

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

(21) PI 0809579-5 A2



* B R P I 0 8 0 9 5 7 9 A 2 *

(22) Data de Depósito: 28/03/2008

(43) Data da Publicação: 23/09/2014
(RPI 2281)

(51) Int.Cl.:

C07D 489/04

A61K 31/439

A61P 43/00

(54) Título: FORMAS CRISTALINAS E SEUS USOS

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 29/03/2007 US 60/921.111

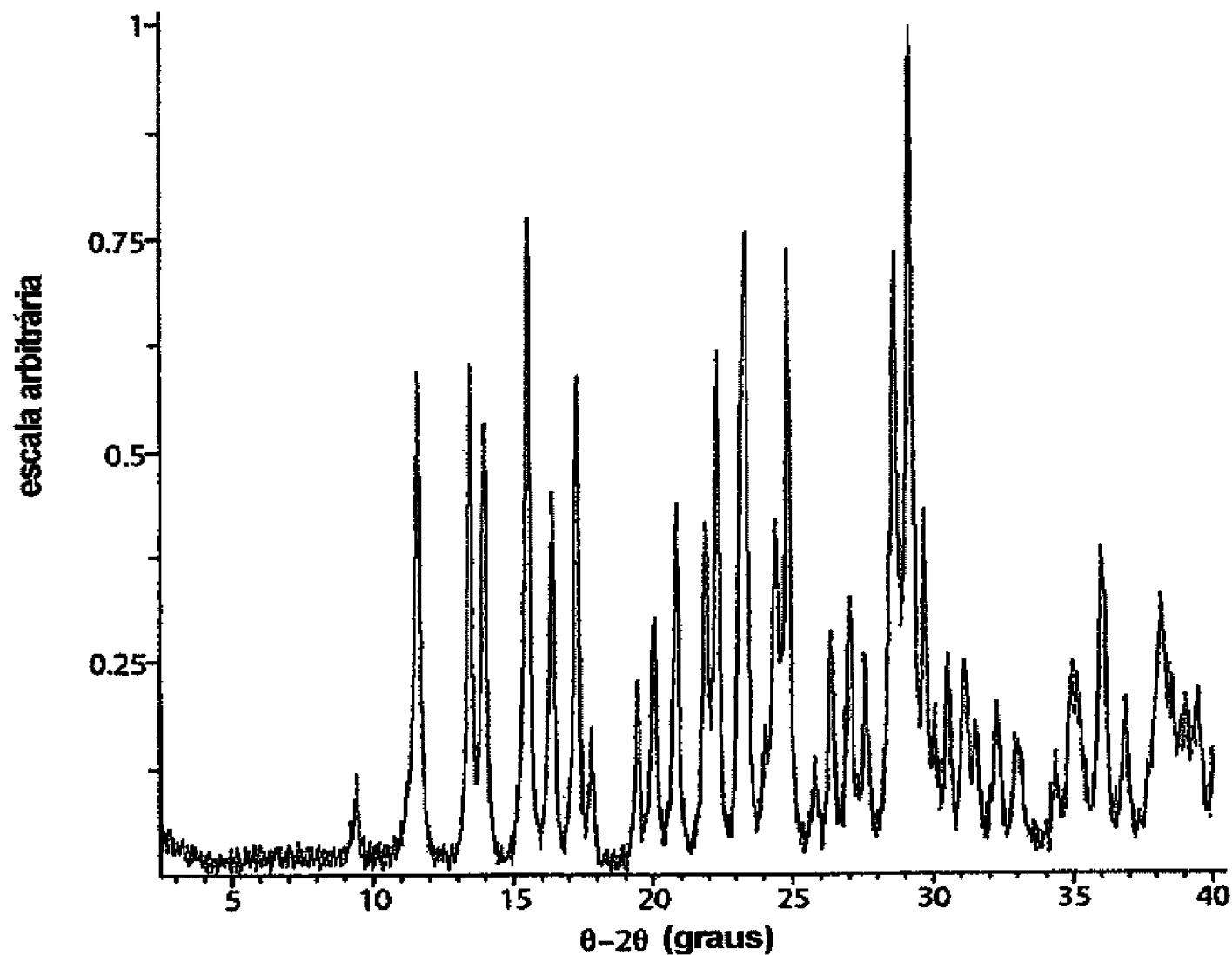
(73) Titular(es): Progenics Pharmaceuticals, INC.

(72) Inventor(es): Julio Perez, Kadum A. Ali, Syed M. Shah,
Thomas A. Boyd, Valeriya Smolenskaya

(74) Procurador(es): Nellie Anne Daniel-Shores

(86) Pedido Internacional: PCT US2008004116 de
28/03/2008

(87) Publicação Internacional: WO 2008/121352de
09/10/2008



“FORMAS CRISTALINAS E SEUS USOS”

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

Os opióides são amplamente usados em pacientes com cânceres avançados e outras doenças terminais para diminuir o sofrimento. Os opióides são medicamentos narcóticos que ativam receptores de opióides localizados no sistema nervoso central para aliviar a dor. Os opióides, no entanto, também reagem com receptores no exterior do sistema nervoso central, resultando em efeitos colaterais que incluem constipação, náusea, vômitos, retenção urinária e grave prurido. Os mais importantes são os efeitos no trato gastrointestinal (GI) onde os opióides inibem a evacuação gástrica e a atividade motora propulsora dos intestinos, reduzindo assim a velocidade do trânsito intestinal e produzindo constipação. A eficácia de opióides para a dor é frequentemente limitada devido aos efeitos colaterais resultantes, que podem ser debilitantes e frequentemente fazem os pacientes pararem de usar analgésicos opióides.

Além dos efeitos colaterais induzidos por analgésicos opióides, estudos sugeriram que os compostos opióides endógenos e seus receptores podem também afetar a atividade do trato gastrointestinal (GI) e podem estar envolvidos na regulação normal da motilidade intestinal e no transporte mucosal de fluidos tanto em animais como no ser humano. (Koch, T. R, et al, Digestive Diseases and Sciences 1991, 36, 712-728; Schuller, A.G.P., et al., Society of Neuroscience Abstracts 1998, 24, 524, Reisine, T., e Pasternak, G., Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Nona Edição 1996, 521-555 e Bagnol, D., et al., Regul. Pept. 1993, 47, 259-273). Assim, um nível fisiológico anormal de compostos endógenos e/ou atividade de receptores pode levar à disfunção intestinal.

Pacientes que foram submetidos a procedimentos cirúrgicos, por exemplo, especialmente a cirurgia do abdômen, frequentemente sofrem de uma disfunção intestinal específica, denominada íleo pós-operatório (ou pós-cirúrgico), que pode ser causado por flutuações nos níveis de opióides naturais. De modo análogo, que recentemente deram à luz, habitualmente sofrem de íleo pós-parto, que se pensa que é causado por flutuações de opióides naturais análogos como resultado das tensões associadas com o parto. A disfunção gastrointestinal associada com íleo pós-operatório ou pós-parto pode durar tipicamente durante um período de 3 a 5 dias, durando alguns casos graves mais de uma semana. A administração de analgésicos opióides a um paciente depois da cirurgia, o que é agora uma prática praticamente universal,, pode exacerbar a disfunção intestinal, retardando, assim, a recuperação de função intestinal normal, prolongando a permanência em hospitais e aumentando os custos com os cuidados médicos.

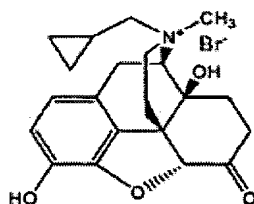
Os antagonistas de receptores de opióides tais como naloxona, naltrexona e nalmeveno, foram estudados como um meio de se antagonizar os efeitos periféricos indesejáveis de opióides. No entanto, estes agentes atuam não somente sobre os receptores de opióides

periféricos, mas também sobre os sítios do sistema nervoso central, de modo que eles às vezes reverterem os efeitos analgésicos benéficos de opióides, ou causam sintomas de privação de opióides. As abordagens preferíveis para o uso no controle de efeitos colaterais induzidos por opióides incluem a administração de compostos antagonistas de receptores de opióides periféricos que não atravessam com facilidade a barreira sangue-cérebro. O composto metilnaltrexona antagonista de receptor de opióide μ periférico e compostos correlatos foram divulgados para serem usados em conter os efeitos colaterais induzidos por opióides em pacientes (constipação, prurido, náusea e/ou vômitos, por exemplo). Veja, por exemplo, as patentes U.S. Nos. 5.972.954, 5.102.887, 4.861.781, e 4.719.215; e Yuan, C. -S. et al., Drug and Alcohol Dependence 1998, 52, 161. De modo análogo, os antagonistas de receptor de opióide periféricamente seletivos N-alkilcarboxilato de piperidina e 3,4-dimetil-4-aryl-piperidina foram descritos como sendo úteis para o tratamento de efeitos colaterais induzidos por opióide tais como constipação, náusea ou vômitos, assim como síndrome do intestino irritável e constipação idiopática. Veja, por exemplo, patentes U.S. Nos. 5.250.542, 5.434.171, 5.159.081, and 5.270.328.

Seria desejável se prover compostos antagonistas de receptor opióide μ periférico em uma forma adequada para a administração a um paciente com necessidade de tratamento para qualquer um dos transtornos mencionados acima.

SUMÁRIO

A presente invenção propõe formas sólidas de COMPOSTO 1, um antagonista de receptor de opióide μ periférico:



1

em que o composto se encontra na configuração (R) no tocante ao nitrogênio. A presente invenção também propõe composições farmacêuticas e formulações que compreendem tais formas sólidas. O composto 1, e formas sólidas inventivas do mesmo, é útil para o tratamento, prevenção, melhoramento, retardo ou redução da gravidade e/ou incidência de efeitos colaterais associados com a administração de opióides, tais como, por exemplo, disfunção gastrointestinal (inibição da motilidade intestinal, constipação, constrição do esfíncter GI, náusea, êmese (vômitos), espasmo biliar, disfunção intestinal por opióide, cólica), disforia, prurido, retenção urinária, depressão da respiração, constrição papilar, efeitos cardiovasculares, rigidez da parede peitoral e supressão da tosse, depressão da resposta a estresse, e supressão imune associada com a administração de analgésicos narcóticos etc.,

ou suas combinações. Outros usos do composto 1 e de formas sólidas inventivas do mesmo conforme descritas abaixo, são apresentados abaixo.

DESCRIÇÃO SUCINTA DOS DESENHOS

A Figura 1A ilustra o padrão de difração de raios X em pó para a Forma A.

5 A Figura 1B ilustra o padrão de difração de raios X em pó para a Forma A, calculado para dados de um cristal individual coletados a uma temperatura de 150 ± 1 graus K ($-123,15 \pm 1^\circ\text{C}$).

A Figura 2 ilustra a sobreposição de DSC e de TG para a Forma A.

A Figura 3 ilustra o padrão de difração de raios X em pó para o Composto 1 amorfo.

10 A Figura 4 ilustra o padrão de difração de raios X em pó para a Forma B.

A Figura 5 ilustra a sobreposição de DSC e de TG para a Forma B.

A Figura 6 ilustra o padrão de difração de raios X em pó para a Forma D.

A Figura 7 ilustra a sobreposição de DSC e de TG para a Forma D.

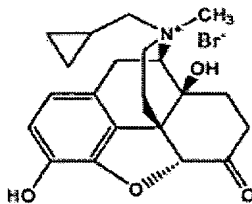
15 A Figura 8 ilustra o padrão de difração de raios X em pó para Forma C, calculada para os dados de um cristal único coletados a uma temperatura de 150 ± 1 graus K ($-123,15 \pm 1^\circ\text{C}$).

A Figura 9 ilustra o padrão de difração de raios X em pó para uma mistura da Forma A + Forma C (orientação preferida).

DESCRIÇÃO DETALHADA DE DETERMINADAS MODALIDADES DA INVENÇÃO

20 Descrição GERAL de Determinados Aspectos da Invenção:

A publicação do pedido de patente internacional número WO2006/127899 descreve o Composto 1, brometo de (R)-N-metilnaltrexona, que tem a seguinte estrutura:



1

em que o composto se encontra na configuração (R) no tocante ao nitrogênio. Em determinadas modalidades da presente invenção, pelo menos 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,85%, 99,9%, ou 99,95% do Composto 1 se encontra na configuração (R) no tocante ao nitrogênio. Os métodos para a determinação da quantidade de brometo de (R)-N-metilnaltrexona, presente em uma amostra em comparação com a quantidade de brometo de (S)-N-metilnaltrexona presente na mesma amostra, são descritos com detalhes em WO2006/127899, que é integralmente incorporado ao presente documento a título de referência. Em outras modalidades, o composto 1 contém 0,15% ou menos de brometo de. Em outras modalidades ainda, o Composto 1 contém 0,10% ou 0,05% ou menos de brometo de

(S)-N-metilnaltrexona.

O Composto 1, também conhecido como “(R)-MNTX”, apresenta uma atividade de antagonista de receptor de opióide μ periférico em modelos terapêuticos. Consequentemente, o Composto 1 é útil para antagonizar os efeitos colaterais indesejáveis da atividade de opióides, incluindo aqueles associados com a terapia analgésica com opióides (efeitos gastrointestinais (tais como evacuação gástrica retardada, motilidade alterada do trato GI, por exemplo), por exemplo, etc.). Em determinadas modalidades da presente invenção, o Composto 1 é útil para o tratamento, prevenção, melhora, retardo ou redução da gravidade e/ou incidência de efeitos colaterais associados com a administração de opióides, tais como, por exemplo, disfunção gastrointestinal (inibição da motilidade intestinal, constipação constrição do esfíncter GI, náusea, êmese (vômitos), espasmo biliar, disfunção intestinal por opióide, cólica), disforia, prurido, retenção urinária, depressão de respiração, constrição papilar, efeitos cardiovasculares, rigidez da parede peitoral e supressão da tosse, depressão da resposta a estresse e supressão imune associados com a administração de analgesia narcótica etc., ou suas combinações. Outros usos do composto 1, e de suas formas conforme descritas no presente, são apresentadas abaixo.

Formas Sólidas do composto 1:

Foi constatado que o Composto 1 pode existir em uma variedade de formas sólidas. Tais formas incluem formas cristalinas puras, conhecidas como polimorfas. Tais formas sólidas também incluem solvatos, hidratos e amorfas. Todas tais formas sólidas do composto 1 são reivindicadas pela presente invenção. Em determinadas modalidades, a presente invenção propõe o Composto 1 em forma de uma mistura de uma ou mais formas sólidas selecionadas dentre polimorfas, solvatos, hidratos e Composto 1 amorfo.

Conforme empregado no presente, o termo “polimorfa” se refere a estruturas cristalinas diferentes obtidas por uma entidade química específica. Especificamente, as polimorfas ocorrem quando um composto químico específico pode se cristalizar com mais de um arranjo estrutural. Conforme empregado no presente, o termo “solvato” se refere a uma forma cristalina em que a quantidade estequiométrica ou não estequiométrica de solvente ou de misturas de solventes, é incorporada à estrutura cristalina. De modo análogo o termo “hidrato” se refere a uma forma cristalina em que uma quantidade estequiométrica ou não estequiométrica de água é incorporada à estrutura cristalina.

Em determinadas modalidades da presente invenção, o Composto 1 é proposto em forma de um sólido cristalino. Em algumas modalidades o sólido cristalino é substancialmente isento do Composto 1 amorfo. Conforme empregado no presente, o termo “substancialmente isento de Composto 1 amorfo” significa que o sólido não contém nenhuma quantidade significativa do Composto 1 amorfo. Em determinadas modalidades da presente invenção, o termo “substancialmente isento de Composto 1 amorfo” significa que pelo menos a-

proximadamente 95% em peso do Composto 1 no estado sólido se encontra na forma cristalina. Em outras modalidades ainda da invenção, o termo “substancialmente isento de Composto 1 amorfo” significa que pelo menos aproximadamente 99% em peso do Composto 1 pode existir em pelo menos uma forma cristalina pura, ou polimorfa, a que se refere aqui como Forma A.

Em determinadas modalidades, a presente invenção propõe a Forma A do Composto 1. em outras modalidades, a presente invenção propõe a Forma A do Composto 1 caracterizada pelo fato de que ela tem um pico no seu padrão de difração de raios X em pó (“XRPD”) a aproximadamente 20,06 graus 2-theta. Conforme empregado no presente, o termo “aproximadamente”, quando usado com referência a qualquer valor em graus 2-theta citado no presente documento, se refere ao valor declarado $\pm 0,2$ graus 2-theta.

Em determinadas modalidades, os valores em graus 2-theta, conforme descrito no presente, são dados com duas casas decimais. Em outras modalidades, os valores em graus 2-theta, conforme descrito no presente, são dados com uma única casa decimal. Em outras modalidades ainda, os valores em graus 2-theta, conforme descrito no presente, são dados sem nenhuma casa decimal. Deve ficar subentendido que quando o termo “aproximadamente” é usado com referência a qualquer valor em graus 2-theta citado no presente documento, este termo se refere ao valor declarado $\pm 0,2$ grau 2-theta de acordo com a casa decimal dada do valor.

De acordo com uma outra modalidade, a Forma A do Composto 1 é caracterizada pelo fato de ter um ou mais picos no seu padrão de XRPD calculado para dados de um cristal individual coletados a uma temperatura de $150 \pm 1^\circ\text{K}$ ($-123,15 \pm 1^\circ\text{C}$), selecionados dentre aqueles que se encontram a aproximadamente 13,6, 13,9,, 16,85, 17,35, 23, 23,85, 24,7, 26,75 e 34,75 graus 2-theta. Em outras modalidades, a Forma A do Composto 1 é caracterizada por ter dois ou mais, ou três ou mais, picos no seu padrão de XRPD calculado, para dados de um cristal individual coletados a uma temperatura de $150 \pm 1^\circ\text{K}$ ($-123,15 \pm 1^\circ\text{C}$), selecionados dentre aqueles que se encontram a aproximadamente 13,6, 13,9, 16,85, 17,35, 23, 23,85, 24,7, 26,75 e 34,75 graus 2-theta. Em outras modalidades, a Forma A do Composto 1 é caracterizada por ter substancialmente todos os picos no seu padrão de XRPD calculado, para dados de um cristal individual coletados a uma temperatura de $150 \pm 1^\circ\text{K}$ ($-123,15 \pm 1^\circ\text{C}$), selecionados dentre aqueles que se encontram a aproximadamente 13,6, 13,9, 16,85, 17,35, 23, 23,85, 24,7, 26,75 e 34,75 graus 2-theta.

Em outras modalidades, a Forma A do Composto 1 é caracterizada por ter substancialmente todos os picos no seu padrão de XRPD relacionados na Tabela 1A, abaixo

Tabela 1A. Picos de XRPD para a forma A

Forma A ($^\circ 2\theta$)
11,56

13,44
13,98
15,52
16,4
17,3
19,42
20,06
20,82
21,9
22,3
23,34
24,42
24,84
26,38
27
27,64
28,62
29,16
29,7

Em outras modalidades ainda, a Forma A do Composto 1 é caracterizada pelo fato de ter substancialmente todos os picos no seu padrão de XRPD relacionados na tabela 1B, abaixo.

Tabela 1B. Picos de XRPD para a Forma A

Pico No.	°2 θ
1	9,42
2	11,56
3	13,44
4	13,98
5	15,52
6	16,4
7	17,3
8	17,78
9	19,42
10	20,06
11	20,82
12	21,9

13	22,3
14	23,34
15	24,42
16	24,84
17	25,32
18	26,38
19	27
20	27,64
21	28,62
22	29,16
23	29,7
24	30,04
25	30,5
26	31,1
27	31,5
28	32,28
29	32,96
30	34,34
31	35,1
32	36
33	36,88
34	38,16
35	39,04
36	39,48

Em determinadas modalidades da presente invenção, a Forma A do Composto 1 é caracterizada por ter substancialmente todos os picos no seu padrão de XRPD, calculados a partir de dados de um cristal individual coletados a uma temperatura de $150 \pm 1^\circ\text{K}$ ($-123,15 \pm 1^\circ\text{C}$), relacionados na Tabela 1C, abaixo

5 Tabela 1C. Picos de XRPD calculados para um cristal individual da Forma A a $150 \pm 1^\circ\text{K}$ ($-123,15 \pm 1^\circ\text{C}$)

Pico No.	2θ
1	9,5
2	11,35
3	11,75
4	13,3
5	13,6

6	13,9
7	15,3
8	16,85
9	17,35
10	17,95
11	19,5
12	20,3
13	20,65
14	21,15
15	21,8
16	22,75
17	23
18	23,3
19	23,65
20	23,85
21	24,7
22	24,95
23	26,05
24	26,35
25	26,75
26	27,2
27	28,35
28	29,25
29	29,65
30	30,1
31	31,1
32	31,25
33	31,8
34	32,05
35	32,55
36	33,4
37	34,3
38	34,75

De acordo com um aspecto, a Forma A do Composto 1 tem um padrão de XRPD substancialmente análogo ao ilustrado na Figura 1A. Conforme empregado no presente, a expressão "substancialmente todos os picos" significa que o composto apresenta, no seu XRPD, pelo menos aproximadamente 80% dos picos relacionados. Em outras modalidades,

a expressão “substancialmente todos os picos” significa que o composto apresenta, no XRPD, pelo menos 85, 90, 95, 97, 98, ou 99% dos picos relacionados. De acordo com outras modalidades, a Forma A do Composto 1 tem um padrão de XRPD, calculado a partir de dados de um cristal individual coletados a uma temperatura de $150 \pm 1^\circ\text{K}$ ($-123,15 \pm 1^\circ\text{C}$), substancialmente análogo ao ilustrado na Figura 1B. Em outras modalidades, a Forma A é caracterizada por ter um padrão DSC substancialmente análogo ao ilustrado na Figura 2.

Em determinadas modalidades da invenção, a Forma A é caracterizada por picos representativos em difração de raios X, picos estes que são determinados por comparação dos resultados de padrão de difração de raios X para preparações da Forma B, Forma C, e Forma D. Em algumas modalidades, a Forma A é caracterizada por picos representativos em difração de raios X, estando os picos dentro de limites de aproximadamente 1 a aproximadamente 30 graus 2-theta, determinados por comparação dos resultados de padrão de difração de raios X para preparações padrão da Forma B, Forma C, e Forma D. Métodos para a preparação da Forma A do Composto 1 são descritos na seção de Exemplos, abaixo.

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção propõe o Composto 1 em forma de um sólido amorfo. O padrão de difração de raios X em pó do composto 1 amorfo é ilustrado na figura 3. Os sólidos amorfos são bem conhecidos dos versados na técnica e são tipicamente preparados por tais métodos como liofilização, fusão e precipitação a partir de fluido supercrítico, dentre outros. Os métodos de preparação do composto 1 amorfo são descritos na seção de Exemplo, abaixo.

Em determinadas modalidades, a presente invenção propõe Composto 1 amorfo substancialmente isento do Composto 1 cristalino. Conforme empregado no presente, o termo “substancialmente isento de Composto 1 cristalino” significa que o composto não contém nenhuma quantidade significativa do Composto 1 cristalino. O Composto 1 cristalino inclui formas cristalinas puras, solvatos e hidratos, conforme descrito no presente, ou outras formas cristalinas do Composto 1 que podem resultar da preparação e/ou isolamento do Composto 1 amorfo. Em determinadas modalidades da presente invenção, pelo menos aproximadamente 95% em peso do Composto 1 presente no Composto 1 amorfo. Em outras modalidades ainda da presente invenção, pelo menos 99% em peso do Composto 1 presente consiste no Composto 1 amorfo.

Em outras modalidades, a presente invenção propõe uma composição que compreende o Composto 1 amorfo e pelo menos uma forma cristalina do Composto 1. Tais formas cristalinas do Composto 1 incluem formas cristalinas puras, solvatos e hidratos conforme descrito no presente documento, ou outras formas cristalinas do Composto 1 que podem resultar da preparação e/ou isolamento do Composto 1 amorfo. Em determinadas modalidades, a presente invenção propõe uma composição que compreende o composto 1 amorfo e pelo menos uma forma cristalina do Composto 1, conforme descrito no presente. Em outras

modalidades, a presente invenção propõe uma composição que compreende o Composto 1 amorfo e pelo menos uma forma cristalina do Composto 1 selecionada da Forma A, Forma B, Forma C, ou Forma D.

5 Foi descoberto que o Composto 1 pode existir em pelo menos duas formas de hidrato ou formas misturas de hidrato-solvato. Duas tais formas serão denominadas no presente documento Forma B e Forma D.

Em determinadas modalidades, a presente invenção propõe Forma B do Composto 1. Em determinadas modalidades, a presente invenção propõe a Forma B do Composto 1, substancialmente isento de outras formas do Composto 1. Em outras modalidades, a Forma B é um hidrato-metanolato misto do Composto 1. De acordo com uma modalidade, a Forma B é caracterizada pelo fato de ter um ou mais picos no seu padrão de XRPD selecionados dentre aqueles que se encontram a 7,9, 8,18, 20,3, 21,44, 24,11 e 25,12 graus 2-theta. Em determinadas modalidades, a Forma B é caracterizada pelo fato de ter dois ou mais, ou três ou mais, picos no seu padrão de XRPD selecionados dentre aqueles que se encontram a aproximadamente 7,9, 8,18, 20,3, 21,44, 24,11 e 25,12 graus 2-theta. Em outras modalidades, a Forma B é caracterizada pelo fato de ter substancialmente todos os picos no seu padrão de XRPD selecionados dentre aqueles que se encontram a aproximadamente 7,9, 8,18, 20,3, 21,44, 24,11 e 25,12 graus 2-theta.

Em determinadas modalidades, a Forma B do Composto 1 é caracterizada pelo fato de ter substituído todos os picos no seu padrão de XRPD relacionados na Tabela 2A, abaixo

Tabela 2A. Picos de XRPD para a Forma B

Forma B (° 2 θ)
7,9
8,18
10,64
11,57
12,68
13,44
13,89
14,38
15,42
16,01
16,39
17,18
19,89
20,79
21,44

21,9
23,35
24,49
24,87
25,53
29,17

Em outras modalidades ainda, a Forma B do Composto 1 é caracterizada pelo fato de ter todos os picos no seu padrão de XRPD relacionados na Tabela 2B, abaixo

Tabela 2B. Picos de XRPD para a Forma B

Pico No,	(°2 θ)
1	7,9
2	8,18
3	10,64
4	11,57
5	12,68
6	13,44
7	13,89
8	14,38
9	15,42
10	16,01
11	16,39
12	17,18
13	17,74
14	18,12
15	18,47
16	19,37
17	19,89
18	20,3
19	20,79
20	21,44
21	21,9
22	22,31
23	23,35
24	24,11
25	24,49
26	24,87

27	25,12
28	25,53
29	26,33
30	26,78
31	27,51
32	28,1
33	29,17
34	29,69
35	30,07
36-	30,76
37	31,04
38	32,18
39	32,,88
40	34,33

De acordo com um aspecto, a Forma B do Composto 1 tem um padrão de XRPD substancialmente análogo ao ilustrado na Figura 4. Em outras modalidades a presente invenção propõe a Forma B do Composto 1 tendo um padrão de DSC substancialmente análogo ao ilustrado na Figura 5.

5 Em determinadas modalidades da presente invenção, a Forma B é caracterizada por picos representativos em difração de raios X em pó, sendo estes picos determinados por comparação de resultados de padrão de difração de raios X para preparações padrão da Forma A, Forma C e Forma D. em algumas modalidades, a Forma B é caracterizada por picos representativos em difração de raios X em pó, encontrando-se estes picos dentro de
10 limites de aproximadamente 1 a aproximadamente 30 graus 2-teta, determinados por comparação dos resultados do padrão de difração de raios X para preparações padrão da Forma A, Forma C, e Forma D. Métodos para a preparação da Forma B do Composto 1 são descritos na seção de Exemplos abaixo.

Em determinadas modalidades, a presente invenção propõe a Forma D do Composto 1. Em outras modalidades, a presente invenção propõe a Forma do Composto 1, substancialmente isenta de outras formas do composto 1. De acordo com uma modalidade, a Forma D é caracterizada pelo fato de ter um ou mais picos no seu padrão XRPD selecionados dentre aqueles que se encontram a aproximadamente 7,66, 8,42, 14,79 e 21,06 graus 2θ . Em outras modalidades, a Forma D é caracterizada pelo fato de que tem todos os
15 picos no seu padrão XRPD selecionados dentre aqueles que se encontram a 7,66, 8,42, 14,79, e 21,06 graus 2θ .
20

Em determinadas modalidades, a Forma D do Composto 1 é caracterizada pelo fato de ter substancialmente todos os picos no seu padrão XRPD relacionados na tabela 3A,

abaixo.

Tabela 3A. Picos de XRPD para a Forma D

Forma D ($^{\circ}2\theta$)
7,66
8,42
12,85
13,48
16, 11
17,53
18,67
19,61
21,06
21,79
22,07
23,25
24,53
26,23

Em outras modalidades, a Forma D do Composto 1 é caracterizada pelo fato de ter substancialmente todos os picos no seu padrão XRPD relacionados na Tabela 3B, abaixo

5

Tabela 3B. Picos de XRPD para a Forma D

Pico No.	$^{\circ}2\theta$
1	7,66
2	8,42
3	9,43
4	10,6
5	11,57
5	12,85
7	13,48
8	13,89
9	14,17
10	14,38
11	14,79
12	15,38
13	18,11
14	17,22
15	17,53

16	18,67
17	19,61
18	20,79
19	21,06
20	21,79
21	22,07
22	23,25
23	24,53
24	25,43
25	25,91
26	26,23
27	27,2
28	27,71
29	28,06
30	28,55
31	29,03
32	29,86
33	30,56
34	31,11
35	32,22
36	32,7
37	34,12
38	34,89
39	35,82
40	37
41	37,86
42	38,11
43	38,63
44	39,46

De acordo com um aspecto, a Forma D do Composto 1 tem um padrão XRPD substancialmente análogo ao ilustrado na figura 6. em outras modalidades, a presente invenção propõe a Forma D do Composto 1 tendo um padrão de DSC substancialmente análogo ao ilustrado na Figura 7.

- 5 Em determinadas modalidades da presente invenção, a Forma D é caracterizada por picos representativos em difração de raios X em pó, sendo os picos determinados por comparação do padrão de difração de raios X para preparações padrão da Forma A, Forma B e Forma C. Em algumas modalidades, a Forma d é caracterizada por picos representati-

vos em difração de raios X em pó, estando os picos dentro de limites de aproximadamente 1 a aproximadamente 30 graus 2-theta, determinados por comparação com os resultados de padrão de difração de raios X para preparações padrão da Forma A, Forma B, Forma C. Os métodos para a preparação da Forma D do Composto 1 são descritos na seção de Exemplos, abaixo.

Foi descoberto que o Composto 1 pode existir nas formas cristalinas solvatadas. Em determinadas modalidades, a presente invenção propõe um n-propanolato cristalino do Composto 1 a que se refere aqui como Forma C. em determinadas modalidades, a presente invenção propõe a Forma C do Composto 1, substancialmente isenta de outras formas do composto 1. De acordo com uma outra modalidade, a Forma C do Composto 1 é caracterizada pelo fato de que tem um ou mais picos no seu padrão calculado de XRPD, para dados de um cristal individual coletados a uma temperatura de $150 \pm 1^\circ\text{K}$ ($-123,15 \pm 1^\circ\text{C}$), selecionados dentre aqueles que se encontram a aproximadamente 10,8, 12,8, 14,8, 15,9, 16,25, 18,5, 19,15, 22, 23,6, 24,25, 25,7, 27,5, 28,1, 28,9, 31,5, e 31,75 graus 2-theta. Em determinadas modalidades a Forma C do Composto 1 é caracterizada por ter dois ou mais, ou três ou mais picos no seu padrão de XRPD calculado, para dados de um cristal individual coletados a uma temperatura de $150 \pm 1^\circ\text{K}$ ($-123,15 \pm 1^\circ\text{C}$), selecionados dentre aqueles que se encontram a aproximadamente 10,8, 12,8, 14,8, 15,9, 16,25, 18,5, 19,15, 22, 23,6, 24,25, 25,7, 27,5, 28,1, 28,9, 31,5, e 31,75 graus 2-theta. Em outras modalidades, a Forma C do Composto 1 é caracterizada por ter substancialmente todos seus picos no seu padrão de XRPD calculado, para dados de um cristal individual coletados a uma temperatura de $150 \pm 1^\circ\text{K}$ ($-123,15 \pm 1^\circ\text{C}$), selecionados dentre aqueles que se encontram a aproximadamente 10,8, 12,8, 14,8, 15,9, 16,25, 18,5, 19,15, 22, 23,6, 24,25, 25,7, 27,5, 28,1, 28,9, 31,5, e 31,75 graus 2-theta.

Em determinadas modalidades da presente invenção, a Forma C do Composto 1 é caracterizada por ter substancialmente a totalidade dos picos no seu padrão de XRPD, calculados para dados de um cristal individual coletados a uma temperatura de $150 \pm 1^\circ\text{K}$ ($-123,15 \pm 1^\circ\text{C}$), relacionadas na tabela 4A abaixo.

Tabela 4A. Picos de XRPD Calculados para um Cristal individual da Forma C a $150 \pm 1^\circ\text{K}$ ($-123,15 \pm 1^\circ\text{C}$)

Pico No.	$^\circ 2\theta$
1	9,1
2	10,8
3	11,4
4	11,6
5	12,9
6	14,35

1	14,8
8	15,5
9	19
10	16,25
11	18,25
12	18,5
13	18,85
14	19,15
15	19,7
16	20,85
17	21,2
18	21,65
19	21,85
20	22
21	22,65
22	22,95
23	23,3
24	23,6
25	24,25
26	25,05
27	25,3
28	25,7
29	26
30	27,05
31	27,5
32	28,1
33	28,9
34	29,5
35	29,9
36	30,45
37	30,75
38	31,5
39	31,75
40	32,15

Em outras modalidades, a presente invenção propõe uma composição que compreende uma mistura de Formas A e C do Composto 1. De acordo com uma outra modalidade, o padrão de XRPD da mistura das Formas A e C (orientação preferida) do Composto

1 tem um ou os dois picos a aproximadamente 10,58 e 22,74 graus 2-theta. Os versados na técnica observarão que a designação de “orientação preferida” se refere a um fenômeno que ocorre quando os cristais têm uma tendência a se alinhar durante o processo de coleta de dados de XRPD. Este fenômeno frequentemente resulta na formação de picos maiores no padrão XRPD, conforme será observado pelos versados na técnica. Em determinadas modalidades da presente invenção, o padrão XRPD da mistura das Formas A e C (orientação preferida) do composto 1 tem substancialmente todos os picos a aproximadamente 10,58, 11,56, 13,88, 15,42, 20,82, 21,86, 22,74, 23,2, 24,74, e 26,96 graus 2-theta.

Em outras modalidades, o padrão XRPD da mistura das Formas A e C (orientação preferida) do Composto 1 tem substancialmente todos os picos no seu padrão XRPD relacionados na Tabela 4B abaixo.

Tabela 4B. Picos de XRPD para as formas A e C (orientação preferida)

Pico No.	°2θ
1	10,58
Z	11,56
3	13,44
4	13,88
5	15,42
6	16,4
7	18,88
8	19,34
9	19,9
10	20,82
11	21,80
12	22,22
13	22,74
14	23,2
15	23,84
16	24,74
17	25,71
18	26,96
19	28,7
20	29,14
21	29,64
22	34,02
23	34,66

24	35,08
25	35,98
26	37,14
27	38,32
28	39,24

De acordo com um aspecto, a Forma C do Composto 1 tem um padrão XRPD calculado a partir de dados de um cristal individual coletados a uma temperatura de $150 \pm 1^\circ\text{K}$ ($-123,15 \pm 1^\circ\text{C}$), substancialmente análogo ao ilustrado na figura 8. De acordo com um outro aspecto, uma mistura das Formas A e C (orientação preferida) do Composto 1 tem um padrão XRPD substancialmente análogo ao ilustrado na figura 9.

Em determinadas modalidades da presente invenção, a Forma C é caracterizada por picos representativos em difração de raios X em pó, sendo os picos determinados por comparação dos resultados do padrão de difração de raios X para preparações padrão da Forma A, Forma B e Forma D. Em algumas modalidades, a Forma C é caracterizada por picos representativos em difração de raios X em pó, encontrando-se os picos dentro de limites de aproximadamente 1 a aproximadamente 30 graus 2-theta, determinados por comparação de resultados de padrão de difração de raios X para preparações padrão da Forma A, Forma B e Forma D. Os métodos para a preparação da Forma C do Composto 1 são descritos na seção de Exemplos abaixo.

Em determinadas modalidades, a presente invenção propõe a Forma A do Composto 1 que compreende um ou mais formas sólidas adicionais do composto 1. Em outras modalidades, a presente invenção propõe a forma A do Composto 1 compreendendo um ou mais de um hidrato do composto 1, um solvato do Composto 1, ou um composto 2 amorfo. Em outras modalidades ainda, a presente invenção propõe a Forma A do Composto 1 que compreende uma ou mais da Forma c, Forma D, ou forma amorfa, e opcionalmente a Forma B. Assim um outro aspecto da presente invenção propõe uma Composição do Composto 1.

Conforme empregado no presente, o termo "Composição do Composto 1" se refere a uma composição que compreende pelo menos dois de Forma A, Forma C, forma e Composto 1 amorfo e opcionalmente a Forma B. Em outras modalidades, a Composição do composto 1 compreende pelo menos dois da Forma B, Forma C, Forma D e Composto 1 amorfo. Em determinadas modalidades da presente invenção, a Composição do Composto 1 compreende a forma A do composto 1 e Forma D. Em outras modalidades ainda, a Composição do Composto 1 compreende a Forma A e Composto 1 amorfo.

Composições Farmaceuticamente Aceitáveis

Conforme foi discutido acima, a presente invenção propõe novas formas do composto 1, que é útil como um antagonista de receptor de opióide mu periférico e que apresen-

ta uma utilidade em modelos clinicamente relevantes para o tratamento de efeitos colaterais induzidos por opióides. De acordo com um outro aspecto da presente invenção, são propostas composições farmaceuticamente aceitáveis, compreendendo uma forma inventiva do composto 1 ou uma Composição do Composto 1, conforme foi descrito no presente documento, e opcionalmente compreendendo um veículo, adjuvante farmaceuticamente aceitável. Em determinadas modalidades da presente invenção, tais composições farmaceuticamente aceitáveis opcionalmente compreendem ainda um ou mais agentes terapêuticos adicionais.

Conforme descrito acima, as composições farmaceuticamente aceitáveis da presente invenção compreendem ainda um veículo, adjuvante farmaceuticamente aceitável, que, conforme usado no presente documento, inclui todo e qualquer solvente, diluente ou outro veículo líquido, adjuvantes de dispersão ou suspensão, agentes tensoativos, agentes isotônicos, agentes espessantes ou emulsificantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubrificantes e semelhantes, conforme é adequado à forma de dosagem específica desejada. Remington's Pharmaceutical Sciences, Décima Sexta edição, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) divulga diversos veículos usados na formulação de composições farmaceuticamente aceitáveis e técnicas conhecidas para a sua preparação. Exceto na medida em que qualquer meio de veículo convencional seja incompatível com uma forma inventiva do Composto 1, ou Composição do Composto 1 da invenção, tal como por produzir qualquer efeito biológico indesejável ou por interagir de outro modo qualquer de um modo deletério com qualquer outro componente(s) da composição farmaceuticamente aceitável, o seu uso é reivindicado dentro do âmbito da presente invenção. Alguns exemplos de materiais que podem servir como veículos farmaceuticamente aceitáveis incluem, sem limitação, trocadores de íons, alumina, estearato de alumínio, lecitina, proteínas séricas, tais como albumina humana sérica, substâncias tampão tais como fosfatos, glicina, ácido sórbico ou sorbato de potássio, misturas parciais de glicerídeos de ácidos graxos saturados vegetais, água, sais ou eletrólitos, tais como sulfato de protamina, fosfato ácido dissódico, fosfato ácido de potássio, cloreto de sódio, sais de zinco, sílica coloidal, trissilicato de magnésio, polivinil pirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros de blocos de polietileno-polioxipropileno, lanolina; açúcares tais como lactose, glicose e sacarose; amidos tais como amido do milho e amido da batata; celulose e seus derivados tais como carbóxi metil celulose sódica, etil celulose e acetato de celulose; tragacanto pulverizado; malte, gelatina; talco; excipientes tais como manteiga de cacau e ceras para supositórios; óleos tais como óleo de amendoim, óleo de caroço do algodão; óleo de cártamo; óleo de gergelim; óleo de oliva; óleo de milho e óleo de soja; glicóis tais como propileno glicol ou polietileno glicol. Ésteres tais como oleato de etila e laurato de etila; agar, agentes tampão tais como hidróxido de magnésio e hidróxido de alumínio; ácido algínico, água isenta de pirógenos; solução salina isotônica; solução de

Ringer; álcool etílico e soluções tampão de fosfato, tal como lubrificantes compatíveis não tóxicos, tais como lauril sulfato de sódio e estearato de magnésio, assim com agentes colorantes, agentes liberadores, agentes de revestimento, adoçantes, aromatizantes e perfumantes, conservantes e antioxidantes podem também estar presentes na composição, de acordo com o critério do formulador.

Definições

Conforme empregado no presente, uma “quantidade efetiva” de um composto ou de uma composição farmacêuticamente aceitável pode atingir um efeito terapêutico e/ou profilático desejado. Uma “quantidade efetiva” é pelo menos uma quantidade mínima de um composto, ou da composição contendo um composto, que é suficiente para a prevenção, melhora, redução, retardo ou redução da gravidade de um ou mais sintomas de um transtorno associado com a modulação de receptores de opióides μ periféricos, e/ou para a prevenção, melhora, retardo ou redução da gravidade de efeitos colaterais associados com a terapia analgésica com opióides (disfunção gastrointestinal (dismotilidade, constipação, por exemplo, etc.), náusea, êmese (náusea, por exemplo), por exemplo, etc.). Uma “quantidade efetiva” de um composto, ou de uma composição contendo um composto, é suficiente para a prevenção, melhora, redução, retardo ou uma redução nos sintomas associados com uma doença associada com atividade aberrante do opióide periférico endógeno ou com o receptor de opióide μ (constipação idiopática, íleo, por exemplo, etc.).

O termo “formulação” se refere a uma preparação que inclui uma forma inventiva do Composto 1 ou da Composição do Composto 1, em combinação com um ou mais excipientes para a administração a um paciente. Em geral aditivos farmacêuticos específicos são selecionados com a finalidade de permitir uma liberação, distribuição e desenvolvimento da atividade de uma forma inventiva do Composto 1, ou da Composição do Composto 1 ótimos, para as aplicações respectivas.

O termo “paciente”, conforme empregado no presente, significa um mamífero e inclui pacientes humanos e animais, tais como animais domésticos (cavalos, cães, gatos, por exemplo, etc.).

A expressão “forma de dosagem unitária” conforme empregado no presente se refere uma unidade fisicamente descontínua de agente adequado para o paciente a ser tratado.

Uma forma inventiva do composto 1, ou da Composição do Composto 1, de acordo com a presente invenção, pode ser administrada usando-se qualquer quantidade e qualquer via de administração efetiva para o tratamento ou atenuação da gravidade de um transtorno associado com a modulação dos receptores de opióides μ periféricos. A quantidade exata necessária variará de paciente para paciente, dependendo da espécie, idade e das condições gerais do paciente, da gravidade da infecção do agente específico, do seu modo de

administração, e semelhantes. Deve ficar subentendido, no entanto, que o uso diário total de uma forma do Composto 1 ou da Composição do composto 1, será decidido pelo clínico encarregado dentro do âmbito de critérios médicos corretos. O nível de dosagem efetiva específica para qualquer paciente específico ou organismo específico dependerá de uma
 5 variedade de fatores incluindo o transtorno a ser tratado e a gravidade do transtorno; a atividade do composto específico empregado; a composição específica empregada; a idade, peso corporal, saúde geral, sexo e dieta do paciente; o momento da administração, a via de administração e a velocidade de excreção do composto específico empregado; a duração do tratamento; drogas usadas em combinação ou concomitantemente com o composto especí-
 10 fico empregado e fatores afins bem conhecidos da técnica médica.

As composições farmacêuticamente aceitáveis da presente invenção podem ser administradas a seres humanos e a outros animais por via oral, nasal, retal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (tal como por meio em pós, unguentos ou gotas), bucal ou semelhantes, dependendo da gravidade da infecção que estiver sendo tra-
 15 tada. Em determinadas modalidades, uma forma inventiva do composto 1 ou da Composição do Composto 1, pode ser administrada por via oral ou parenteral a níveis de dosagem de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg e, de preferência, de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, de peso corporal do paciente por dia, uma ou mais vezes ao dia, para se obter o efeito terapêutico desejado.

As formas de dosagem líquidas para a administração oral ou nasal incluem, sem limitação, emulsões, microemulsões, soluções, suspensões, aerossóis, géis, xaropes e elixires farmacêuticamente aceitáveis. Além de uma forma inventiva do composto 1 ou da Composição do Composto 1, as formas de dosagem líquidas podem conter diluentes inertes habitualmente usados na técnica tais como, por exemplo, água ou outros solventes, agentes
 25 solubilizantes e emulsificantes tais como álcool etílico, álcool isopropílico, carbonato de etila, acetato de etila, álcool benzílico, benzoato de benzila, propileno glicol, 1,3-butileno glicol, dimetil formamida, óleos (especialmente óleos de caroço de algodão, de amendoim, de milho, germe de trigo, oliva, mamona e gergelim), glicerol, álcool tetraidro furfurílico, polietileno glicóis e ésteres de ácidos graxos de sorbitano, e suas misturas. Além de diluentes inertes,
 30 as composições podem também incluir adjuvantes tais como agentes umectantes, agentes emulsificantes e de suspensão, agentes adoçantes, aromatizantes e perfumantes. As formulações de aerossol tipicamente compreendem uma solução ou suspensão fina da substância ativa em um solvente aquoso ou não aquoso fisiologicamente aceitável e são geralmente apresentadas em quantidades de uma única dose ou em doses múltiplas em forma estéril
 35 em um recipiente vedado, que pode assumir a forma de um cartucho ou refill para uso com um dispositivo atomizante. Alternativamente, o recipiente graduado pode ser um dispositivo dispensador unitário tal como um inalante nasal de dose única ou um dispensador de aeros-

sol ajustado com uma válvula dosadora que se destina a ser descartada, uma vez esgotado o conteúdo do recipiente. Nos casos em que a forma de dosagem compreende um dispensador de aerossol, ele conterá um propelente farmaceuticamente aceitável. As formas de dosagem de aerossol podem também assumir a forma de uma bomba-atomizadora.

5 Os preparados injetáveis, suspensões aquosas ou oleaginosas injetáveis estéreis, por exemplo, podem ser formuladas de acordo com técnica conhecida usando-se agentes dispersantes ou umectantes adequados e agentes de suspensão. O preparado injetável estéril pode também consistir em uma solução, suspensão, ou emulsão injetável estéril em um diluente ou solvente não tóxico parenteralmente aceitável, tal como uma solução em 1,3-
0 butano diol, por exemplo. Dentre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregados estão a água, solução de Ringer, U.S.P. e solução isotônica de cloreto de sódio. Além disso, são convencionalmente empregados óleos estéreis fixados como um solvente ou meio de suspensão. Para tal fim, pode ser empregado qualquer óleo sem sabor fixado incluindo mono ou diglicerídeos sintéticos. Além disso, são usados na preparação de injetáveis
5 ácidos graxos tais como ácido oléico.

As formulações injetáveis podem ser esterilizadas, por filtração através de um filtro retentor de bactérias, por exemplo, ou por incorporação de agentes esterilizantes na forma de composições sólidas estéreis que podem ser dissolvidas ou dispersas em água estéril ou em outro meio injetável estéril antes do uso.

10 É vantajoso que o composto 1 amorfo, conforme descrito no presente, tenha uma solubilidade melhorada em água. Consequentemente, o Composto 1 amorfo é útil para fornecimento intravascular e intramuscular. Em determinadas modalidades, a presente invenção também se refere a uma formulação injetável para o fornecimento intravascular ou intramuscular.

15 Para se prolongar o efeito de uma forma inventiva do Composto 1, ou da Composição do Composto 1, da presente invenção, é frequentemente desejável se retardar a absorção do composto da injeção subcutânea ou intramuscular. Isto pode ser obtido usando-se uma suspensão líquida de material cristalino ou amorfo com uma baixa hidrossolubilidade. A taxa de absorção do composto então depende da sua taxa de dissolução que, por sua vez,
20 pode depender do formato do cristal e da forma cristalina. Alternativamente, a absorção retardada de uma forma de composto administrada parenteralmente é obtida por dissolução ou suspensão do composto em um veículo oleoso. As formas injetáveis de depósito são produzidas pela formação de matrizes microencapsuladas do composto em polímeros biodegradáveis tais como polilactídeos-poliglicolídeos. Dependendo da relação do composto
5 para polímero e da natureza do polímero específico empregado, pode ser controlada a taxa de liberação do composto. Exemplos de outros polímeros biodegradáveis incluem poli(ortoésteres) e poli(anidridos). As formulações injetáveis de depósito são também prepara-

das aprisionando-se o composto em lipossomas ou em microemulsões que são compatíveis com tecidos corporais.

As composições parenteral típicas consistem em uma solução ou suspensão do composto em um veículo aquoso ou oleoso não aquoso parenteralmente aceitável estéril, tal como, por exemplo, polietileno glicol, polivinil pirrolidona, lecitina, óleo de amendoim ou óleo de gergelim. Alternativamente, a solução pode ser liofilizada, sendo então reconstituída com um solvente adequado imediatamente antes da administração.

As composições para a administração retal ou vaginal são convenientemente na forma de supositórios, pessários, tampões vaginais, espumas ou enemas. As composições para a administração retal ou vaginal são, de preferência, supositórios que podem ser preparados por mistura da forma inventiva do Composto 1, ou da Composição do Composto 1 com excipientes ou veículos adequados não irritantes tais como manteiga de cacau, polietileno glicol ou uma cera para supositórios que são sólidos à temperatura ambiente mas líquidos à temperatura corporal e que portanto fundem na cavidade retal ou vaginal e liberam o composto ativo.

As formas de dosagem sólidas para a administração oral incluem cápsulas, comprimidos, pílulas, pós e grânulos. Em tais formas de dosagem sólidas, uma forma inventiva do Composto 1, ou da Composição do Composto 1, é misturada com pelo menos um excipiente ou veículo inerte farmacologicamente aceitável, tal como citrato de sódio ou fosfato dicálcico ou a) cargas ou diluentes tais como amidos, lactose, sacarose, glicose, manitol e ácido silícico, b) aglutinantes tais como, por exemplo, carboximetil celulose, alginatos, gelatina polivinil pirrolidinona, sacarose e acácia, c) umectantes tais como glicerol, d) agentes desintegrantes tais como agar-agar, carbonato de cálcio, amido de batata ou de tapioca, ácido alginico, determinados silicatos e carbonato de sódio, e) agentes retardantes de solução tais como parafina, f) aceleradores de absorção tais como sais de amônio quaternário, g) agentes umedecedores tais como, por exemplo, álcool cetílico e monoestearato de glicerila, h) absorventes tais como caulim e argila de bentonita, e i) lubrificantes tais como talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, polietileno glicóis sólidos, lauril sulfato de sódio e suas misturas. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, a forma de dosagem pode também compreender agentes tampão.

As composições adequadas para a administração bucal ou sublingual incluem comprimidos, pastilhas e pastilhas, sendo o ingrediente ativo formulado com um veículo tal como açúcar e acácia, tragacanto ou gelatina e glicerina.

As composições sólidas de um tipo análogo podem também ser empregadas como cargas em cápsulas de gelatina macia e dura, usando-se tais excipientes como lactose ou açúcar do leite assim como polietileno glicóis de alto peso molecular e semelhantes. Formas de dosagem sólidas de comprimidos, cápsulas, pílulas e grânulos podem ser preparadas

com revestimentos e casquilhos tais como revestimentos entéricos e outros revestimentos conhecidos na técnica de formulação farmacêutica. Elas podem opcionalmente conter agentes opacificantes e podem também ser de uma composição tal, que elas liberem o(s) ingrediente(s) ativo(s) somente, ou de preferência, em uma determinada parte do trato intestinal, opcionalmente de um modo retardado. Exemplos de composições de embutir que podem ser usadas incluem substâncias poliméricas e ceras. Composições sólidas de um tipo análogo podem também ser empregadas como cargas in cápsulas de gelatina macia e dura usando-se tais excipientes como lactose ou açúcar do leite assim como polietileno glicóis de alto peso molecular e semelhantes.

Uma forma inventiva do Composto 1, ou da Composição do Composto 1, podem também se encontrar na forma micro-encapsuladas com um ou mais excipientes, conforme foi observado acima. As formas de dosagem sólidas dos comprimidos, drágeas, cápsulas, pílulas e grânulos podem ser preparadas com revestimentos e casquilhos tais como revestimentos entéricos, revestimentos para liberação controlada e outros revestimentos bem conhecidos na técnica de formulação farmacêutica. Em tais formas de dosagem sólidas uma forma inventiva do Composto 1, ou da Composição do Composto 1 pode ser misturado com pelo menos um diluente inerte tal como sacarose, lactose ou amido. Tais formas de dosagem podem também compreender, como é prática normal, substâncias adicionais diferentes dos diluentes inertes, tais como lubrificantes para a formação de comprimidos e outros adjuvantes para a formação de comprimidos, tais como estearato de magnésio e celulose microcristalina, por exemplo,. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, as formas de dosagem podem também compreender agentes tampão. Eles podem opcionalmente conter agentes opacificantes e podem também ter uma composição tal que libere o(s) ingrediente(s) ativo(s) somente, ou de preferência, em uma parte determinada do trato intestinal, opcionalmente, de um modo retardado. Exemplos de composições de embutir que podem ser usadas incluem substâncias poliméricas e ceras.

As composições para a administração oral podem ser projetadas para proteger o ingrediente ativo contra degradação à medida que ele atravessa o trato alimentar, por um revestimento externo da formulação sobre um comprimido ou cápsula, por exemplo.

Em uma outra modalidade, uma forma inventiva do Composto 1, ou da Composição do Composto 1, é proposto em uma composição de liberação prolongada (ou “retardada” ou “sustentada”). Esta composição de liberação retardada compreende uma forma inventiva do Composto 1, ou da Composição do Composto 1, em combinação com um componente de liberação retardada. Esta composição permite uma liberação direcionada de uma forma inventiva do Composto 1, ou da Composição do Composto 1, para o trato gastrointestinal inferior; para o intestino delgado, o intestino grosso, o cólon e/ou o reto, por exemplo. em determinadas modalidades, a composição de liberação retardada que compreende uma forma

inventiva do Composto 1, ou da Composição do Composto 1, compreende ainda um revestimento entérico ou dependente de pH tal como ftalatos de acetato de celulose e outros ftalatos (tal como ftalato de poli(acetato de vinila), metacrilatos (Eudragits)). Alternativamente, a composição de liberação retardada propõe a liberação controlada ao intestino delgado e/ou ao cólon pela previsão de revestimentos de metacrilato sensíveis a pH, microesferas poliméricas sensíveis a pH ou polímeros que sofrem degradação por hidrólise. A composição de liberação retardada pode ser formulada com excipientes ou revestimentos hidrófobos ou gelificantes. O fornecimento colônico pode ainda ser previsto por revestimento que são digeridos por enzimas bacterianas tais como amilose ou pectina, por polímeros dependentes de pH, por tampões de hidrogel que incham com o tempo (Pulsincap), por revestimento de hidrogel dependentes de tempo e/ou por revestimentos de ácido acrílico ligado a ligações azoaromáticas.

Em determinadas modalidades, as composições de liberação retardada da presente invenção compreendem hipromelose, celulose microcristalina e um lubrificante. A mistura de uma forma inventiva do Composto 1, ou da Composição do Composto 1, hipromelose e celulose microcristalina pode ser formulada em um comprimido ou cápsula para administração oral. em determinadas modalidades, a mistura é granulada e comprimida em comprimidos.

Em outras modalidades, as composições de liberação retardada da presente invenção são propostas em uma formulação em múltiplas partículas. Uma mistura de uma forma inventiva do Composto 1, ou da Composição do Composto 1, e um polímero adequado é granulada para formar grânulos que são revestidos. Em determinadas modalidades, os grânulos são revestidos para vedação com um revestimento não funcional. Em outras modalidades, os grânulos são primeiro revestidos para vedação com um revestimento não funcional, sendo então revestidos com um revestimento funcional.

Conforme usado no presente, o termo “revestimento não funcional” é um revestimento que não afeta a taxa de liberação da droga. Exemplos de um revestimento não funcional incluem hidróxi propil celulose, hipromelose ou álcool polivinílico. Em determinadas modalidades, o revestimento não funcional é Opadry® Clear, que contém hidróxi propil metil celulose e polietileno glicol.

Conforme empregado no presente, o termo “revestimento funcional” é um revestimento que afeta a taxa de liberação da droga da forma de dosagem. Exemplos de um revestimento funcional incluem etil celulose e derivados de polimetacrilato (Eudragits).

As formas de dosagem para a administração tópica ou transdérmica de um composto da presente invenção incluem unguentos, pastas, cremes, loções, géis, pós, soluções, pulverizantes, inalantes ou adesivos dérmicos. O componente ativo é misturado em condições estéreis com um veículo farmacêuticamente aceitável e quaisquer conservantes ou tampões que possam ser necessários. a formulação oftálmica, gotas para ouvido e gotas

oculares incidem também no âmbito da presente invenção. Além disso, a presente invenção reivindica o uso de adesivos transdérmicos que têm a vantagem adicional de proporcionar um fornecimento controlado de um composto ao corpo. tais formas de dosagem podem ser preparadas dissolvendo-se ou dispensando-se o composto no meio adequado. Os intensificadores de absorção podem também ser usados para aumentar o fluxo do composto através da pele. A taxa pode ser controlada ou por previsão de uma membrana controladora de taxa ou por dispersão do composto em uma matriz polimérica ou gel.

As composições podem conter de 0,1% a 99% (peso/peso), de preferência de 0,1-60% (peso/peso), sendo mais preferível de 0,2-20% em peso, e sendo o mais preferível 0,25 a 12% (peso/peso) de uma forma inventiva do Composto 1, ou da Composição do Composto 1 dependendo do método de administração.

Produtos de Combinação e Administração Combinada

Em determinadas modalidades, uma forma inventiva de Composto 1, ou da Composição do Composto 1, pode ser administrada sozinha para tratar um ou mais transtorno, conforme descrito no presente, ou alternativamente pode ser administrada em combinação com (ou simultaneamente ou em sequência) um ou mais outros agentes ativos úteis para o tratamento de um ou mais transtornos, conforme descrito no presente. Assim, uma composição inventiva, ou sua formulação, pode ser administrada concomitantemente com um ou mais agentes ativos, antes deles ou após eles.

Em determinadas modalidades, as composições inventivas incluem um ou mais outros agentes ativos além de uma forma inventiva do Composto 1, ou da Composição do Composto 1, que não é uma forma inventiva do Composto 1, ou da Composição do Composto 1. Em determinadas modalidades, a presente invenção propõe uma formulação que fornece uma forma inventiva do Composto 1 ou da Composição do Composto 1 e pelo menos um agente ativo adicional.

Em algumas modalidades, as formulações inventivas compreendem tanto um opióide e uma forma inventiva do Composto 1, ou da Composição do Composto 1. Tais produtos de combinação contendo tanto um opióide como uma forma inventiva do Composto 1 ou da Composição do Composto 1 permitiriam um alívio simultâneo da dor e a minimização de efeitos colaterais associados com opióides (efeitos gastrointestinais (evacuação gástrica retardada, motilidade do trato GI alterada, por exemplo), por exemplo, etc.).

Os opióides úteis no tratamento da analgesia são conhecidos na técnica. Os compostos de opióides incluem, por exemplo, mas sem limitação, alfentanil, anileridina, asimadolina, bremazocina, burprenorfina, butorfanol, codeína, dezocina, diacetilmorfina (heroína), diidrocodeína, difenoxilato, etilmorfina, fedotozina, fentanil, funaltrexamina, hidrocodona, hidromorfona, levalorfan, acetato de levometadila, levorfanol, loperamida, meperidina (petidina), metadona, morfina, morfino-6-glucoronídeo, nalbufina, nalorfina, nicomorfina, ópio,

oxiconona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, propiram, propoxifena, remifentanil, sufentanil, tilidina, trimebutina, e tramadol. Em algumas modalidades o opióide é pelo menos um opióide selecionado de alfentanil, buprenorfina, butorfanol, codeína, dezocina, diidrocodeína, fentanil, hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, meperidina (petidina), metadona, morfina, nalbufina, nicomorfina, oxiconona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, propiram, propoxifeno, sufentanil e/ou tramadol. Em determinadas modalidades da presente invenção, o opióide é selecionado de morfina, codeína, oxiconona, hidrocodona, diidrocodeína, propoxifena, fentanil, e tramadol, e suas misturas. Em uma modalidade específica, o opióide é loperamida. Em outras modalidades, os pacientes recebem mais de um opióide, morfina e heroína ou metadona e heroína, por exemplo.

A quantidade de agente(s) ativo(s) adicional(ais) presente(s) em composições de combinação da presente invenção tipicamente será não superior à quantidade que normalmente seria administrada em uma composição que compreende o agente ativo como o único agente terapêutico. Em determinadas modalidades da presente invenção, a quantidade de agente ativo adicional variará de aproximadamente 50% a 100% da quantidade normalmente presente em uma composição que compreende aquele composto como o único agente terapêutico.

Em determinadas modalidades, as formulações inventivas podem também ser usadas em conjunto com as terapias convencionais para a disfunção gastrointestinal e/ou em combinação com elas para auxiliar na melhora da constipação e disfunção intestinal. As terapias convencionais incluem, por exemplo, mas não são limitadas a estimulação funcional do trato intestinal, agentes de amolecimento das fezes, laxantes (laxantes de difenilmetano, laxantes catárticos, laxantes osmóticos laxantes salinos, por exemplo, etc.), agentes formadores de volume e laxantes, lubrificantes hidratação intravenosa e decompressão nasogástrica.

Usos e Kits das Formulações Inventivas

Conforme foi discutido acima, a presente invenção propõe formas inventivas do Composto 1, ou da Composição do Composto 1 e composições farmaceuticamente aceitáveis e suas formulações, úteis no antagonismo de efeitos colaterais indesejáveis de terapia analgésica com opióides (efeitos gastrointestinais (evacuação gástrica retardada, motilidade alterada do trato GI, por exemplo), por exemplo, etc.). Além disso, formas inventivas do Composto 1 ou de uma Composição do Composto 1 e composições e formulações farmaceuticamente aceitáveis suas podem ser usadas para tratar pacientes que tem estados mórbidos que são melhorados pela ligação de receptores de opióide μ m, ou em qualquer tratamento em que é desejada a supressão temporária do sistema de receptor de opióide μ m (íleo, por exemplo, etc.). Em determinadas modalidades da presente invenção, os métodos de uso das formulações são em pacientes humanos.

Consequentemente, a administração de uma forma inventiva do Composto 1, ou de uma Composição do Composto 1, ou de uma composição ou formulação sua farmacêuticamente aceitável pode ser vantajosa para o tratamento, prevenção, melhora, retardo ou redução de efeitos colaterais do uso de opióides, tais como, por exemplo, disfunção gastrointestinal (inibição da motilidade intestinal, constipação, constrição do esfíncter GI, náusea, êmese (vômitos), espasmo biliar, disfunção intestinal por opióides, cólica disforia, prurido, retenção urinária, depressão da respiração, constrição papilar, efeitos cardiovasculares, rigidez da parede peitoral e supressão da tosse, depressão da resposta a estresse e supressão imune associada com o uso de analgesia por narcóticos etc., e suas combinações. O uso de uma forma inventiva do Composto 1, ou de uma Composição do Composto 1 ou de uma composição ou formulação farmacêuticamente aceitável sua pode portanto ser benéfica do ponto de vista da qualidade de vida para pacientes que estiverem recebendo opióides, assim como para reduzir as complicações que se originam de constipação crônica, tais como hemorroidas, supressão do apetite, colapso mucosal, sépsis, risco de câncer do cólon e infarto do miocárdio.

Em algumas modalidades, formas inventivas do Composto 1, ou de Composições do Composto 1 e composições e formulações farmacêuticamente aceitáveis suas são úteis para a administração a um paciente que estiver recebendo uma administração aguda de opióide. Em algumas modalidades, as formulações propostas são úteis para a administração a pacientes que estiverem sofrendo de disfunção gastrointestinal pós-operatória.

Em outras modalidades, formas inventivas do Composto 1 ou de Composições do Composto 1 e composições e formulações farmacêuticamente aceitáveis suas são também úteis para a administração a pacientes que estiverem recebendo uma administração crônica de opióide (pacientes com doença terminal recebendo terapia com opióides tais como um paciente com AIDS, um paciente com câncer, um paciente cardiovascular, por exemplo; pacientes que estiverem recebendo uma terapia crônica com opióides para o manejo da dor; pacientes que estiverem recebendo terapia com opióides para a conservação de privação de opióide). Em algumas modalidades, o paciente é um paciente que está usando opióide para manejo crônico da dor. Em algumas modalidades, o paciente é um paciente doente terminal. Em outras modalidades, o paciente é uma pessoa que está recebendo terapia de manutenção de privação de opióide.

Usos alternativos ou adicionais para formas inventivas do Composto 1, ou Composições do Composto 1, e composições e formulações farmacêuticamente aceitáveis suas descritas no presente documento podem ser para o tratamento, redução, inibição ou prevenção de efeitos do uso de opióides incluindo, por exemplo, a migração e proliferação aberrantes de células endoteliais (células endoteliais vasculares, por exemplo), um aumento da angiogênese e um aumento na produção de fator letal de agentes infecciosos oportunistas.

tas (de *Pseudomonas aeruginosa*, por exemplo). Usos vantajosos adicionais das formas inventivas do Composto 1, ou de Composições do Composto 1, e composições e formulações farmacêuticamente aceitáveis suas, incluem o tratamento de supressão imune induzida por opióides, inibição de angiogênese, inibição de proliferação vascular, tratamento da dor, tratamento de condições inflamatórias tais como síndrome de intestino inflamado, tratamento de doenças infecciosas e de doenças do sistema músculo-esquelético tais como osteoporose, artrite, osteíte, periostite, miopatias e tratamento de doenças autoimunes.

Em determinadas modalidades, formas inventivas do Composto 1 ou de Composições do Composto 1 e composições e formulações suas farmacêuticamente aceitáveis da presente invenção podem ser usadas em métodos para a prevenção, inibição, redução retardada, redução ou tratamento da disfunção gastrointestinal, incluindo, sem limitação, síndrome de intestino irritável, disfunção intestinal induzida por opióides, colite, íleo pós-operatório ou pós-parto, náusea e/ou vômitos, redução da motilidade gástrica e de evacuação, inibição da propulsão estomacal, do intestino delgado e/ou do intestino grosso, aumento da amplitude das contrações segmentais não propulsoras, constrição do esfíncter de Oddi, aumento do tônus do esfíncter anal, relaxamento reflexo prejudicado com distensão retal, diminuição das secreções gástricas, biliares, pancreáticas ou intestinais, aumento da absorção da água do conteúdo intestinal refluxo gastro-esofágico, gastroparesia, espasmos, inchamento, dor e desconforto abdominal ou epigástrica, constipação, constipação idiopática, disfunção gastrointestinal pós-operatória depois de cirurgia abdominal (colectomia (hemicolectomia, hemicolectomia esquerda, hemicolectomia transversa, retirada por colectomia, ressecção anterior inferior, por exemplo), por exemplo), e absorção retardada de medicamentos ou substâncias nutritivas administradas por via oral.

As formas propostas do Composto 1, ou de Composições do Composto 1 e composições e formulações farmacêuticamente aceitáveis suas são também úteis no tratamento de condições que incluem cânceres que envolvem angiogênese, supressão imune, anemia falciforme, lesões vasculares, e retinopatia, tratamento de transtornos associados com inflamação (síndrome do intestino irritável, por exemplo), supressão imune, inflamação crônica.

Em outras modalidades ainda, são propostas aplicações veterinárias (tratamento de animais domésticos, tais como cavalos, cães, gatos, por exemplo, etc.) de uso das formas inventivas do Composto 1, ou de Composições do Composto 1 e composições e formulações farmacêuticamente aceitáveis suas. Assim, é reivindicado o uso de formulações propostas em aplicações veterinárias análogas às discutidas acima para pacientes humanos. A inibição de motilidade gastrointestinal equina, por exemplo, tal como cólica e constipação, pode ser fatal a um cavalo. A dor resultante sofrida pelo cavalo com cólica pode resultar em um choque indutor de morte, ao passo que um caso de constipação a longo prazo pode

também produzir a morte de um cavalo. O tratamento de equinos com antagonistas de receptores de opióides periféricos foi descrito, por exemplo, na Publicação de patente U.S. No. 20050124657 publicada em 20 de janeiro de 2005.

Deve também ser observado que formas inventivas do Composto 1 ou de Composições do Composto 1 e composições e formulações suas farmaceuticamente aceitáveis podem ser empregadas em terapia de combinação, isto é, formas inventivas do Composto 1 ou de Composições do Composto 1 e composições e formulações farmaceuticamente aceitáveis suas podem ser administradas concomitantemente com um ou mais outros procedimentos terapêuticos ou médicos desejados, antes deles ou consecutivos a eles. As terapias de combinação específicas (com produtos terapêuticos ou procedimentos) para o emprego em um regime de combinação levarão em conta a compatibilidade dos produtos terapêuticos e/ou procedimentos desejados e o efeito terapêutico desejado a ser atingido. Deve ser também observado que terapias empregadas podem atingir um efeito desejado para o mesmo transtorno (uma formulação pode ser administrada concomitantemente com um outro composto usado para o tratamento do mesmo transtorno, por exemplo), ou elas podem atingir efeitos diferentes (controle de qualquer efeito adverso, por exemplo). Conforme empregado no presente, compostos terapêuticos adicionais que são normalmente administrados para o tratamento ou prevenção de uma doença específica ou condição, são conhecidos como “adequados para a doença, ou condição que estiver sendo tratada”.

Em outras modalidades, formas inventivas do Composto 1 ou de Composições do Composto 1 e composições e formulações suas farmaceuticamente aceitáveis e formas de dosagem unitária são úteis na preparação de medicamentos, incluindo, sem limitação, medicamentos úteis no tratamento de efeitos colaterais do uso de opióides (efeitos colaterais gastrintestinais (inibição da motilidade intestinal, constrição de esfíncter GI, constipação, por exemplo), náusea, êmese (vômitos), disforia, prurido, por exemplo, etc.), ou uma combinação deles. As formas inventivas do Composto 1, ou de Composições do Composto 1 e composições e formulações suas farmaceuticamente aceitáveis são úteis para a preparação de medicamentos, úteis no tratamento de pacientes que estiverem recebendo uma terapia aguda de opióides (pacientes sofrendo de disfunção gastrintestinal pós-operatória recebendo uma administração aguda de opióide, por exemplo) ou pacientes que estiverem usando opióides cronicamente (pacientes terminais recebendo terapia de opióides tais como pacientes com AIDS, um paciente com câncer, um paciente cardiovascular; pacientes recebendo terapia crônica de opióide para manejo da dor; ou pacientes que estiverem terapia de opióides para a manutenção da privações de opióides). Além disso, preparação de medicamentos úteis no tratamento de dor, tratamento de condições inflamatórias, tais como síndrome do intestino inflamado, tratamento de doenças infecciosas, tratamento de doenças do sistema músculo-esquelético tais como osteoporose, artrite, osteíte, periostite, miopatias, tratamento

de doenças autoimunes e supressão imune, terapia de disfunção gastrointestinal pós-operatória depois de cirurgia abdominal (colectomia (hemicolectomia direita, hemicolectomia esquerda, hemicolectomia transversal, retirada de colectomia, ressecção anterior inferior, por exemplo), constipação idiopática e íleo (íleo pós-operatório, íleo pós-parto, por exemplo), por exemplo), e tratamento de transtornos tais como cânceres envolvendo angiogênese, inflamação crônica e/ou dor crônica, anemia falciforme, lesões vasculares e retinopatia.

Ainda abrangidos pela invenção são pacotes e/ou kits farmacêuticos que compreendem uma forma inventiva do Composto 1, ou de Composição do Composto 1, ou uma composição ou formulação sua farmaceuticamente aceitável, e um recipiente (um pacote e laminado ou plástico, por exemplo, ou outro recipiente adequado). Opcionalmente, são adicionalmente providas instruções pra uso em tais kits.

Para que a invenção descrita no presente documento possa ser mais completamente compreendida, são apresentados so exemplos abaixo. Deve ficar subentendido que estes exemplos são dados para fins ilustrativos somente e não devem ser considerados como limitando a presente invenção de qualquer modo.

Todas as características de cada um dos aspectos da invenção se aplicam a todos os demais aspectos *mutatis mutandis*.

EXEMPLIFICAÇÃO

Procedimentos Gerais.

O Composto 1 é preparado de acordo com os métodos descritos em detalhes na publicação do Pedido de Patente Internacional WO2006/127899, cujo conteúdo integral é incorporado ao presente documento a título de referência.

Difração de Raios X em pó (XRPD): As análises da difração de raios X em pó (XRPD) foram conduzidas usando-se um difractômetro de raios X em pó Shimadzu XRD-6000 usando-se radiação Cu K α . O instrumento é equipado com um tubo de raios X de foco fino longo. A voltagem e a amperagem do tubo foram ajustados para 40 kV e 40 mA, respectivamente. As fendas de divergência e dispersão foram ajustadas a 1° e a fenda de recepção foi ajustada para 0,15 mm. A radiação difratada foi detectada por um detector de cintilações de NaI. Foi usada uma varredura contínua de θ -2 θ a 3°/min (passo de 0,4 seg/0,02°) de 2,5 a 40° 2 θ . Foi analisado um padrão de silício para se verificar o alinhamento do instrumento. Os dados foram coletados e analisados usando-s XRD-6100/7000 v. 5.0. s amostras foram preparadas para análise colocando-se as mesmas em um porta-alumínio com uma inserção de silício.

Análises de Padrão XRPD: As análises de difração de raios X em pó (XRPD) foram conduzidas usando-se um difractômetro Inel XRG-3000 equipado com um detector CPS (Sensível à Posição Curvada) com uma faixa de 2 θ de 120°. Os dados em tempo real foram coletados usando-se radiação Cu-K α a uma resolução de 0,03° 2 θ . A voltagem e a ampera-

gem do tubo foram ajustadas para 40 kV e 30 mA, respectivamente. A fenda monocromatizadora foi ajustada para 5 mm por 160 μm ou para 2 mm por 160 μm . O padrão é apresentado de 2,5-40° 2 θ . As amostras foram preparadas para análise acondicionando-se as mesmas em capilares de vidro de paredes delgadas. Cada capilar foi montada sobre uma cabeça goniométrica que é motorizada para permitir a rotação da capilar durante a aquisição dos dados. As amostras foram analisadas durante 5 minutos ou 10 minutos. A calibração do instrumento foi conduzida usando-se um padrão de referência de silício.

Coleta do Padrão XRPD: Os padrões de XRPD foram coletados com um difrattômetro Bruker D-8 Discover e com um Sistema de Detecção de Difração de área Geral de Bruker (GADDS, v. 4.1.20). Um feixe incidente de radiação Cu K α foi produzindo usando-se um tubo de foco fino 940 kV, 40 mA), um espelho de Göbel e um colimador de dois furos de 0,5 mm. Um exemplar da amostra foi acondicionado em uma capilar e preso a um estágio de translação. Uma câmera de vídeo e laser forma usados para posicionar a área de interesse e cortar o feixe incidente em geometria de transmissão. O feixe incidente foi varrido para otimizar a estatística de orientação. Um detentor de feixe foi usado para minimizar o espalhamento de ar proveniente do feixe incidente a ângulos baixos. Os padrões de difração foram coletados usando-se um detector de área Hi-Star localizado a 15 cm da amostra e processados usando-se GADDS. A intensidade da imagem GADDS do padrão de difração foi integrado usando-se um tamanho de passo de 0,04° 2 θ . Os padrões integrados apresentam a intensidade de difração como uma função de 2 θ . antes da análise, foi analisado um padrão de silício para se verificar a posição do pico de Si 111. As relações de picos de XRPD foram geradas usando-se um software Pattern Match, versão 2.1.1.

Calorimetria de Varredura Diferencial ("DSC"): A calorimetria de varredura diferencial foi conduzida usando-se calorímetro de varredura diferencial 2920 de TA Instruments. A amostra foi colocada em um recipiente DSC de alumínio e o peso foi registrado com precisão. O recipiente foi coberto com uma tampa e deixado sem torcer. A célula de amostra foi aquecida sob uma purga de nitrogênio a uma taxa de 10°C/minuto, até uma temperatura final de 250 ou 300°C. Foi usado metal índio como padrão de calibração. As temperaturas relatadas estão à transição máxima.

Termogravimetria ("TG"): As análises termogravimétricas foram conduzidas usando-se um analisador termogravimétrico 2950 de TA Instruments. Cada amostra foi colocada em um recipiente para amostras de alumínio e inserida na estufa TG. A estufa foi aquecida sob nitrogênio a uma temperatura de 10°C/minuto, até uma temperatura final de 350°C. Foram usados Níquel e AlumelO como padrões de calibração.

Espectroscopia de RMN ^1H em solução 1D: Uma solução de espectros de RMN ^1H foi adquirida a temperatura ambiente com um espectrômetro Varian ^{UNITY}INOVA-400 a uma frequência ^1H Larmor de 399,796 MHz. A amostra foi dissolvida em DMSO- d_6 . O espectro foi

adquirido com uma largura de pulso de ^1H de $8,2 \mu\text{s}$, um tempo de aquisição de 2,50 segundos, um retardo de 5 segundos entre as varreduras, uma largura espectral de 6400 Hz com 32.000 pontos de dados, e 40 varreduras co-adicionadas. A decomposição de indução livre (FID) foi processada usando-se um software Varian VNMR 6.1C com 131.072 pontos e um fator de alargamento de linha exponencial de 0,2 Hz para melhorar a relação de sinal para ruído. O pico residual proveniente de DMSO incompletamente deuterado é de aproximadamente 2,50 ppm. O pico relativamente largo a aproximadamente 3,3 ppm é devido à água. O espectro foi referenciado a tetrametil silano (TMS) interno a 0,0 ppm.

Exemplo 1

Preparação da Forma A

O composto 1 (54,7 mg) foi dissolvido em 2,2,2-trifluor-etanol (2 mL) e a solução foi filtrada através de um filtro de náilon de $0,2 \mu\text{m}$ para dentro de um frasco de 20 mL. O frasco de 20 mL foi colocado dentro de um copo de vidro de 100 mL contendo 5 mL de acetato de etila. O frasco de 20 mL foi deixado destampado e o copo foi tampado para permitir que ocorresse difusão de vapor. Depois de quatro dias, foram observados cristais individuais em solução.

Os parâmetros da célula monoclinica e o volume calculado a $150 \pm 1^\circ\text{K}$ ($-123,15 \pm 1^\circ\text{C}$) são: $a = 7,9013(3)\text{\AA}$, $b = 12,7337(9)\text{\AA}$, $c = 9,4247(7)\text{\AA}$, $\alpha = 90,00^\circ$, $\beta = 98,868(4)^\circ$, $\gamma = 90,00^\circ$, $V = 936,91(10) \text{\AA}^3$, em que cada valor é $\pm 1,5$. Para a Forma A do Composto 1, o peso da fórmula é de 435,35 g/mol com $Z = 2$, resultando em uma densidade calculada de $1,543 \text{ g/cm}^3$. O grupo espacial foi determinado como sendo $P2_1$ (no. 4), sendo este um grupo espacial quiral. Um cristal individual da forma A do Composto 1 foi indexado à temperatura ambiente e os parâmetros da célula unitária estão resumidos na Tabela 5, abaixo.

Tabela 5. Dados de Célula unitária para a Forma A

	Forma A Dados a $150 \pm 1^\circ\text{K}$ ($-123,15 \pm 1^\circ\text{C}$)	Forma A Dados a temperatura ambiente
grupo espacial	$P2_1$ (No. 4)	$P2_1$ (No. 4)
a, $\text{\AA}$	7,9013 (3)	7,753 (2)
b, $\text{\AA}$	12,7337 (9)	13,038 (12)
c, $\text{\AA}$	9,4247 (7)	9,493 (3)
α , graus	90	90
β , graus	98,868 (4)	97,98 (2)
γ , graus	90	90
V, $\text{\AA}^3$	936,91 (10)	945,7
Z	2	2
temperatura K (temperatura C)	150 (-123,15)	298

Exemplo 2Preparação da Forma B

O Composto 1 (52,8 mg) foi dissolvido em metanol (35 mL) com sonicação para se obter uma solução transparente. A solução foi filtrada através de um filtro de náilon de 0,2 μm (Whatman) e fez-se evaporar usando-se um evaporador rotativo (banho à temperatura ambiente usado). Deixou-se a amostra no evaporador rotativo durante aproximadamente 1 hora depois da amostra estar visualmente seca. Resultou um sólido branco contendo esferulitas birrefringentes de agulhas e lâminas. Um padrão de XRPD da Forma A + picos foi observado quando a evaporação foi conduzida a aproximadamente 45°C.

Exemplo 3Preparação da Forma C

O Composto 1 (321,5 mg) foi dissolvido em TFE (4,28 mL) com sonicação. Resultou uma solução transparente. A solução foi filtrada através de um filtro de náilon de 0,2 μm (Whatman) para dentro de um frasco limpo de 20 mL. Uma alíquota de 500 μL da solução filtrada foi dispensada para dentro de um frasco de 1 dram. Para dentro deste frasco foram dispensadas alíquotas (500 μL) de 1-propanol com agitação até ter sido acrescentado um total de 3 mL. Resultou uma solução transparente. Deixou-se a solução repousar a condições ambientes durante aproximadamente 1 hora. Foi constatado que a amostra continha uma quantidade muito pequena do precipitado branco suspenso em solução. Ela foi então colocada em um refrigerador. Depois de 5 dias resultou uma solução transparente contendo pontos incolores de sólido. A solução foi extraída com uma pipeta e descartada e deixou-se o sólido secar ao ar em condições ambientes de um dia para o outro. A amostra contendo placas pentagonais birrefringentes foi submetida a análise por raios X de cristal individual.

Os parâmetros de célula monoclinica e volume calculado são $a = 7,7724 (6) \text{ \AA}$, $b = 15,2539 (6) \text{ \AA}$, $c = 9,7329 (6) \text{ \AA}$, $\alpha = 90,00^\circ$, $\beta = 91,899(3)^\circ$, $\gamma = 90,00^\circ$, $V = 1153,29(12) \text{ \AA}^3$, sendo cada valor $\pm 1,5$. Para o Composto 1 o peso da fórmula é de 496,45 g/mol com $Z = 2$, a densidade resultante calculada da estrutura cristalina é de $1,430 \text{ g/cm}^3$. O grupo espacial foi determinado como sendo $P2_1$ (No. 4) sendo este um grupo espacial quiral. Os parâmetros da célula unitária para a Forma C estão resumidos na tabela 6 abaixo.

Tabela 6. Dados de Célula unitária para a Forma C

	Forma C Dados a $150 \pm 1^\circ\text{K}$ ($-123,15 \pm 1^\circ\text{C}$)
grupo espacial	$P2_1$ (No. 4)
a, $\text{\AA}$	7,7724 (6)
b, $\text{\AA}$	15, 2539 (6)
c, $\text{\AA}$	9,7329 (6)
β , graus	91,899 (3)

V, Å ³	1153,29 (12)
Z	2
dimensões do cristal, mm	0,50 x 0,48 x 0,25
temperatura K (temperatura C)	150 (-123,15)

Exemplo 4

Preparação da Forma D

O Composto 1 amorfo foi dissolvido em metanol (a uma concentração de aproximadamente 5 mg/mL) com sonicação. Resultou uma solução transparente. A solução foi filtrada através de um filtro de náilon de 0,2 μ m (Whatman). Uma adição rápida de acetato de etila a uma relação de 4:1 de acetato de etila:metanol fez com que a Forma se precipitasse. O sólido branco resultante parecia não ser birrefringente e de morfologia desconhecida. Os experimentos em que o acetato de etila foi acrescentado mais lentamente à mes relação entre solventes resultou em uma solução transparente. A lenta evaporação da solução resultou em um sólido branco contendo esferulitas de agulhas finas birrefringentes. Um experimento com uma evaporação rápida em que foi usado tolueno para substituir o acetato de etila também resultou em um sólido branco contendo grandes agulhas birrefringentes.

Exemplo 5

Preparação de Composto 1 Amorfo

O Composto 1 amorfo foi preparado por liofilização a partir de uma solução aquosa. Um experimento de DSC de ciclização foi conduzido no Composto 1 amorfo e a temperatura de transição vítrea foi determinada como sendo de aproximadamente 23°C.

Exemplo 6

Teste de Polimorfa do Composto 1

As formas do Composto 1, conforme descrito no presente, foram identificados por um teste de polimorfa. Neste teste, o Composto 1 foi submetido a uma variedade de solventes e condições para efetuar a cristalização ou a precipitação. Os resultados deste teste estão resumidos nas Tabelas 7 a 13 abaixo. Estas Tabelas indicam o solvente e as condições utilizadas, a forma obtida (conforme determinada por XRPD) e uma descrição do hábito do cristal. Nestas Tabelas, as condições são indicadas como pasta, FE, SC, FD, CP, RE ou SE. Cada um destes termos é definido em detalhes abaixo.

Conforme empregado no presente, o termo “Precipitação Rápida” (“CP”) se refere a um método em que as soluções saturadas do Composto 1 foram preparadas em diversos solventes e filtradas através de um filtro de náilon de 0,2 μ m para dentro de um frasco aberto. Alíquotas de diversos anti-solventes foram dispensadas com agitação até ocorrer precipitação. em alguns casos, as amostras foram colocadas no refrigerador ou congelador para facilitar a precipitação. Os sólidos foram coletados por extração do solvente com uma pipeta e deixando-se os sólidos secar ao ar em condições ambientes antes da análise.

Conforme empregado no presente, o termo "Liofilização" ("FD") se refere a um método em que uma solução saturada do Composto 1 foi preparada em água e a solução foi filtrada através de um filtro de náilon de 0,1 μm para dentro de um frasco aberto. A solução foi congelada em uma camada delgada sobre as paredes do frasco, fazendo-se o mesmo rodar em um banho de nitrogênio líquido ou gelo seco e lavando-se com isopropanol. O frasco contendo a amostra congelada foi colocado em um recipiente de liofilização que foi então ligado a um liofilizador Flexi-Dry durante um a três dias. A temperatura foi mantida a -50 a -60°C durante o experimento.

O termo "Evaporação Rápida" ("FD") se refere a um método em que soluções do Composto 1 foram preparadas em diversos solventes em que as amostras foram sonicadas entre adições de alíquotas. Quando uma mistura atingia uma completa dissolução, conforme avaliado por observação visual, a solução era filtrada através de um filtro de náilon de 0,2 μm . Deixava-se a solução filtrada evaporar em condições ambientes em um frasco aberto. Os sólidos eram isolados e analisados.

O termo "Evaporação Rotativa" ("RE") se refere a um método em que soluções concentradas do Composto 1 ou do Composto 1 amorfo foram preparadas em diversos solventes orgânicos e filtradas através de um filtro de náilon de 0,2 μm para dentro de um frasco aberto. Em alguns casos, foram dispensadas alíquotas de 4-5 mL da solução filtrada em um frasco limpo. O frasco foi ligado a um evaporador rotativo e fez-se o solvente evaporar até secar. O banho-maria estava geralmente à temperatura ambiente, mas em alguns casos, o banho-maria era aquecido até aproximadamente 50°C para facilitar a evaporação. SE a amostra não estivesse completamente seca depois da evaporação rotativa, o frasco era colocado em uma estufa a vácuo a 25°C durante 18 horas. os sólidos eram isolados e analisados.

Conforme empregado no presente, o termo "Resfriamento Lento" ("SC") se refere a um método em que soluções saturadas do Composto 1 foram preparadas em diversos solventes a uma temperatura elevada e filtradas mornas através de um filtro de náilon de 0,2 μm para dentro de um frasco morno. O frasco foi tampado e deixou-se o mesmo sobre uma chapa quente, desligando-se a chapa quente para permitir que a amostra se resfriasse lentamente até a temperatura ambiente.

O termo "Evaporação Lenta" ("SE") se refere a um método em que soluções do Composto 1 foram preparadas em diversos solventes em que as amostras foram sonicadas entre adições de alíquotas. Quando a mistura tinha atingido a completa dissolução, conforme avaliado por observação visual, a solução era filtrada através de um filtro de náilon de 0,2 μm . Em alguns casos eram então acrescentadas alíquotas de anti-solvente à solução filtrada, agitando-se. Deixou-se a solução evaporar em condições ambientes em um frasco coberto com laminado de alumínio perfurado. Os sólidos foram isolados e analisados.

O termo “Experimentos em pasta” se refere a um método em que suspensões do Composto 1 foram preparadas acrescentando-se uma quantidade suficiente de sólidos a um solvente dado em condições ambientes ou a uma temperatura elevada, de modo que estivessem presentes sólidos não dissolvidos. A mistura era então carregada em um agitador orbital em um frasco vedado ou à temperatura ambiente ou a uma temperatura elevada durante 7 dias. Os sólidos eram isolados por filtração a vácuo ou por extração da fase líquida com uma pipeta e por se deixar os sólidos secar ao ar em condições ambientes antes da análise.

Conforme empregado no presente, o termo “Experimento de Difusão de Vapor” se refere a um método em que soluções concentradas do Composto 1 foram preparadas em diversos solventes e filtradas através de um filtro de náilon de $0,2\ \mu\text{m}$. A solução filtrada foi dispensada em um frasco de 1 dram, que foi então colocado dentro de um frasco de 20 mL contendo aproximadamente 2 mL de anti-solvente. O frasco de 1 dram foi deixado sem tampa e o frasco de 20 mL foi tampado para permitir que ocorresse a difusão de vapor. Os sólidos foram coletados por filtração a vácuo e analisados.

O termo “Técnicas de Cristalização em Capilar” se refere a um método em que o teste de polimorfa em capilar foi conduzido no Composto 1. Diversas técnicas de cristalização foram empregadas. Estas técnicas são descritas abaixo. Foram usadas capilares de qualidade para difração de raios X em pó. Depois dos sólidos terem sido observados a partir das tentativas de cristalização, eles foram examinados no microscópio para birrefringência e morfologia. Qualquer formato cristalino foi observado, mas às vezes o sólido apresentava uma morfologia desconhecida, em alguns casos devido ao acondicionamento na capilar ou às dimensões reduzidas da partícula. Quando era suficiente, as amostras sólidas foram analisadas por XRPD, e os padrões cristalinos foram comparados entre si para identificar novas formas cristalinas.

O termo “Cristalização por CentriVap” (“CentriVap”) se refere a um método em que uma solução do Composto 1 em um solvente ou mistura de solventes dada foi preparada e filtrada através de um filtro de náilon de $0,2\ \mu\text{m}$. Uma capilar foi preenchida com $45\ \mu\text{L}$ de solução por meio de seringa. A capilar foi centrifugada. Fez-se evaporar o solvente em um evaporador centrífugo Labconco CentriVap® a pressão reduzida, usando-se uma bomba a vácuo mecânica. A temperatura do evaporador foi mantida à temperatura ambiente.

O termo “Evaporação em Capilar” (“EC”) se refere a um método em que uma solução do Composto 1 em um solvente ou mistura de solventes dada foi preparada e filtrada através de um filtro de náilon de $0,2\ \mu\text{m}$. Uma capilar foi enchida com $45\ \mu\text{L}$ de solução por meio de seringa. A capilar foi centrifugada. As evaporações foram conduzidas em capilares abertas à temperatura ambiente e a uma temperatura elevada.

O termo “Cristalizações de Solvente/Anti-Solvente em Capilar” se refere a um mé-

todo em que uma solução do Composto 1 em um solvente dado foi preparada e filtrada através de um filtro de náilon de 0,2 μm . Uma capilar foi enchida com 15 μL de solução e centrifugada. Em seguida foram acrescentados 30 μL de um anti-solvente. A capilar foi centrifugada. Se resultasse uma solução transparente, a capilar era deixada em condições ambientes para permitir que os solventes evaporassem, ou a evaporação era conduzida em um evaporador centrífugo CentriVap de Labconco a pressão reduzida usando-se uma bomba mecânica em condições ambientes.

O termo “Difusão de Vapor em Sólido ou Tensão de Vapor” (“VS”) se refere a um método em que capilares foram preenchidas com aproximadamente 1 cm do Composto 1. Os sólidos foram expostos a vapores de solvente colocando-se as capilares em frascos altos contendo aproximadamente 5 mL de diversos solventes. As capilares foram removidas depois de aproximadamente 14 dias.

Tabela 7. Teste de polimorfa do Composto 1

Solvente	Condições	Hábito/Descrição	Resultados de XRPD
acetona	pasta, 7 dias secado ao ar, 1 dia	branco, placas minúsculas, birrefringente	A
acetonitrila	pasta, 7 dias secado ao ar, 1 dia	branco, morfologia desconhecida. birrefringente	A
2-butanona	pasta, 7 dias secado ao ar, 1 dia	branco, morfologia desconhecida, birrefringente	A
éter t-butil- metílico	pasta, 7 dias secado ao ar, 3 dias	lâminas brancas, birrefringentes	A
cloreto de metile- no	pasta, 7 dias secado ao ar, 1 dia	branco, morfologia desconhecida, birrefringente	A
éter diisopropílico	pasta, 7 dias secado ao ar, 1 dia	branco, morfologia desconhecida, birrefringente	A
1,4-dioxano	pasta, 7 dias secado ao ar, 3 dias	placas brancas, birrefringente	A
etanol	pasta, 4 dias	solução transparente	-
	FE, secado ao ar, 3 dias	película cor de laranja vítrea, não birrefringente; morfologia desconhecida, birrefringente	amorfo
	SC	solução amarela transparente	-
	SE	solução amarela transparente	-

	RE	película amarela vítrea, não birrefringente; amarelo, morfologia desconhecida, birrefringente	amorfo
acetato de etila	pasta, 7 dias secado ao ar, 3 dias	placas e lâminas brancas, birrefringente	A
heptano	pasta, 7 dias secado ao ar, 3 dias	branco, morfologia desconhecida, birrefringente	A
hexaflúor- isopropanol	FE	película vítrea transparente, não-birrefringente	-
	SE	película vítrea transparente, não birrefringente	-
	CP w/ acetonitrila	branco, morfologia desconhecida. birrefringente	A
	CP w/ 2-butanona	branco, morfologia desconhecida birrefringente	A
	CP w/ éter isopropílico	esferulitas brancas de agulhas e morfologia desconhecida, birrefringente	A
	CP w/ 1,4-dioxano	placas cor de laranja e morfologia desconhecida, birrefringente; morfologia desconhecida, não birrefringente	A menos um pico
	CP w/ acetato de etila	esferulitas brancas minúsculas de lâminas, birrefringente	A
	CP w/ isopropanol	branco, morfologia desconhecida. birrefringente	amorfo
	CP w/ n-propanol	lâminas brancas, birrefringente	A
	RE	sólido branco em bolhas	amorfo
isopropanol	pasta, 7 dias	placas brancas, birrefringentes	A
metanol	FE	placas brancas minúsculas birrefringente	A

	SE	película oleosa cor de âmbar, não birrefringente; placas e morfologia desconhecida.,birrefringente	A
	SC	solução transparente	-
	RE	esferulitas brancas de agulhas, bir- refringente	B
	RE (aumentado)	esferulitas brancas de agulhas e lâminas birrefringentes	B
		branco, morfologia desconhecida, parcialmente birrefringente; fibras. birrefringente	B
	RE a 45°C a ambiente	branco, morfologia desconhecida, parcialmente birrefringente	A + picos
nitrometano	pasta, 7 dias secado ao ar, 3 dias	branco, morfologia desconhecida. birrefringente	A
	FE (fase líquida a partir de pasta 2454-01-12)	placas pentagonais grandes cor de âmbar, birrefringente	A
nitrometano: hexaflúor- isopropanol 10:1	SE	vítreo rachado branco, birrefringente	A
nitrometano:2,2,2- triflúor-etano 16:1	SE	placas brancas e agulhas dendríticas, birrefringente	A
1-propanol	pasta, 7 dias secado ao ar, 3 dias	branco, morfologia desconhecida, birrefringente	A
tetraidrofurano	pasta, 7 dias secado ao ar, 3 dias	placas e lâminas brancas, birrefringente	A
tolueno	pasta, 7 dias secado ao ar, 3 dias	placas e lâminas brancas	A

tolueno: hexaflúor- isopropanol 10:1	SE	película vítrea texturizada. não birrefringente; esbranquiçado, morfologia desconhecida. não birrefringente; agulhas esbranquiça- das, birrefringente	A
tolueno: 2,2,2- triflúor-etano 16:1	SE	película amarela translúcida vítrea, não birrefringente	
2,2,2- triflúor-etano 1	FE	película vítrea transparente, não- birrefringente	
	SE	película transparente texturizada, não birrefringente	
	CP w/ acetonitrila	placas brancas. birrefringente	A
	CP w/ 2=butanona	lâminas brancas, birrefringente	A
	CP w/ 1,4-dioxano	branco, morfologia desconhecida, birrefringente	A
	CP w/ acetato de etila	branco, morfologia desconhecida, não birrefringente	A
	CP w/ n-propanol	placas pentagonais brancas, birre- fringente	A+C
	RE	sólido branco, em bolhas; agulhas dendríticas, birrefringente	amorfo
água	FE	película vítrea amarela, não birre- fringente	
	SE	película vítrea amarelo claro, não- birrefringente	
acetona: água 50:50	FE	película transparente vítrea, não- birrefringente	
	SE	película vítrea transparente, não birrefringente; incolor, morfologia desconhecida, birrefringente	amorfo

acetona: água 99:1	pasta, 7 dias	placas e lâminas brancas, birrefringente	A
acetonitrila: água 80:20	FE	transparente película vítrea, não birrefringente; incolor, morfologia desconhecida, birrefringente	amorfo
		transparente película vítrea, não	
	SE	birrefringente; incolor, morfologia desconhecida, birrefringente	amorfo
acetonitrila: água 99: 1	pasta, 7 dias	placas e lâminas brancas, birrefringente	A
isopropanol: água 50:50	FE	película transparente vítrea, não birrefringente	-
	SE	esbranquiçado, morfologia desconhecida, birrefringente	A
isopropanol: água 99:1	pasta, 7 dias	placas brancas minúsculas, birrefringentes	A
acetona	pasta, 7 dias	branco, morfologia desconhecida, birrefringente	A
acetonitrila	pasta, 7 dias	branco, morfologia desconhecida, birrefringente	A
	FE (fase líquida a partir da pasta 2454-20-02)	película vítrea incolor texturizada, não birrefringente	-
tetraidrofurano	pasta, 7 dias	branco, morfologia desconhecida, birrefringente	A

Tabela 8. Experimentos de Difusão de Vapor

Solvente	Anti-solvente	Tempo	Hábito/Descrição	Resultados de XRPD
hexaflúor- propanol	iso-acetona	6 dias	branco, morfologia desconhecida, birrefringente	A
	diclorometano	14 dias	solução transparente	-

2.2.2- etanol	triflúor-acetona	10 dias	translúcido, morfologia desconhecida, não birrefringente; placas brancas, birrefringente	A
	diclorometano	14 dias	solução transparente	-

Tabela 9. Teste de polimorfa Capilar do Composto 1

Solvente	Método	Hábito/Descrição	Resultados de XRPD
hexaflúor-isopropanol	EC, ambiente	solução transparente	-
	EC, 40°C	sólido transparente vítreo, não birrefringente	-
	CentriVap	sólido esbranquiçado, vítreo, não birrefringente e líquido viscoso	-
2.2,2-triflúor-etanol	EC, ambiente	formações dendríticas esbranquiçadas, birrefringente	IS
	CentriVap	esbranquiçado, morfologia desconhecida, birrefringente	A
água	EC, ambiente	solução amarelada transparente	-
	EC, 40° C	líquido viscoso amarelo transparente	-
	CentriVap	transparente vítreo. não birrefringente	-
acetona: água 50:50	EC, ambiente	solução amarelada transparente	-
	CentriVap	esbranquiçado, morfologia desconhecida, birrefringente	A (quantidade pequena de material)
acetonitrila: água 50:50	EC, ambiente	líquido amarelado viscoso	-
	BC, 40 °C	sólido vítreo amarelo transparente, não birrefringente	-
	CentriVap	esbranquiçado, morfologia desconhecida, birrefringente	A (pequena quantidade de material)
isopropanol:	EC, ambiente	solução amarelada transparente	-

água 50:50	EC, 40°C	sólido vítreo cor de laranja transparente, não birrefringente	
------------	----------	---	--

Tabela 10. Teste de polimorfa Capilar do Composto 1 por Cristalização de Solvente/Anti-Solvente

Solvente	Anti-solvente	Método	Hábito/Descrição	Resultados de XRPD
HFIPA	acetonitrila	EC	Placas e lâminas e bastões esbranquiçados brancos, birrefringente	IS
	acetonitrila	CentriVap	sólido transparente e amarelo vítreo, não birrefringente	-
	2-butanona	precipitação	sólido vítreo transparente, não birrefringente	-
	acetato de etila	precipitação	branco, morfologia desconhecida, não birrefringente	A
	éter isopropílico	precipitação	branco, morfologia desconhecida, não birrefringente	A
	isopropanol	EC	Sólido transparente e vítreo, não birrefringente	-
	isopropanol	CentriVap	Sólido transparente e vítreo. Não birrefringente	-
	n-propanol	EC	líquido viscoso e transparente	-
	n-propanol	CentriVap	sólido vítreo transparente e esbranquiçado, não birrefringente	-
	tolueno	EC	líquido viscoso amarelado e transparente	-
	tolueno	CentriVap	sólido vítreo amarelo e transparente, não birrefringente	-

	nitrometano	EC	esbranquiçado, desconhecida morfologia, não birrefringente e agulhas, birrefringente	A
	nitrometano	CentriVap	sólido vítreo amarelo e transparente, não birrefringente	-
TFE	acetonitrila	EC	substância pegajosa e transparente	-
	acetonitrila	CentriVap	esbranquiçado, formações dendríticas birrefringente	A
	2-butanona	EC	líquido viscoso transparente	-
	2-butanona	CentriVap	branco, formações dendríticas, birrefringente	A
	acetato de etila	precipitação	branco, morfologia desconhecida, parcialmente birrefringente	A
	éter isopropílico	precipitação	branco, morfologia desconhecida, parcialmente birrefringente	A
	isopropanol	EC	líquido amarelado viscoso	-
	isopropanol	CentriVap	esbranquiçado, formações dendríticas, birrefringente	A (grandes cristais presentes)
	n-propanol	BC	solução transparente	-
	n-propanol	CentriVap	branco, formações dendríticas, birrefringente	A
	tolueno	EC	esbranquiçado, formações dendríticas birrefringente	IS
	tolueno	CentriVap	esbranquiçado, formações dendríticas, birrefringente	A
	nitrometano	EC	esbranquiçado, morfologia	IS

			desconhecida, não birrefringente	
	nitrometano	CentriVap	sólido transparente vítreo, não birrefringente	-

Tabela 11. Teste de polimorfa Capilar do Composto 1 por Tensão de Vapor

Solvente	Hábito/Descrição	Resultados XRPD
acetona	branco, morfologia desconhecida, não birrefringente	A
acetonitrila	branco, morfologia desconhecida, não birrefringente	A
2-butanona (MEK)	branco, morfologia desconhecida, não birrefringente	A
éter t-butil-metílico (MTBE)	branco, morfologia desconhecida, não birrefringente	A
etanol	branco, morfologia desconhecida, não birrefringente	A
acetato de etila	branco, morfologia desconhecida, não birrefringente	A
isopropanol	branco, morfologia desconhecida, não birrefringente	A
metanol	esbranquiçado, morfologia desconhecida, não birrefringente	B
tolueno	branco, morfologia desconhecida, não birrefringente	A
95% RH	branco, morfologia desconhecida, não birrefringente	A

Tabela 12. Teste de polimorfa Abreviado do Composto 1

Solvente	Condições	Hábito/Descrição	Resultados de XRPD
acetona	pasta, 7 dias	branco, morfologia desconhecida, não birrefringente	A

acetonitrila	pasta, 7 dias	branco, morfologia desconhecida, birrefringente	A. menos um pico
acetonitrila: hexaflúor- isopropanol 9:1	FE	película vítrea transparente, não birrefringente; transparente, morfologia desconhecida, birrefringente	A. l.c.
acetonitrila: metanol 4:1	SE	solução transparente	-
	FE	película amarela vítrea, não birre- fringente	-
2-butanona	pasta, 7 dias	placas minúsculas brancas, birre- fringente	A
2-butanona: hexaflúor- isopropanol 9:1	FE	película vítrea transparente, não birrefringente; placas transparente e morfologia desconhecida, birre- fringente	IS
2-butanona: metanol 4:1	SE	solução amarelo-claro transparente	-
	FE	película oleosa transparente, não birrefringente; lâminas e agulhas incolores, birrefringente	IS
etanol	FE	película vítrea transparente, não birrefringente;incolor, birrefringente	amorfo
	RE	branco, morfologia desconhecida, não birrefringente	amorfo
acetato de etila	pasta, 7 dias	branco. morfologia desconhecida, birrefringente	A menos um pico
acetato de etila: metanol 4:1	SE	esferulitas brancas de agulhas fi- nas birrefringente	D
	SE, aumentado	agulhas amarelas, birrefringente	D+B
		agulhas longas, qualidade de um cristal individual	B
		algumas agulhas+ incolor película sólida delgada	-

	2410-52-01 + mistura de sol- ventes	agulhas longas	-
	SE,aumentado	solução transparente	.
	SE, aumentado	solução transparente	-
	SE, aumentado	branco, agulhas longas	-
	Porção de 2482- 09-03	branco.agulhas longas, birrefringente	B
	SE. aumentado	agulhas	-
hexaflúor- iso- propanol	FE	película transparente vítrea, não- birrefringente	
	CP w/ acetonitrila	solução transparente com uma- pequena quantidade de sólido translúcido	
	CP w/ 2-butanona	solução transparente com uma- pequena quantidade de lâminas brancas,translúcidas sólidas	
	CP w/ acetato de etila	lâminas brancas, birrefringente	A
	CP w/ isopropanol	solução transparente, uma quanti- dade muito pequena de sólido translúcido	
isopropanol	pasta, 7 dias	placas e lâminas brancas birrefringente; morfologia desco- nhecida, não birrefringente	A
isopropanol: hexaflúor- isopropanol 9:1	SE	transparente película vítrea, não birrefringente; incolor, morfologia desconhecida, birrefringente	IS
	SE	solução amarelo-claro transparente-	
isopropanol: metanol 4:1	FE	película vítrea cor de laranja, não birrefringente; incolor, morfologia desconhecida, birrefringente	A, l.c.

éter isopropílico	pasta, 7 dias	branco, morfologia desconhecida, não birrefringente	A
metanol	FE	película vítrea transparente, não birrefringente; incolor, morfologia desconhecida, birrefringente	amorfo
	RE	película branca, vítrea rachada, não birrefringente	amorfo
	CP w/ éter isopropílico	branco, morfologia desconhecida, não birrefringente	B+A
	CP w/ acetato de etila	branco, morfologia desconhecida, não birrefringente	D
		precipitado branco	D
		branco, morfologia desconhecida, não birrefringente	B
		agulhas finas brancas, parcialmente birrefringente	B menos picos

Tabela 13. Experimentos de Difusão de Vapor sobre o Composto 1 Amorfo

Solvente	Anti-solvente	Tempo	Hábito/Descrição	Resultados XRPD
hexaflúor- isopropanol	acetona	11 dias	branco, morfologia desconhecida, parcial- mente birrefringente	IS
	tetraidrofurano	7 dias	branco, morfologia desconhecida, não birrefringente	
2,2,2- etanol	acetona	11 dias	branco, morfologia desconhecida, birrefringente	IS
	tetraidrofurano	7 dias	branco, morfologia desconhecida, não birrefringente	A

Exemplo 7

As solubilidades da Forma A em diversos solventes à temperatura ambiente são relacionadas na Tabela 14, abaixo. Em cada caso, a solubilidade de equilíbrio da Forma A à temperatura ambiente foi medida colocando-se o composto em excesso em diferentes solventes e agitando-se de um dia para o outro à temperatura ambiente, protegida contra a luz. A solubilidades nos seguintes solventes e tampões aquosos foi avaliada à temperatura ambiente: metanol, etanol, álcool benzílico, dimetilsulfóxido, água para injeção, água bacteriostática (contendo 0,90,4% de álcool benzílico), 5% de dextrose, solução salina normal (0,9% de NaCl), pH 1,1 (glicina HCl), pH 4,2 (glicina HCl), pH 7,1 (tampão de fosfato), e pH 9,1 (glicina). As solubilidades são dadas até o mg/mL mais próximo a não ser que seja declarado em contrário. Um conjunto adicional de amostras de solubilidades foram preparadas nas condições que simulam o trato GI humano (pH 1,0, HCl a 1N, tampão de acetato a pH 4,5, tampão de fosfato a pH 7,1, tampão de borato a pH 9,0). Todas as soluções foram armazenadas de um dia para o outro em uma estufa a 37°C, sendo então filtradas através de um filtro de seringa de náilon Whatman de 0,45 μ m para remover o material insolúvel. O filtrado foi analisado por HPLC para se testar a resistência e os resultados foram resumidos na Tabela 14.

Tabela 14. Solubilidades Aproximadas da Forma A à Temperatura Ambiente

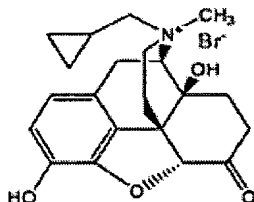
Solvente	Solubilidade à temperatura ambiente (mg/mL)	Solubilidade a 37°C (mg/mL)
Metanol	2,5	N/T
Etanol	6,1	N/T
Álcool benzílico	85,5	N/T
Dimetilsulfóxido	>170	N/T
Água para Injeção	73,5	N/T
Água bacteriostática (0,9% álcool benzílico)	86,5	N/T
5% Dextrose	61,3	N/T
Solução salina normal (0,9% NaCl)	59,7	N/T
0,1 N HCl	76,6	100,8
pH 1,1 (tampão de glicina HCl)	70,1	N/T
pH 4,2 (tampão de glicina HCl)	73,8	N/T
pH 4,5 (tampão de acetato)	N/T	99,97
pH 7,1 (tampão de fosfato)	74,9	N/T
pH 9,1 (tampão de glicina)	71,1	N/T

pH 9,0 (tampão de borato)	N/T	100,6
pH 6,8 (tampão de fosfato)	N/T	100,7

N/T = não testado

REIVINDICAÇÕES

1. Forma B do Composto 1:



1

CARACTERIZADO pelo fato de que o composto se encontra na configuração (R) no tocante ao nitrogênio e o composto é substancialmente isento da Forma A do Composto

5 1.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto tem um ou mais picos no seu padrão de difração de Raios X em pó selecionado dentre aqueles a aproximadamente 7,9, 8,18, 20,3, 21,44, 24,11, e 25,12 graus 2-theta.

10 3. Composto, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto tem dois ou mais picos no seu padrão de difração de raios X em pó selecionados dentre aqueles a aproximadamente 7,9, 8,18, 20,3, 21,44, 24,11, e 25,12 graus 2-theta.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto tem três ou mais picos no seu padrão de difração de raios X em pó selecionados dentre os a aproximadamente 7,9, 8,18, 20,3, 21,44, 24,11, e 25,12 graus 2-theta.

15 5. Composto, de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto tem substancialmente todos os picos no seu padrão de difração de raios X em pó selecionados dentre aqueles a aproximadamente 7,9, 8,18, 10,64, 11,57, 12,68, 13,44, 13,89, 14,38, 15,42, 16,01, 16,39, 17,18, 19,89, 20,79, 21,44, 21,9, 23,35, 24,49, 24,87, 25,53, e 29,17 graus 2-theta.

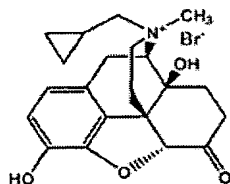
20 6. Composto, de acordo com a reivindicação 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto tem substancialmente todos os seus picos no padrão de difração de raios X em pó selecionados de:

Pico No.	Posição (°2θ)
1	7,9
2	8,18
3	10,64
4	11,57
5	12,68
6	13,44
7	13,89
8	14,38

9	15,42
10	16,01
11	16,39
12	17,18
13	17,74
14	18,12
15	18,47
16	19,37
17	19,89
18	20,3
19	20,79
20	21,44
21	21,9
22	22,31
23	23,35
24	24,11
25	24,49
26	24,87
27	25,12
28	25,53
29	26,33
30	26,78
31	27,51
32	28,1
33	29,17
34	29,69
35	30,07
36	30,76
37	31,04
38	32,18
39	32,88
40	34,33

7. Composto, de acordo com a reivindicação 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto tem um padrão de difração de raios X em pó substancialmente análogo ao ilustrado na Figura 4.

8. Forma D do Composto 1:



1

CARACTERIZADO pelo fato de que o composto se encontra na configuração (R) no tocante ao nitrogênio.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 8, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto tem um ou mais picos no seu padrão de difração de raios X em pó selecionados daqueles a aproximadamente 7,66, 8,42, 14,79, e 21,06 graus 2-theta.

10. Composto, de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto tem dois ou mais picos no seu padrão de difração de raios X em pó selecionados dentre aqueles a aproximadamente 7,66, 8,42, 14,79, e 21,06 graus 2-theta.

11. Composto, de acordo com a reivindicação 10, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto tem três ou mais picos no seu padrão de difração de raios X em pó selecionados dentre aqueles a aproximadamente 7,66, 8,42, 14,79, e 21,06 graus 2-theta.

12. Composto, de acordo com a reivindicação 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto tem substancialmente todos os picos no seu padrão de difração de raios X em pó selecionados dentre aqueles a aproximadamente 7,66, 8,42, 12,85, 13,48, 16,11, 17,53, 18,67, 19,61, 21,06, 21,79, 22,07, 23,25, 24,53, e 26,23 graus 2-theta.

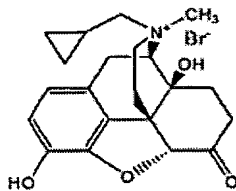
13. Composto, de acordo com a reivindicação 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto tem substancialmente todos os picos no seu padrão de difração de raios X em pó selecionados dentre:

Pico No.	Posição (°2 θ)
1	7,66
2	8,42
3	9,43
4	10,6
5	11,57
6	12,85
7	13,48
8	13,89
9	14,17
10	14,38
11	14,79
12	15,38

13	16,11
14	17,22
15	17,53
16	18,67
17	19,61
18	20,79
19	21,06
20	21,79
21	22,07
22	23,25
23	24,53
24	25,43
25	25,91
26	26,23
27	27,2
28	27,71
29	28,06
30	28,55
31	29,03
32	29,86
33	30,56
34	31,11
35	32,22
36	32,7
37	34,12
38	34,89
39	35,82
40	37
41	37,86
42	38,11
43	38,63
44	39,46

14. Composto, de acordo com a reivindicação 13, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto tem um padrão de difração de raios X em pó substancialmente análogo ao ilustrado na Figura 6.

15. Forma C do composto 1



1

CARACTERIZADO pelo fato de que o composto se encontra na configuração no tocante ao nitrogênio.

16. Composto, de acordo com a reivindicação 15, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto tem um ou mais picos no seu padrão de difração de raios X em pó calculados a partir de dados de um cristal individual coletados a uma temperatura de $150 \pm 1^\circ\text{K}$ ($-123,15 \pm 1^\circ\text{C}$) selecionados dentre aqueles a aproximadamente 10,8, 12,8, 14,8, 15,9, 16,25, 18,5, 19,15, 22, 23,6, 24,25, 25,7, 27,5, 28,1, 28,9, 31,5, e 31,75 graus 2-theta.

17. Composto, de acordo com a reivindicação 16, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto tem dois ou mais picos no seu padrão de difração de raios X em pó calculados a partir de dados de um cristal individual coletados a uma temperatura de $150 \pm 1^\circ\text{K}$ ($-123,15 \pm 1^\circ\text{C}$) selecionados dentre aqueles a aproximadamente 10,8, 12,8, 14,8, 15,9, 16,25, 18,5, 19,15, 22, 23,6, 24,25, 25,7, 27,5, 28,1, 28,9, 31,5, e 31,75 graus 2-theta.

18. Composto, de acordo com a reivindicação 17, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto tem três ou mais picos no seu padrão de difração de raios X em pó calculados a partir de dados de um cristal individual coletados a uma temperatura de $150 \pm 1^\circ\text{K}$ ($-123,15 \pm 1^\circ\text{C}$) selecionados dentre aqueles a aproximadamente 10,8, 12,8, 14,8, 15,9, 16,25, 18,5, 19,15, 22, 23,6, 24,25, 25,7, 27,5, 28,1, 28,9, 31,5, e 31,75 graus 2-theta.

19. Composto, de acordo com a reivindicação 18, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto tem substancialmente todos os picos no seu padrão de difração de raios X em pó calculados a partir de dados de um cristal individual coletados a uma temperatura de $150 \pm 1^\circ\text{K}$ ($-123,15 \pm 1^\circ\text{C}$) selecionados dentre aqueles a aproximadamente 10,8, 12,8, 14,8, 15,9, 16,25, 18,5, 19,15, 22, 23,6, 24,25, 25,7, 27,5, 28,1, 28,9, 31,5, e 31,75 graus 2-theta.

20. Composto, de acordo com a reivindicação 19, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto tem substancialmente todos os picos no seu padrão de difração de raios X em pó calculados a partir de dados de um cristal individual coletados a uma temperatura de $150 \pm 1^\circ\text{K}$ ($-123,15 \pm 1^\circ\text{C}$), selecionados de:

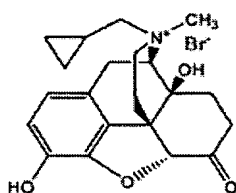
Pico No.	Posição ($^\circ 2\theta$)
1	9,1
2	10,8
3	11,4
4	11,6

5	12,8
6	14,35
7	14,8
8	15,5
9	15,9
10	16,25
11	18,25
12	18,5
13	18,85
14	19,15
15	19,7
16	20,85
17	21,2
18	21,65
19	21,85
20	22
21	22,65
22	22,95
23	23,3
24	23,6
25	24,25
26	25,05
27	25,3
28	25,7
29	26
30	27,05
31	27,5
32	28,1
33	28,9
34	29,5
35	29,9
36	30,45
37	30,75
38	31,5
39	31,75
40	32,15

21. Composto, de acordo com a reivindicação 20, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto tem um padrão de difração de raios X em pó calculado a partir de dados de um cristal individual coletados a uma temperatura de $150 \pm 1^\circ\text{K}$ ($-123,15 \pm 1^\circ\text{C}$), substancialmente análogo ao ilustrado na figura 8.

5 22. Composto, de acordo com a reivindicação 15, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto tem parâmetros de células monoclinicas de: $a = 7,7724(6) \text{ \AA}$, $b = 15,2539(6) \text{ \AA}$, $c = 9,7329(6) \text{ \AA}$, $\alpha = 90,00^\circ$, $\beta = 91,899(3)^\circ$, $\gamma = 90,00^\circ$, sendo cada valor $\pm 1,5 \text{ \AA}$.

10 23. Composição, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende uma mistura da Forma A e da Forma C do Composto 1:



em que o composto se encontra na configuração (R) no tocante ao nitrogênio.

15 24. Composição, de acordo com a reivindicação 23, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a composição tem um ou os dois picos no seu padrão de difração de raios X em pó selecionados dentre aqueles a aproximadamente 10,58 e 22,74 graus 2-theta.

20 25. Composição, de acordo com a reivindicação 24, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a composição tem substancialmente todos os picos no seu padrão de difração de raios X em pó selecionados dentre aqueles a aproximadamente 10,58, 11,56, 13,88, 15,42, 20,82, 21,86, 22,74, 23,2, 24,74, e 26,96 graus 2-theta.

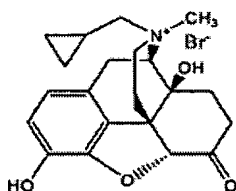
26. Composição, de acordo com a reivindicação 25, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a composição tem substancialmente todos os picos no seu padrão de difração de raios X em pó selecionados dentre:

Pico No.	Posição ($^\circ 2\theta$)
1	10,58
2	11,56
3	13,44
4	13,88
5	15,42
6	16,4
7	18,88
8	19,34
9	19,9

10	20,82
11	21,86
12	22,22
13	22,74
14	23,2
15	23,84
16	24,74
17	25,7
18	26,96
19	28,7
20	29,14
21	29,64
22	34,02
23	34,66
24	35,08
25	35,98
26	37,14
27	38,32
28	39,24

27. Composição, de acordo com a reivindicação 26, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a composição tem um padrão de difração de raios X em pó substancialmente análogo ao ilustrado na Figura 9.

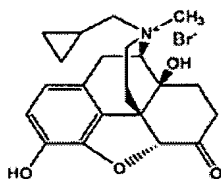
28. Composto 1 amorfo:



1

5 **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto se encontra na configuração (R) no tocante ao nitrogênio.

29. Forma A do Composto 1:



1

CHARACTERIZADO pelo fato de que o composto se encontra na configuração (R) no tocante ao nitrogênio, compreendendo ainda um ou mais da Forma C, da Forma D, ou do Composto 1 amorfo e opcionalmente da Forma B.

5 30. Composição, de acordo com a reivindicação 29, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que compreende a Forma A e o Composto 1 amorfo.

31. Composição, **CHARACTERIZADA** pelo fato de que compreende pelo menos dois da Forma B, da Forma C, da Forma D, e do Composto amorfo 1.

32. Composição farmacêutica, **CHARACTERIZADA** pelo fato de que compreende:

- 10 (a) o composto de acordo com a reivindicação 29;
(b) a composição de acordo com a reivindicação 31; ou
(c) um ou mais da Forma B, da Forma C, da Forma D ou do Composto 1 amorfo, e opcionalmente um veículo, adjuvante farmacêuticamente aceitável.

33. Formulação oral, **CHARACTERIZADA** pelo fato de que compreende a composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 32.

15 34. Formulação oral, **CHARACTERIZADA** pelo fato de que compreende um núcleo que compreende a composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 32, um agente quelante, e um tensoativo; e um revestimento entérico.

35. Formulação, de acordo com a reivindicação 34, **CHARACTERIZADA** pelo fato de que o núcleo compreende, esferóides, microesferas ou grânulos.

20 36. Formulação, de acordo com a reivindicação 35, **CHARACTERIZADA** pelo fato de que o núcleo compreende ainda um veículo, aglutinante, carga e/ou desintegrante.

37. Formulação, de acordo com a reivindicação 36, **CHARACTERIZADA** pelo fato de que compreende ainda um revestimento mucoadesivo compreendendo a composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 32 e um agente controlador da liberação de mucoadesivo.
25

38. Formulação oral, **CHARACTERIZADA** pelo fato de que compreende a composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 32, atingindo a formulação o fornecimento do composto em pelo menos duas porções independentes, sendo uma primeira porção fornecida no estômago e a segunda porção sendo fornecida no intestino superior;

30 compreendendo a formulação um núcleo que compreende a composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 32 e um revestimento mucoadesivo compreendendo a composição e um agente controlador da liberação do mucoadesivo, e

sendo o fornecimento da primeira porção ao estômago substancialmente a partir do revestimento mucoadesivo, e sendo o fornecimento da segunda porção ao intestino substancialmente do núcleo.
35

39. Formulação oral, **CHARACTERIZADA** pelo fato de que compreende um núcleo que compreende a composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 32, um agente

quelante, e um tensoativo; e um revestimento entérico.

40. Formulação, de acordo com a reivindicação 39, **CHARACTERIZADA** pelo fato de que o núcleo compreende material em partículas múltiplas, grânulos, pelotas, esferóides ou partículas e pelo menos um excipiente adicional.

5 41. Formulação, de acordo com a reivindicação 40, **CHARACTERIZADA** pelo fato de que o núcleo compreende uma carga ou aglutinante ou desintegrante.

42. Formulação, de acordo com a reivindicação 41, **CHARACTERIZADA** pelo fato de que a carga ou aglutinante compreende celulose microcristalina.

10 43. Formulação, de acordo com a reivindicação 42, **CHARACTERIZADA** pelo fato de que o núcleo compreende ainda um desintegrante.

44. Formulação, de acordo com a reivindicação 43, **CHARACTERIZADA** pelo fato de que o desintegrante é crospovidona.

15 45. Formulação, de acordo com a reivindicação 44, **CHARACTERIZADA** pelo fato de que os núcleos preparados estão em um casquilho para cápsulas ou são comprimidos na forma de comprimidos.

46. Método de redução de efeitos colaterais da terapia com opióides em um paciente que recebe tratamento com opióides, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que compreende a administração ao paciente da composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 32.

20 47. Método, de acordo com a reivindicação 46, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o transtorno é causado, mediado ou exacerbado pela atividade do receptor de opióide.

48. Método para a redução dos efeitos da atividade de opióides endógenos em um paciente, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que compreende a administração ao paciente de uma composição que compreende uma quantidades efetiva da composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 32.

25 49. Método, de acordo com a reivindicação 48, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o efeito colateral afetado pelo tratamento compreende pelo menos um efeito selecionado dentre inibição da motilidade intestinal, disfunção gastrintestinal, constipação, hipomotilidade intestinal, impactação, hipomotilidade gástrica, constrição de esfíncter GI, aumento do tônus do esfíncter, inibição da motilidade gastrintestinal, inibição da evacuação gástrica, evacua-
30 ção gástrica retardada, evacuação incompleta, náusea, êmese, rubor, inchaço, distensão abdominal, sudorese, disforia, prurido, e retenção urinária.

50. Método, de acordo com a reivindicação 49, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o paciente é um paciente que recebe uma administração de opióide a curto prazo ou um paciente que está recebendo uma administração crônica de opióide.

35 51. Método, de acordo com a reivindicação 50, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o efeito afetado pelo tratamento compreende pelo menos uma condição ou transtorno sele-

cionado dentre íleo, íleo pós-operatório, íleo paralítico, íleo pós-parto, disfunção gastrointestinal que se desenvolve depois da cirurgia abdominal e constipação idiopática.

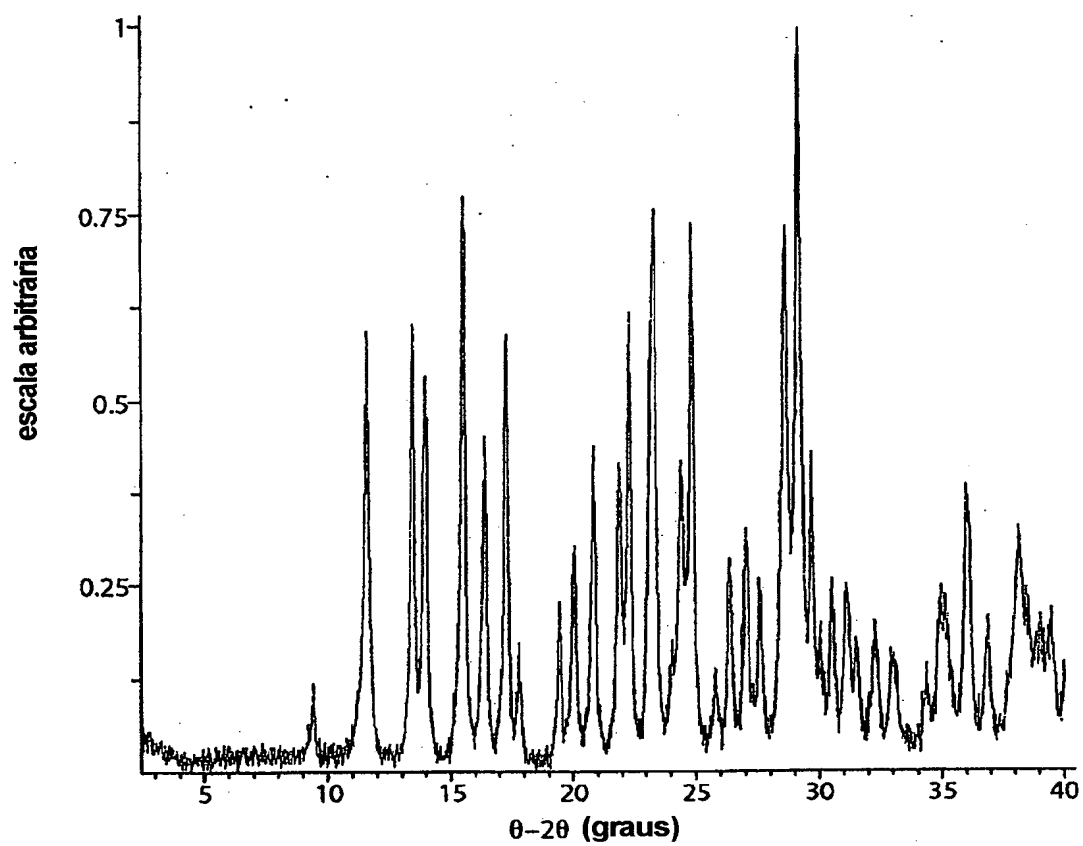


Fig. 1A

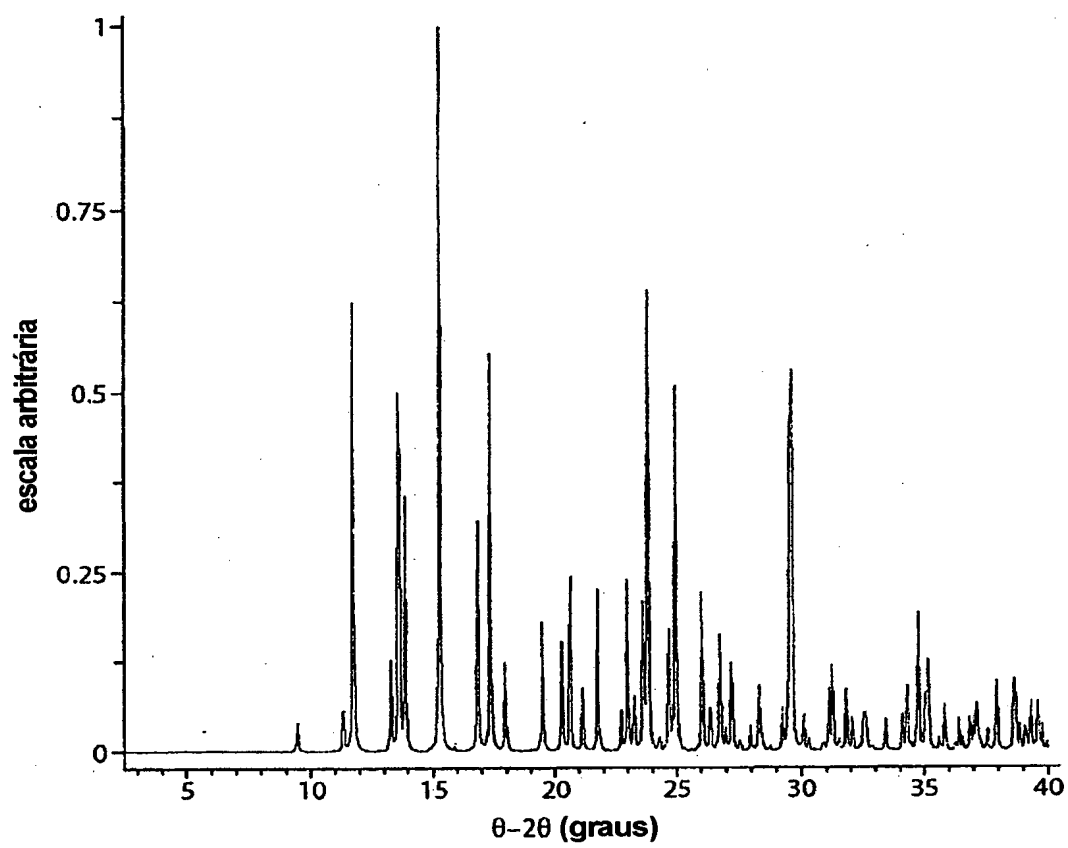


Fig. 1B

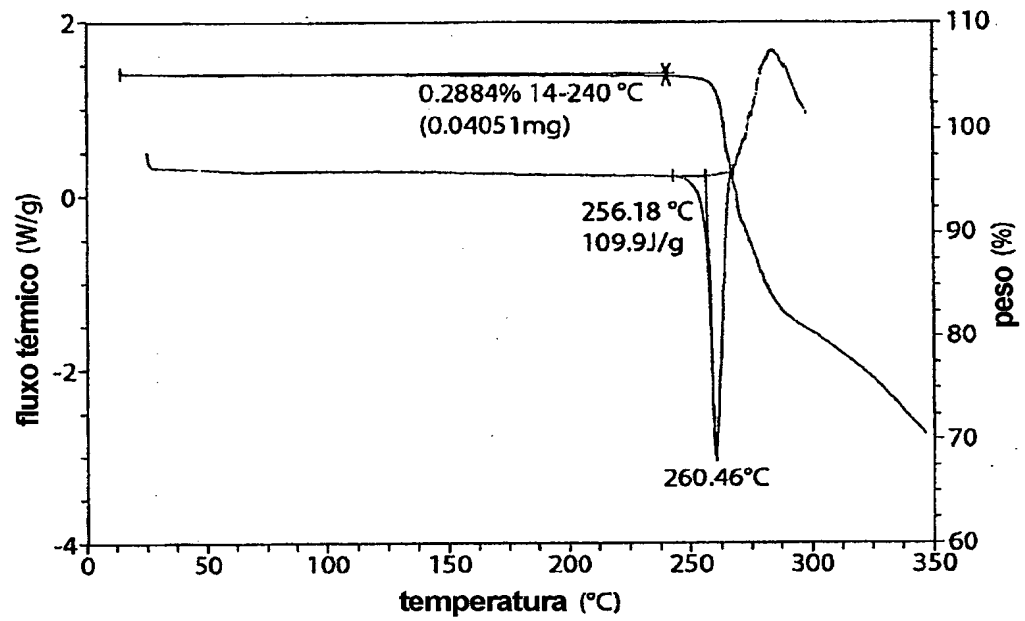


Fig. 2

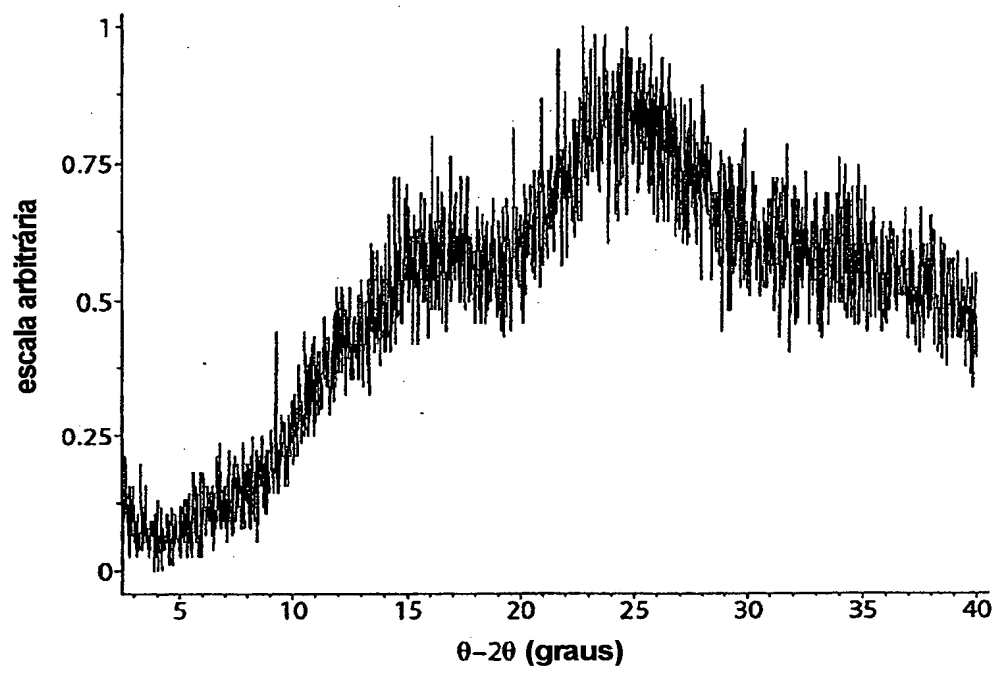


Fig. 3

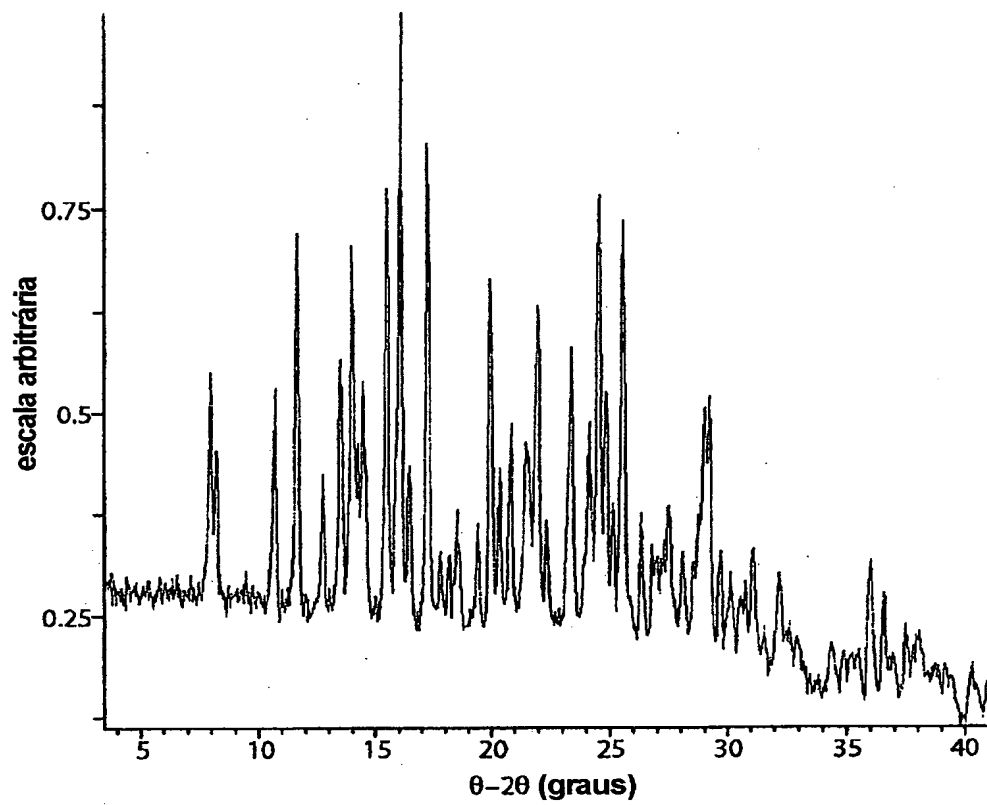


Fig. 4

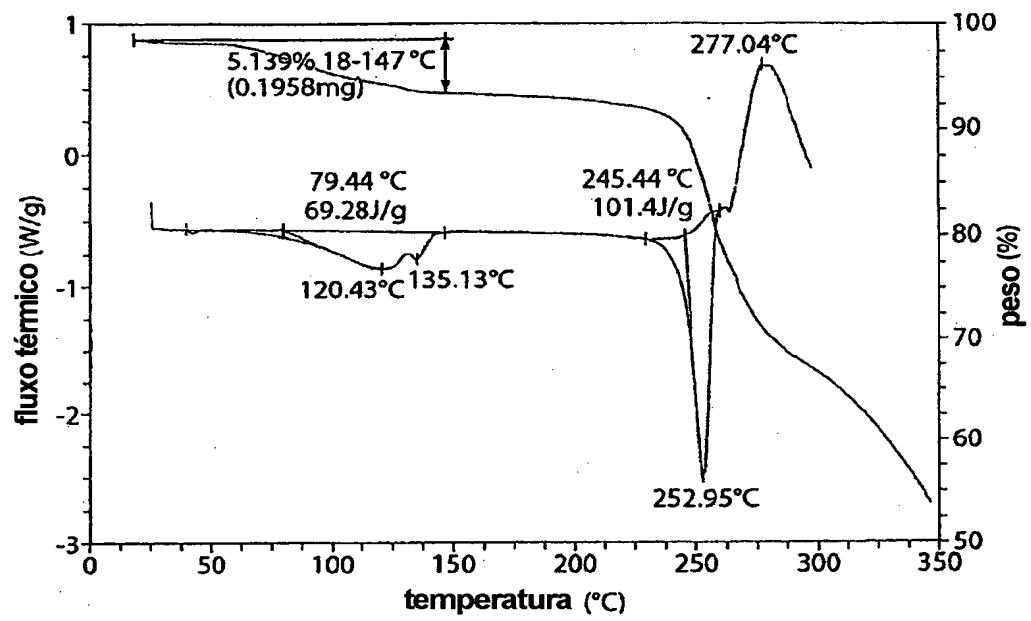


Fig. 5

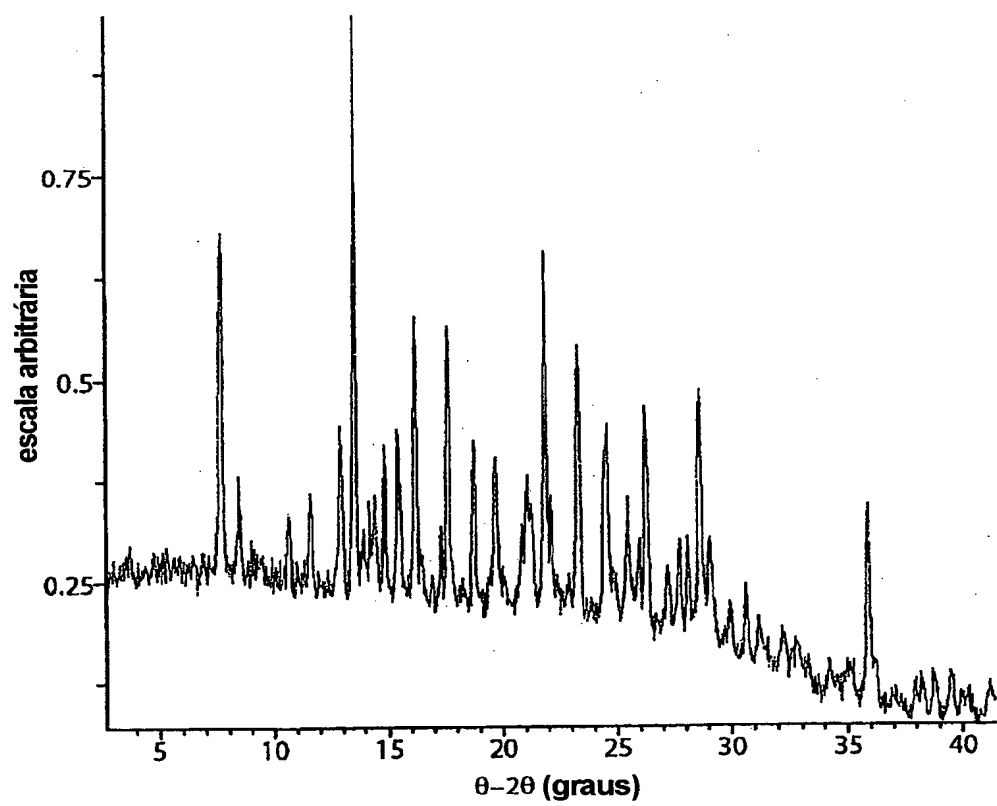


Fig. 6

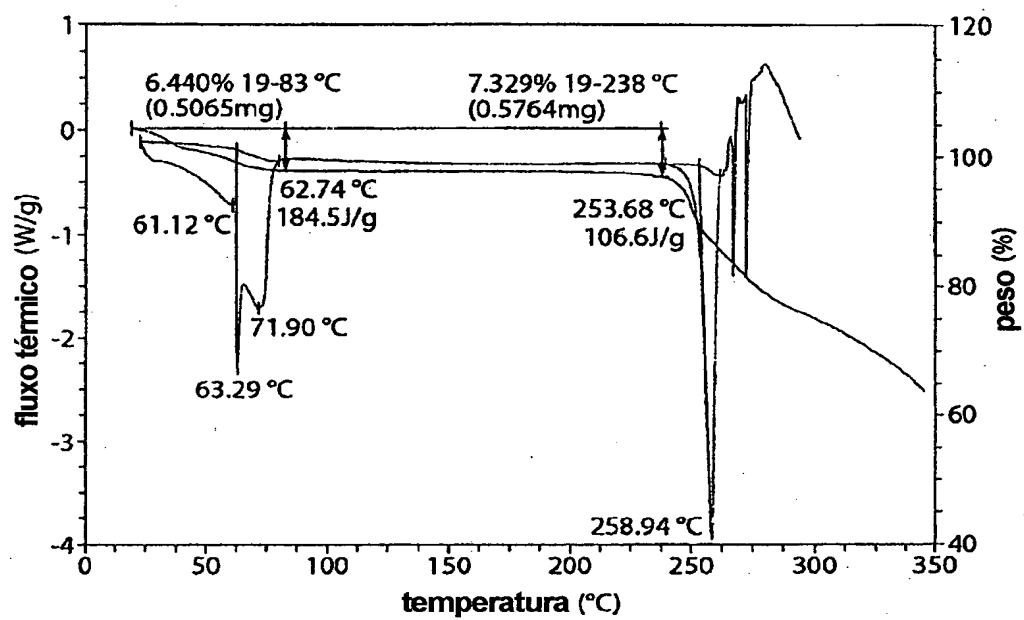


Fig. 7

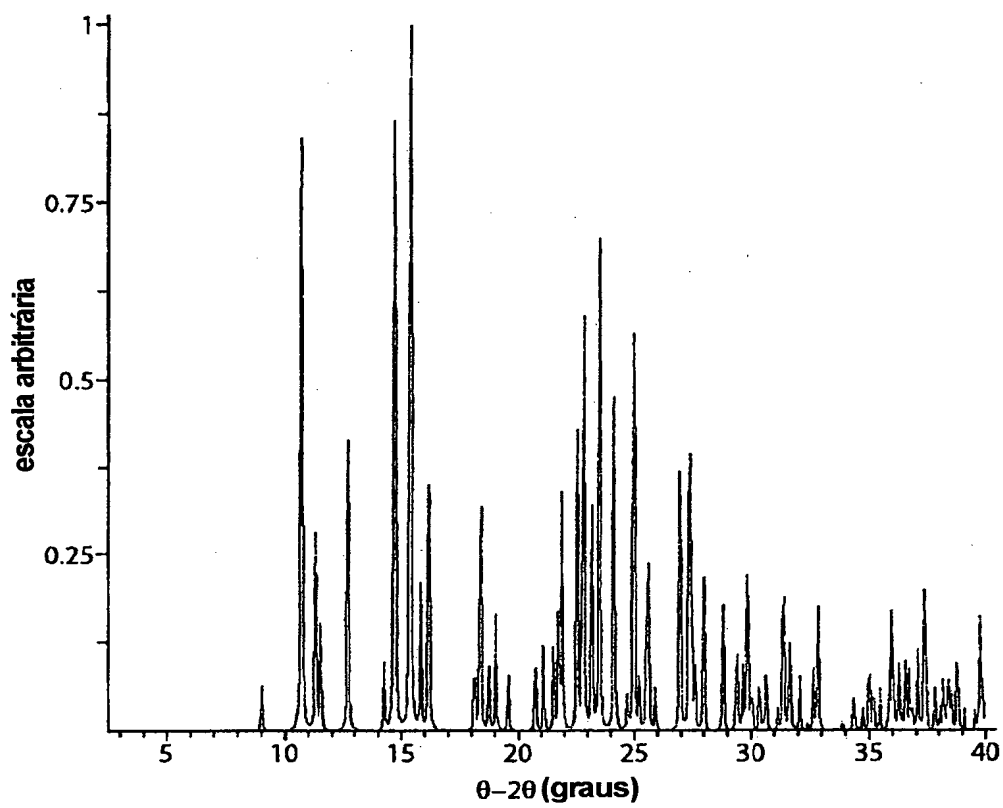


Fig. 8

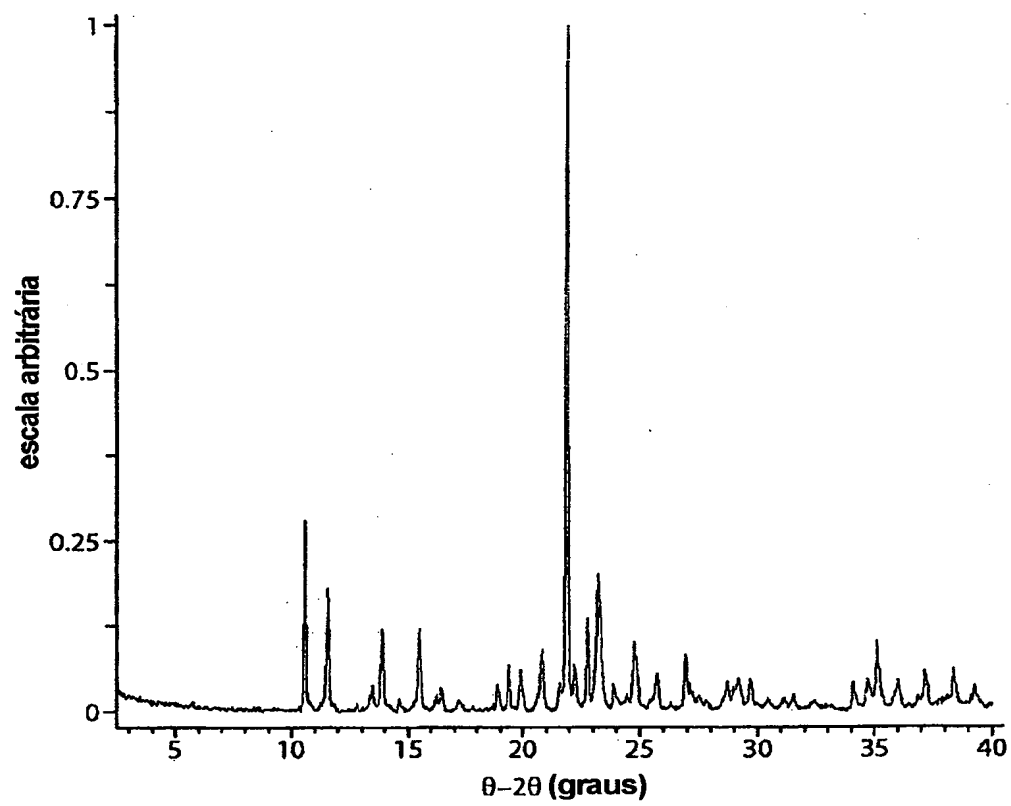


Fig. 9

RESUMO

“FORMAS CRISTALINAS E SEUS USOS”

A presente invenção propõe novas formas de (R)-N-metilnaltrexona, e suas composições, úteis como um antagonista de receptor de opióide mu periférico.