

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

(21) **PI0612986-2 A2**

(22) Data de Depósito: 12/07/2006
(43) Data da Publicação: 14/12/2010
(RPI 2084)



(51) *Int.Cl.:*
C07J 41/00
A61K 31/575
A61P 3/10

(54) Título: **MATERIAL CRISTALINO MELHORADO**

(30) Prioridade Unionista: 12/07/2005 GB 0514302.9

(73) Titular(es): Karo Bio AB

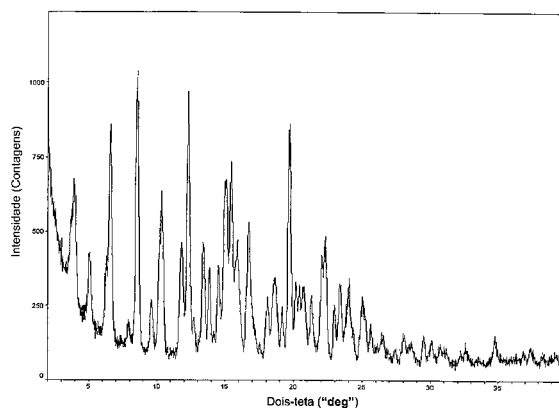
(72) Inventor(es): Daozhong Zou, Marvin Robert Leanna, Michelle
Andrée Long, Pascal H Toma, Russell Drew Cink

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006006811 de 12/07/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/006561 de 18/01/2007

(57) Resumo: Patente de Invenção: MATERIAL CRISTALINO MELHORADO. A presente invenção refere-se a um hemidrato de ácido (3 β ,5 β ,7 α , 12 α)-7, 12-dihidróxi-3-{2-[[4-[17 β -hidróxi-3-oxo-17 α -prop-1 - inilestra-4,9-dien-1 1 β -il]]fenil}(metil)amino]etóxi}colan-24-óico em uma forma cristalina que é caracterizada por um modelo de difração de raio X com picos maiores em $2\theta = 6,58 \pm 0,2$, $8,54 \pm 0,2$, $12,28 \pm 0,2$, e em $19,68 \pm 0,2$ é fornecido. O material cristalino é útil para o tratamento de condições associadas com um excesso de resposta a glicocorticóide hepática.



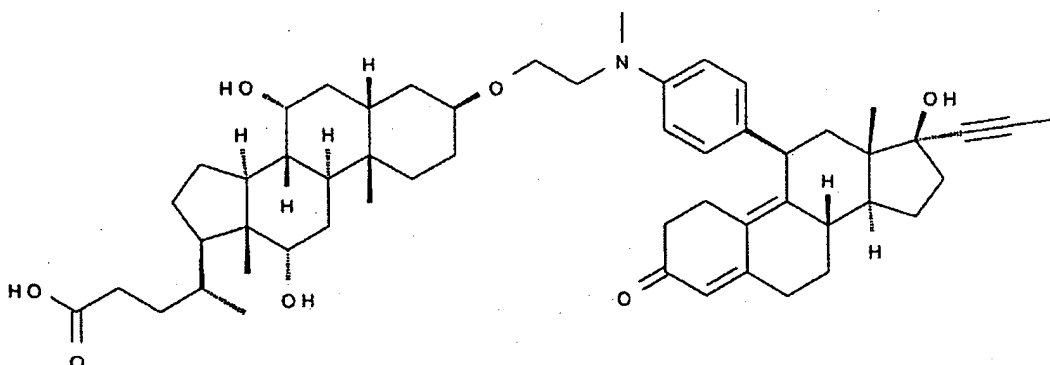


PI0612986-2

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**MATERIAL CRISTALINO MELHORADO**".

A presente invenção refere-se a um material cristalino melhorado e seu uso no tratamento de condições associadas com um excesso de
5 resposta a glicocorticóide hepática.

WO 2004/000869 refere-se a compostos novos que são antagonistas de receptor de glicocorticóide seletivos de fígado. O Exemplo 1 descreve a síntese de ácido (3 β ,5 β ,7 α ,12 α)-7,12-dihidróxi-3-{2-[[4-[17 β -hidróxi-3-oxo-17 α -prop-1-inilestra-4,9-dien-11 β -il]fenil](metil)amino] etóxi}colan-24-
10 óico (referido naquele exemplo como ácido (3 β ,5 β ,7 α ,12 α)-7,12-dihidróxi-3-{2-[[4-(11 β ,17 α)-17-hidróxi-3-oxo-17-prop-1-inilestra-4,9-dien-11-il]fenil] (metil)amino]etóxi}colan-24-óico). Esse composto é de aqui em diante definido como Composto I, e tem a fórmula:



Infelizmente, a síntese do Composto I é relativamente difícil. O
15 método do Exemplo 1J de WO 2004/000869 leva a um material amorfo, enquanto o método do Exemplo 1S leva a uma forma cristalina que é higroscópica e não muito estável.

Descobriu-se que o Composto I pode ser sintetizado na forma de um hemidrato com forma cristalina nova que tem propriedades particulares
20 melhoradas quando comparadas com o mesmo composto em outras formas.

De acordo com isto, a presente invenção fornece o hemidrato de ácido (3 β ,5 β ,7 α ,12 α)-7,12-dihidróxi-3-{2-[[4-[17 β -hidróxi-3-oxo-17 α -prop-1-inilestra-4,9-dien-11 β -il]fenil](metil)amino] etóxi}colan-24-óico (Composto I) em uma forma cristalina que é caracterizada por um modelo de difração de
25 raio X com picos maiores em $2\theta = 6,58 \pm 0,2$, $8,54 \pm 0,2$, $12,28 \pm 0,2$, e em

19,68±0,2. Outros picos significantes, mas menos proeminentes podem ser encontrados em 10,34±0,2, 15,10±0,2, e em 15,46±0,2. Um modelo de difração de raio X completo típico é mostrado na figura 1. A Tabela 1 dá esses picos com uma intensidade de mais de 20%.

5 Tabela 1

2-Teta	I %
3,92	40,6
5,06	25,1
6,20	24,1
6,58	77,0
8,54	100,0
10,34	58,0
11,84	38,2
12,28	93,8
13,40	35,4
13,86	25,8
15,10	52,4
15,46	67,1
15,92	38,5
16,76	46,0
18,64	25,8
19,68	76,7
20,16	21,2
22,32	42,4
23,34	21,1
24,04	24,2
25,02	21,4

Uma maneira adicional de caracterizar o material cristalino novo da invenção é por seus termogramas de calorimetria de escaneamento diferencial (CED). Tipicamente, o material tem um termograma de CED que exibe duas endotermas, uma com máximo a 71±6°C (e um princípio extrapola-

do de $51\pm 6^{\circ}\text{C}$) e um mais pronunciado com um máximo de $204\pm 6^{\circ}\text{C}$ (e um princípio extrapolado de $195\pm 6^{\circ}\text{C}$). Dois traços típicos de CED são mostrados nas figuras 2 e 3.

5 Naturalmente, os detalhes exatos de qualquer modelo de CED ou DRX dependerão de um número de fatores, por exemplo, o instrumento usado e o grau de pureza do material.

O material cristalino novo da invenção será referido como Forma 1 por todo este relatório descritivo.

10 Preferivelmente, a Forma 1 é fornecida de acordo com a invenção a um nível de pureza em que pelo menos 90%, especialmente pelo menos 95%, mais preferivelmente substancialmente tudo, de Composto I presente, esteja em Forma 1.

O Composto I pode por si próprio ser sintetizado como descrito no Exemplo I de WO 2004/000869 ou por métodos descritos de aqui em di-
15 ante. O Composto I resultante com uma estrutura física diferente da Forma 1 pode então ser convertido na Forma 1 por um método que inclui a dissolução do Composto I (não estando na Forma 1) em um solvente apropriado, por exemplo, nitrometano. De acordo com isto, a presente invenção também fornece um método para a preparação da Forma 1 de Composto I que inclui
20 a dissolução do Composto I em um solvente apropriado incluindo nitrometano, evaporação do solvente, e colheita dos cristais resultantes de Fórmula I. Rendimentos ótimos são obtidos quando o nitrometano é evaporado lentamente. Uma vez que cristais de Forma 1 são obtidos, mais de Forma 1 podem ser obtidos por preparação de uma solução de Composto I em um sol-
25 vente apropriado, sementeamento da solução resultante com cristais de Forma 1, e então adição de um outro solvente para efetuar a recristalização, as condições sendo tais que a Forma 1 é obtida seguindo o sementeamento.

Solventes apropriados nesse contexto incluem solventes polares, por exemplo, álcoois como metanol, etanol ou isopropanol, ou misturas
30 destes, por exemplo, misturas de metanol/etanol, e cetonas, por exemplo, acetona, dos quais a Forma 1 pode ser recristalizada pela adição de água.

Em contraste com a Forma 1, outra forma cristalina, referida co-

mo Forma 2, e que é o anidrato preparado no Exemplo 1S de WO 2004/000869, tem picos maiores de difração de raio X em $2\theta = 12,00 \pm 0,2$, $13,60 \pm 0,2$, e em $15,34 \pm 0,2$, com picos adicionais significantes, mas de menor intensidade em $6,28 \pm 0,2$, $12,60 \pm 0,2$, $14,90 \pm 0,2$, $16,08 \pm 0,2$, e em $17,72 \pm 0,2$. Um molde de difração de raio X completo típico de Forma 2 é mostrado na figura 3. A Tabela 2 tabula esses picos com uma intensidade de mais de 20%.

Tabela 2

2-Teta	I %
6,28	61,2
8,34	25,0
10,12	22,4
11,22	26,0
12,00	100,0
12,60	68,0
13,60	91,4
14,90	86,0
15,34	99,5
16,08	62,1
16,72	30,1
17,20	45,5
17,72	54,7
18,92	46,1
20,86	45,4
22,10	33,0

Tipicamente, a Forma 2 tem um termograma de CED que exibe uma única exoterma com um máximo em $166 \pm 6^\circ\text{C}$ (e um princípio extrapolado de $157 \pm 6^\circ\text{C}$). Um traço de CED típico de Forma 2 é mostrado na figura 5. O Composto I amorfo tem um termograma de CED que exibe uma única exoterma com um máximo em $157 \pm 6^\circ\text{C}$ (e um princípio extrapolado de $149 \pm 6^\circ\text{C}$). Um traço de CED típico do Composto I amorfo é mostrado na figura 6.

Descobriu-se que a Forma 1 tem um número de propriedades vantajosas; em particular, tem um ponto de ebulição relativamente alto e solubilidade baixa, evitando, logo, precipitação indesejada em formulações de solução. Importaneamente, ela tem estabilidade melhorada e menor higroscopidade quando comparada com a forma cristalina conhecida do Exemplo 1S de WO 2004/000869 e também com a forma amorfa.

A invenção também fornece uma composição farmacêutica incluindo a Forma 1 junto com um veículo farmaceuticamente aceitável. A composição farmacêutica pode, por exemplo, ser formulada para e administrada a seres humanos ou outros mamíferos oralmente, retalmente, parenteralmente, intracisternalmente, intravaginalmente, intraperitoneamente, topicamente (como por pós, pomadas, ou gotas), bucalmente, ou como um spray nasal ou oral. Ela é preferivelmente formulada para uma administração oral em forma sólida ou líquida, para injeção parenteral, ou para administração retal. Formas apropriadas de composição farmacêutica, e métodos de administração, incluem aqueles descritos em WO 2004/000869.

Composições farmacêuticas de acordo com a invenção podem também conter um ou mais de outros agentes terapêuticos. Compostos apropriados para uso em terapia de combinação são listados em WO 2004/000869.

O material cristalino da invenção pode ser usado para tratamento de uma condição associada com um excesso de resposta a glicocorticóide hepática em um mamífero, por antagonização dos efeitos dos receptores de glicocorticóide de fígado. Tais condições incluem diabetes (especialmente diabetes tipo II), hiperglicemia, hiperinsulinemia, desobstrução de glicose inadequada, obesidade, Síndrome X, hiperlipidemia, hipertensão diabética, ou níveis de glicocorticóide de fígado elevados. É especialmente útil no tratamento de diabetes, obesidade ou Síndrome X. De acordo com isto, a presente invenção também fornece o material cristalino da invenção ou uma composição farmacêutica contendo este, para uso em terapia; o uso de tal material ou composição cristalina na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma condição associada com um excesso de resposta a glico-

corticóide hepática em um mamífero; e um método para antagonizar seletivamente os efeitos de receptores de glicocorticóide em um mamífero que inclui administração de uma quantidade terapeuticamente eficiente do material cristalino de acordo com a invenção ou uma composição farmacêutica
5 contendo este, ao mamífero.

O nível de dosagem necessário em qualquer caso individual dependerá de vários fatores incluindo a rota de administração e a severidade da condição sendo tratada. Geralmente, níveis de dosagem de cerca de 0,1 a 50, mais preferivelmente de cerca de 1 a cerca de 10 mg do Composto I
10 por quilograma em peso corporal por dia são administrados, preferivelmente oralmente, a um paciente. Se desejado, a dose diária efetiva pode ser dividida em doses múltiplas para propósitos de administração, por exemplo, duas a quatro doses separadas por dia.

A invenção é ilustrada por referência às figuras acompanhantes,
15 onde:

a figura 1 é um DRX da Forma 1.

as figuras 2 e 3 são traços de calorimetria de escanemaneto diferencial da Forma 1.

a figura 4 é um DRX da Forma 2.

20 a figura 5 é um traço de calorimetria de escanemaneto diferencial da Forma 2.

a figura 6 é um traço de calorimetria de escanemaneto diferencial do Composto I amorfo.

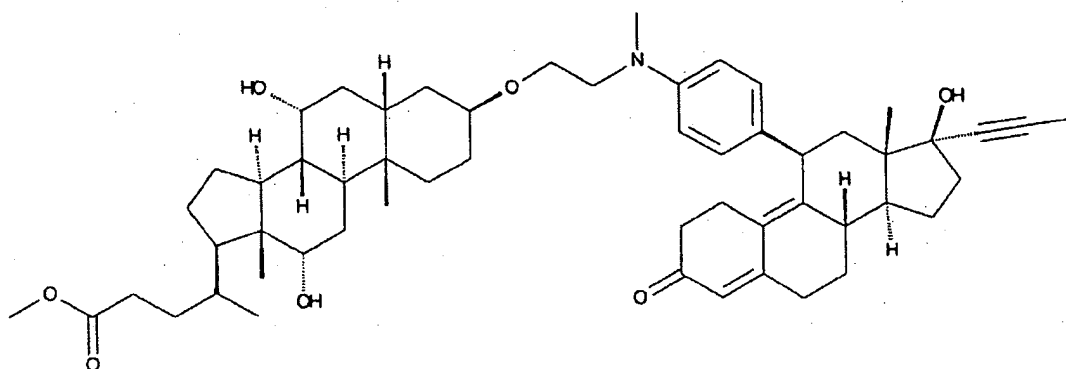
Os seguintes Exemplos ilustram a invenção. Difração de pó de
25 raio X foi feita usando um difratômetro θ/θ equipado com um tubo de raio X de foco normal de 2 kW e um detector de estado sólido resfriado com germânio Peltier com fendas Soller de resolução média tanto no tubo de raio X como no detector (modelo XDS 2000, Scintag Inc., Sunnyvale CA). A fonte de radiação era um tubo de raio X com filamento de cobre operado a 40-45
30 kV e 30-40 mA. Um padrão de corundo foi analisado para checar alinhamento de instrumentos. O instrumento foi controlado por computador usando um software DMNST (Scintag Inc., Sunnyvale CA). A análise de dados usou

MDI Jade 7 XRD Pattern Processing Software (vide 7.0.8, Materials Data Inc., Livermore, CA). DRXs típicos de Formas 1 e 2 são mostrados nas figuras 1 e 4, enquanto traços de CED típicos de Formas 1 e 2, e material amorfo, são mostrados nas figuras 3, 5 e 6.

5 Exemplo 1 (comparativo): Preparação de Composto I em Forma Cristalina 2 e em Forma Amorfa

A. Forma Cristalina 2

A.1 Método 1



Composto 10

- 10 O Composto 10 mostrado acima, o éster de metila do Composto I é preparado como descrito em WO 2004/000869 (17,28 gramas, 20,0 mmols, 91% de potência química, logo, 15,72 gramas, 18,2 mmols) foi carregado em um frasco de fundo redondo de três gargalos de 500 mL, equipado com um agitador mecânico suspenso, termopar e um borbulhador estático de N₂. O vaso de reação foi lentamente purgado a vácuo com N₂ três vezes. O penúltimo foi então dissolvido pela adição de EtOH (173 mL). A solução foi purgada a vácuo três vezes com N₂, e mantida sob um borbulhador de N₂ estático por todo o curso da reação. A solução resultante foi resfriada a +5°C e tratada com KOH 3 N (33,3 mL) a uma taxa para manter a temperatura interna <7°C. A reação foi permitida agitar a +5°C até <0,6% permanesse da soma de 10 e seu análogo de éster de etila, como julgado por HPLC. A mistura de reação foi neutralizada por HCl a 3 N (33,3 mL, 100 mmols) enquanto mantendo a temperatura interna < 10°C (o pH final foi ajustado de 4,63 a 4,87 com 0,2 mL de KOH a 3 N). A mistura de reação cristalizou após alguns minutos após a adição de HCl a 3 N. A mistura de rea-
- 15
- 20
- 25

ção foi permitida aquecer até a temperatura ambiente.

Microscopia de luz polarizada mostrou cristais em forma de chapas, as quais foram mostradas por DRX como sendo de Forma 2.

A.2 Método 2

5 Composto 10 mostrado acima (1,85 kg) foi dissolvido em etanol (14,8 L) a 20°C. A solução foi filtrada através de um filtro de cartucho e lavada com etanol (3,7 L). A solução foi resfriada a 5°C e uma solução aquosa de hidróxido de potássio preparada por dissolução de hidróxido de potássio (0,69 kg) em água demineralizada (3,4 L) foi adicionada. A mistura resultante
10 foi agitada por 24 h a 5°C.

Uma solução aquosa de ácido clorídrico preparado por diluição de ácido clorídrico aquoso a 33% (1,20 kg) com água demineralizada (2,6 L) foi adicionada para ajustar o pH a 4,7. A mistura foi agitada por 30 min, o pH foi checado, a mistura foi aquecida para 20°C e cristais de Composto I (2 g)
15 foram adicionados. A suspensão foi aquecida para 40°C e agitada por 3 h nessa temperatura. A suspensão foi resfriada para 20°C e agitada por 17 h. O produto foi filtrado e lavado com uma mistura de água demineralizada (1,2 L) e etanol (1,2 L), com água (7 x 2,2 L) e com uma mistura de água demineralizada (0,6 L) e etanol (0,6 L). A massa úmida foi seca a $T_{\text{invólucro}} = 50^{\circ}\text{C}$ por
20 20 h. O rendimento de Forma 2 foi de cerca de 64% (1,17 kg).

B. Forma Amorfa

O Composto 10 mostrado acima foi dissolvido em THF (5,2 g/g 10). A solução foi resfriada para 10°C e tratada com LiOH a 1 N (3 equiv.). A pasta resultante foi permitida aquecer para 25°C sobre o curso de 1 hora e
25 agitada até que menos que 0,5% de 10 fosse observado por análise de H-PLC (6 horas). A mistura de reação foi diluída com MTBE (9,3 g/g 10) e neutralizada com H_3PO_4 a 1 M (1 equiv./equiv. LiOH). A mistura foi pingada em um funil separador e a camada aquosa de fundo foi removida. A camada orgânica de topo foi lavada duas vezes com NaCl a 10% (12,2 g/g 10). A
30 camada orgânica de topo foi então extraída com NaOH a 0,5 N (5,23 g/g 10, e depois 0,6 g/g 10). O produto aquoso contendo camadas foi combinado, diluído com água (17 g/g 10) e vácuo foi aplicado, com agitação, para remo-

ver quantidades pesadas de solventes orgânicos residuais até que o peso da mistura fosse de aproximadamente 26 g/g 10 (1 hora). O pH da suspensão espessa resultante foi ajustada para 5 por adição lenta de HCl a 1,00 M, com agitação vigorosa. O sólido em forma de gel resultante foi filtrado através de
5 papel de filtro (Whatman 1) e lavado duas vezes com água (1,2 g/g 10). O produto foi transferido para bandejas de secagem e seco a 65°C em um forno a vácuo com um sangramento de N₂ até que o conteúdo de água fosse <5% em peso como medido por um instrumento Karl Fischer (72 horas). O produto final, Composto I amorfo, pesava 149,65 g a uma potência de
10 100,6% para um rendimento ajustado de potência de 89%.

Exemplo 2: Preparação de Forma 1

Em um recipiente de 4 mL foram colocados 100 mg de Composto I amorfo e 1,0 mL de nitrometano foram adicionados. O recipiente foi aquecido para 60°C por um minuto e resfriado para a temperatura ambiente
15 por cerca de 5 minutos. Os sólidos foram filtrados e lavados 4 vezes com 1 mL de nitrometano. O filtrado foi permitido repousar e evaporar lentamente na temperatura ambiente por 7 dias (perdeu aproximadamente 2,5 mL (~2X concentrado)). Agulhas finas foram observadas na lateral do frasco. Algumas agulhas foram fragmentadas e caracterizadas como Forma 1 por DRX e
20 CED.

Exemplo 3: Preparação de Forma 1 por Semeamento

O material de Forma 2 cristalino preparado como no Exemplo 1A acima (1,14 kg) foi adicionado a etanol desnaturado com isopropanol (5,7 L). A suspensão foi agitada a 20°C e uma pequena quantidade de Forma 1 (1 g)
25 preparada como no Exemplo 2 acima foi adicionada. A suspensão foi agitada por 1 h, água demineralizada foi adicionada por 1 h e a suspensão foi agitada por 2 h.

A suspensão amarela tornou-se uma suspensão cremosa. O produto foi filtrado e lavado com uma mistura de água demineralizada (1,0 L) e etanol desnaturado com isopropanol (1,5 L). A massa úmida foi seca a T<sub>in-
30</sub> volúcro= 50°C por 63 h. Rendimento ≈ 92,1% (1,05 kg). A Forma 1 foi obtida na forma de um hemidrato com uma pureza medida por HPLC de 98,1%.

Exemplo 4: Preparação Alternativa de Forma 1 por sementeamento

Cristais de Composto I na Forma 2 preparados como no Exemplo 1A acima (12,0 g) foram transformados em pasta em etanol (60 mL) em um frasco de fundo redondo de três gargalos de 250 mL equipado com um termopar, montagem de agitador mecânico suspensa e um borbulhador estático de N₂. Cristais de Forma 1 (10 mg) foram adicionados ao frasco e agitados por 1 hora, e o frasco foi então agitado por 2 horas na temperatura ambiente. A pasta resultante foi mostrada por microscopia de luz polarizada e RMN como sendo cristais finos de Composto I em Forma 1.

A pasta foi filtrada e lavada 3 vezes com etanol/água 60/40 (15 mL por vez), e a massa úmida resultante foi seca por 10 dias a 50°C com um purgador de N₂. O peso de sólido cristalino esbranquiçado era de 10,92 g (91% de recuperação, 98,3% de pureza ajustado contra uma amostra padrão, com uma potência química designada de 100%).

Exemplo 5: Preparação Alternativa de Forma 1 por sementeamento

A. Preparação de Forma 1. Cristais de Composto I em Forma 2 (3,00 kg) foram adicionados a etanol desnaturado com isopropanol (15,0 L) e a mistura foi aquecida para 78°C até a dissolução. A solução foi resfriada para 40°C e a cristalização foi semeada com Forma I (3 g). A suspensão foi resfriada a 20°C em 1 h e agitada a 20°C por 1 h. Água demineralizada (10,0 L) foi adicionada em 1 h e a suspensão foi agitada por 2 h. O produto foi centrifugado e lavado com uma mistura de água demineralizada (2,6 L) e etanol desnaturado com isopropanol (3,9 L). A massa úmida foi seca a $T_{invólucro} = 50^{\circ}\text{C}$ por 16 h. Rendimento de Forma 1: $\approx 87\%$ (2,63 kg).

B. Recristalização de Forma 1. Cristais de Forma 1 preparados como descrito acima (2,62 kg) foram adicionados a etanol desnaturado com isopropanol (11,8 L) e a mistura foi aquecida a 78°C até a dissolução. A solução foi filtrada em um filtro de cartucho e o filtro foi rinsado com etanol desnaturado com isopropanol (1,3 L). A solução foi resfriada para 40°C e a cristalização foi semeada com cristais de Forma I (2 g). A suspensão foi resfriada para 20°C em 1 h e agitada a 20°C por 1 h. Água demineralizada (8,7 L) foi adicionada por 1 hora e a suspensão foi agitada por 17 h. O produto foi

centrifugado e lavado com uma mistura de água demineralizada (2,3 L) e etanol desnaturado com isopropanol (3,4 L). A massa úmida foi seca a $T_{\text{invólucro}} = 50^{\circ}\text{C}$ por 24 h. Rendimento $\approx 95\%$ (2,48 kg).

Exemplo 6: Estudo de Estabilidade

5 Três amostras de Composto I foram empacotadas separadamente em sacolas de polietileno duplas em uma pequena caixa de papelão, que foram armazenadas em uma câmara de estabilidade sob condições aceleradas ($40^{\circ}\text{C}/75\%$ de Umidade Residual). A amostra 1 era 10 g de Forma 1 cristalina; A amostra 2 era 2 g de produto amorfo preparado como descrito
10 no Exemplo 1B acima; e a amostra 3 era 2 g de Forma 2 cristalina feita como descrito no Exemplo 1A acima.

O perfil de impureza, conteúdo de umidade e forma cristalina foram medidos nas amostras e depois mais uma vez aproximadamente 3 meses depois para a Amostra 1, e 2 meses depois para as Amostras 2 e 3.

15 O perfil de impureza foi medido por HPLC. A pureza geral da Amostra 1 não mudou após 3 meses, embora o perfil de impureza tenha sido levemente modificado. A pureza geral da Amostra 2 decaiu levemente (96,7 ao invés de 97,3%). Para a Amostra 3, esse fenômeno foi mais marcante, já que a pureza decaiu significativamente de 93,2 para 90,7%.

20 A análise de Karl Fischer foi usada para medir conteúdo úmido. A Amostra 1 mostrou pouca captação de água, enquanto a Amostra 2 mostrou aumento significativo (5% de água, de um produto inicialmente anidro). A Amostra 3 mostrou um comportamento intermediário.

25 De acordo com termogramas de calorimetria de escaneamento diferencial tomados, a Amostra 1 não mostrou mudanças em forma cristalina pelo período de teste de 3 meses.

Esses experimentos mostram que o Composto I em Forma 1 é mais estável sob condições aceleradas que o Composto I em outras formas.

REIVINDICAÇÕES

5 1. Hemidrato de ácido (3 β ,5 β ,7 α ,12 α)-7,12-dihidróxi-3-{2-[[4-[17 β -hidróxi-3-oxo-17 α -prop-1-inilestra-4,9-dien-11 β -il]fenil}(metil)amino]etóxi}colan-24-óico em uma forma cristalina que é caracterizada por um modelo de difração de raio X com picos maiores em $2\theta = 6,58 \pm 0,2$, $8,54 \pm 0,2$, $12,28 \pm 0,2$, e em $19,68 \pm 0,2$.

2. Material cristalino como definido na reivindicação 1, caracterizado por um modelo de difração de raio X com picos significantes adicionais em $10,34 \pm 0,2$, $15,10 \pm 0,2$, e em $15,46 \pm 0,2$.

10 3. Material cristalino de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por um modelo de difração de raio X contendo picos maiores substancialmente como se segue:

2-Teta	I %
3,92	40,6
5,06	25,1
6,20	24,1
6,58	77,0
8,54	100,0
10,34	58,0
11,84	38,2
12,28	93,8
13,40	35,4
13,86	25,8
15,10	52,4
15,46	67,1
15,92	38,5
16,76	46,0
18,64	25,8
19,68	76,7
20,16	21,2
22,32	42,4
23,34	21,1
24,04	24,2
25,02	21,4

4. Material cristalino de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, que tem um traço de calorimetria de escaneamento diferencial que exibe duas endotermas, uma com um máximo em $71\pm 6^{\circ}\text{C}$ e uma com um máximo em $204\pm 6^{\circ}\text{C}$.

5 5. Material cristalino de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, com um nível de pureza em que pelo menos 90%, especialmente 95%, mais preferivelmente substancialmente tudo, de ácido $(3\beta,5\beta,7\alpha,12\alpha)$ -7,12-dihidróxi-3-{2-[[4-[17 β -hidróxi-3-oxo-17 α -prop-1-inilestra-4,9-dien-11 β -il]fenil](metil)amino]etóxi}colan-24-óico presente, esteja na forma cristalina requerida.

6. Método para a preparação de um material cristalino como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 5, que inclui a dissolução de $(3\beta,5\beta,7\alpha,12\alpha)$ -7,12-dihidróxi-3-{2-[[4-[17 β -hidróxi-3-oxo-17 α -prop-1-inilestra-4,9-dien-11 β -il]fenil](metil)amino]etóxi}colan-24-óico em um solvente incluindo nitrometano, evaporação do solvente, e colheita dos cristais resultantes.

7. Método para a preparação de um material cristalino como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 5, que inclui o preparo de uma solução de $(3\beta,5\beta,7\alpha,12\alpha)$ -7,12-dihidróxi-3-{2-[[4-[17 β -hidróxi-3-oxo-17 α -prop-1-inilestra-4,9-dien-11 β -il]fenil](metil)amino]etóxi}colan-24-óico em um solvente apropriado, sementeamento da solução resultante com um material cristalino como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, e então adição de um outro solvente para efetivar a recristalização, as condições sendo tal que o material cristalino requerido é obtido seguindo o sementeamento.

8. Método de acordo com a reivindicação 7, em que o solvente é um álcool ou uma cetona ou uma mistura de um ou mais álcoois e/ou cetonas, e em que o material cristalino requerido é recristalizado pela adição de água.

9. Composição farmacêutica incluindo um material cristalino como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 5, junto com um veículo farmacêuticamente aceitável.

10. Material cristalino de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 5 ou composição como definida na reivindicação 9 para uso em um método de terapia.

5 11. Material de cristalização ou composição de acordo com a reivindicação 10, para uso no tratamento de diabetes, hiperglicemia, hiperinsulinemia, desobstrução de glicose inadequada, obesidade, Síndrome X, hiperlipidemia, hipertensão diabética, ou níveis de glicocorticóide hepática elevados.

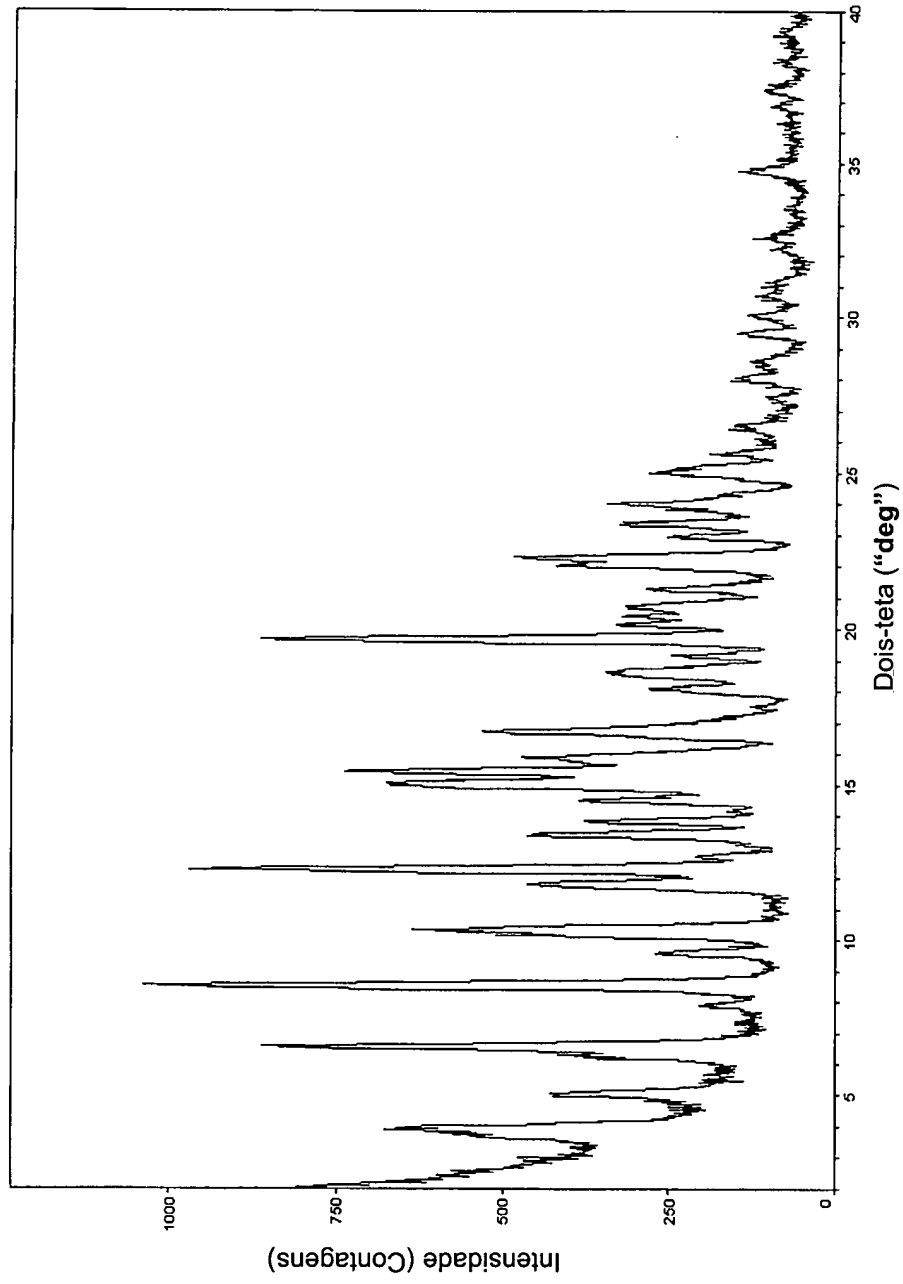
10 12. Material cristalino ou uma composição de acordo com a reivindicação 11, para uso no tratamento de diabetes, obesidade ou Síndrome X.

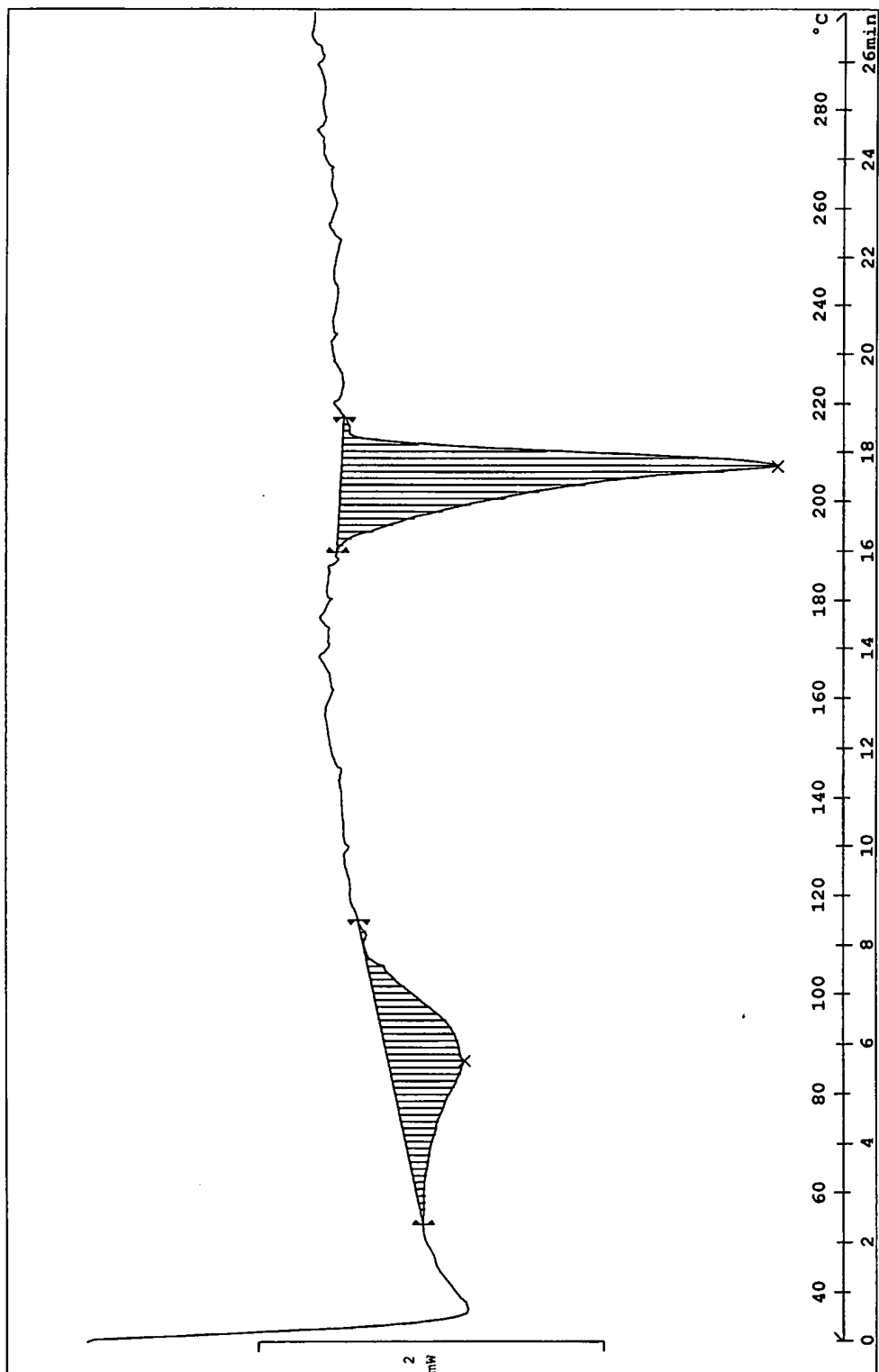
15 13. Uso de um material cristalino como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5 ou composição como definida na reivindicação 9 na fabricação de um medicamento para tratamento de uma condição associada com um excesso de resposta a glicocorticóide hepática em um mamífero.

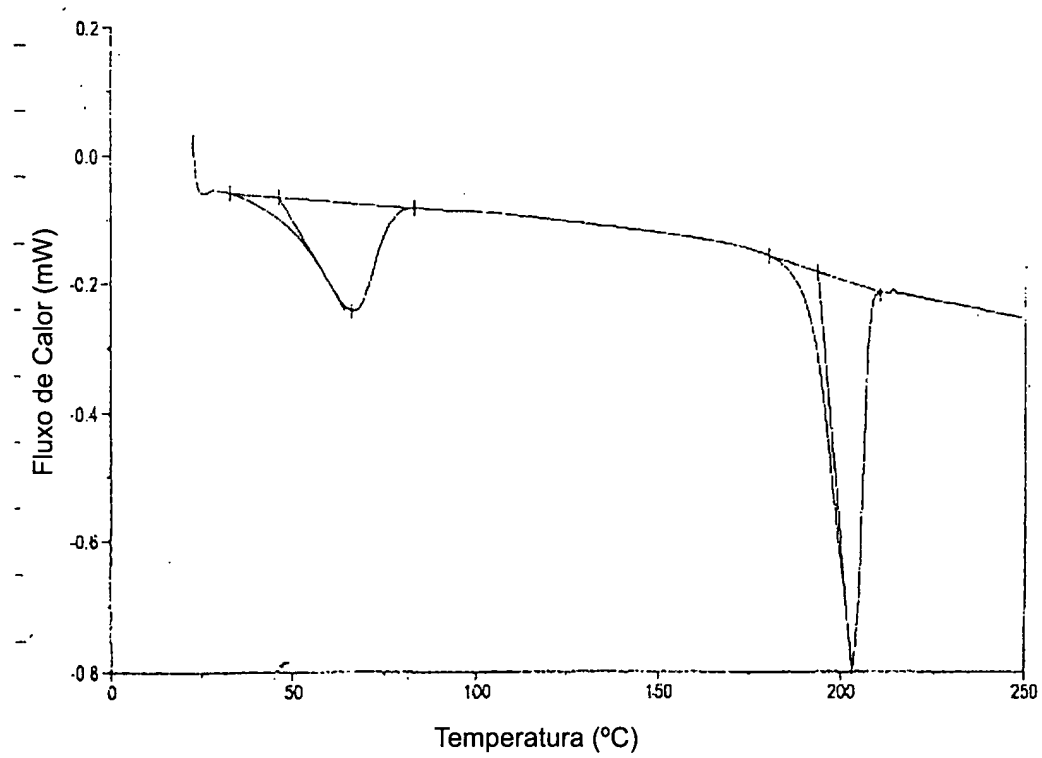
20 14. Uso de acordo com a reivindicação 13, em que a condição é diabetes, hiperglicemia, hiperinsulinemia, desobstrução de glicose inadequada, obesidade, Síndrome X, hiperlipidemia, hipertensão diabética, ou níveis de glicocorticóide hepática elevados.

25 15. Método de antagonizar seletivamente os efeitos dos receptores de glicocorticóide em um mamífero que inclui administração de uma quantidade terapeuticamente eficiente de um material cristalino definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 5 ou de uma composição como definida na reivindicação 9, ao mamífero.

30 16. Método de tratar um mamífero para diabetes, hiperglicemia, hiperinsulinemia, desobstrução de glicose inadequada, obesidade, Síndrome X, hiperlipidemia, hipertensão diabética, ou níveis de glicocorticóide hepática elevados que inclui a administração de uma quantidade terapeuticamente eficiente de um material cristalino como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 5 ou de uma composição como definida na reivindicação 9, ao mamífero.

**Fig.1**

**Fig.2**

**Fig.3**

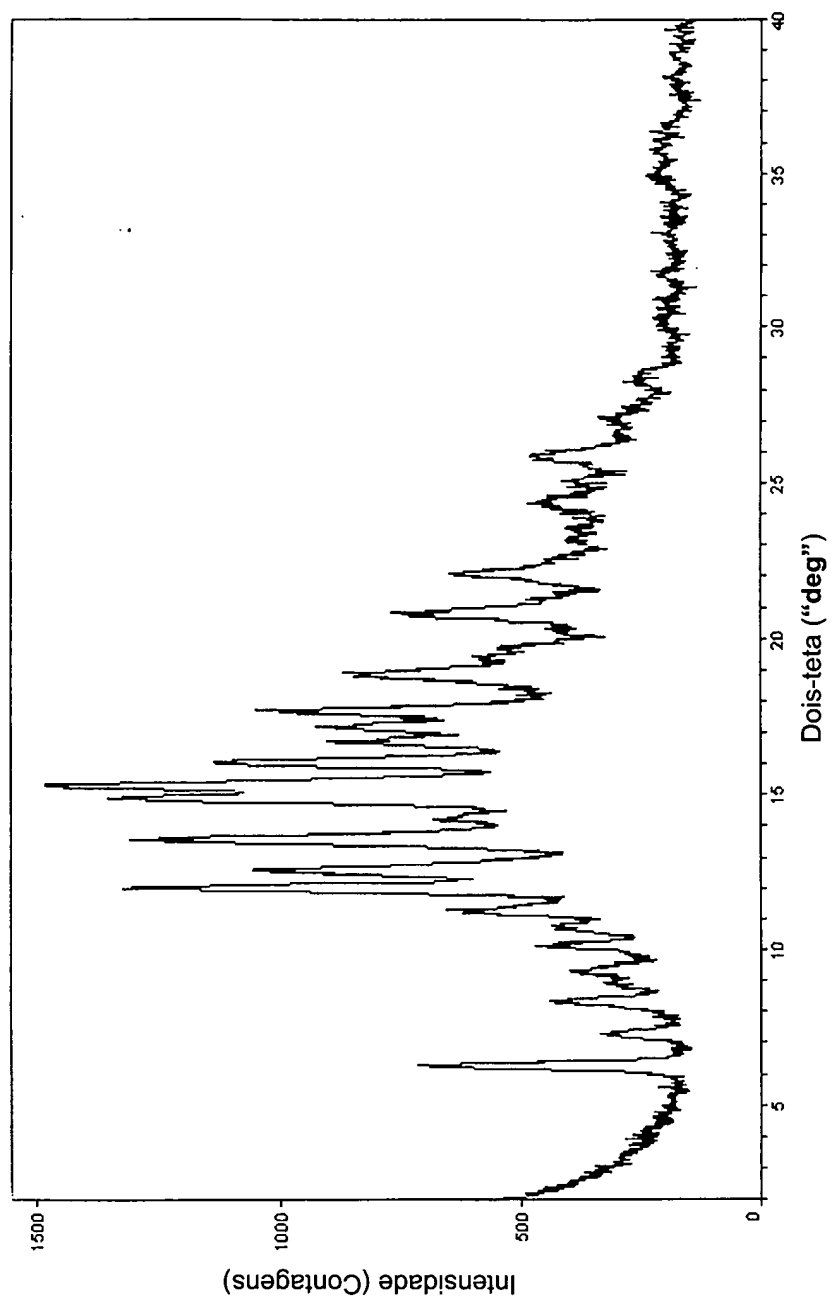
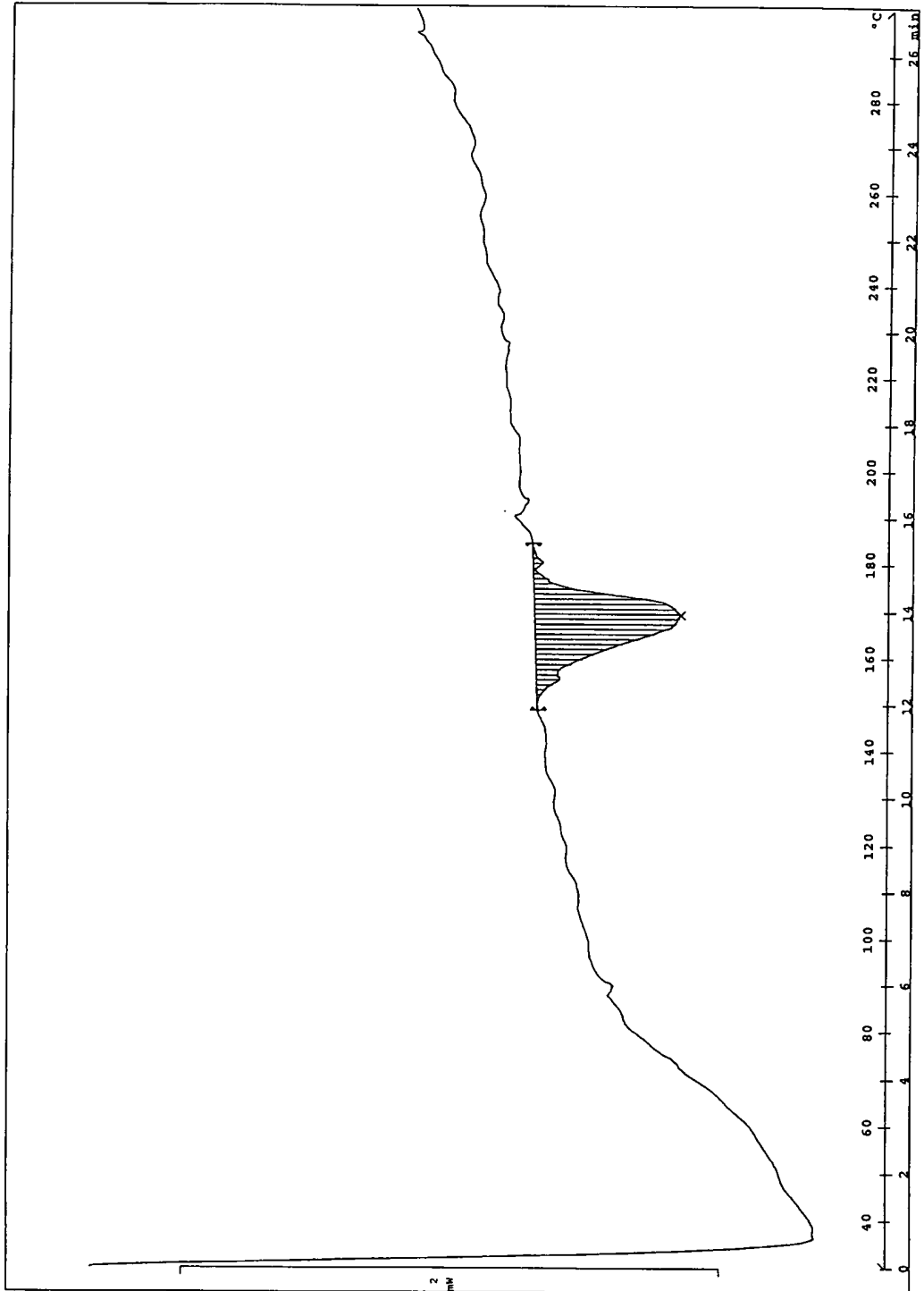
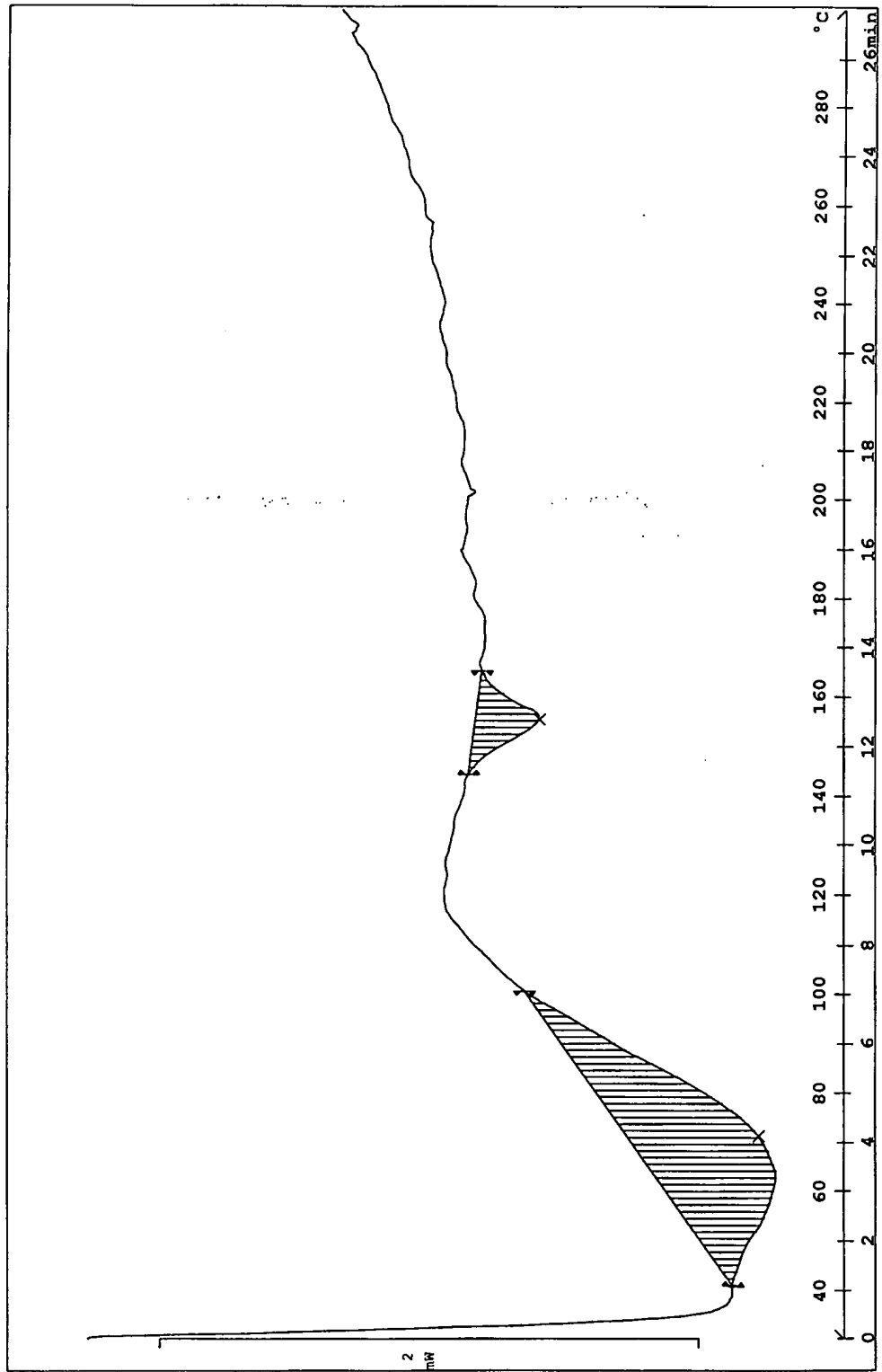


Fig.4

**Fig.5**

**Fig.6**

RESUMO

Patente de Invenção: "MATERIAL CRISTALINO MELHORADO".

A presente invenção refere-se a um hemidrato de ácido
 (3 β ,5 β ,7 α ,12 α)-7,12-dihidróxi-3-{2-[[4-[17 β -hidróxi-3-oxo-17 α -prop-1-
 5 inilestra-4,9-dien-11 β -il]fenil](metil)amino]etóxi}colan-24-óico em uma forma
 cristalina que é caracterizada por um modelo de difração de raio X com picos
 maiores em $2\theta = 6,58 \pm 0,2$, $8,54 \pm 0,2$, $12,28 \pm 0,2$, e em $19,68 \pm 0,2$ é fornecido.
 O material cristalino é útil para o tratamento de condições associadas com
 um excesso de resposta a glicocorticóide hepática.