à IL-8 por ELISA (R&D Systems). Os resultados estão apresentados na Tabela 2.

Expressão de CD18/CD11b induzida por fMLF

A expressão de CD18/CD11b (Mac-1) em neutrófilos foi medida como previamente descrito (Derian *et al.*, 1995, *J. Immunol.*, 154:308-317) com as seguintes modificações. Os neutrófilos foram isolados como descrito acima, depois foram ressuspensos em meio completo a 1×10^6 células/ml, pré-tratados com compostos a 10, 1, 0,1, 0,01 e 0 μM em duplicado numa concentração final em DMSO de 0,1% durante 10 minutos a 37°C com 5% de CO_2 . As células foram então estimuladas com fMLF 30 nM durante 30 minutos e depois foram arrefecidas a 4°C . As células foram tratadas com IgG de coelho (Jackson ImmunoResearch Labs, West Grove, PA, EUA) (10 $\mu\text{g}/1 \times 10^6$ células) para bloquear os receptores de Fc, coradas com CD18-FITC e CD11b-PE (Becton Dickinson), e analisadas por citometria de fluxo num FACSCalibur. A expressão de CD18/CD11b (fluorescência média) na ausência de estimulação foi subtraída a todas as amostras para obter as curvas de inibição e calcular os valores de IC_{50} . Os resultados estão apresentados na Tabela 2.

Adesão a HUVEC induzida por fMLF

Utilizaram-se células endoteliais da veia umbilical humanas (HUVEC) como substrato para a adesão de neutrófilos como previamente descrito (Derian *et al.*, 1995, *J. Immunol.*, 154:308-317) com as seguintes modificações. As células HUVEC foram obtidas de Anthrogenesis (Cedar Knolls, NJ, EUA), e os neutrófilos não foram tratados com citocalasina B. As células foram tratadas com compostos a 10, 1, 0,1, 0,01, 0,001 e 0 μM numa concentração final em DMSO de 0,1% em duplicado durante

10 minutos, foram estimuladas com fMLF 500 nM durante 30 minutos, e lavadas duas vezes com PBS antes da medição da fluorescência num leitor de placas FLX800 (Bio-Tek Instruments, Winooski, VT, EUA). Os resultados estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. Resultados do Ensaio

Ensaio de Neutrófilos Humanos (todos os valores em nM)	Composto Racémico	Composto A
EC ₅₀ de AMPc induzido por PGE ₂	12589	4570
IC ₅₀ de LTB ₄ induzido por fMLF	20,1	2,48
IC ₅₀ de IL-8 induzido por zimosano	ND	94
IC ₅₀ da expressão de CD18 induzida por fMLF	ND	390
IC ₅₀ da expressão de CD11b induzida por fMLF	ND	74
IC ₅₀ da adesão a HUVEC induzida por fMLF	ND	150

5.8. EXEMPLO 8: SOLUBILIDADE AQUOSA

As solubilidades em equilíbrio foram medidas em tampão aquoso a pH 7,4. O tampão de pH 7,4 foi preparado por ajuste do pH de uma solução de NaH₂PO₄ 0,07 M para 7,4 com NaOH 10 N. A força iónica da solução era de 0,15. Pelo menos 1 mg de pó foi combinado com 1 ml de tampão para preparar uma mistura >1 mg/ml. Estas amostras foram agitadas durante >2 horas e deixadas em repouso durante a noite à temperatura ambiente. As amostras foram depois filtradas através de um filtro de seringa de Nylon de 0,45 µm que foi primeiro saturado com a amostra. O filtrado foi amostrado duas vezes, consecutivamente. O filtrado foi ensaiado por HPLC contra padrões preparados em metanol a 50%. O Composto A possui 3,5 vezes mais solubilidade aquosa do que a mistura racémica. Solubilidade medida do Composto A = 0,012 mg/mL; mistura racémica = 0,0034 mg/mL.

5.9. EXEMPLO 9: MODELO DE FURÃO DE NEUTROFILIA PULMONAR INDUZIDA POR LPS

O modelo de furão consciente foi utilizado para investigar os efeitos anti-inflamatórios, eméticos e comportamentais de inibidores de PDE4 quando administrados

pela via oral (p.o.). A partir destas experiências pode ser determinado um índice terapêutico (IT) para cada inibidor de PDE4. O IT foi calculado dividindo a dose limite relativamente a provocação de episódios eméticos e alterações comportamentais pela dose anti-inflamatória (dose que causa 50% de inibição da neutrofilia induzida por LPS).

Tratamento dos animais

Furões machos (*Mustela Putorius* Euro, pesando 1 - 2 kg). Os furões foram fornecidos por Bury Green Farm ou Misay Consultancy. Após o transporte, os animais foram deixados ambientar nas salas de contenção durante um período de não menos que sete dias. A dieta compreendia alimentação de dieta SDS C em peletes dada *ad lib* com alimentação para gatos Whiskers™ dada três vezes por semana. A água era água potável para animais pasteurizada e era trocada diariamente.

Dosagem com inibidor de PDE4

Os inibidores de PDE4 foram administrados oralmente (p.o.), em doses inicialmente de 1-10 g/kg, mas subsequentemente até 30 mg/kg de modo a estabelecer se o IT era 10 ou superior, e/ou em doses mais baixas para estabelecer a dose mínima para causar 50% de inibição da neutrofilia. Deixaram-se os furões jejuar durante a noite mas deixou-se-lhes livre acesso à água. Os animais receberam doses orais de veículo ou inibidor de PDE4 utilizando uma agulha de doseamento de 15 cm que se fez passar pela parte de trás da garganta para o esófago. Após a dosagem, os animais foram devolvidos à gaiolas de retenção equipadas com portas Perspex para permitir a observação, e deu-se-lhes livre acesso à água. Após a dosagem, os animais foram observados constantemente e registaram-se qualquer emese ou alterações comportamentais. Deu-se aos animais livre acesso ao alimento 60 a 90 minutos após a dosagem p.o..

Exposição a LPS

Trinta minutos após a dosagem p.o. com o composto ou o controlo de veículo, colocaram-se os furões em recipientes de Perspex selados e expuseram-se a um aerossol de LPS (100 µg/ml) durante 10 minutos. Os aerossóis de LPS foram

gerados através de um nebulizador (DeVilbiss, EUA) e este foi dirigido para a câmara de exposição de Perspex. Após um período de exposição de 10 minutos, os animais foram devolvidos às gaiolas de contenção e deixados com livre acesso à água, e mais tarde, ao alimento. A observação continuou durante um período de pelo menos 2,5 horas após a dosagem p.o. e registaram-se os episódios eméticos e as alterações comportamentais.

Lavagem brônquio-alveolar

Seis horas após a exposição a LPS, os animais foram mortos por sobredosagem de pentobarbitona de sódio administrada intraperitonealmente. A traqueia foi então canulada com tubagem de polipropileno e os pulmões foram lavados duas vezes com 20 ml de solução salina tamponada com fosfato (PBS) heparinizada (10 unidades/ml).

Amostragem de sangue /remoção de tecido

Uma amostra de sangue terminal (10 ml) foi removida por punctura cardíaca trans-torácica. O sangue foi centrifugado a 2500 rpm durante 15 minutos e o plasma foi removido e armazenado a -20°C. O cérebro foi também removido e congelado a -20°C para análise do teor de composto.

Contagens celulares

As amostras de lavagens bronquioalveolares (BAL) foram centrifugadas a 1500 rpm durante 5 minutos. O sobrenadante foi removido e a pelete de células resultante foi ressuspensa em 1 ml de PBS. Um esfregaço de células do fluido ressuspensa foi preparado e corado com corante de Leishmans para permitir a contagem diferencial de células. Fez-se uma contagem de células totais utilizando a amostra ressuspensa remanescente. A partir disto, determinou-se o número total de neutrófilos no BAL.

Parâmetros medidos

1. % de Inibição de neutrofilia pulmonar induzida por LPS.
2. Episódios eméticos - contou-se o número de vômitos e arrancos.

3. Alterações comportamentais - notaram-se os seguintes efeitos comportamentais: salivação, arquejo, arranhar a boca, postura achatada, ataxia, dorso arqueado e recuar. Quaisquer alterações comportamentais foram semi-quantificadas por aplicação de uma classificação de gravidade (leve, moderado ou grave).

4. O IT foi calculado como a dose mais elevada que se verifica não causar episódios eméticos dividida pela dose mais baixa que se verifica inibir a neutrofilia pulmonar em 50% ou mais.

O efeito do Composto A sobre a neutrofilia induzida por LPS nos pulmões de furões conscientes é demonstrado na FIG. 30.

Emese e alterações comportamentais

Após dosagem p.o. da PDE4, os furões foram observados durante pelo menos duas horas e os episódios eméticos (vómitos e arrancos) e as alterações comportamentais foram registadas.

Não foram observados episódios eméticos (arrancos ou vómitos) nos furões pré-tratados p.o. com o veículo relevante (acetona/Cremophor /água destilada). Numa pequena proporção dos animais tratados com controlo (7/22), observaram-se alterações comportamentais leves (lamber os lábios e recuar).

O Composto A (0,1-3 mg/kg, p.o.), não causou episódios eméticos (arrancos e vómitos). Foram observadas algumas alterações comportamentais (postura achatada, lamber os lábios e caminhar recuar) que foram classificadas como leves. Com 10 mg/kg em 2/6 furões, foi observado alguns arrancos mas nenhuma emese franca juntamente com salivação e alterações comportamentais (classificadas como leves ou moderadas). Com a dose mais elevada testada (30 mg/kg) foi observada emese moderada a marcada em 3/4 animais juntamente com alterações comportamentais pronunciadas. Estes dados estão resumidos na Tabela 3.

Tabela 3. Furão consciente: Episódios eméticos e alterações comportamentais após administração oral de Composto A

Tratamento/ dose (mg/kg)	Vômitos	Arrancos	Salivação	Arquejo	Arranhar a Boca	Postura achatada	Ataxia	Lamber os lábios	Recuar
Veículo (acetona/ cremophor/ H ₂ O dest.)	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Leve (6/22)	Leve (7/22)
Composto A (0,1 mg/kg)	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Leve (2/5)	Nenhum	Leve (4/5)	Leve (3/5)
Composto A (0,3 mg/kg)	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Leve (2/6)	Nenhum	Leve (3/6)	Leve (4/6)
Composto A (1,0 mg/kg)	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Leve (2/6)	Nenhum	Leve (6/6)	Leve (4/6)
Composto A (3,0 mg/kg)	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Nenhum	Leve (1/8)	Marcado (7/8)	Nenhum	Leve (2/8)	Moderado (5/8)
Composto (10 mg/kg)	Nenhum	Leve (2/6)	Leve (1/6)	Nenhum	Leve (1/6)	Marcado (6/6)	Nenhum	Moderado (5/6)	Marcado (6/6)
Composto A (30 mg/kg)	Moderado (3/4)	Marcado (3/4)	Moderado (3/4)	Leve (1/4)	Marcado (4/4)	Marcado (4/4)	Leve (3/4)	Moderado (4/4)	Leve (2/4)

Os animais foram observados durante até três horas após a dosagem. Os números entre parêntesis referem-se ao número de animais que responderam. Os números de animais em cada grupo variam de 4 a 22.

Cálculo do Índice Terapêutico

A partir destas experiências determinou-se um índice terapêutico (IT) para cada composto dividindo a dose limite para indução de episódios eméticos pelo valor de ED₅₀ para a inibição da neutrofilia pulmonar. O cálculo do IT está resumido na Tabela 4. O Composto A tinha um IT de 12, não causando nenhum episódio emético numa dose anti-inflamatória de 1 mg/kg.

Tabela 4. Sumário das doses eficazes (ED₅₀) para inibição de neutrofilia pulmonar induzida por LPS e indução de emese e do índice terapêutico derivado desses valores

Composto	Inibição de neutrofilia induzida por LPS (ED ₅₀ mg/kg)	dose limite emética (mg/kg)	Índice terapêutico
Composto A	0,8	10	12

5.10. EXEMPLO 10: Actividade Biológica do Composto A em Pacientes com Psoríase do Tipo Placa Grave

O Composto A é um novo agente oral que infra-regula a produção de citóquinas pro-inflamatórias em modelos celulares humanos. Mostrou-se que o Composto A diminui a produção de TNF- α , IL-12 e IFN- γ assim como a eleva a produção de IL-10. A psoríase está fortemente associada à desregulação de citóquinas e quimioquinas permitindo terapias potenciais com compostos imunomoduladores. Este piloto estudo de Fase 2, a descoberto, de ramo único, foi desenhado para avaliar a actividade biológica do Composto A em pacientes com psoríase do tipo placa grave. Realizaram-se avaliações adicionais quanto aos resultados clínicos para avaliar a eficácia potencial do Composto A no tratamento de psoríase do tipo placa grave.

O Composto A foi administrado oralmente a 20 mg por dia durante 29 dias com um período observacional de seguimento adicional de 28 dias para segurança dos pacientes. Obtiveram-se espécimes de biópsia por punção da pele (6 mm) de placas alvo na linha de base, no Dia 15 e no Dia 29. Foi também tomada uma biópsia de pele sem lesão na linha de base. O ponto final farmacodinâmico principal foi a percentagem de alteração desde a linha de base da espessura epidérmica no Dia 29. As medições da espessura da pele epidérmica e a análise imuno-histoquímica foram realizadas por um revisor em ocultação para avaliar CD11c, CD83, K16, ICAM-1, HLA-DR e filagrina. Os espécimes de biópsias foram analisados por RT-PCR quanto a: TNF- α , p40-IL 12/IL23, IL-10, IFN- γ , IP10, IL-2, IL-8, iNOS, p19-IL23, K16, CD 83 e hARP. Foram realizadas medições de PASI, PGA e BSA para explorar a eficácia clínica durante a fase de tratamento de 29 dias do estudo. O reporte de acontecimentos adversos, as avaliações clínicas laboratoriais, os exames físicos, o ECG e as medições dos sinais vitais avaliaram a segurança. Foram arrolados um total de 19 pacientes: 15 pacientes tiveram conjuntos completos de biópsias avaliáveis e 17 pacientes tiveram avaliações de eficácia completas.

A determinação da alteração da espessura epidérmica foi o ponto final principal neste estudo. Foram arrolados no estudo

dezanove pacientes, dos quais 15 tiveram conjuntos completos de biópsias avaliáveis na linha de base e no Dia 29. Dezassete dos 19 indivíduos tiveram parâmetros de eficácia clínica medidos na linha de base e no Dia 29. Oito (53,3%) dos 15 pacientes com biópsias avaliáveis na linha de base e no Dia 29 demonstraram uma redução de 20% na espessura da pele epidérmica. A redução média da espessura epidérmica entre todos os 15 indivíduos com biópsias avaliáveis na linha de base e no Dia 29 foi de 20,5% ($p=0,015$). A FIG. 31 exhibe a alteração da espessura epidérmica desde a linha de base até ao Dia 29 entre indivíduos com biópsias avaliáveis.

Os marcadores inflamatórios chave incluindo células T epidérmicas e dérmicas, células CD83+ e CD11c, foram avaliados em espécimes de biópsias. Os resultados para 8 pacientes que responderam apresentaram uma diminuição nas células T epidérmicas e dérmicas de 42,56% e 28,79%, respectivamente, em respondedores ($\geq 20\%$ de redução da espessura epidérmica). As reduções médias desde a linha de base em células CD83+ epidérmicas e dérmicas foram de 32,50% e 25,86%, respectivamente, em respondedores. As células CD11c foram reduzidas em 40,16% na epiderme e 18,50% na derme em respondedores. A Tabela 5 lista reduções em marcadores inflamatórios em biópsias da pele chave em respondedores e não respondedores. Em adição, um paciente com K16 anormal na linha de base teve K16 normal no Dia 29. Três pacientes com ICAM-1 anormal na linha de base tinham ICAM-1 normal no Dia 29. Dois pacientes com HLA-DR anormal tinham HLA-DR normal no Dia 29 e três pacientes com filagrina anormal na linha de base tinham filagrina normal no Dia 29.

Tabela 5. Percentagem da Redução de marcadores Inflamatórios Chave no Dia 29

Célula		Epiderme	Derme
células T	Respondedor	-42,56%	-28,79%
	Não respondedor	+8,74%	-17,34%
CD83+	Respondedor	-32,50%	-25,86%
	Não respondedor	-16,31%	+0,46%
CD11c	Respondedor	-40,16%	-18,50%
	Não respondedor	-2,54%	-21,19%

Os espécimes de biópsias foram avaliados quanto à expressão gênica de ARNm de marcadores inflamatórios chave por RT-PCR incluindo: TNF , p40-IL12/IL23, IL-10, IFN , IP10, IL-2, IL-8, iNOS, p19-IL23, K16 e CD83. A expressão de ARNm de iNOS foi reduzida 66,5% ($p=0,025$) em pele com lesão após 29 dias de tratamento com o Composto A. As reduções e aumentos na expressão de ARNm de outros marcadores inflamatórios mostraram tendências globais de melhoria. A FIG. 32 mostra graficamente a alteração na expressão de iNOS durante o estudo.

Um total de 17 dos 19 indivíduos arrolados completou a fase de tratamento de 29 dias e tiveram avaliações de eficácia clínica completas. Catorze (73,7%) dos 19 indivíduos arrolados demonstraram melhoria na sua PASI com 3 (15,8%) destes pacientes apresentando uma redução >50% relativamente à linha de base na sua Área de Psoríase total e classificação do Índice de Gravidade (PASI) no Dia 29. A FIG. 33 exhibe a percentagem de alteração nas classificações PASI entre pacientes avaliáveis relativamente à linha de base no Dia 29. Adicionalmente, 9 (52,9%) dos 17 pacientes avaliáveis demonstraram melhoria na Avaliação Global do Médico estática (sPGA) e 10 (58,8%) dos 17 pacientes avaliáveis apresentou uma redução relativamente à linha de base na sua área de superfície corporal (BSA) com psoríase após 29 dias de tratamento com o Composto A. A segurança foi avaliada durante as fases de tratamento e seguimento através de monitorização dos acontecimentos adversos, ECG, testes laboratoriais, exames físicos e sinais vitais. Não foram reportadas mortes nem houve descontinuação prematura de nenhum paciente devido a um acontecimento adverso. Os acontecimentos adversos mais comuns relacionados com o tratamento incluíram dor de cabeça (26,3%), e náuseas (15,8%).

Neste estudo clínico, o Composto A a 20 mg p.o. QD durante 29 dias foi seguro em indivíduos com psoríase do tipo placa grave. O ponto final principal foi atingido com 8 (53,3%) de 15 indivíduos com uma redução de 20% na espessura epidérmica no Dia 29. Notaram-se reduções de marcadores inflamatórios chave em biópsias da pele incluindo células T, células CD83+ e CD11c, dérmicas e epidérmicas. A análise RT-

PCR revelou uma redução estatisticamente significativa de 66,5% no ARNm de iNOS em biópsias de pele no Dia 29. Notou-se um sinal positivo de eficácia clínica após 29 dias de tratamento com Composto A. 73,7% dos pacientes arrolados demonstraram melhoria nos seus sintomas de psoríase com 15,8% destes pacientes apresentando uma redução >50% relativamente à linha de base na sua classificação PASI no Dia 29. 47,4% dos pacientes arrolados apresentaram uma melhoria nos seus sPGA e 52,6% dos pacientes arrolados apresentaram uma redução relativamente à linha de base na sua área de superfície corporal (BSA) com psoríase no Dia 29.

5.11. EXEMPLO 11: Um Estudo de Fase 2 que Demonstra a Eficácia e a Segurança do Composto A em Indivíduos com Psoríase Moderada a Grave

Este estudo de comparação de doses, de fase 2, multicentrado, randomizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, de grupos paralelos, avaliou a eficácia e a segurança do Composto A em indivíduos com psoríase do tipo placa moderada a grave que eram candidatos a terapia sistémica.

Este estudo incluiu uma fase de tratamento de 12 semanas seguida por uma fase de seguimento observacional de 4 semanas. Um total de 260 indivíduos foram randomizados para receber o Composto A a 20 mg BID, o Composto A a 20 mg QD, ou placebo, durante 12 semanas. O ponto final principal para este estudo foi a proporção de indivíduos tratados com Composto A que atingiram uma redução de 75% da Área com Psoríase e classificação de Índice de Gravidade ("PASI-75") na semana 12/último tratamento com referência à visita de linha de base. O último tratamento é definido como a última avaliação PASI completada durante a fase de tratamento de 12 semanas.

Na semana 12/último tratamento, uma proporção significativamente superior de indivíduos tratados com 20 mg BID (24%) atingiu uma PASI-75 comparativamente com o grupo de placebo (10%; $P=0,023$). Dos indivíduos que receberam 20 mg BID ou placebo, 57% *versus* 23% atingiram uma PASI-50 na semana 12/último tratamento, respectivamente; enquanto 14% *versus* 6% atingiram uma PASI-90, respectivamente. Na semana 12/último tratamento, os indivíduos atingiram uma diminuição média de 52% *versus* 17% na PASI relativamente à

linha de base nos grupos de 20 mg BID *versus* placebo, respectivamente. Os indivíduos que receberam Composto A continuaram a melhorar ao longo do tempo, apresentando a maior percentagem média de redução na classificação PASI na semana 12. No global, os perfis de acontecimentos adversos foram similares em todos os três grupos de tratamento. A maioria dos acontecimentos adversos reportados foram leves. Não foram reportados neste estudo acontecimentos adversos graves relacionados com o fármaco em estudo. Nenhum indivíduo no grupo de 20 mg BID sofreu deflagração da psoríase durante o período de seguimento observacional.

Neste estudo clínico, mostrou-se que o Composto A é bem tolerado e seguro em indivíduos com psoríase do tipo placa moderada a grave. As proporções de indivíduos que atingiram 50%, 75% e 90% de melhoria na PASI demonstram a actividade clínica de Composto A após 12 semanas de tratamento.

5.12. EXEMPLO 12: ESTUDOS DE RASTREIO DA FORMA SÓLIDA

5.12.1. METODOLOGIA EXPERIMENTAL

Estudos de Solubilidade. Uma amostra pesada de Composto A (cerca de 100 mg) foi tratada com cerca de 2 mL do solvente de teste. Os solventes utilizados eram de qualidade de reagente ou para HPLC. A mistura resultante foi agitada durante pelo menos 24 horas a cerca de 25°C. Quando, por inspecção visual, a totalidade dos sólidos estavam dissolvidos, calcularam-se as solubilidades estimadas. As solubilidades foram estimadas a partir destes experiências com base no volume total de solvente utilizado para originar uma solução. As solubilidades reais podem ser superiores às calculadas devido à utilização de uma grande quantidade de solvente ou a uma velocidade de dissolução lenta. Quando a dissolução não ocorria durante a experiência, a solubilidade foi medida gravimetricamente. Um volume conhecido de filtrado foi evaporado até à secura e foi medido o peso do resíduo.

Estudos de Evaporação da Solução. A evaporação da solução foi realizada para solventes em que a solubilidade do Composto A era superior a cerca de 50 mg/mL, tal como acetona, acetonitrilo, cloreto de metileno e tetra-hidrofurano. As amostras sólidas foram obtidas evaporando lentamente os

solventes a cerca de 25°C ou cerca de 50°C num frasco aberto sob azoto.

Estudos de Equilíbrio. As experiências de equilíbrio foram realizadas adicionando um excesso de Composto A a cerca de 2 mL de um solvente de teste. A mistura resultante foi agitada durante pelo menos 24 horas a cerca de 25°C ou cerca de 50°C. Depois de atingido o equilíbrio, a solução saturada foi removida e deixada evaporar lentamente num frasco aberto sob azoto a cerca de 25°C ou cerca de 50°C, respectivamente. A pasta resultante do equilíbrio foi filtrada e seca ao ar.

Estudos de Cristalização por Arrefecimento. Realizaram-se estudos de cristalização por arrefecimento. O sólido foi dissolvido num solvente a uma temperatura elevada, cerca de 65°C, e deixado arrefecer a cerca de 25°C. As amostras que não cristalizaram a cerca de 25°C foram colocadas num refrigerador (cerca de 0-5°C). Os sólidos foram isolados por decantação e deixados secar ao ar.

Estudos de Precipitação por Solvente/Anti-Solvente. Realizaram-se precipitações por combinações de solvente/anti-solvente. O sólido foi dissolvido num solvente em que o Composto A tinha uma solubilidade relativamente elevada, e depois foi adicionado à solução um solvente seleccionado em que o Composto A tinha uma solubilidade relativamente baixa (*i.e.*, um anti-solvente). Formou-se um precipitado imediatamente em alguns sistemas de solvente/anti-solvente. Quando a precipitação não ocorria imediatamente, a mistura resultante foi deixada arrefecer num refrigerador (cerca de 0-5°C) até se formar um precipitado. O precipitado foi então isolado por decantação e deixado secar ao ar.

Estudos de Interconversão. As experiências de interconversão foram realizadas preparando pastas de uma forma sólida num solvente saturado. As pastas foram agitadas durante pelo menos 2 dias a cerca de 25°C. A solução saturada foi removida por filtração e o sólido foi seco ao ar.

Estudos de Compressão. Os testes de compressão foram realizados prensando a amostra sob uma força de 2000 psi

durante pelo menos um minuto com uma prensa Carver Mini C. A amostra foi então analisada por XRPD.

Estudos de Higroscopicidade. A higroscopicidade de várias formas sólidas foi estudada utilizando um instrumento de Medição em Superfície Systems DVS. Tipicamente, uma amostra com dimensão entre cerca de 10-50 mg foi carregada no cadinho de amostras do instrumento DVS e a amostra foi analisada num analisador se sorção automático DVS a cerca de 25°C. A humidade relativa foi aumentada por incrementos de cerca de 10%, de cerca de 0% para cerca de 95% de HR: A humidade relativa foi então diminuída de uma maneira similar para realizar um ciclo completo de adsorção/dessorção. A massa foi registada a intervalos periódicos ao longo de toda a experiência.

5.12.2. METODOLOGIA DE CARACTERIZAÇÃO

As amostras geradas como descrito no rastreio da forma sólida foram tipicamente analisadas por Difracção de Raios-X de Pó (XRPD). A XRPD foi conduzida num difractómetro de raios-x de pó Thermo ARL X'TRA™ utilizando radiação K Cu a 1,54 Å. O instrumento foi equipado com um tubo de raios-x de foco fino. A voltagem e a amperagem do gerador de raios-x foram reguladas para 45 kV e 40 mA, respectivamente. As fendas de divergência foram reguladas para 4 mm e 2 mm e as fendas de medição foram reguladas para 0,5 mm e 0,2 mm. A radiação difractada foi detectada através de um detector de estado sólido de Si(Li) arrefecido termoelectricamente (Peltier). Tipicamente, utilizou-se um varrimento contínuo teta-dois teta a 2,40°/min (0,5 s/passos de 0,02°) de 1,5° a 40°. Utilizou-se um padrão de alumina sinterizada para verificar a posição dos picos. Em geral, espera-se que as posições dos picos de XRPD variem individualmente numa base de medição a medição em cerca de ±0,2°. Em geral, como entendido na especialidade, dois padrões de XRPD correspondem um ao outro quando os picos característicos do primeiro padrão estão localizados aproximadamente nas mesmas posições que os picos característicos do segundo padrão. Como entendido na especialidade, determinar se dois padrões de XRPD correspondem ou se os picos individuais em dois padrões de XRPD correspondem pode requerer consideração de variáveis e parâmetros individuais tais como, mas não se lhes limitando,

orientação preferida, impurezas de fase, grau de cristalinidade, tamanho de partícula, variação na instalação do instrumento difractómetro, variação nos parâmetros de recolha de dados de XRPD, e/ou variação no processamento de dados de XRPD, entre outros. A determinação se dois padrões correspondem pode ser realizada a olho e/ou por análise em computador. Exemplos de padrões de XRPD recolhidos e analisados utilizando estes métodos e parâmetros são aqui proporcionados, e.g., na FIG. 1, FIG. 5, FIG. 9, FIG. 13, FIG. 17, FIG. 21 e FIG. 25.

As análises de calorimetria diferencial de varrimento (DSC) foram realizadas num TA Instruments Q1000™. Colocaram-se cerca de 5 mg de amostra num cadinho de DSC tarado e registou-se o peso da amostra com precisão. Tipicamente, aqueceu-se a amostra sob azoto a uma velocidade de cerca de 10°C/min de cerca de 25°C até uma temperatura final de cerca de 200°C. Tipicamente, os eventos térmicos foram reportados como temperaturas de início extrapoladas. Exemplos de termogramas de DSC recolhidos e analisados utilizando estes métodos e parâmetros são aqui proporcionados, e.g., nas FIG. 2, FIG. 6, FIG. 10, FIG. 14, FIG. 18, FIG. 22 e FIG. 26.

As análises termogravimétricas (TGA) foram realizadas num TA Instruments Q500™. Utilizou-se oxalato de cálcio para a calibração. Colocaram-se cerca de 10 mg de amostra num cadinho, pesaram-se com precisão e carregaram-se no forno de TGA. A amostra foi aquecida sob azoto a uma velocidade de cerca de 10°C/min de cerca de 25°C até uma temperatura final de cerca de 200°C. Exemplos de termogramas de TGA recolhidos e analisados utilizando estes métodos e parâmetros são aqui proporcionados, e.g., nas FIG. 3, FIG. 7, FIG. 11, FIG. 15, FIG. 19, FIG. 23 e FIG. 27.

Os solventes de solvatação foram identificados e quantificados por experiências de TG-IR utilizando um TGA TA Instruments Q500™ em interface com um espectrofotómetro de IV com transformada de Fourier Thermo Nicolet AEM. Tipicamente, um tamanho de amostra de cerca de 20-50 mg foi pesada num cadinho de alumínio e aqueceu-se a cerca de 200°C. Durante a operação de TGA, o vapor foi transferido para a célula através de uma linha de transferência aquecida. As temperaturas da

linha de transferência e da célula foram reguladas para cerca de 225°C. Recolheram-se os espectros de IV a cada 10 segundos. Identificaram-se os voláteis a partir de uma busca na biblioteca espectral de fase de vapor Aldrich e os resultados de correspondências da biblioteca são apresentados para mostrar o vapor identificado.

A análise da morfologia e do tamanho das partículas das amostras foram realizadas utilizando um microscópio Olympus. O instrumento foi calibrado com padrões USP. Os valores de D_{90} foram determinados utilizando o software Image Plus - Material Plus. O valor de D_{90} representa o percentil 90 da distribuição de tamanhos de partícula medido pelo comprimento; *i.e.*, 90% das partículas têm um comprimento com este valor ou inferior.

5.12.3. RESULTADOS DO ESTUDO DE RASTREIO DA FORMA SÓLIDA

As formas sólidas compreendendo o Composto A que foram preparadas durante os estudos de rastreio da forma sólida incluíram as Formas A, B, C, D, E, F, G e uma forma amorfa. Os padrões de XRPD, os gráficos de DSC, os gráficos de TGA e os gráficos de DVS representativos para cada uma das Formas A, B, C, D, E, F e G são aqui proporcionados nas FIG. 1-FIG. 28.

Estudos de Solubilidade. Foi determinada a solubilidade aproximada da Forma B do Composto A em vários solventes a cerca de 25°C. Os resultados estão mostrados na Tabela 6. Verificou-se que a Forma B é mais solúvel em acetona, acetonitrilo, cloreto de metileno, metiletilcetona e tetra-hidrofurano (mais do que cerca de 50 mg/mL) seguidos de acetato de etilo (cerca de 30,15 mg/mL). Verificou-se também que a Forma B tem baixa solubilidade em vários solventes incluindo n-butanol, heptano, 2-propanol, tolueno e água (menos do que cerca de 1 mg/mL).

Estudos de Evaporação da Solução. Os resultados dos estudos de evaporação da solução realizados a cerca de 25°C e a cerca de 50°C estão resumidos na Tabela 7.

Estudos de Equilíbrio. Os resultados dos estudos de equilíbrio realizados a cerca de 25°C e cerca de 50°C estão resumidos na Tabela 8.

Estudos de Cristalização por Arrefecimento. Os resultados dos estudos de cristalização por arrefecimento estão resumidos na Tabela 9. Os estudos de cristalização por arrefecimento originaram um material cristalino a partir de numerosos solventes, incluindo acetona, acetonitrilo, acetato de n-butilo, acetato de etilo, metanol, cloreto de metileno, metiletilcetona (MEK) e tetra-hidrofurano (THF). Os materiais cristalinos obtidos foram tipicamente caracterizados por XRPD, DSC e TGA.

Estudos de Precipitação por Solvente/Anti-Solvente. Os resultados dos estudos de precipitação por solvente/anti-solvente estão resumidos na Tabela 10. Quando se adicionaram heptano, água e tolueno à Forma B em solução em THF a cerca de 40°C, formaram-se precipitados imediatamente. Quando se adicionaram heptano, éter t-butilmetílico (MTBE), tolueno e água à Forma B em solução em acetonitrilo separadamente a cerca de 25°C, formou-se uma solução límpida ou uma mistura. O material cristalino de MTBE/acetonitrilo, água/acetonitrilo e tolueno/acetonitrilo foi obtido após agitação durante a noite. Contudo, não ocorreu cristalização para a mistura heptano/acetonitrilo. Quando se adicionou água à Forma B em solução em metanol a cerca de 50°C, formaram-se precipitados imediatamente e quando se adicionaram heptano e tolueno à Forma B em solução em metanol separadamente a cerca de 50°C, formou-se uma solução límpida ou uma mistura. O material cristalino de tolueno/metanol e heptano/metanol foi obtido após agitação durante a noite. Quando se adicionou tolueno à Forma B em solução em cloreto de metileno a cerca de 25°C, formaram-se precipitados imediatamente e quando se adicionou MTBE à Forma B em solução em cloreto de metileno a cerca de 25°C, obteve-se uma solução límpida. O material cristalino de MTBE/cloreto de metileno foi obtido após agitação durante a noite. Contudo, não ocorreu cristalização quando se adicionou heptano à Forma B em solução em cloreto de metileno. Quando se adicionou heptano à Forma B em solução em MEK a cerca de 50°C, formaram-se precipitados imediatamente e quando se adicionaram MTBE e tolueno à Forma B em solução em MEK separadamente a cerca de 50°C, obtiveram-se soluções límpidas. O material cristalino de MTBE/MEK e tolueno/MEK foi obtido após agitação durante a noite. Quando se adicionou heptano à Forma B em solução em acetato de n-butilo a cerca de 50°C, formaram-se

precipitados imediatamente e quando se adicionaram MTBE e tolueno à Forma B em solução em MEK separadamente a cerca de 50°C, obtiveram-se soluções límpidas. O material cristalino de MTBE/acetato de n-butilo e tolueno/acetato de n-butilo foi obtido após agitação durante a noite. Quando se adicionaram água e tolueno à Forma B em solução em acetona separadamente a cerca de 40°C, formaram-se precipitados imediatamente e quando se adicionaram etanol e 2-propanol à Forma B em solução em acetona separadamente a cerca de 40°C, obtiveram-se soluções límpidas. Os materiais cristalinos de etanol/acetona e 2-propanol/acetona foram obtidos após agitação durante a noite. Os materiais cristalinos obtidos foram identificados por XRPD, DSC, TGA.

Estudos de Estabilidade. Os resultados dos estudos de estabilidade estão resumidos na Tabela 11. As estabilidades das Formas A, B, C e D foram estudadas por exposição das amostras de sólido à condição de *stress* de 40°C / 75% de HR durante quatro semanas. Adicionalmente, as estabilidades das Formas A, B, C e D em diferentes solventes foram estudadas por equilíbrio em diferentes solventes a 40°C durante quatro semanas. As pastas foram então filtradas e secas ao ar. As amostras sólidas obtidas das experiências de estabilidade foram analisadas por XRPD e DSC.

Estudos de Interconversão. Os resultados dos estudos de interconversão estão resumidos na Tabela 12.

Estudos de Compressão. Os testes de compressão foram realizados com as Formas A, B, C, D, E, F e G do Composto A. Verificou-se que cada forma estudada é substancialmente fisicamente estável como observado por análise de XRPD.

Estudos de Higroscopicidade. Os estudos de higroscopicidade (sorção/dessorção de humidade) foram realizados com as Formas A, B, C, D, E, F e G. cada uma das amostras de sólido foi analisada por XRPD após ser submetida a um ciclo completo de adsorção/dessorção no sistema de DVS. Os resultados de XRPD indicaram que nenhuma das formas analisadas sofreu transformação substancial no estado sólido em resultado da análise de DVS.

Tabela 6. Estudo de Solubilidade da Forma B

Sistema de solventes	Solubilidade Aproximada (mg/ml)
Acetona	>50
Acetonitrilo	>50
n-Butanol	>0,72
Acetato de n-butilo	9,75
Etanol absoluto	1,38
Acetato de etilo	30,15
Heptano	0,41
Cloreto de metileno	>50
Metiletilcetona	>50
Metanol	4,05
Éter t-butilmetílico	1,17
2-Propanol	0,81
Tetra-hidrofurano	>50
Tolueno	0,90
Água	0,69
Etanol: Água (1:1)	2,86

Tabela 7. Estudos de Evaporação da Solução

Forma de partida	Sistema de solventes	Temp. de Evaporação °C	Análise de XRPD	eventos térmicos de DSC
B	Acetona	25	Forma B	
B	Acetonitrilo	25	Forma B + Forma E	77,28°C; 151,84°C
B	Acetato de n-butilo	25	Forma B	
B	Acetato de etilo	25	Forma B	
B	Cloreto de metileno	25	Forma D	93,11°C
B	Metiletilcetona	25	Forma B	
B	Tetra-hidrofurano	25	Forma B	
B	Etanol: Água (1:1)	25	Forma B	
A	Acetonitrilo	25	Forma E	95,42°C (perda de peso por TGA = 3,56%)
A	Cloreto de metileno	25	Forma D	97,23°C
A	Acetona	50	Forma B	
A	Acetonitrilo	50	Forma B	
A	Acetato de n-butilo	50	Forma B	
A	Acetato de etilo	50	Forma B	
A	Metiletilcetona	50	Forma B	
A	Tetra-hidrofurano	50	Forma B	
A	Etanol: Água (1:1)	50	Forma B	

Tabela 8. Estudos de Equilíbrio

Forma de Partida	Sistema de solventes	Temp. Equilib. °C	Análise XRPD	Eventos Térmicos de DSC
B	n-Butanol	25	Forma B	
B	Acetato de n-butilo	25	Forma B	
B	Etanol	25	Forma B	
B	Acetato de etilo	25	Forma B	
B	Heptano	25	Forma B	
B	Metanol	25	Forma B	
B	Éter t-butilmetílico	25	Forma B	
B	2-Propanol	25	Forma B	
B	Tolueno	25	Forma C	159,31°C
B	Tolueno (evap. a 60°C)	25	Forma C	multipleteo largo
B	Tolueno:Acetona (9:1) (evap. a 100°C.)	25	Forma C	multipleteo largo (perda de peso por TGA = 5,90%)
B	Água	25	Forma B	
B	Água (50 dias)	25	Forma B	
A	Etanol	25	Forma F	145,06°C (multipleteo)
A	Heptano	25	Forma A	
A	Acetato de etilo	25	Forma G	108,96°C
A	Água	25	Forma A	
A	Tolueno	25	Forma C	170,18°C (perda de peso por TGA = 5,86%)
A	Tolueno (evap. a 60°C)	25	Forma C	167,84 °C
A	Tolueno:Acetona (9:1) (evap. a 100°C)	25	Forma C	multipleteo largo
A	Acetona:Etanol (1:1)	25	Forma C	154,00°C (principal)
A	Etanol: Água (1:1)	25	Forma F	145,22°C
A	n-Butanol	50	Forma B	
A	Acetato de n-butilo	50	Forma B	
A	Etanol	50	Forma B	
A	Heptano	50	Forma B	
A	Metanol	50	Forma B	
A	Éter t-butilmetílico	50	Forma B	
A	2-Propanol	50	Forma B	
A	Tolueno	50	Forma C	165,30°C (multipleteo)
A	Água	50	Forma B	
A	Etanol: Água (1:1)	50	Forma B	

Tabela 9. Estudos de Cristalização por Arrefecimento

Forma de partida	Sistema de solventes	Análise por XRPD	Eventos térmicos de DSC
B	Acetona	Forma E	
B	Acetonitrilo	Forma E	95,42 °C
B	Acetato de n-butilo	Forma B	
B	Acetato de etilo	Forma B	
B	Metileno	Forma D	100,90°C
B	Metanol	Forma B	
B	Metiletilcetona	Forma B	
B	THF	Forma H	

Tabela 10. Estudos de Precipitação por Solvente/Anti-Solvente

Forma de partida	Solvente*	Anti-Solvente*	Razão (Solvente: Anti-solvente) & Temp.	Análise por XRPD	Eventos térmicos de DSC
B	Acetona	Etanol	1:8 a 40°C	Forma B	
B	Acetona	2-Propanol	1:10 a 40°C	Forma B	
B	Acetona	Água	1:4 a 40°C	Forma B	
B	Acetona	Tolueno	1:10 a 40°C	Forma C	167,57 °C (largo)
B	Acetonitrilo	Heptano	1:8 a 25°C	Forma B	
B	Acetonitrilo	MtBE	1:8 a 25°C	Forma B	
B	Acetonitrilo	Água	1:6 a 25°C	Forma B	
B	Acetonitrilo	Tolueno	1:8 a 50°C	Forma C	167,97 °C
B	Metiletilcetona	Heptano	1:3 a 50°C	Forma B	
B	MEK	MtBE	1:4 a 50°C	Forma B	
B	MEK	Tolueno	1:3 a 50°C	Forma C	168,22 °C
B	Acetato de n-butilo	Heptano	1:4 a 50°C	Forma B	
B	Acetato de n-butilo	MtBE	1:4 a 50°C	Forma B	
B	Acetato de n-butilo	Tolueno	1:4 a 50°C	Forma B	
B	DCM	Heptano	1:8 a 25°C	Forma E+B	89,65 °C; 149,81 °C
B	DCM	MtBE	1:15 a 25°C	Forma B	
B	DCM	Tolueno	1:15 a 25°C	Forma B	167,99 °C (multiplete)
B	Metanol	Heptano	1:3 a 50°C	Forma B	
B	Metanol	Água	1:3 a 50°C	Forma B	
B	Metanol	Tolueno	1:3 a 50°C	Forma C	168,37 °C (multiplete)
B	Tetra-hidrofurano	Heptano	1:6 a 40°C	Forma B	
B	Tetra-hidrofurano	Água	1:6 a 40°C	Forma B	
B	Tetra-hidrofurano	Tolueno	1:6 a 40°C	Forma C	168,64 °C (multiplete)

*Abreviaturas: MEK = metiletilcetona; DCM = diclorometano (i.e., cloreto de metileno); MtBE = éter t-butilmetílico

Tabela 11. Estudos de Estabilidade

Forma de partida	Condições de Teste ("EQ" = equilibrado; "HR" = humidade relativa)	Aparência	Análise por XRPD
Forma A	40°C / 75% de HR; 4 semanas	sólido branco	Forma A
Forma B	40°C / 75% de HR; 4 semanas	sólido branco	Forma B
Forma C	40°C / 75% de HR; 4 semanas	sólido amarelo	Forma C
Forma D	40°C / 75% de HR; 4 semanas	sólido branco	Forma D
Forma A	EQ em etanol a 40°C durante 4 semanas		Forma F
Forma A	EQ em heptano a 40°C durante 4 semanas		Forma A
Forma A	EQ em água a 40°C durante 4 semanas		Forma A
Forma A	EQ em tolueno a 40°C durante 4 semanas		Forma C
Forma B	EQ em etanol a 40°C durante 4 semanas		Forma B
Forma B	EQ em heptano a 40°C durante 4 semanas		Forma B
Forma B	EQ em água a 40°C durante 4 semanas		Forma B
Forma B	EQ em tolueno a 40°C durante 4 semanas		Forma B
Forma C	EQ em etanol a 40°C durante 4 semanas		Forma C
Forma C	EQ em heptano a 40°C durante 4 semanas		Forma C
Forma C	EQ em água a 40°C durante 4 semanas		Forma C
Forma C	EQ em tolueno a 40°C durante 4 semanas		Forma C
Forma D	EQ em etanol a 40°C durante 4 semanas		Forma B
Forma D	EQ em heptano a 40°C durante 4 semanas		Forma B
Forma D	EQ em água a 40°C durante 4 semanas		Forma B
Forma D	EQ em tolueno a 40°C durante 4 semanas		Forma C

Tabela 12. Estudos de Interconversão

Forma de partida	Condições de Teste ("EQ" = equilibrado)	Análise por XRPD
Mistura de Formas A, B, C, D, E, F e G	EQ em acetona:etanol (1:1) a 25°C	Forma B+C+F
Forma A	EQ em acetona:etanol (1:1) a 25°C	Forma B
Forma C	EQ em acetona:etanol (1:1) a 25 °C	Forma C
Forma D	EQ em acetona:etanol (1:1) a 25°C	Forma B
Forma E	EQ em acetona:etanol (1:1) a 25°C	Forma B
Forma F	EQ em acetona:etanol (1:1) a 25°C	Forma F
Forma G	EQ em acetona:etanol (1:1) a 25°C	Forma B

5.13. EXEMPLO 13: CÁPSULA DE DOSAGEM DE 200 MG

A Tabela 13 ilustra uma formulação de lote e uma formulação de dosagem individual para uma unidade de dose individual contendo 200 mg de uma forma sólida compreendendo o Composto A, *i.e.*, cerca de 40 por cento em peso, numa cápsula de tamanho n.º0.

Tabela 13. Formulação para cápsula de 200 mg

Material	Percentagem em peso	Quantidade (mg/comprimido)	Quantidade (kg/lote)
Composto A	40,0%	200 mg	16,80 kg
Amido de milho pré-gelatinizado, NF5	9,5%	297,5 mg	24,99 kg
Estearato de magnésio	0,5%	2,5 mg	0,21 kg
Total	100,0%	500 mg	42,00 kg

Os componentes amido de milho pré-gelatinizado (SPRESS™ B-820) e Composto A são passados através de um crivo de 710 µm e depois são carregados numa misturadora de difusão com uma chicana inserida e misturados durante 15 minutos. O estearato de magnésio é passado através de um crivo de 210 µm e é adicionado à misturadora de difusão. A mistura é então encapsulada numa cápsula de tamanho n.º 0, 500 mg por cápsula (tamanho do lote de 8400 cápsulas) utilizando uma máquina de enchimento de cápsulas do tipo Dosator.

5.14. EXEMPLO 14: FORMA DE DOSAGEM ORAL DE 100 MG

A Tabela 14 ilustra uma formulação de lote e uma formulação de unidades de dose individual contendo 100 mg de uma forma sólida compreendendo o Composto A.

Tabela 14. Formulação para comprimidos de 100 mg

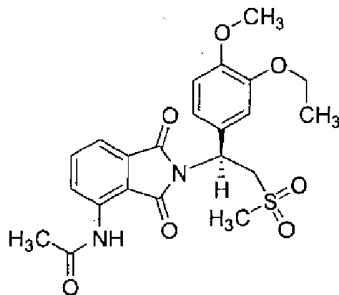
Material	Percentagem em peso	Quantidade (mg/comprimido)	Quantidade (kg/lote)
Composto A	40%	100,00	20,00
Celulose microcristalina, NF	53,5%	133,75	26,75
Tensioactivo Pluronic F-68	4,0%	10,00	2,00
Croscarmelose de sódio Tipo A, NF	2,0%	5,00	1,00
Estearato de magnésio, NF	0,5%	1,25	0,25
Total	100,0%	250,00 mg	50,00 kg

Os componentes celulose microcristalina, croscarmelose sódio e Composto A são passados através de um crivo 30 mesh (cerca de 430 μ a cerca de 655 μ). O tensioactivo Pluronic F-68® (fabricado por JRH Biosciences, Inc. de Lenexa, KS) é passado através de um crivo 20 mesh (cerca de 457 μ a cerca de 1041 μ). O tensioactivo Pluronic F-68® e 0,5 kg de croscarmelose sódio são carregados numa misturadora de tambor de invólucro duplo de 16 qt. e são misturados durante cerca de 5 minutos. A mistura é então transferida para uma misturadora de tambor de invólucro duplo de 3 pés cúbicos onde a celulose microcristalina é adicionada e misturada durante cerca de 5 minutos. A forma sólida compreendendo o Composto A é adicionada e misturada durante mais 25 minutos. Esta pré-mistura é passada através de um compactador de rolos com um moinho de martelos ligado na descarga do compactador de rolos e foi devolvida à misturadora de tambor. O restante da croscarmelose de sódio e do estearato de magnésio é adicionado à misturadora de tambor e misturado durante cerca de 3 minutos. A mistura final é comprimida numa prensa rotativa para comprimidos com 250 mg por comprimido (tamanho do lote de 200 000 comprimidos).

Lisboa, 2014-07-18

REIVINDICAÇÕES

1. Forma sólida compreendendo o composto de fórmula (I) enantiomericamente puro:



(I),

que possui um padrão de difracção de raios-x de pó compreendendo picos a cerca de 10,1, 12,4, 13,5, 15,7, 18,1 20,7, 24,7 e 26,9 graus 2θ .

2. Forma sólida da reivindicação 1 que possui um gráfico de calorimetria diferencial de varrimento compreendendo um evento endotérmico com uma temperatura de início de cerca de 154°C.

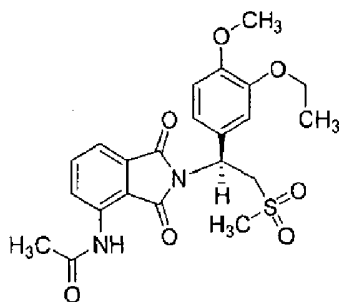
3. Forma sólida da reivindicação 1 ou 2 que possui um gráfico de análise termogravimétrica compreendendo uma perda de massa inferior a cerca de 1% quando aquecida de cerca de 25°C a cerca de 140°C.

4. Forma sólida das reivindicações 1 a 3 que exhibe um aumento de massa inferior a cerca de 1% quando submetida a um aumento de humidade relativa de cerca de 0% até cerca de 95% de humidade relativa.

5. Forma sólida das reivindicações 1 a 4 que é estável após exposição a cerca de 40°C e cerca de 75% de humidade relativa durante cerca de 4 semanas.

6. Mistura compreendendo a forma sólida das reivindicações 1 a 5 e uma ou mais formas sólidas seleccionadas entre:

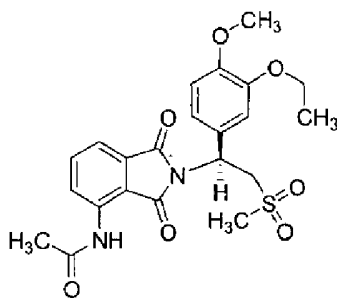
uma forma sólida compreendendo o composto de fórmula (I) enantiomericamente puro:



(I),

que possui um padrão de difracção de raios-x de pó compreendendo picos a cerca de 8,1, 15,2, 17,4, 23,6 e 25,1 graus 2 ;

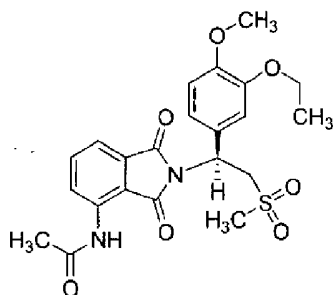
uma forma sólida compreendendo o composto de fórmula (I) enantiomericamente puro:



(I),

que possui um padrão de difracção de raios-x de pó compreendendo picos a cerca de 7,5, 11,3, 16,4, 17,8 e 26,4 graus 2 ;

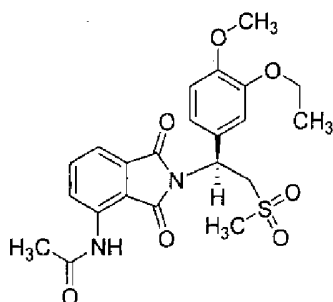
uma forma sólida compreendendo o composto de fórmula (I) enantiomericamente puro:



(I),

que possui um padrão de difracção de raios-x de pó compreendendo picos a cerca de 7,5, 11,3, 16,3, 25,2 e 26,0 graus 2 ;

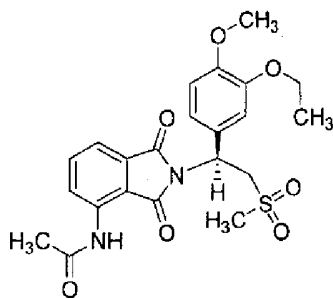
uma forma sólida compreendendo o composto de fórmula (I) enantiomericamente puro:



(I),

que possui um padrão de difracção de raios-x de pó compreendendo picos a cerca de 7,6, 9,2, 11,4, 17,9 e 26,6 graus 2 ;

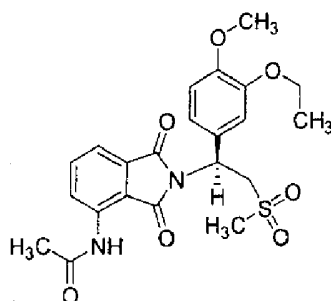
uma forma sólida compreendendo o composto de fórmula (I) enantiomericamente puro:



(I),

que possui um padrão de difracção de raios-x de pó compreendendo picos a cerca de 8,1, 8,6, 15,6, 17,3 e 25,4 graus 2 ;

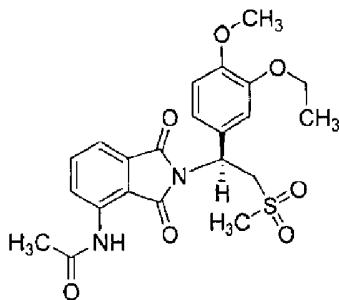
uma forma sólida compreendendo o composto de fórmula (I) enantiomericamente puro:



(I),

que possui um padrão de difracção de raios-x de pó compreendendo picos a cerca de 7,9, 11,7, 16,8, 18,1 e 26,7 graus 2θ ; e

uma forma sólida compreendendo o composto de fórmula (I) enantiomericamente puro:



(I),

que está na forma amorfa.

7. Composição farmacêutica compreendendo a forma sólida das reivindicações 1 a 5.

8. Forma sólida das reivindicações 1 a 5 para utilização no tratamento ou prevenção de uma doença ou desordem melhorada pela inibição da produção de TNF- α .

9. Forma sólida para a utilização da reivindicação 8 em que a doença ou desordem é seleccionada entre psoríase; artrite psoriática; artrite reumatóide; sarcóide cutânea crónica; arterite de células gigantes; Doença de Parkinson; prurigo nodular; líquen plano; aftose complexa; Doença de Behcet; lúpus; hepatite; uveíte; Doença de Sjogren; depressão; cistite intersticial; vulvodínia; prostatite; osteoartrite; linfoma de células B grandes difusas; polimiosite; dermatomiosite; miosite de corpos de inclusão; osteoartrite erosiva; cistite intersticial; hepatite; endometriose; radiculopatia; e pioderma gangrenosa.

10. Forma sólida das reivindicações 1 a 5 para utilização no tratamento ou prevenção de uma doença ou desordem, em que a doença ou desordem é seleccionada entre HIV; hepatite; síndrome da dificuldade respiratória do adulto; doenças de ressonância óssea; doenças pulmonares obstrutivas crónicas; doenças inflamatórias pulmonares crónicas; dermatite; doença inflamatória da pele, dermatite atópica, fibrose quística;

choque séptico; sépsia; choque endotóxico; choque hemodinâmico; síndrome de sépsia; lesão de reperfusão pós-isquémica; meningite; psoríase; artrite psoriática; doença fibrótica; caquexia; rejeição de enxertos incluindo doença de enxerto *versus* hospedeiro; doença auto-imune; espondilite reumatóide; condições artríticas, tais como artrite reumatóide e osteoartrite; osteoporose; doença de Crohn; colite ulcerativa; doença inflamatória do intestino; esclerose múltipla; lúpus eritematoso sistémico; eritema nodoso leproso na lepra; danos por radiação; asma; e lesão alveolar hiperóxica.

11. Forma sólida das reivindicações 1 a 5 para utilização num método de tratamento ou prevenção de um cancro.

12. Forma sólida para a utilização da reivindicação 11 em que o cancro é seleccionado entre mieloma múltiplo, melanoma maligno, glioma maligno, leucemia e um tumor sólido.

Lisboa, 2014-07-18

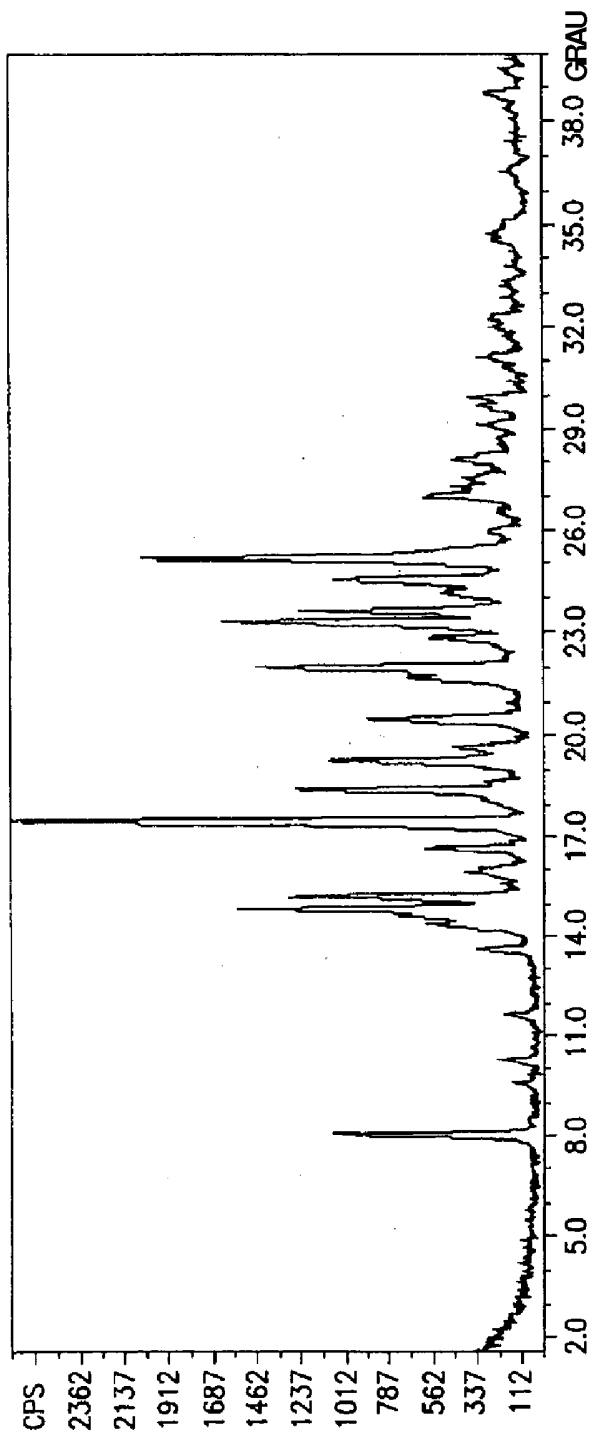


FIG.1

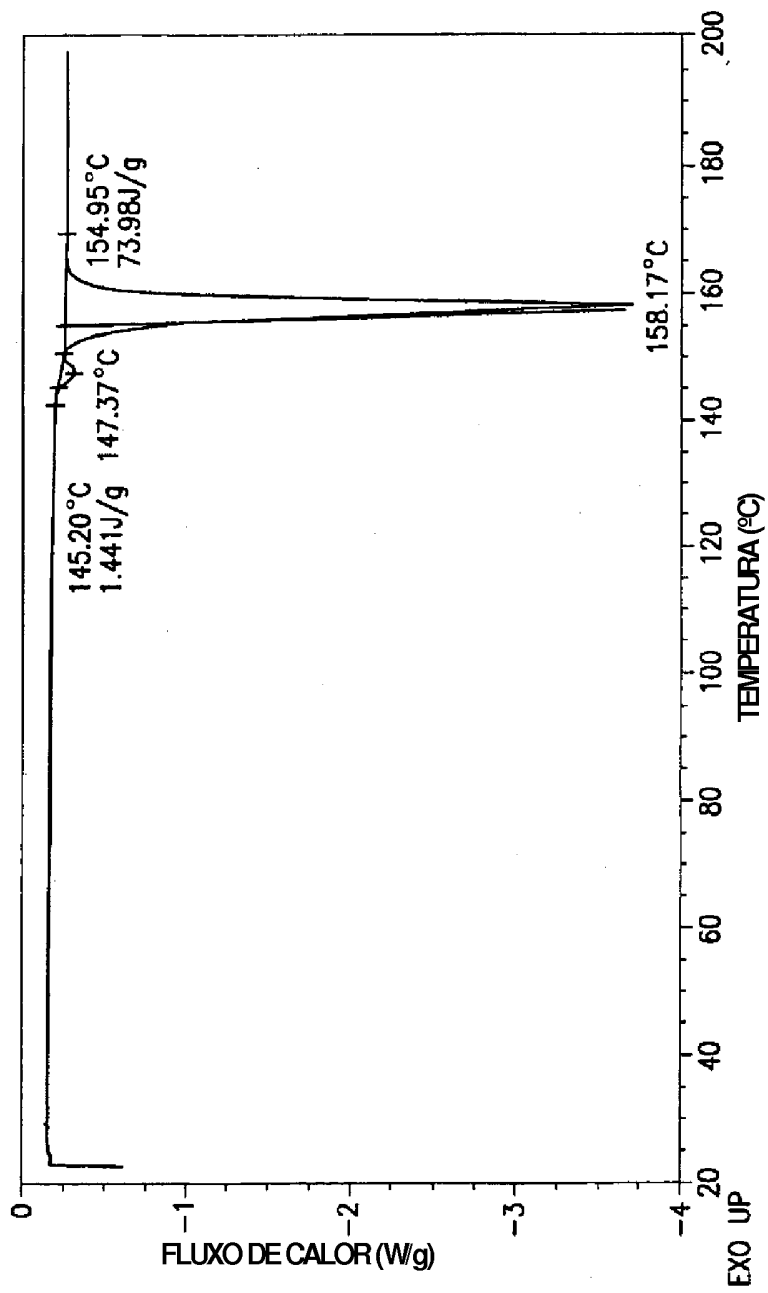


FIG.2

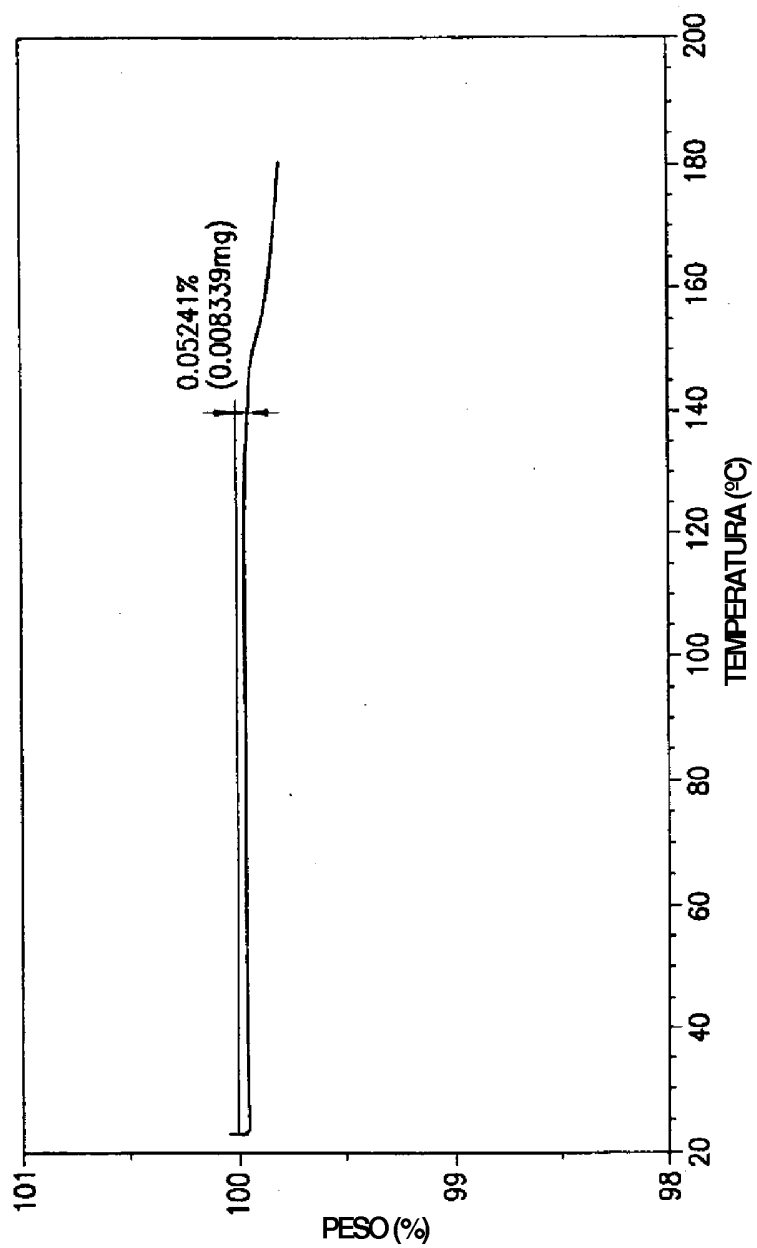


FIG.3

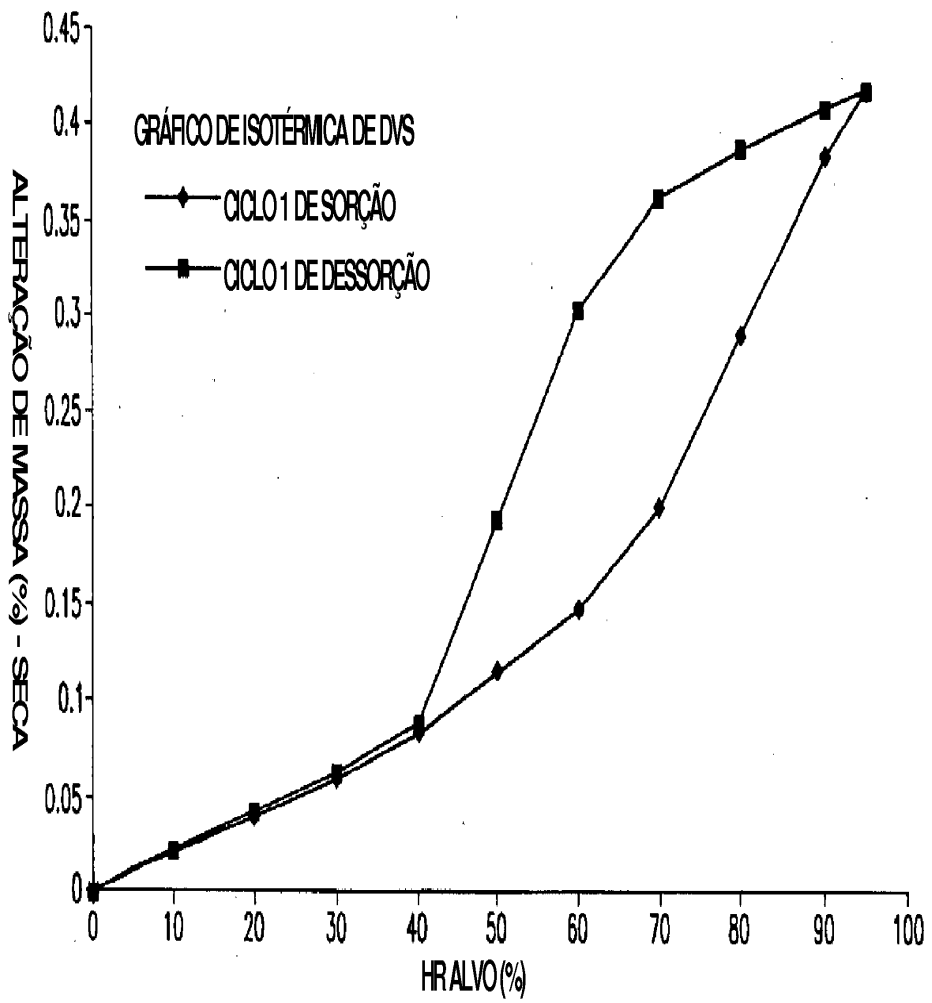


FIG.4

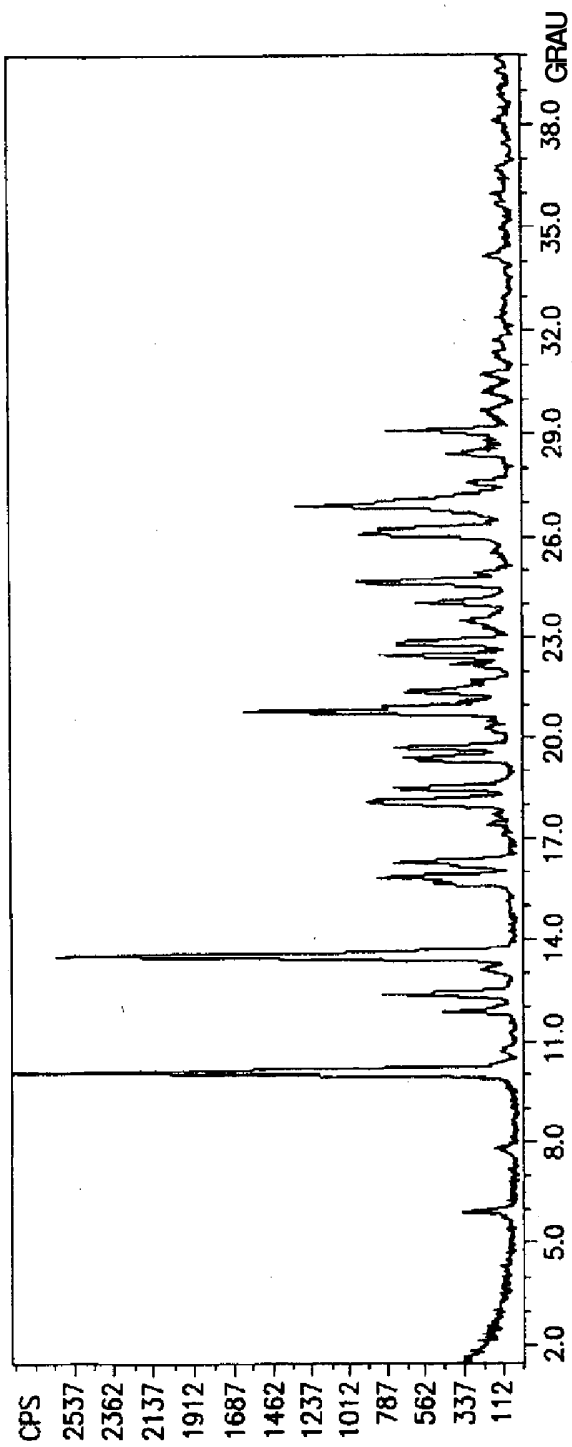


FIG. 5

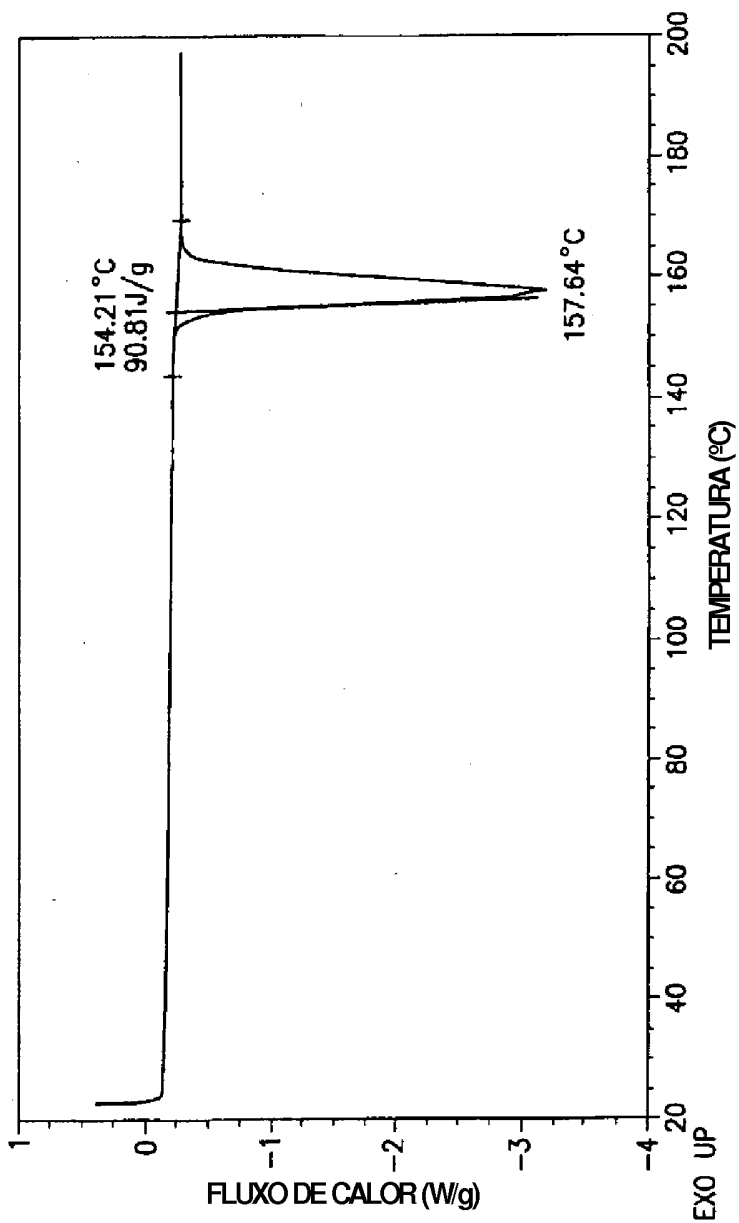


FIG.6

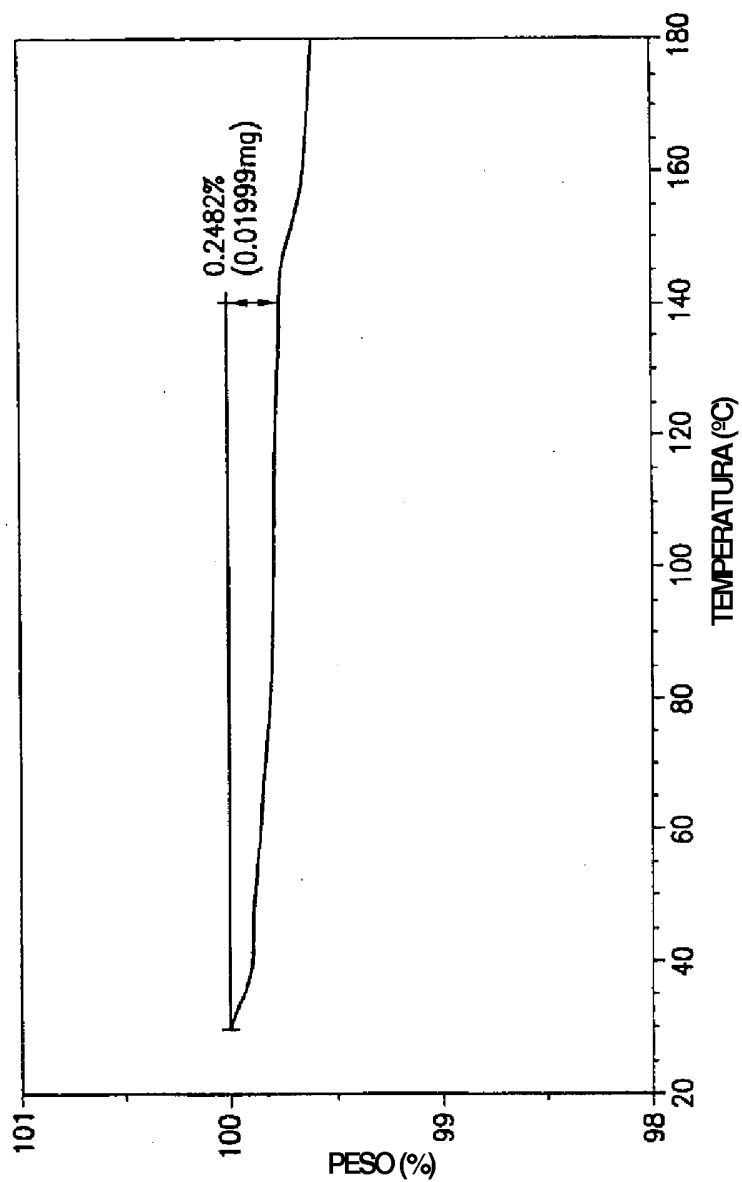


FIG. 7

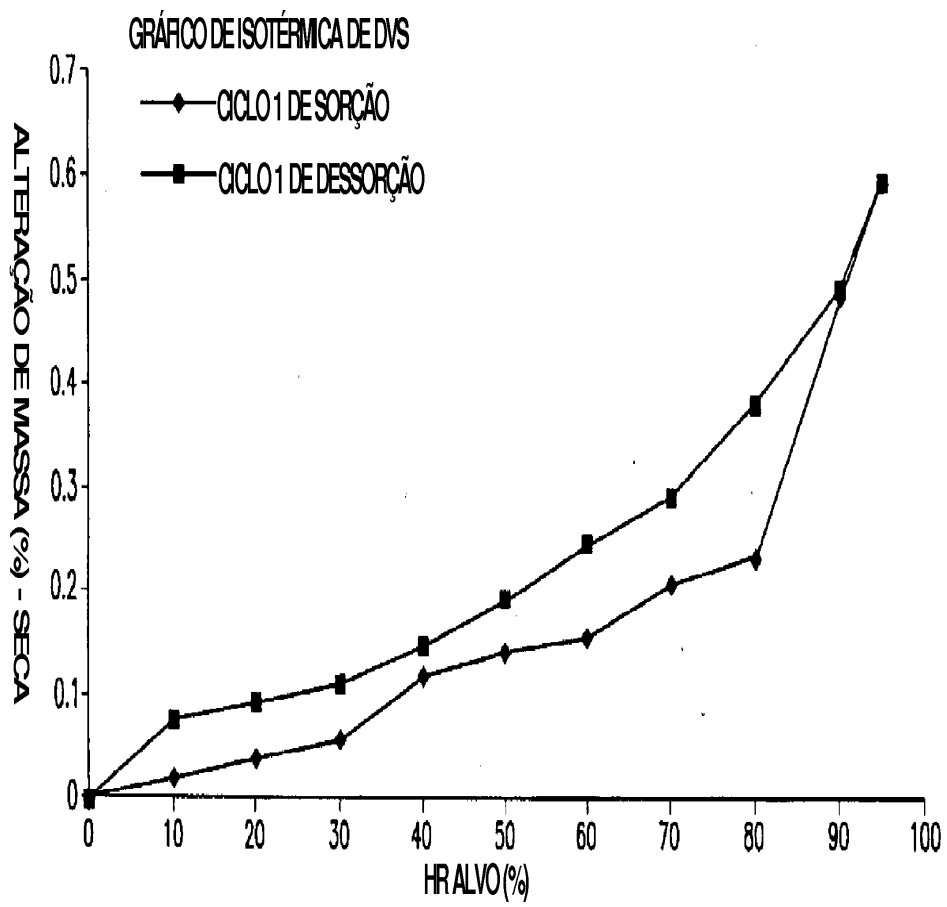


FIG.8

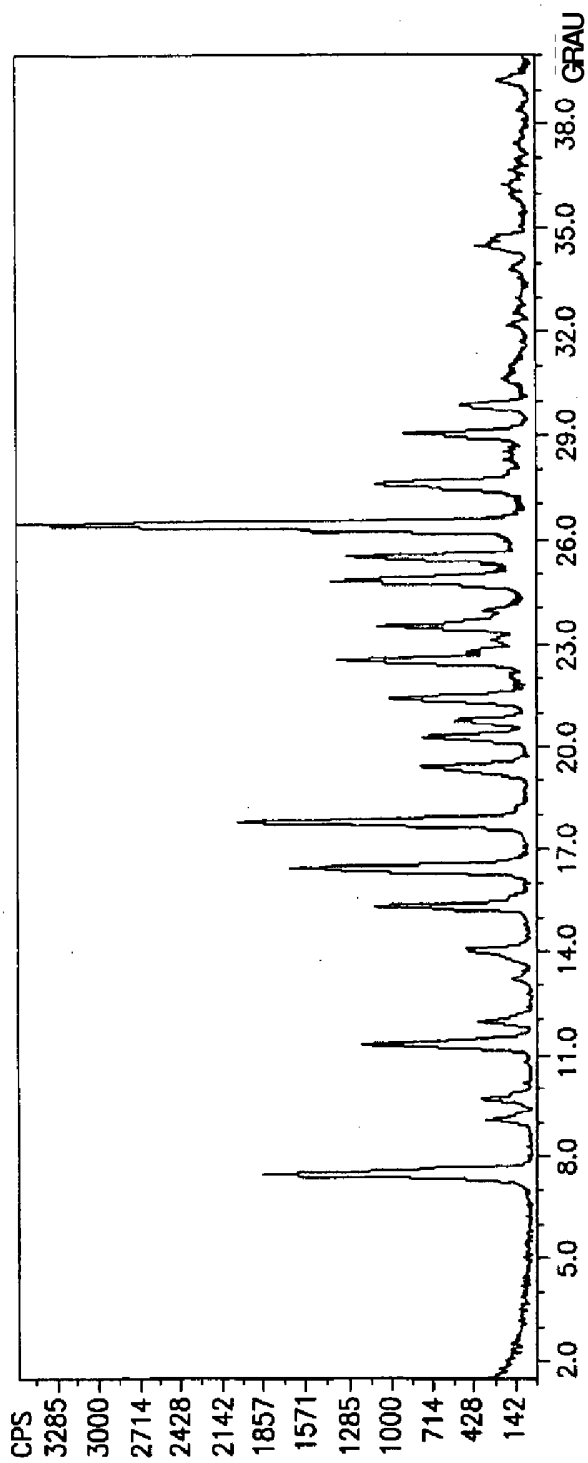


FIG.9

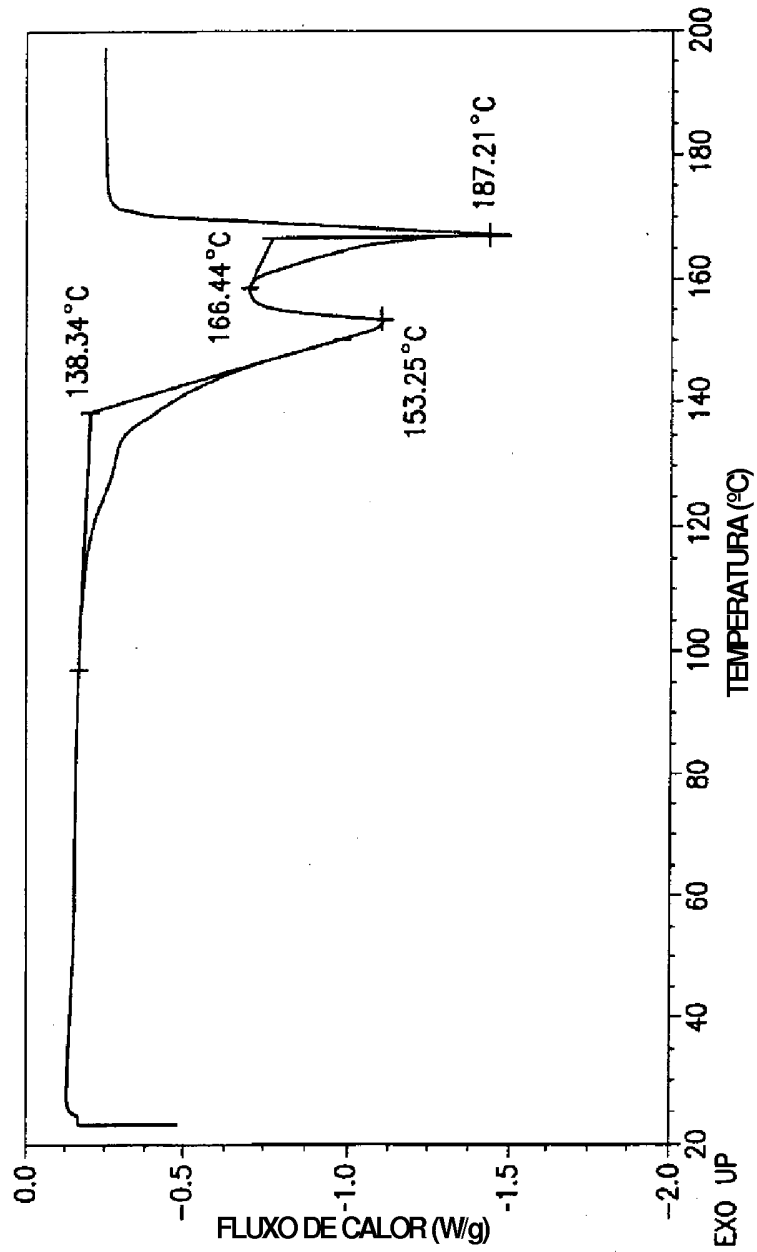


FIG.10

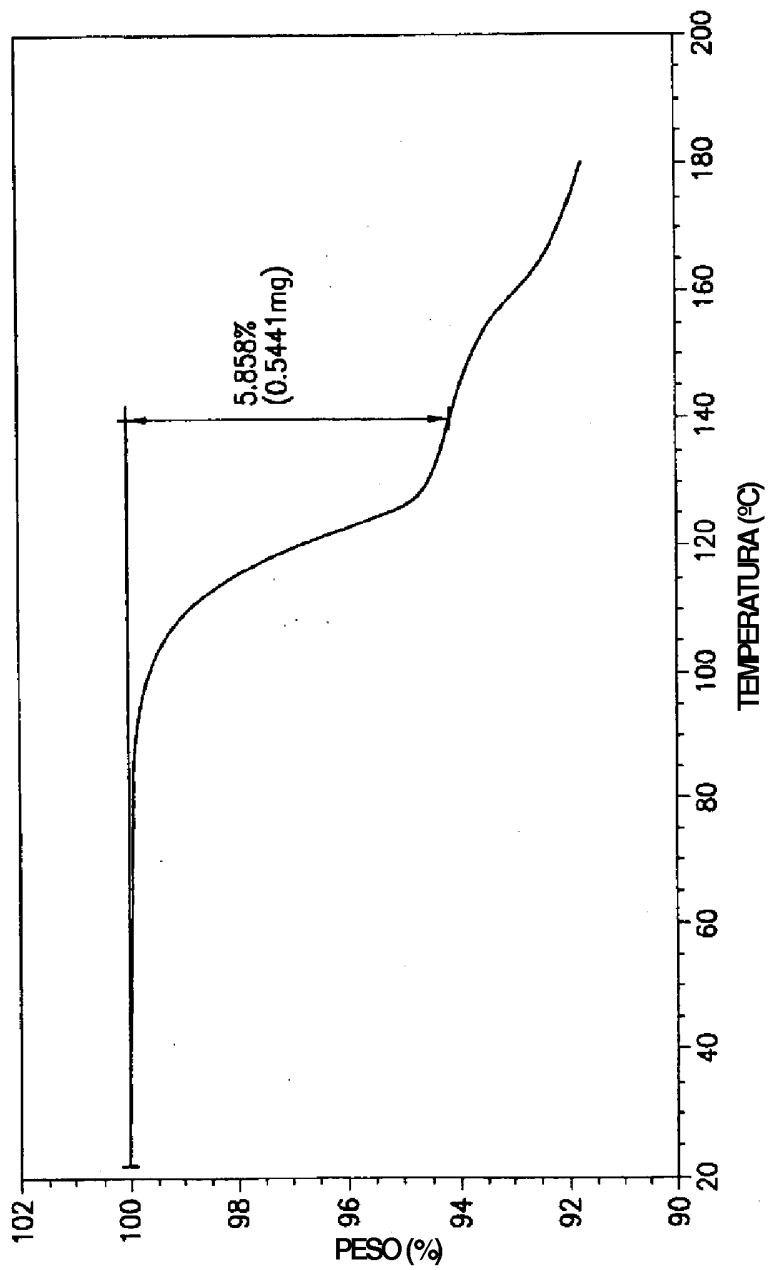


FIG.11

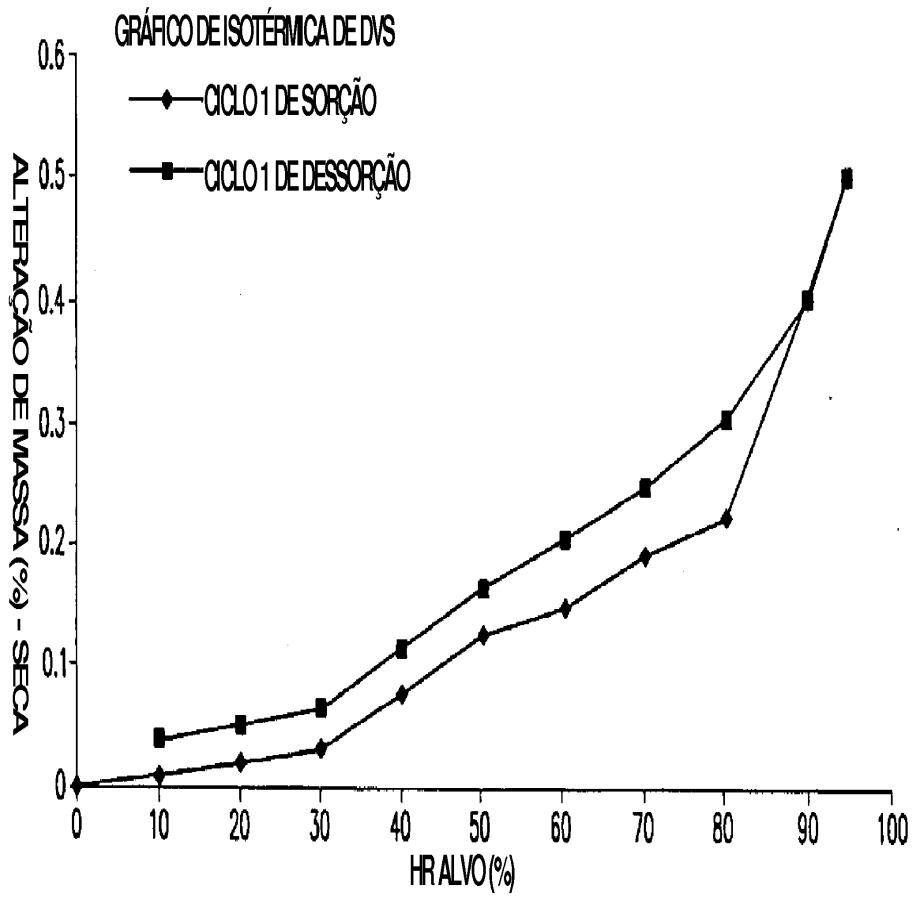


FIG.12

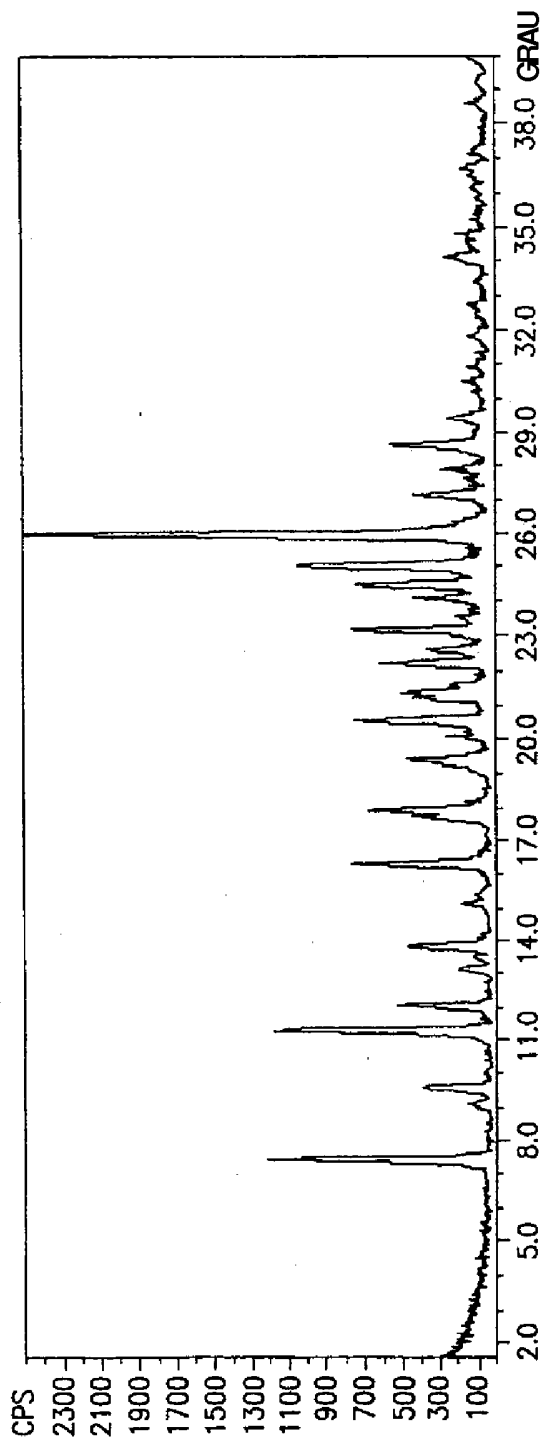


FIG.13

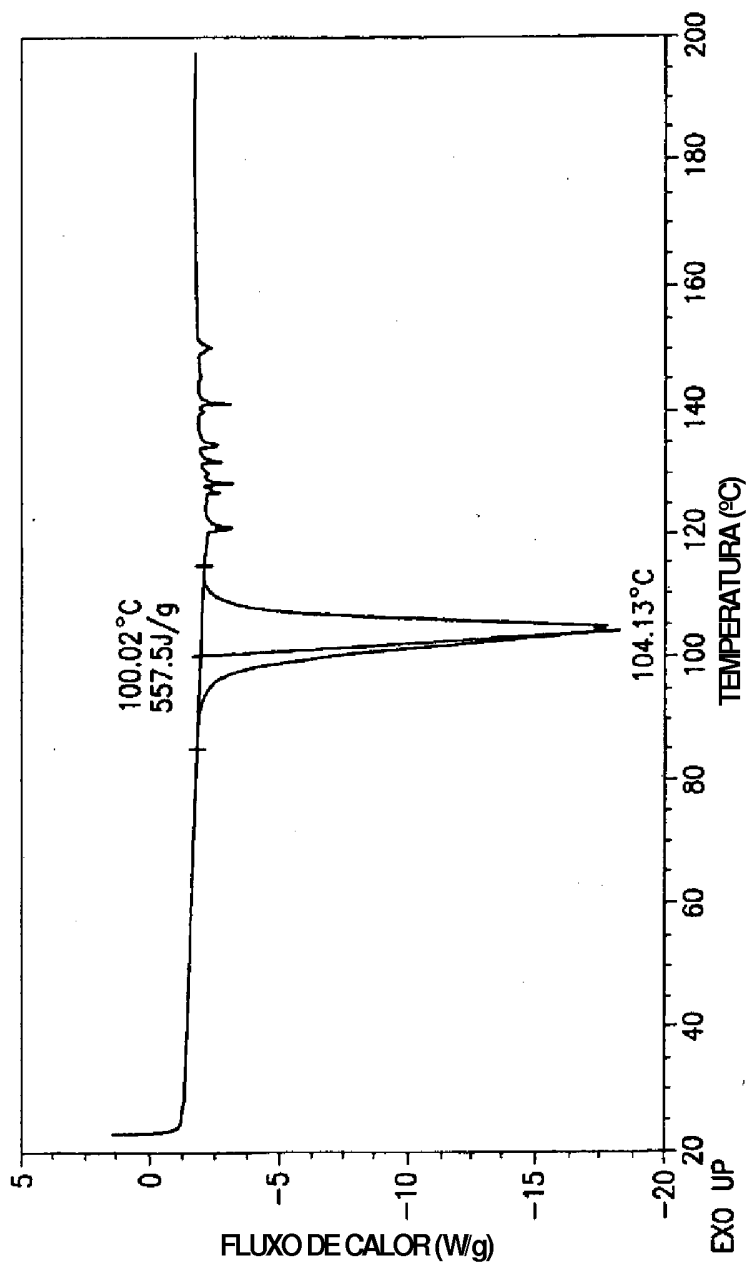


FIG.14

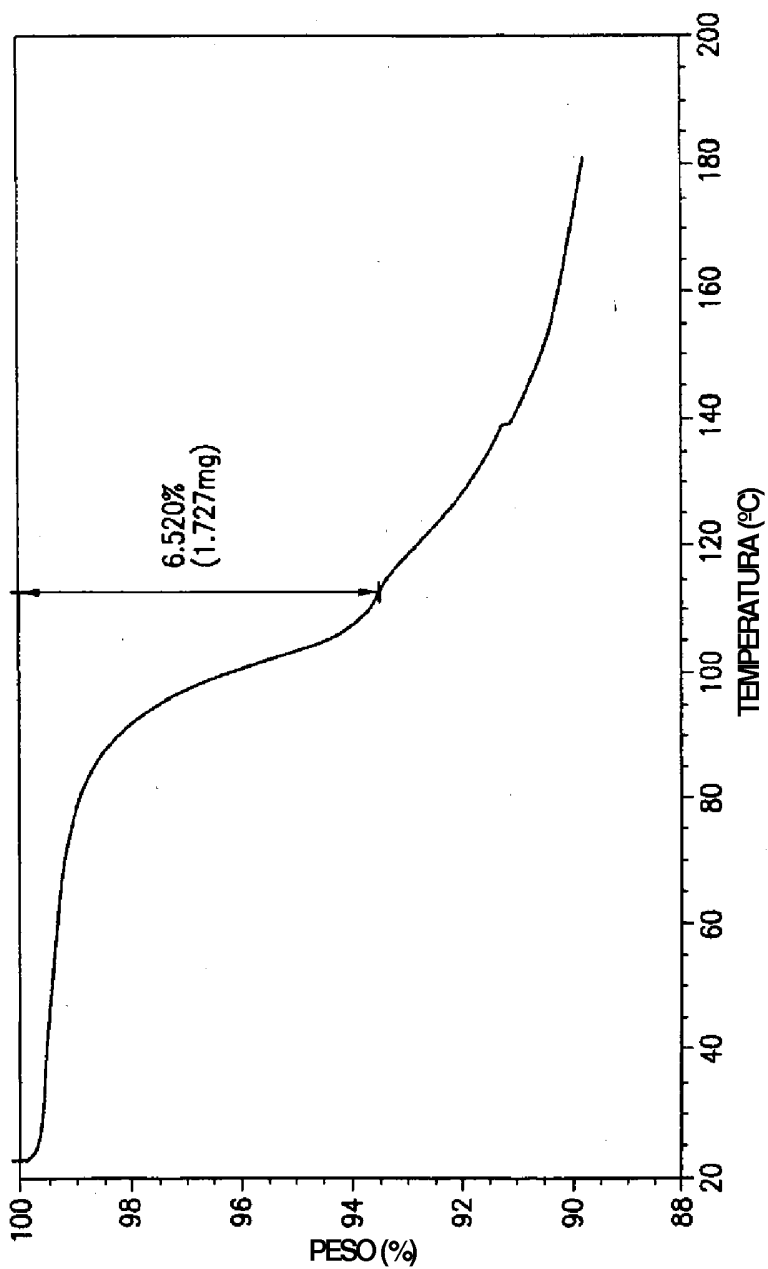


FIG.15

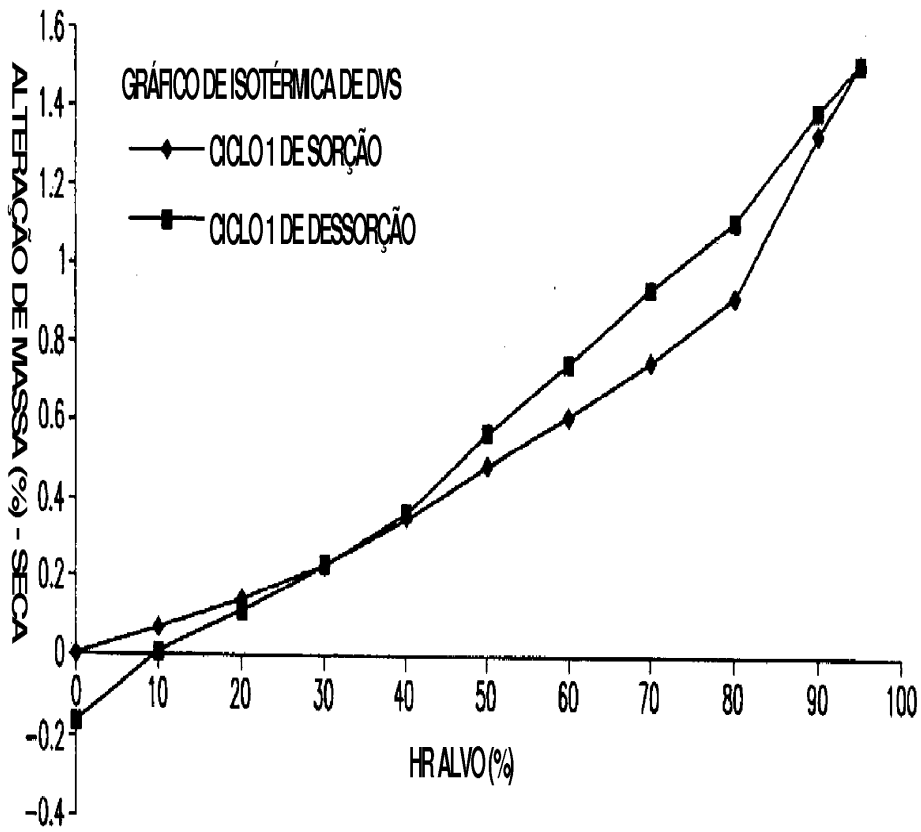


FIG.16

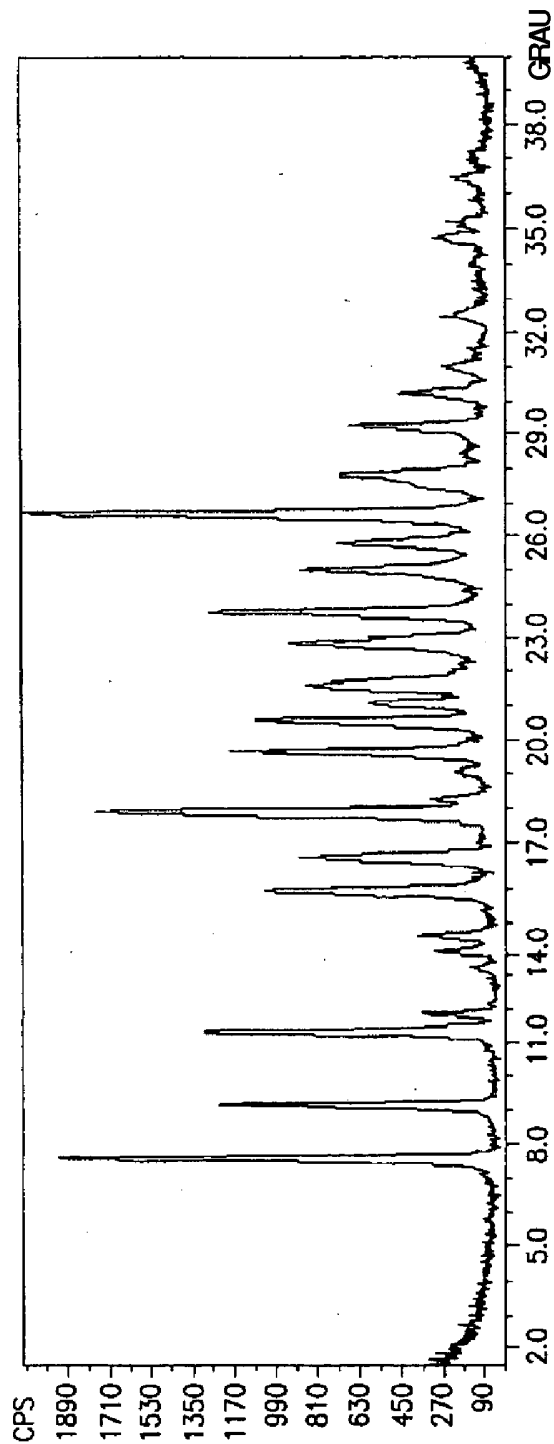


FIG.17

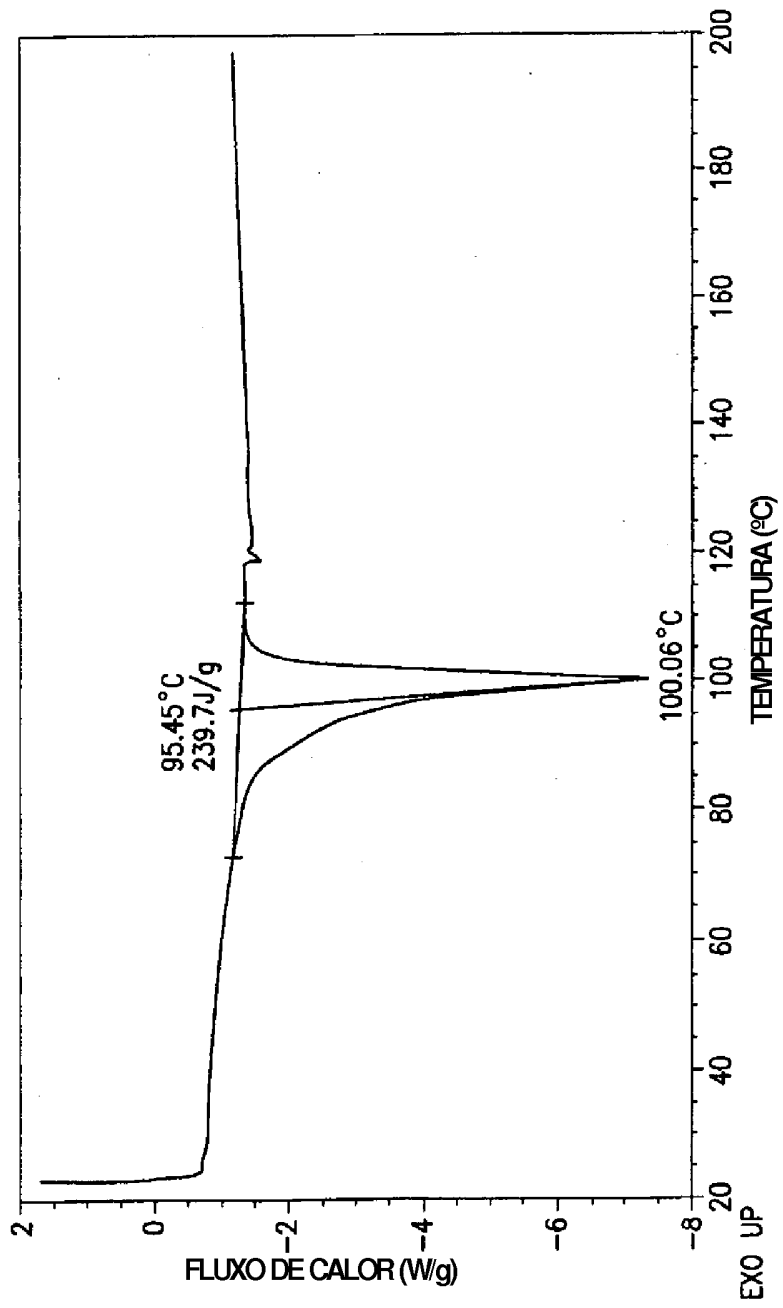


FIG.18

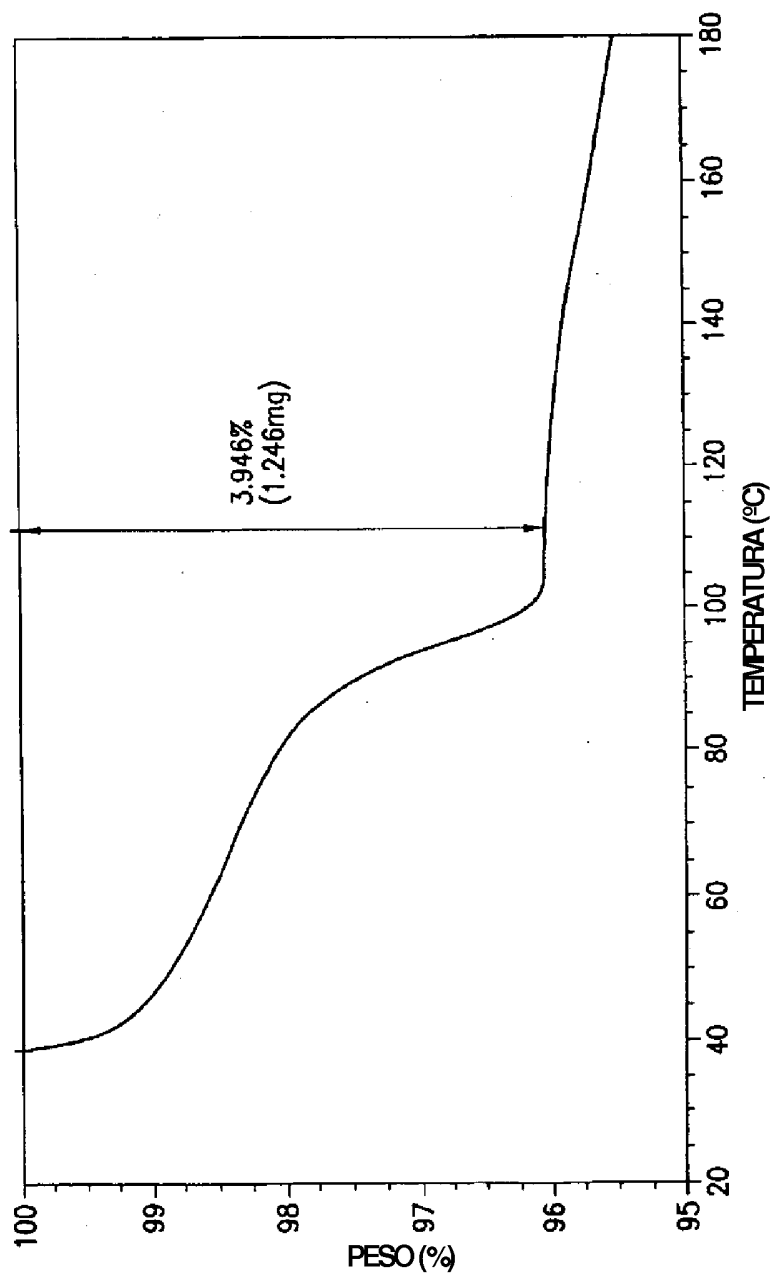


FIG.19

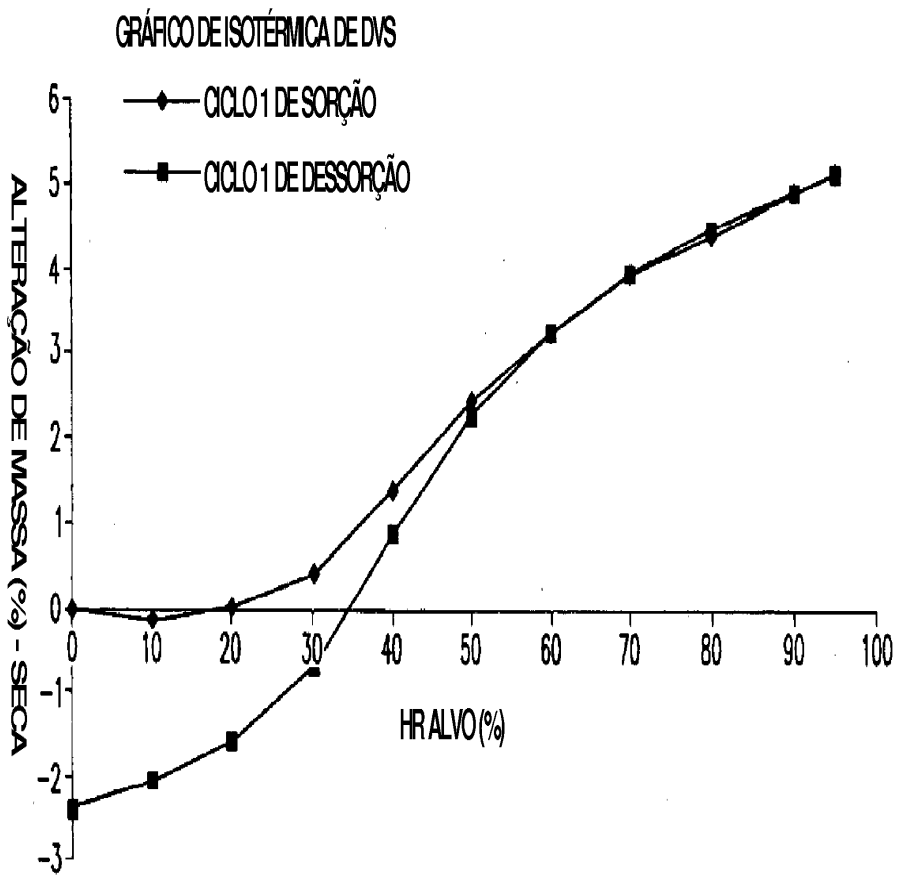


FIG.20

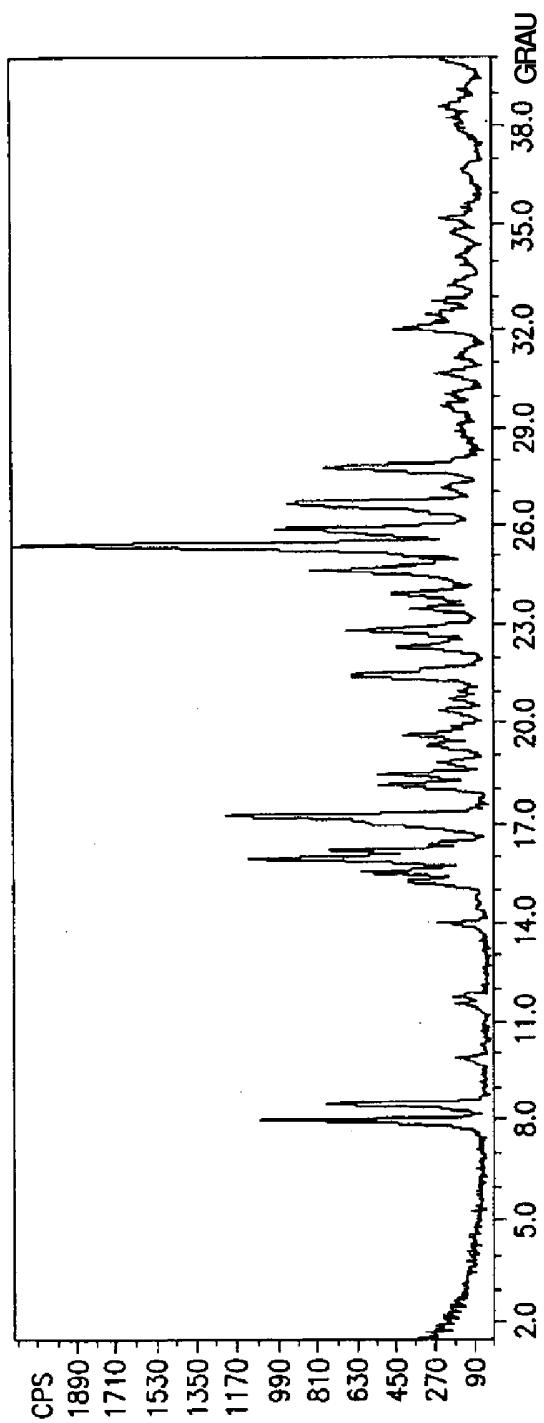


FIG.21

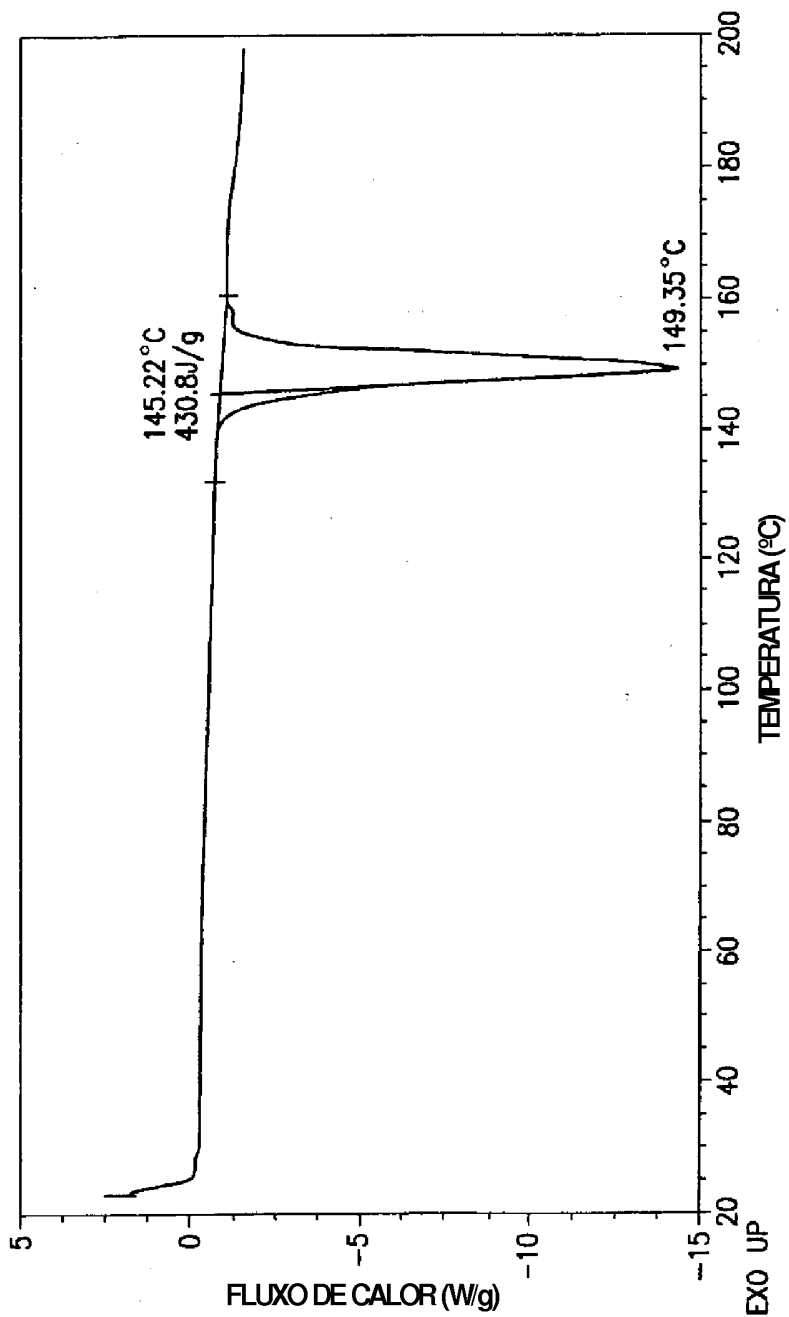


FIG. 22

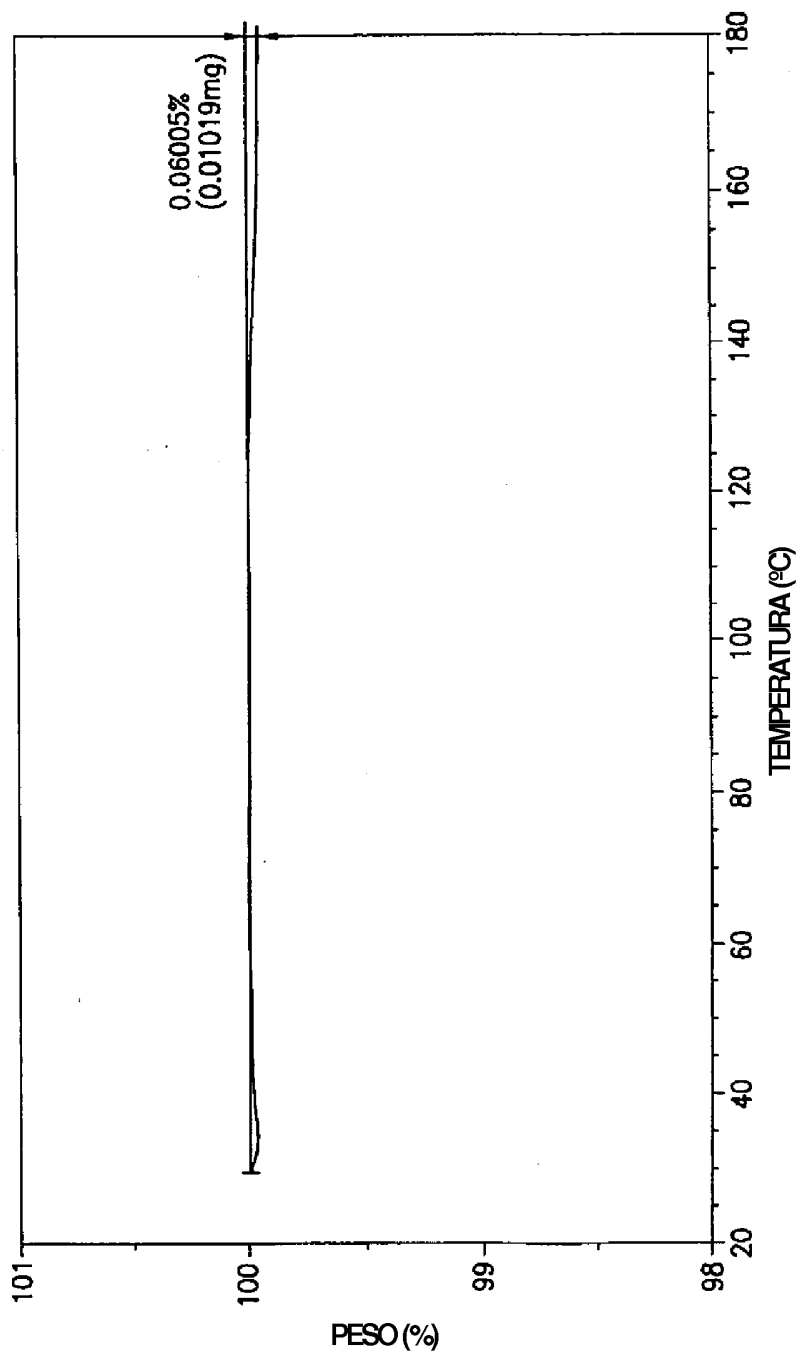


FIG.23

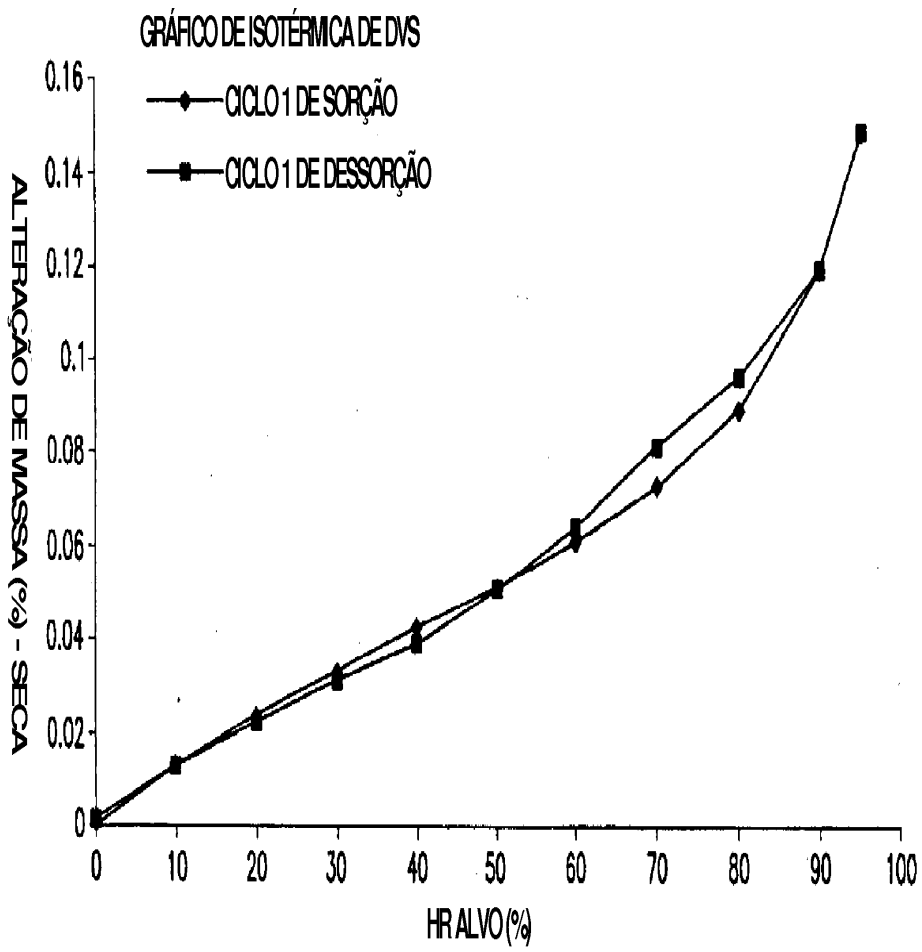


FIG.24

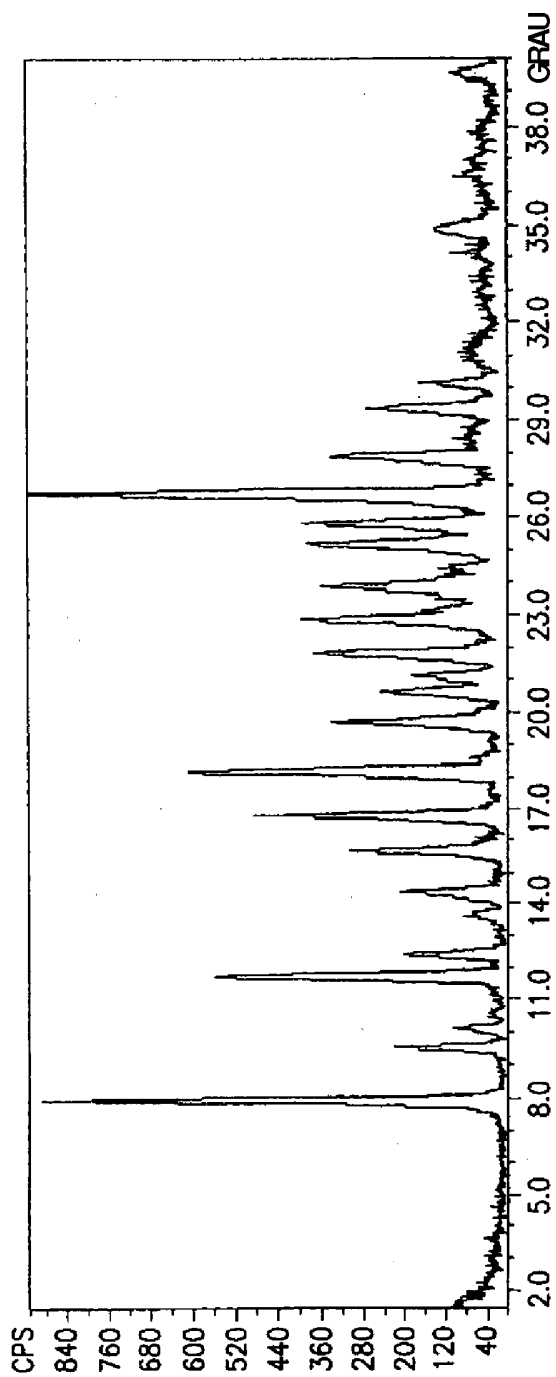


FIG.25

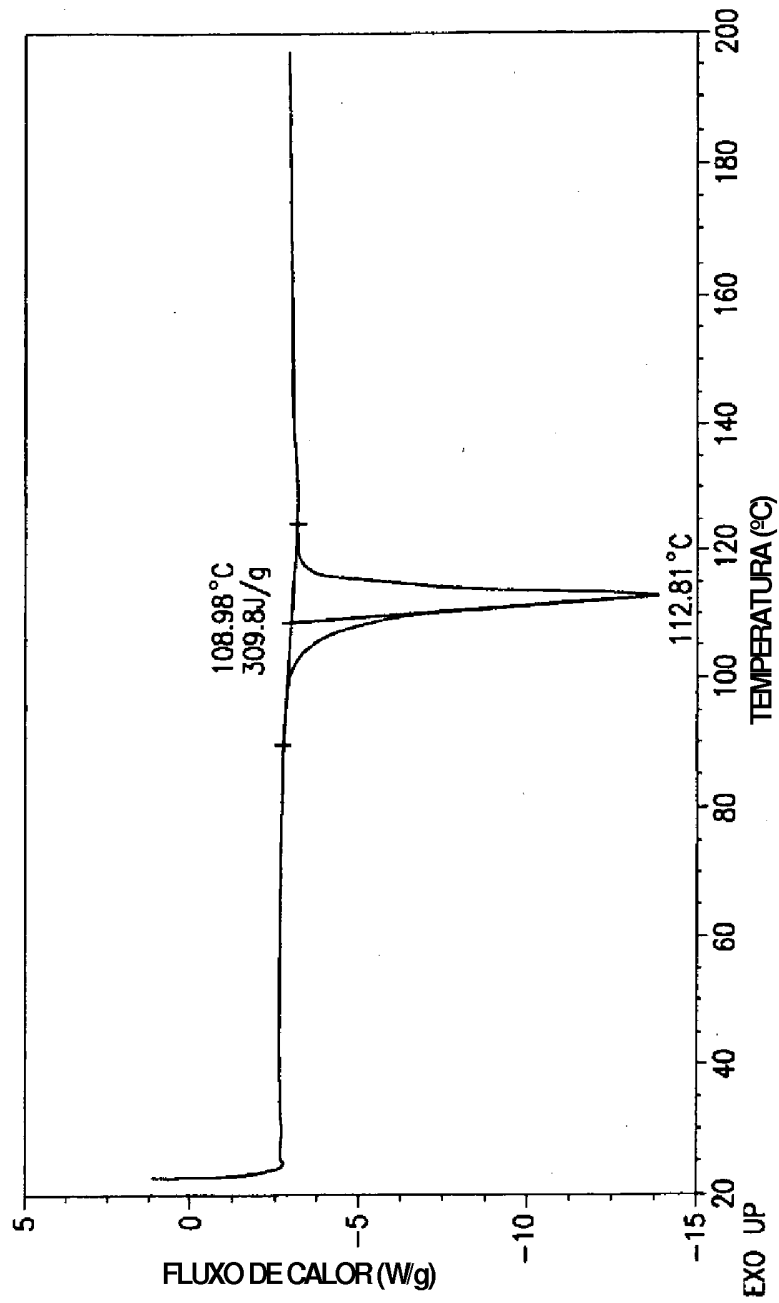


FIG. 26

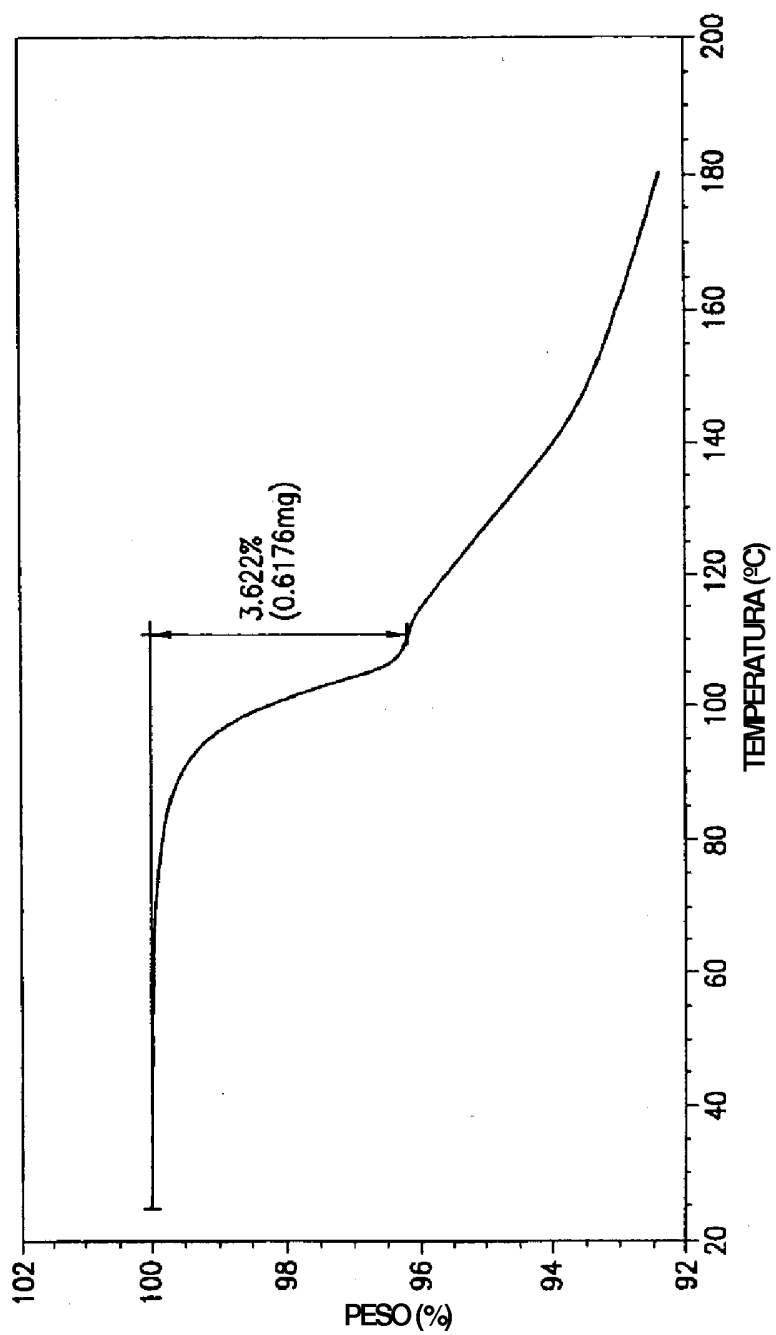


FIG.27

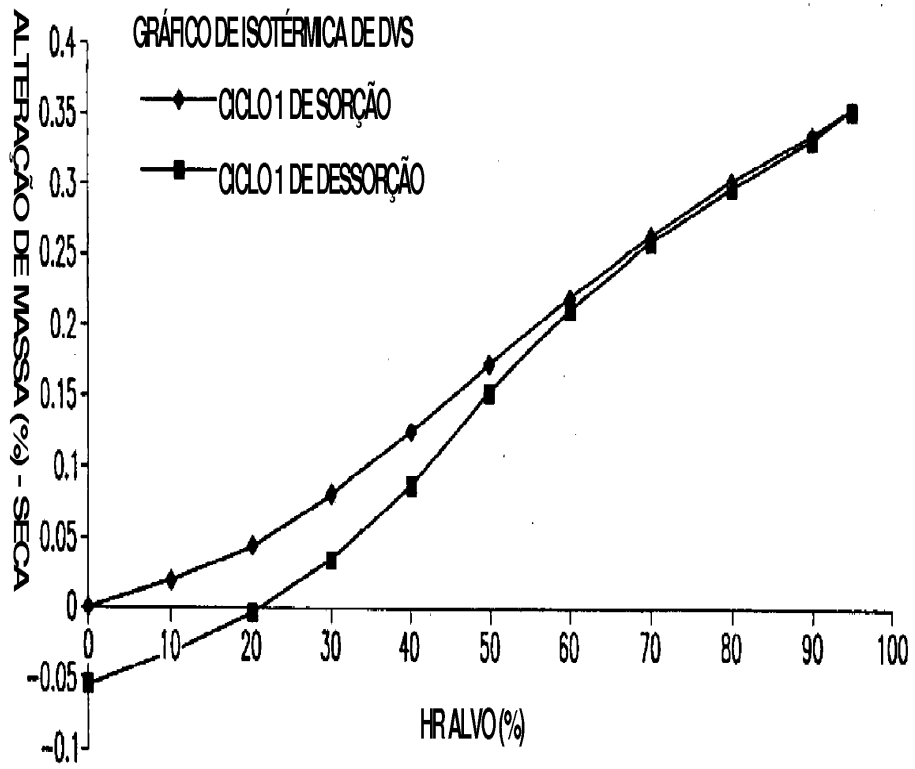


FIG.28

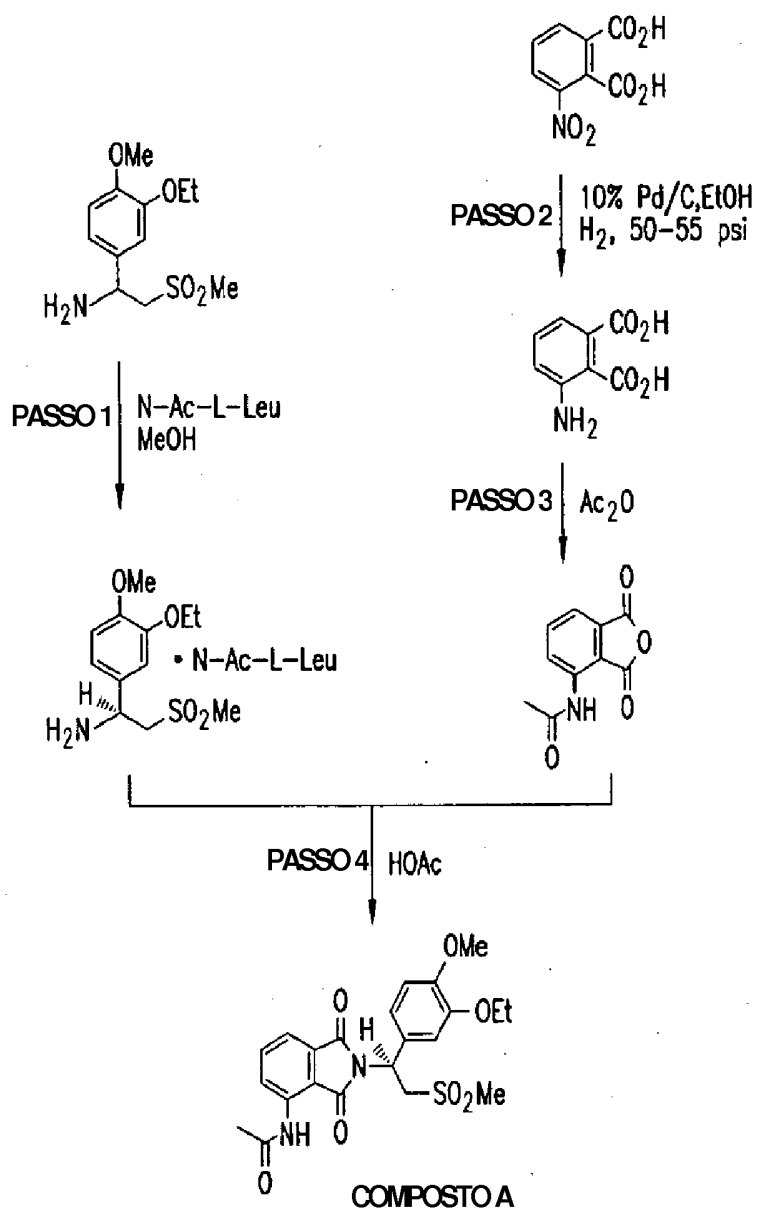


FIG. 29

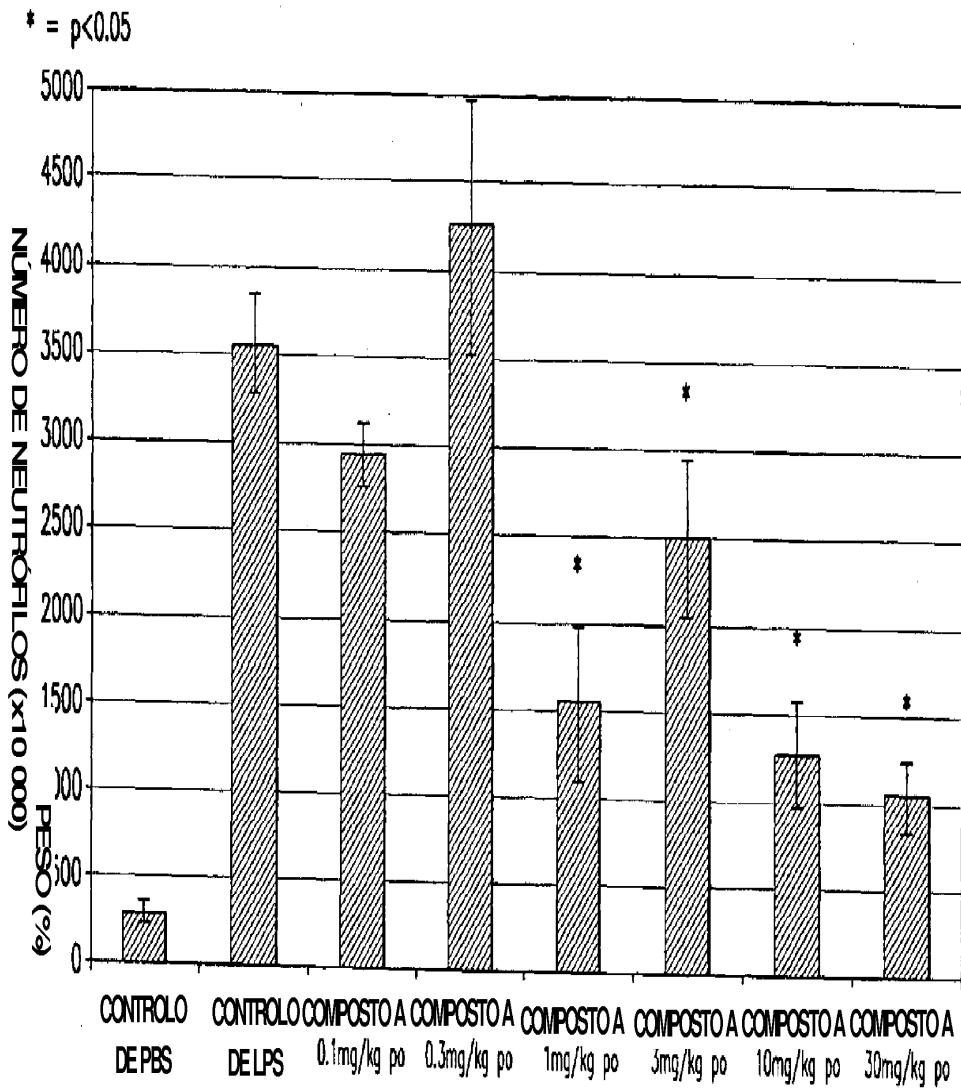


FIG.30

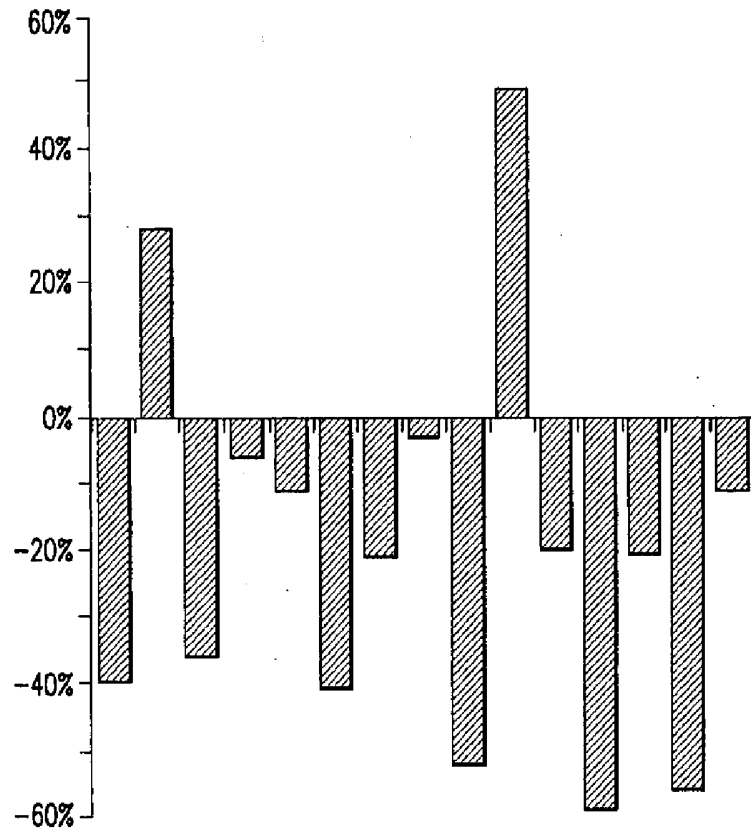


FIG.31

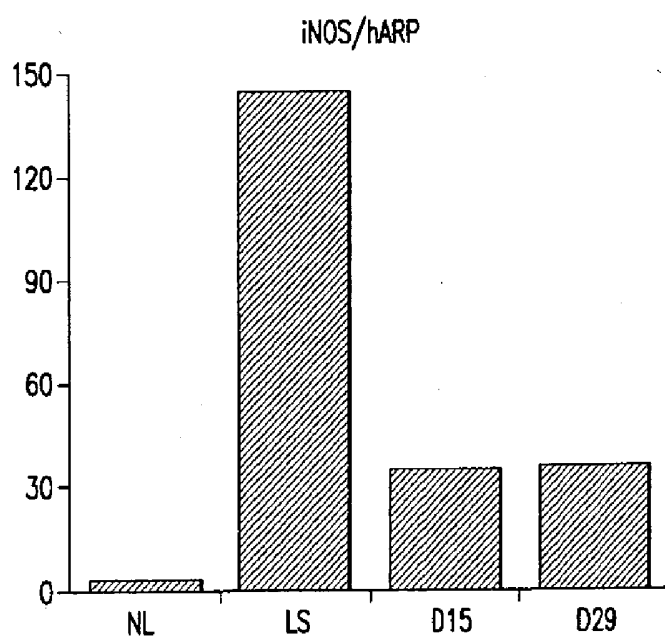


FIG.32

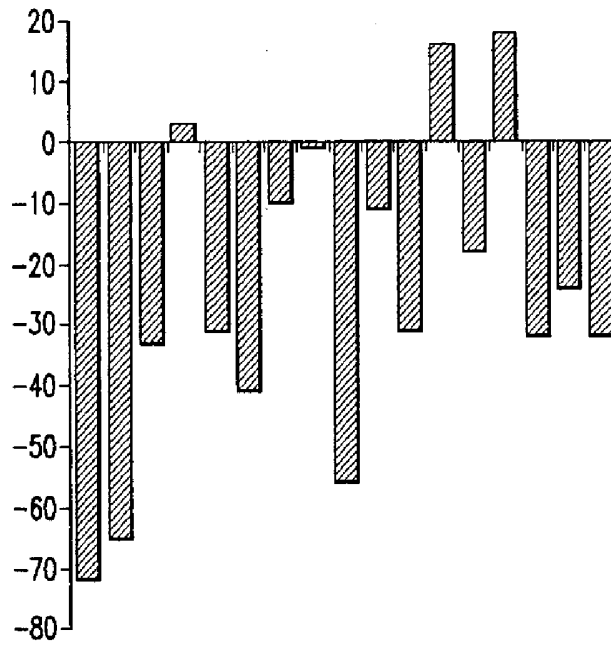


FIG.33