



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

(21) **PI 0714361-3 A2**

(22) Data de Depósito: 13/07/2007
(43) Data da Publicação: 26/03/2013
(RPI 2203)



(51) **Int.Cl.:**
A01N 43/00
A61K 31/33

(54) **Título:** POLIMORFO CRISTALINO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO O MESMO, MÉTODO PARA SUA PREPARAÇÃO E MÉTODO DE TRATAMENTO

(30) **Prioridade Unionista:** 14/07/2006 IN 1629/DEL/2006

(73) **Titular(es):** Ranbaxy Laboratories Limited.

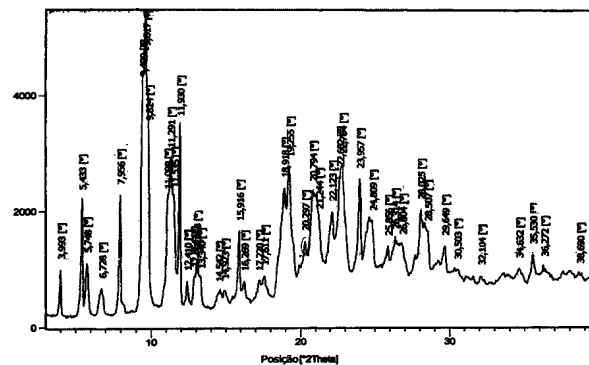
(72) **Inventor(es):** Gyan Chand Yadav, Mohammad Bager, Vishwesh P. Pandya

(74) **Procurador(es):** Claudia Christina Schulz

(86) **Pedido Internacional:** PCT IB2007002647 de 13/07/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2008/010087de 24/01/2008

(57) **Resumo:** POLIMORFO CRISTALINO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO O MESMO, METODO PARA SUA PREPARAÇÃO E METODO DE TRATAMENTO. A invenção provê formas polimórficas do inibidor de HMG-Coa redutase hemi sal de cálcio de ácido (3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[(4-hidroximetilfenilamino)carbonil]-pirrol-1-yl]-3,5-dihidroxi-heptanoico. A invenção também provê métodos de preparo destas formas polimórficas, formulações farmacêuticas contendo estas formas polimórficas e métodos de uso das formas polimórficas deste inibidor de HMG-CoA redutase.



**POLIMORFO CRISTALINO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO O MESMO,
MÉTODO PARA SUA PREPARAÇÃO E MÉTODO DE TRATAMENTO**

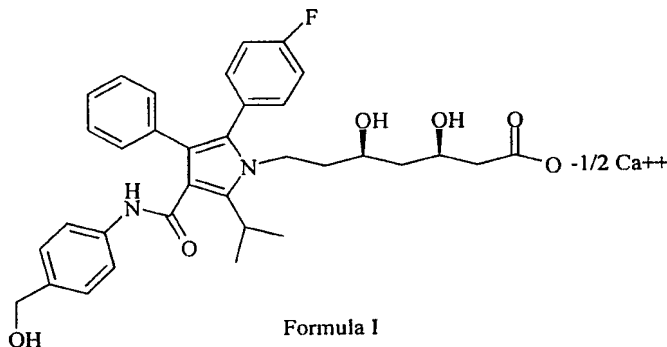
CAMPO DA INVENÇÃO

5

Esta invenção se refere a formas inéditas do inibidor de HMG-Coa redutase hemi sal de cálcio de ácido (3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[(4-hidroximetilfenilamino)carbonil]-pirrol-1-il]-3,5-dihidróxi-heptanóico. A invenção também provê métodos de preparo destas formas inéditas, formulações farmacêuticas contendo estas novas formas e métodos de uso das formas inéditas deste inibidor de HMG-CoA redutase.

15 ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

O composto hemi sal de cálcio de ácido (3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[(4-hidroximetilfenilamino)carbonil]-pirrol-1-il]-3,5-dihidróxi-heptanóico, tendo a estrutura da Fórmula I, foi descrito na Publicação de pedido de patente PCT n° WO 2004/106299 (Pedido de patente PCT n° PCT/IB2004/001761, depositado em 28 de maio de 2004, incorporado neste documento por referência).



25

O composto da Fórmula I tem utilidade na inibição da 3-hidróxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA), que catalisa uma das etapas-limitante chave na via biossintética da formação do colesterol. Inibidores desta enzima são usados para tratar doenças cardiovasculares, incluindo hipercolesterolemia e hiperlipidemia.

Descobriu-se possuir o composto da Fórmula I importantes atributos, incluindo, (a) ser equipotente à atorvastatina, (b) ser mais potente do que a atorvastatina na inibição da síntese de colesterol em um modelo rato *in vivo*, (c) a depuração plasmática intrínseca do composto da Fórmula I em microsomas do fígado humano é significativamente menor do que a da atorvastatina, (d) não ser um substrato principal para a enzima metabólica CYP3A4 (citocromo P450 3A4), (e) o composto da Fórmula I exibe maior potência e seletividade na inibição da síntese de colesterol nos hepatócitos primários em ratos sobre a inibição da síntese de colesterol em células extra-hepáticas/linhagens celulares [e.g. NRK-49F (Fibroblasto) e L6 (Mioblasto)] do que a atorvastatina, e (f) possuir melhor hepatosseletividade do que a atorvastatina.

Um método para produzir o composto da Fórmula I é descrito na Publicação de pedido de patente PCT n° WO 2004/106299. Adicionalmente, as Publicações de pedido de patente PCT n^{os} WO 2007/054790 e WO 2007/054896 também descrevem processos melhorados e novos, respectivamente, para a preparação do hemissal de cálcio de ácido (3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[(4-hidroximetilfenilamino)carbonil]-

pirrol-1-il]-3,5-dihidróxi-heptanóico. O produto obtido seguindo os processos divulgados nestas referências é amorfo, e, portanto, mais difícil de usar na formulação de uma preparação farmacêutica contendo este composto e em sua
5 produção em escala comercial. Adicionalmente, o armazenamento destes compostos amorfos por grandes períodos pode ser problemático.

Consequentemente, há uma necessidade de se produzir o hemi
10 sal de cálcio de ácido (3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[(4-hidroximetilfenilamino)carbonil]-pirrol-1-il]-3,5-dihidróxi-heptanóico em uma forma reproduzível, pura e cristalina que permita formulações de acordo com as exigências e especificações farmacêuticas. Além
15 disso, é economicamente desejável produzir este composto em uma forma que seja estável por extensos períodos de tempo sem que haja a necessidade de condições especializadas de armazenamento.

20 SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção provê formas polimórficas do hemi sal de cálcio do ácido (3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[(4-hidroximetilfenilamino)carbonil]-pirrol-1-il]-3,5-
25 dihidróxi-heptanóico, que podem ser usadas como inibidores da 3-hidróxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase. Os polimorfos cristalinos de hemi sal de cálcio de ácido (3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[(4-
hidroximetilfenilamino)carbonil]-pirrol-1-il]-3,5-dihidróxi-
30 heptanóico são referidos como "Forma I", "Forma II", "Forma

III" e "Forma IV", os quais podem ser usados como inibidores da 3-hidróxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase. As formas polimórficas têm uma boa estabilidade térmica e características de solubilidade, e podem ser caracterizadas por seus padrões dos testes de difração de raio-X (XRD), espectro infravermelho (IR) e calorimetria diferencial de varredura (DSC) característicos.

Uma concretização da presente invenção é um polimorfo cristalino do hemi sal de cálcio de ácido (3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[(4-hidroximetilfenilamino)carbonil]-pirrol-1-il]-3,5-dihidróxi-heptanóico designado "Forma I" e caracterizado por um padrão do teste de difração de raio-X tendo picos acerca de 5,43, 7,95, 9,61, 11,29, 11,92, 18,91, 19,25, 22,78, e 23,95 graus dois theta. Forma I também pode ser caracterizada por bandas de IR de 3301, 2964, 2871, 1902, 1646, 1314, 1225, 1157, 845, 699, 618, e 522 cm^{-1} . Além disso, Forma I pode ser caracterizada por uma curva de calorimetria diferencial de varredura que exibe uma endoterma com uma temperatura inicial extrapolada em aproximadamente 176,43°C e calor associado em aproximadamente 13,55 J/grama.

Igualmente fornecido neste documento está um polimorfo cristalino do hemi sal de cálcio de ácido (3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[(4-hidroximetilfenilamino)carbonil]-pirrol-1-il]-3,5-dihidróxi-heptanóico designado "Forma II" e caracterizado por um padrão do teste de difração de raio-X tendo picos acerca de 3,76, 6,08, 7,19, 8,90, 12,30, 12,86, 17,62, 20,16, 24,41, 26,59, e

28,77 graus dois theta. Forma II também pode ser caracterizada por bandas de IR de 3398, 2929, 2364, 1738, 1703, 1656, 1596, 1561, 1511, 1314, 1225, 1117, 843, 752, e 700 cm^{-1} . Além disso, Forma II pode ser caracterizada por uma curva de calorimetria 5 diferencial de varredura que exhibe uma endoterma com uma temperatura inicial extrapolada em aproximadamente 187°C e calor associado em aproximadamente 21,64 J/grama.

Igualmente fornecido neste documento está um polimorfo 10 cristalino do hemi sal de cálcio de ácido (3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[(4-hidroximetilfenilamino)carbonil]-pirrol-1-il]-3,5-dihidróxi-heptanóico designado "Forma III" e caracterizado por um padrão do teste de difração de raio-X tendo picos acerca de 4,72, 15 7,01, 9,38, 13,59, 18,28, 19,56, 20,48, 22,33, 22,97, 23,51, e 27,29 graus dois theta. Forma III também pode ser caracterizada por bandas de IR de 3402, 2966, 1655, 1560, 1514, 1222, 1156, 1110, 1031, 844, e 700 cm^{-1} . Além disso, Forma III pode ser caracterizada por uma curva de calorimetria diferencial de 20 varredura que exhibe uma endoterma com uma temperatura inicial extrapolada em aproximadamente 178,49°C e calor associado em aproximadamente 18,14 J/grama.

Igualmente fornecido neste documento está um polimorfo 25 cristalino do hemi sal de cálcio de ácido (3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[(4-hidroximetilfenilamino)carbonil]-pirrol-1-il]-3,5-dihidróxi-heptanóico designado "Forma IV" e caracterizado por um padrão do teste de difração de raio-X tendo picos acerca de 5,72, 30 9,42, 10,16, 10,42, 11,40, 18,56, 19,48, 21,03, e 21,83 graus

dois theta. Forma IV também pode ser caracterizada por bandas de IR de 3400, 2965, 2343, 1650, 1563, 1409, 1013, e 619 cm^{-1} . Além disso, Forma IV pode ser caracterizada por uma curva de calorimetria diferencial de varredura que exibe uma endoterma com uma temperatura inicial extrapolada em aproximadamente 179°C e calor associado em aproximadamente 11,23 J/grama.

Também fornecidos neste documento estão processos para a preparação das formas polimórficas dos compostos da Fórmula I. Estes processos incluem a preparação de uma solução de formas amorfas ou quaisquer formas polimórficas de hemi sal de cálcio de ácido (3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[(4-hidroximetilfenilamino)carbonil]-pirrol-1-il]-3,5-dihidróxi-heptanóico, incluindo solvatos, preparações anidras, ou preparação em um ou mais solventes, e, então, a recuperação de ao menos uma forma polimórfica destes compostos da solução removendo o solvente e, opcionalmente, secando o produto obtido.

Uma concretização relacionada da invenção atual é uma composição farmacêutica compreendendo uma ou mais formas polimórficas de hemi sal de cálcio de ácido (3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[(4-hidroximetilfenilamino)carbonil]-pirrol-1-il]-3,5-dihidróxi-heptanóico. Tais composições farmacêuticas podem igualmente incluir um ou mais veículos, diluentes, excipientes farmacêuticamente aceitáveis ou misturas destes.

Estas formas polimórficas de hemi sal de cálcio de ácido (3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[(4-

hidroximetilfenilamino)carbonil]-pirrol-1-il]-3,5-dihidróxi-heptanóico, descritas neste documento, e composições farmacêuticas contendo estes compostos polimórficos podem ser usadas para tratar doenças relacionadas ao colesterol, diabetes e estados clínicos relacionados em mamíferos, incluindo doenças cerebrovasculares e cardiovasculares. Estados clínicos específicos a serem tratados através da administração destes compostos polimórficos podem incluir arteriosclerose, aterosclerose, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hiperlipoproteinemia, hipertrigliceridemia, hipertensão, derrame, isquemia, disfunção endotelial, doença vascular periférica, doença arterial periférica, doença coronariana, infarto do miocárdio, infarto cerebral, doença microvascular miocárdica, demência, mal de Alzheimer, osteoporose, osteopenia, angina, reestenose ou combinações destes estados clínicos em um mamífero.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

Figura 1 é um padrão do teste de difração de raio-x (XRD) em pó da Forma I dos compostos polimórficos da presente invenção.

Figura 2 é um padrão do teste de difração de raio-x (XRD) em pó da Forma II dos compostos polimórficos da presente invenção.

Figura 3 é um padrão do teste de difração de raio-x (XRD) em pó da Forma III dos compostos polimórficos da presente invenção.

Figura 4 é um padrão do teste de difração de raio-x (XRD) em pó da Forma IV dos compostos polimórficos da presente invenção.

5

Figura 5 é uma curva de calorimetria diferencial de varredura (DSC) da Forma I dos compostos polimórficos da presente invenção.

10

Figura 6 é uma curva de calorimetria diferencial de varredura (DSC) da Forma II dos compostos polimórficos da presente invenção.

15

Figura 7 é uma curva de calorimetria diferencial de varredura (DSC) da Forma III dos compostos polimórficos da presente invenção.

20

Figura 8 é uma curva de calorimetria diferencial de varredura (DSC) da Forma IV dos compostos polimórficos da presente invenção.

25

Figura 9 é um espectro de absorção infravermelha (IR) da Forma I dos compostos polimórficos da presente invenção.

Figura 10 é um espectro de absorção infravermelha (IR) da Forma II dos compostos polimórficos da presente invenção.

Figura 11 é um espectro de absorção infravermelha (IR) da Forma III dos compostos polimórficos da presente invenção.

30

Figura 12 é um espectro de absorção infravermelha (IR) da Forma IV dos compostos polimórficos da presente invenção.

Figura 13 mostra estruturas químicas retratando uma etapa em um processo de produção dos compostos polimórficos da presente invenção.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção se refere a formas de um hemi sal de cálcio de ácido (3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[(4-hidroximetilfenilamino)carbonil]-pirrol-1-il]-3,5-dihidróxi-heptanóico. Tais formas podem ter boa estabilidade térmica e/ou solubilidade características, principalmente quando preparadas como uma formulação farmacêutica.

Geralmente, a invenção provê formas polimórficas cristalinas de hemi sal de cálcio de ácido (3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[(4-hidroximetilfenilamino)carbonil]-pirrol-1-il]-3,5-dihidróxi-heptanóico, designadas como "Forma I", "Forma II", "Forma III", e "Forma IV", os quais são caracterizados por seus padrões dos testes de difração de raio-X (XRD), espectro infravermelho (IR) e calorimetria diferencial de varredura (DSC) característicos apresentados nas figuras de acompanhamento. Processos para a preparação destas formas polimórficas, composições farmacêuticas contendo estas formas e métodos de tratamento de doenças relacionadas ao colesterol, diabetes e doenças relacionadas, doença cerebrovascular ou cardiovascular também são fornecidos.

Em um aspecto, fornecido neste documento está um polimorfo cristalino de hemi sal de cálcio de ácido (3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[(4-hidroxi-
5 hidroximetilfenilamino)carbonil]-pirrol-1-il]-3,5-dihidróxi-heptanóico, designado "Forma I". Forma I pode ter o padrão do teste de difração de raio-X mostrado na Figura 1, a curva de calorimetria diferencial de varredura mostrada na Figura 5, e o espectro infravermelho mostrado na Figura 9. Os ângulos de difração e intensidades relativas dos padrões dos testes de difração de raio-X da Forma I são mostrados na Tabela 1 (no Exemplo 2). Por exemplo, Forma I pode ser caracterizada por um padrão do teste de difração de raio-X tendo picos acerca de 5,43, 7,95, 9,61, 11,29, 11,92, 18,91, 19,25, 22,78, e 23,95
10 graus dois theta ou por um padrão do teste de difração de raio-X tendo picos acerca de 3,99, 5,43, 5,74, 7,95, 9,61, 11,29, 11,92, 15,91, 18,91, 19,25, 22,78, 23,95, e 28,02° 2 θ °. Forma I também pode ser caracterizada por bandas de IR de 3301, 2964, 2871, 1902, 1646, 1314, 1225, 1157, 845, 699, 618, e 522 cm⁻¹.
15 Além disso, Forma I pode ser caracterizada por uma curva de calorimetria diferencial de varredura que exhibe uma endoterma com uma temperatura inicial extrapolada em aproximadamente 176,43°C e calor associado em aproximadamente 13,55 J/grama.

25 Em um outro aspecto, fornecido neste documento está um polimorfo cristalino de hemi sal de cálcio de ácido (3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[(4-hidroxi-
hidroximetilfenilamino)carbonil]-pirrol-1-il]-3,5-dihidróxi-heptanóico, designado "Forma II". Forma II pode ter o padrão do teste de difração de raio-X da Figura 2, a curva de
30

calorimetria diferencial de varredura da Figura 6, e o espectro infravermelho da Figura 10. Os ângulos de difração e intensidades relativas dos padrões dos testes de difração de raio-X da Forma II são mostrados na Tabela 2 (no Exemplo 3).

5 Por exemplo, Forma II pode ser caracterizada por um padrão do teste de difração de raio-X tendo picos acerca de 3,76, 6,08, 7,19, 8,90, 12,30, 12,86, 17,62, 20,16, 24,41, 26,59, e 28,77 graus dois theta ou por um padrão do teste de difração de raio-X tendo picos acerca de 3,76, 5,32, 6,08, 7,19, 8,90, 9,34,
10 11,27, 12,30, 12,86, 15,29, 16,18, 17,62, 20,16, 21,08, 21,51, 22,57, 24,41, 24,63, 25,15, 26,59, 28,77, 35,67, 37,48° 2θ. Forma II igualmente pode ser caracterizada por bandas de IR de 3398, 2929, 2364, 1738, 1703, 1656, 1596, 1561, 1511, 1314, 1225, 1117, 843, 752, e 700 cm⁻¹. Além disso, Forma II pode ser
15 caracterizada por uma curva de calorimetria diferencial de varredura que exhibe uma endoterma com uma temperatura inicial extrapolada em aproximadamente 187°C e calor associado em aproximadamente 21,64 J/grama.

20 Em um outro aspecto, fornecido neste documento está um polimorfo cristalino de hemi sal de cálcio de ácido (3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[(4-hidroximetilfenilamino)carbonil]-pirrol-1-il]-3,5-dihidróxi-heptanóico, designado "Forma III". Forma III pode ter o padrão
25 do teste de difração de raio-X da Figura 3, a curva de calorimetria diferencial de varredura da Figura 7, e o espectro infravermelho da Figura 11. Os ângulos de difração e intensidades relativas dos padrões dos testes de difração de raio-X da Forma III são mostrados na Tabela 3 (no Exemplo 4).
30 Por exemplo, Forma III pode ser caracterizada por um padrão do

teste de difração de raio-X tendo picos acerca de 4,72, 7,01, 9,38, 13,59, 18,28, 19,56, 20,48, 22,33, 22,97, 23,51, e 27,29 graus dois theta ou por um padrão do teste de difração de raio-X tendo picos acerca de 3,71, 4,72, 7,01, 7,35, 9,38, 10,16, 13,06, 13,59, 14,03, 14,57, 15,85, 17,09, 17,64, 18,28, 19,56, 20,48, 22,33, 22,97, 23,51, 27,29° 2 θ °. Forma III igualmente pode ser caracterizada por bandas de IR de 3402, 2966, 1655, 1560, 1514, 1222, 1156, 1110, 1031, 844, e 700 cm⁻¹. Além disso, Forma III pode ser caracterizada por uma curva de calorimetria diferencial de varredura que exibe uma endoterma com uma temperatura inicial extrapolada em aproximadamente 178,49°C e calor associado em aproximadamente 18,14 J/grama.

Em um outro aspecto, fornecido neste documento está um polimorfo cristalino de hemi sal de cálcio de ácido (3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[(4-hidroximetilfenilamino)carbonil]-pirrol-1-il]-3,5-dihidróxi-heptanóico, designado "Forma IV". Forma IV pode ter o padrão do teste de difração de raio-X da Figura 4, a curva de calorimetria diferencial de varredura da Figura 8, e o espectro infravermelho da Figura 12. Os ângulos de difração e intensidades relativas dos padrões dos testes de difração de raio-X da Forma IV são mostrados na Tabela 4 (no Exemplo 5). Por exemplo, Forma IV pode ser caracterizada por um padrão do teste de difração de raio-X tendo picos acerca de 5,72, 9,42, 10,16, 10,42, 11,40, 18,56, 19,48, 21,03, e 21,83 graus dois theta ou por um padrão do teste de difração de raio-X tendo picos acerca de 4,09, 5,72, 9,42, 10,16, 10,42, 11,40, 11,80, 14,99, 17,39, 18,56, 19,48, 21,03, 21,83, e 22,83° 2 θ °. Forma IV também pode ser caracterizada por bandas de IR de 3400,

2965, 2343, 1650, 1563, 1409, 1013, e 619 cm^{-1} . Além disso, Forma IV pode ser caracterizada por uma curva de calorimetria diferencial de varredura que exibe uma endoterma com uma temperatura inicial extrapolada em aproximadamente 179°C e calor associado em aproximadamente 11,23 J/grama.

Estes padrões dos testes de difração de raio-X, bandas espectrais infravermelhas e dados de DSC mostram que os polimorfos Forma I, Forma II, Forma III e Forma IV, descritos nisto, são diferentes uns dos outros.

Um outro aspecto da presente invenção provê processos para a preparação das formas polimórficas de hemi sal de cálcio de ácido (3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[(4-hidroximetilfenilamino)carbonil]-pirrol-1-il]-3,5-dihidróxi-heptanóico, descritas neste documento.

Os processos incluem (i) preparar uma solução de formas amorfas, ou qualquer forma polimórfica de hemi sal de cálcio de ácido (3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[(4-hidroximetilfenilamino)carbonil]-pirrol-1-il]-3,5-dihidróxi-heptanóico incluindo solvatos, soluções anidras e soluções incluindo um ou mais solventes, (ii) recuperar da solução as formas polimórficas descritas neste documento através da remoção do(s) solvente(s), e (iii), opcionalmente, secar o produto polimórfico assim obtido.

As formas amorfas, e os hidratos destas, podem ser preparados seguindo os processos descritos nas Publicações de

pedidos de patente PCT n^{os} WO 2004/106299, WO 2007/054790 e WO 2007/054896, incorporados neste documento por referência.

O polimórfico cristalino Forma I de hemi sal de cálcio de
5 ácido (3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[(4-
hidroximetilfenilamino)carbonil]-pirrol-1-il]-3,5-dihidróxi-
heptanóico (Fórmula I) pode ser preparado através do esquema
descrito na Figura 13. Referindo-se à Figura 13, o composto da
Fórmula II pode ser preparado seguindo os procedimentos
10 descritos nas Publicações de pedidos de patente PCT n^{os} WO
2004/106299, WO 2007/054790 e WO 2007/054896. O composto da
Fórmula II pode ser hidrolisado com hidróxido de sódio para
formar sal de sódio *in situ*. O sal de sódio, gerado *in situ*,
pode ser convertido em seu hemi sal de cálcio utilizando, por
15 exemplo, acetato de cálcio, hidróxido de cálcio e cloreto de
cálcio.

As formas polimórficas cristalinas, por exemplo Forma I,
podem ser obtidas dissolvendo um composto da Fórmula I em um ou
20 mais solventes. Forma I pode ser recuperada da solução por
precipitação ou filtração. O produto pode, então, ser secado.

O(s) solvente(s) pode(m) ser selecionado(s) de um ou mais
acetatos (e.g., etil acetato, isopropil acetato), solventes
25 polares próticos (e.g., álcoois incluindo metanol, etanol,
isopropanol e água), solventes polares apróticos (e.g.,
dimetilsulfóxido ou dimetilformamida), ésteres (e.g., acetato
de etila ou acetato de isopropila), éteres (e.g., dietil éter,
dioxano ou tetrahydrofurano), cetonas (e.g., acetona, 2-
30 butanona ou 4-metilpentanona), nitrilas (e.g., acetonitrila ou

propionitrila), hidrocarbonetos (e.g., hexano ou heptano), hidrocarbonetos aromáticos (e.g., tolueno ou xileno), ou misturas destes. O álcool pode incluir um ou mais álcoois primários, secundários ou terciários, tendo de um a seis átomos de carbono, por exemplo, metanol, etanol, álcool desnaturado, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol ou t-butanol.

Solventes adicionais, nos quais as formas polimórficas de hemi sal de cálcio de ácido (3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[(4-hidroximetilfenilamino)carbonil]-pirrol-1-il]-3,5-dihidróxi-heptanóico são insolúveis ou parcialmente solúveis, podem, opcionalmente, ser adicionadas à solução para precipitar as formas polimórficas cristalinas antes da remoção do solvente e da recuperação das formas polimórficas. A precipitação pode ser induzida reduzindo a temperatura do solvente, principalmente se a temperatura inicial for elevada. A precipitação pode também ser facilitada adicionando cristais semente das formas descritas neste documento, reduzindo o volume da solução ou por outros meios conhecidos no estado da técnica.

A quantidade de solvente utilizada não é limitada e irá variar dependendo tanto das condições quanto do tipo de solvente, tamanho da batelada e do recipiente, temperatura da reação, e presença ou ausência de agitação. A temperatura de cristalização não é limitada também, mas bons resultados podem ser obtidos conduzindo a cristalização entre 0°C (temperatura de um banho gelo-água gelada) e temperatura ambiente (aproximadamente 25°C).

O produto pode ser coletado por qualquer método no estado da técnica, por exemplo, destilação, destilação sob vácuo, evaporação, filtração e filtração sob vácuo, decantação, centrifugação ou secagem. O produto obtido pode ser lavado com
5 um solvente adequado e, posteriormente ou adicionalmente, pode ser secado para alcançar valores desejados de umidade. Por exemplo, o produto pode ser, posteriormente e adicionalmente, seco em um secador de bandeja, secado a vácuo e/ou em um secador de leito fluidizado. Ele deve ser seco sob condições
10 que evitem a degradação do produto, por exemplo, ser secado a ar abaixo dos 40°C ou à reduzida pressão. A secagem também pode ser realizada em elevada temperatura ou temperatura ambiente.

Os processos podem incluir um ou mais das seguintes
15 concretizações. Por exemplo, o polimórfico cristalino "Forma I" pode geralmente ser preparado carregando ou suspendendo em um solvente orgânico, tal como um acetato (e.g., etil acetato ou isopropil acetato) ou álcool inferior (e.g., metanol, etanol ou isopropanol), uma forma amorfa do produto obtido através do
20 esquema mostrado na Figura 13 e descrito acima. Preferivelmente, o solvente orgânico contém alguma água como solvente suplementar. A quantidade de água pode variar de aproximadamente 40% até por volta de 75%, preferivelmente de cerca de 50% a por volta de 67%. Igualmente prefere-se que a
25 suspensão ou solução possa ser aquecida a uma temperatura entre cerca de 50°C e temperatura de refluxo por um período aproximadamente de uma a 20 horas.

Em uma outra concretização, o polimórfico cristalino Forma
30 II pode ser preparado suspendendo Forma I, ou formas amorfas,

em um solvente orgânico, tais quais as nitrilas (e.g., acetonitrila ou propionitrila). Nesta concretização, o solvente orgânico contém, preferivelmente, alguma água como solvente suplementar. A quantidade de água pode variar de
5 aproximadamente 40% até por volta de 70%, preferivelmente de cerca de 50% a por volta de 60%. Igualmente prefere-se que a suspensão possa ser aquecida a uma temperatura de aproximadamente 50°C à temperatura de refluxo por um período aproximadamente de uma a 20 horas.

10

Em uma outra concretização, o polimórfico cristalino Forma III pode ser preparado suspendendo Forma I, ou formas amorfas, em um solvente polar prótico, como água. Preferivelmente, a suspensão é aquecida a temperaturas de aproximadamente 60°C à
15 temperatura de refluxo por um período de aproximadamente uma a 10 horas.

Em uma outra concretização, o polimórfico cristalino Forma IV pode ser preparado suspendendo Forma I, ou formas amorfas,
20 em um solvente orgânico, tais quais as acetonas (e.g., acetona, 2-butanona ou 4-metilpentanona). Prefere-se que o solvente orgânico contenha alguma água como um solvente suplementar. A quantidade de água pode variar de aproximadamente 40% até por volta de 75%, e preferivelmente de cerca de 50% a por volta de
25 68%. Preferivelmente, a suspensão é aquecida a temperaturas de aproximadamente 40°C à temperatura de refluxo por um período de aproximadamente uma a 20 horas.

As formas polimórficas aqui descritas são não-pegajosas e
30 possuem excelentes propriedades de filtração, permitindo a

fácil raspagem e manipulação da torta de filtração. Essas formas possuem boa escoabilidade e são, assim, apropriadas para formulação nas formas de dosagem farmacêutica.

5 Um outro aspecto da presente invenção provê uma composição farmacêutica contendo uma ou mais formas polimórficas do hemi sal de cálcio de ácido (3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[(4-hidroximetilfenilamino)carbonil]-pirrol-1-il]-3,5-dihidróxi-heptanóico, opcionalmente junto com
10 um ou mais veículos, diluentes, excipientes farmacêuticamente aceitáveis ou mistura destes.

Os compostos farmacêuticos da presente invenção, ambos aqueles contendo uma forma polimórfica e aqueles contendo duas
15 ou mais formas polimórficas, podem ser apropriados para administração oral, bucal, retal, inalante, tópica, transdérmica, oftálmica, parenteral (e.g., subcutânea, intramuscular ou intravenosa), ou combinação destas. Embora a via mais apropriada em qualquer caso sugerido vá depender da
20 natureza e da severidade da condição a ser tratada, a via de administração mais preferida é a oral.

As composições podem ser formuladas para fornecer liberação imediata ou sustentada dos compostos terapêuticos. Os
25 compostos descritos neste documento podem ser administrados sozinhos, mas geralmente serão administrados como uma adição com um ou mais veículos, diluentes, excipientes farmacêuticamente aceitáveis ou a mistura destes. As formas de dosagem incluem formas sólidas e líquidas.

Formas de dosagem sólida para administração oral podem incluir cápsulas, tabletes, pílulas, pós, grânulos ou supositórios. Para preparações na forma sólida, o composto ativo é misturado com pelo menos um inerte, excipiente ou veículo farmacologicamente aceitável, por exemplo, citrato de sódio, fosfato de dicálcio e/ou um preenchedor, um prolongador, por exemplo, amido, lactose, sacarose, glicose, manitol e ácido silícico; ligantes, por exemplo, carboximetil celulose, alginatos, polivinilpirrolidona, sacarose ou acácia; agentes de desintegração, por exemplo, ágar-ágar, carbonato de cálcio, amido de batata, ácido algínico, certos silicatos ou carbonato de sódio; aceleradores de absorção, por exemplo, compostos quaternários de amônia; agentes molhantes, por exemplo, álcool cetil, glicerol ou monoestearato; adsorventes, por exemplo, Kaolin; lubrificantes, por exemplo, talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, glicol polietileno sólido, ou lauril sulfato de sódio, misturas destes. Nas concretizações nas quais as dosagens de formulação são preparadas como cápsulas, tabletes ou pílulas, a forma de dosagem pode também conter agentes de tamponamento.

A preparação sólida de tabletes, cápsulas, pílulas ou grânulos pode ser realizada com revestimentos e/ou cápsulas, por exemplo, revestimentos de película, revestimentos entéricos e outros revestimentos conhecidos nas técnicas de formulação farmacêutica.

Formas de dosagem líquida para administração oral podem incluir emulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires farmacologicamente aceitáveis. Para preparações na forma

líquida, o composto ativo pode ser misturado com água ou outro solvente, agentes de solubilização e emulsificadores, por exemplo, etanol, isopropanol, etil carbonato, etil acetato, benzil álcool, benzil benzoato, propileno glicol, 1,3-butileno glicol, dimetil formamido, óleos (por exemplo, semente de algodão, milho moído, gérmen de trigo, oliva, óleo de mamona e óleo de gergelim), glicerol e éster de ácido graxo sorbitano e mistura destes.

10 Além dos diluentes inertes, as composições orais também podem incluir adjuvantes, por exemplo, agentes molhantes, agentes de emulsão, agentes de suspensão, edulcorantes, flavorizantes e odorizantes.

15 Preparações injetáveis, por exemplo, injeções estéreis, suspensões aquosas podem ser formuladas de acordo com os estados de técnica de dispersão apropriados ou agentes molhantes e de suspensão. Entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregados estão água, solução de Ringer e cloreto de sódio isotônico.

25 As formas de dosagem para administração bucal, retal, inalante, tópica, transdérmica, oftálmica e parenteral podem ser preparadas seguindo os procedimentos conhecidos nos formulários do estado da técnica. As formulações como descritas nisto podem ser formuladas para fornecer rápida, sustentada ou atrasada liberação do composto ativo após administração ao paciente empregando procedimentos conhecidos no estado da técnica. O termo "paciente" como é usado neste documento

refere-se a um humano ou a um mamífero não-humano, o qual seja objeto de tratamento, observação e experimento.

5 As preparações farmacêuticas podem ser em formas de dosagem unitária, e nestas formas, as preparações são subdivididas em doses unitárias contendo quantidades apropriadas de um composto ativo.

10 A quantidade de um composto aqui descrito que será efetiva no tratamento de uma desordem ou condição particular pode ser determinada por técnicas clínicas padrões. Adicionalmente, ensaios *in vitro* e *in vivo* podem ser empregados para ajudar a identificar variações de dosagens ótimas.

15 Um outro aspecto da presente invenção provê um método para tratar um paciente que sofra de doença(s) relativa(s) ao colesterol, diabetes e doença(s) correlata(s), doença(s) cerebrovascular(es) ou cardiovascular(es), que inclua a administração a um paciente de quantidades terapêuticamente
20 efetivas de um ou mais compostos ou composições farmacêuticas descritas neste documento.

Os compostos ou composições farmacêuticas descritos aqui podem ser usados para tratar doenças e desordens, por exemplo,
25 arteriosclerose, aterosclerose, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hiperlipoproteinemia, hipertrigliceridemia, hipertensão, derrame, isquemia, disfunção endotelial, doença vascular periférica, doença arterial periférica, doença coronariana, infarto do miocárdio, infarto cerebral, doença

microvascular miocárdia, demência, mal de Alzheimer, osteoporose, osteopenia, angina e reestenose.

Os exemplos determinados abaixo demonstraram procedimentos
5 sintéticos gerais para preparação de formas polimórficas. Em
cada exemplo, as informações de difração de raio-x foram
coletadas como seguem:

XRD: Instrumento: Modelo RU-H3R (Riigaku).

10 Parâmetros do levantamento de dados: Voltagem: 50KV;
corrente: 120mA; velocidade de varredura: 2°/min; degrau de
varredura: 0,02°; faixa de varredura: 3-40°. Informações de XRD
são mostradas nas tabelas 1-4.

15 IR: Instrumento: FTIR Paragon 1000PC.

Parâmetros do levantamento de dados: Média: KBr; escala de
varredura: 440-4400 cm⁻¹.

DSC: Instrumento: Thermal Analyser Q 100.

20 Parâmetros do levantamento de dados: Taxa de varredura:
10°C/min; temperatura: 50°C-300°C.

Os exemplos são fornecidos para ilustrar aspectos
particulares da revelação, e não constroem o âmbito da
25 presente invenção.

EXEMPLOSExemplo 1: Preparação do polimórfico cristalino Forma I

5 Referindo-se à Figura 13, um composto da Fórmula II foi
hidrolisado usando hidróxido de sódio para formar o sal de
sódio *in situ*, o qual estava na camada aquosa. Esta camada
aquosa foi extraída com etil acetato para remover qualquer
impureza. A camada aquosa contendo o sal de sódio foi reagida
10 com acetato de cálcio na temperatura ambiente sob agitação para
formar o precipitado do composto da Fórmula I. Ao vaso da
reação foi acrescida uma quantidade igual de etil acetato e a
mistura da reação foi aquecida até o refluxo sob agitação para
dissolver todo o composto precipitado da Fórmula I. A solução
15 quente foi filtrada e reservada para resfriar por volta de 25°C
a 30°C sob agitação e continuado movimento por cerca de 4 a 5
horas. O produto foi então filtrado, lavado com etil acetato e
água desionizada, e descarregado para secagem. O produto foi
secado por volta de 10 a 12 horas a 60°C em uma bandeja de
20 secagem a vácuo a fim de dar o desejado polimórfico cristalino
Forma I.

Exemplo 2: Preparação do polimórfico cristalino Forma I

25 A bem suspensa forma amórfica do composto da Fórmula I
(75 g) em etanol (375 ml, 5 vezes) foi aquecida de por volta de
50°C acerca de 55°C até uma solução transparente ser obtida.
Água desionizada (375 ml, 5 vezes) foi adicionada para
refrescar a solução à temperatura ambiente, e a solução foi
30 aquecida de por volta de 50°C acerca de 55°C por

aproximadamente 1 hora. A solução branca leitosa foi então reservada para resfriar entre cerca de 25°C e aproximadamente 30°C, e mexida por cerca de duas horas e meia. Mais ainda, água desionizada (375 mL, 5 vezes) foi lentamente adicionada e mexida por cerca de meia hora. O sólido foi filtrado, lavado com água desionizada e hexano, e seco sob vácuo de por volta de 55°C acerca de 60°C por aproximadamente 10 a 12 horas para formar o polimórfico cristalino Forma I. Ângulos de difração e intensidades relativas para os padrões dos testes de difração de raio-X da Forma I estão mostrados na Tabela 1.

Tabela 1: Padrão de teste de difração XRD da Forma I (Etil acetato: Água 1:1)

S.Nº	Ângulo de difração ($2\theta^\circ$)	Intensidade (I/I _o)
1	3,99	15,57
2	5,43	38,06
3	5,74	17,16
4	7,95	39,42
5	9,61	100
6	11,29	50,51
7	11,92	60,87
8	15,91	24,68
9	18,91	37,80
10	19,25	44,65
11	22,78	44,39
12	23,95	38,86
13	28,02	27,20

Exemplo 3: Preparação do polimórfico cristalino Forma II

A forma amórfica (3,0 g) foi dissolvida em acetonitrila cinquenta por cento em água (36 mL, 12 vezes) na temperatura de refluxo sob agitação. A solução foi novamente agitada por cerca de meia hora à temperatura de refluxo. A solução quente foi resfriada entre aproximadamente 25°C acerca de 30°C e mexida por 8 a 10 horas, filtrada, lavada com água desionizada, e secada sob vácuo por aproximadamente 10 a 12 horas, acerca de 55°C a 60°C para formar o polimórfico cristalino Forma II. Ângulos de difração e intensidades relativas para os padrões dos testes de difração de raio-X da Forma II estão mostrados na Tabela 2.

15 Tabela 2: Padrão de teste de difração XRD da Forma II (acetonitrila: Água, 1:1)

S.Nº	Ângulo de difração ($2\theta^\circ$)	Intensidade (I/I ₀)
1	3,76	63,85
2	5,32	14,84
3	6,08	43,71
4	7,19	46,52
5	8,90	65,23
6	9,34	32,36
7	11,27	26,66
8	12,30	32,96
9	12,86	46,52
10	15,29	18,51
11	16,18	17,79

12	17,62	30,60
13	20,16	100
14	21,08	26,47
15	21,51	26,64
16	22,57	24,55
17	24,41	77,94
18	24,63	29,26
19	25,15	23,13
20	26,59	35,24
21	28,77	27,98
22	35,67	11,77
23	37,48	14,78

Exemplo 4: Preparação do polimórfico cristalino Forma III

A forma amórfica suspensa (10 g) em água (200 mL, 20
5 vezes) foi ao refluxo sob agitação por cerca de 2 horas. A
suspensão foi resfriada entre aproximadamente 25°C e 30°C e
mexida por cerca de 2 a 3 horas, filtrada e lavada com água
desionizada para formar o polimórfico cristalino Forma III. A
forma cristalina foi finalmente secada a por volta de 55°C e
10 60°C sob vácuo por aproximadamente 10 a 12 horas. Ângulos de
difração e intensidades relativas para os padrões dos testes de
difração de raio-X da Forma III estão mostrados na Tabela 3.

Tabela 3: Padrão de teste de difração XRD da Forma III da forma Amorfa (Água)

S.N°	Ângulo de difração (2 θ °)	Intensidade (I/I ₀)
1	3,71	18,87
2	4,72	29,25
3	7,01	18,91
4	7,35	10,07
5	9,38	100
6	10,16	16,65
7	13,06	9,92
8	13,59	13,17
9	14,03	13,80
10	14,57	9,09
11	15,85	16,40
12	17,09	9,46
13	17,64	10,95
14	18,28	33,40
15	19,56	23,73
16	20,48	47,94
17	22,33	29,09
18	22,97	21,97
19	23,51	18,39
20	27,29	19,22

Exemplo 5: Preparação do polimórfico cristalino Forma IV

Água desionizada (50 mL, 10 vezes) foi lentamente carregada a uma bem-mexida suspensão da forma amorfa do composto da Fórmula I (5 g) em acetona (25 mL, 5 vezes) à temperatura de refluxo. A solução transparente sofreu refluxo por aproximadamente 30 minutos e então reservada para resfriar entre cerca de 25°C a 30°C sob agitação. A solução foi mexida à temperatura ambiente por cerca de 3 dias, filtrado o sólido branco, lavada com água desionizada, e seca a vácuo a aproximadamente de 55°C a 60°C por cerca de 8 a 10 horas para formar o polimórfico cristalino Forma IV. Ângulos de difração e intensidades relativas para os padrões dos testes de difração de raio-X da Forma IV estão mostrados na Tabela 4.

15

Tabela 4: Padrão de teste de difração XRD da Forma IV (Acetona: água, 1:2)

S.Nº	Ângulo de difração ($2\theta^\circ$)	Intensidade (I/I_0)
1	4,09	27,17
2	5,72	100
3	9,42	65,21
4	10,16	34,89
5	10,42	51,66
6	11,40	35,23
7	11,80	19,54
8	14,99	27,85
9	17,39	20,94
10	18,56	45,55

11	19,48	48,65
12	21,03	33,64
13	21,83	36,73
14	22,83	28,27

Exemplo 6: Preparação da forma amorfa do polimórfico cristalino
Forma I

5 A solução transparente da Forma I (30 g) em metanol (150 mL, 5 vezes) foi mexida à temperatura ambiente por cerca de uma hora. A solução de metanol foi concentrada à secura para dar a forma amorfa. A forma amorfa assim obtida foi secada sob vácuo a aproximadamente 60°C por cerca de 24 horas.

10

Exemplo 7: Preparação do polimórfico cristalino Forma I da
forma amorfa

15 A forma amorfa (900 g) em etil acetato:água (9 L, 1:1, 10 vezes) sofreu refluxo por cerca de 2 horas. A solução quente foi resfriada a 45°C sob agitação e novamente mexida à temperatura ambiente por cerca de 2 a 3 horas, filtrada, lavada com água desionizada, e seca a aproximadamente de 55°C acerca de 60°C por volta de 8 a 10 horas.

20

Exemplo 8: Teste de Estabilidade da Forma Amorfa e Polimórfica

A integridade das diferentes formas do hemi sal de cálcio de ácido (3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-
25 [(4-hidroximetilfenilamino)carbonil]-pirrol-1-il]-3,5-

dihidróxi-heptanóico foi testada sob diferentes condições atmosféricas para determinar a estabilidade da forma amorfa e polifórmica da droga em vários ambientes de armazenamento.

5 HPLC de fase reversa (RP-HPLC) foi usada para separar hemi sal de cálcio de ácido (3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[(4-hidroximetilfenilamino)carbonil]-pirrol-1-il]-3,5-dihidróxi-heptanóico das moléculas menores que representam produtos de decomposição assim como a droga
10 oxidada. A quantidade relativa da droga foi relatada como um percentual da absorção total por UV. A área máxima total de todas as impurezas de absorção UV foi usada para definir a impureza total da droga. Impurezas são definidas por seu tempo relativo de retenção (RRT) comparado à droga nativa. Amostras
15 foram injetadas em uma coluna de C18 usando-se padrões de temperatura, inclinação e tempo de execução.

Os resultados deste teste de integridade para a forma amorfa do hemi sal de cálcio de ácido (3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[(4-hidroximetilfenilamino)carbonil]-pirrol-1-il]-3,5-dihidróxi-heptanóico estão demonstrados na Tabela 5.
20

Três grupos separados do polimórfico Forma I de hemi sal de cálcio de ácido (3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[(4-hidroximetilfenilamino)carbonil]-pirrol-1-il]-3,5-dihidróxi-heptanóico foram preparados e testados sob as mesmas condições atmosféricas descritas para a forma amórfica. Os resultados do teste de integridade destes três grupos de Forma
25 I são mostrados nas Tabelas 6-8.
30

Tabela 5 Teste de Integridade da forma Amorfa

Grupo # /Condição	RRT 0,731	RRT 0,738	RRT 0,832	RRT 0,876	RRT 0,885	RRT 0,892	RRT 0,949	RRT 0,952	RRT 0,965	RRT 0,974	RRT 0,981	RRT 0,991	RRT 1,024	RRT 1,041	RRT 1,047	RRT 1,050	RRT 1,074	RRT 1,104	Total
Inicial	-	-	-	0,146	-	-	-	-	0,560	-	-	0,022	0,464	0,581	-	-	-	-	1,703
PP00204 - 5°C - 1 mês	0,030	-	0,034	0,150	-	-	-	0,040	0,532	0,052	-	0,022	0,459	0,585	-	-	-	-	1,904
PP00204 - 30°C/65% RH - 1 mês	0,038	-	0,037	0,145	-	0,038	-	0,042	0,512	0,054	-	0,018	0,464	0,587	-	-	0,021	-	1,956
PP00204 - 40°C/75% RH - 1 mês	0,039	-	0,034	0,125	-	0,055	-	-	0,526	0,071	-	0,024	0,464	0,565	-	-	0,032	-	1,955
PP00204 - 5°C - 2 meses	-	-	-	-	0,177	-	-	0,048	0,501	0,067	-	0,029	0,508	0,604	-	-	-	-	1,934
PP00204 - 30°C/65% RH - 2 meses	-	-	-	-	0,154	0,119	-	0,050	0,505	0,042	-	0,022	0,524	0,611	-	-	-	-	2,027
PP00204 - 40°C/75% RH - 2 meses	-	0,042	-	-	0,159	0,127	0,063	-	0,547	-	-	0,027	0,543	0,622	-	-	0,077	-	2,207
PP00204 - 5°C - 3 meses	-	-	-	-	-	0,161	-	-	0,550	-	0,058	-	0,506	0,635	-	-	-	-	1,91
PP00204 - 25°C/60% RH - 3 meses	-	-	-	-	0,145	0,212	-	-	0,542	-	0,058	-	0,518	0,648	-	-	-	-	2,123
PP00204 - 30°C/65% RH - 3 meses	-	-	0,046	-	-	0,184	-	-	0,542	-	0,057	-	0,516	0,638	-	-	-	-	1,983
PP00204 - 40°C/75% RH - 3 meses	-	-	-	-	-	0,189	-	-	0,548	-	0,065	-	0,515	0,632	-	-	-	0,074	2,023
PP00204 - 5°C - 6 meses	0,037	-	0,028	0,014	-	0,016	-	0,024	0,552	-	-	-	0,582	0,592	-	-	0,028	-	1,873
PP00204 - 25°C/60% RH - 6 meses	0,031	-	0,029	0,133	-	0,124	-	0,037	0,546	-	-	-	0,618	0,593	-	-	0,068	0,037	2,216
PP00204 - 30°C/55% RH - 6 meses	-	-	-	-	0,187	0,168	-	-	0,699	-	-	-	0,693	0,777	-	-	0,103	0,032	2,659
PP00204 - 40°C/75% RH - 6 meses	0,031	-	0,031	0,152	-	0,19	-	0,022	0,497	-	-	-	0,460	0,573	-	0,094	0,025	0,037	2,112

Tabela 6.1: Teste de Integridade do Grupo 1 do Polimórfico Forma I

Grupo #	Condição	Descrição	Ensaio (%P/P)	Água (%P/P)	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	Impureza Total	Impureza mais Elevada	
	Inicial	Pó Branco	98,48	4,55	0,720	0,935	1,045	1,094	1,180	1,437	1,593	1,64	1,694	0,046	0,079	0,162	0,385	0,142	-	0,068	0,068	0,411	1,340
PP00405	5 °C 1 M	Pó Branco	98,31	4,81	-	0,360	0,357	0,157	-	0,155	0,082	0,057	0,069	0,069	0,082	0,155	0,357	0,157	-	0,069	0,069	0,360	1,237
PP00405	30 °C/65% RH 1 M	Pó Branco	98,25	4,16	-	0,370	0,300	0,149	-	0,161	0,061	0,047	0,060	0,060	0,061	0,161	0,300	0,149	-	0,060	0,060	0,370	1,228
PP00405	40 °C/75% RH 1 M	Pó Branco	98,22	4,52	-	0,405	0,39	0,167	-	0,155	0,085	0,05	0,071	0,071	0,085	0,155	0,39	0,167	-	0,071	0,071	0,405	1,323
PP00405	5 °C / 2 M	Pó Branco	98,25	4,61	-	0,380	0,375	0,161	0,048	0,164	0,085	0,051	0,067	0,067	0,085	0,164	0,375	0,161	0,048	0,067	0,067	0,380	1,33
PP00405	30 °C/65% RH 2 M	Pó Branco	98,23	3,85	-	0,390	0,374	0,16	0,044	0,163	0,080	0,044	0,062	0,062	0,080	0,163	0,374	0,16	0,044	0,062	0,062	0,390	1,320
PP00405	40 °C/75% RH 2 M	Pó Branco	98,16	4,63	-	0,407	0,408	0,164	0,049	0,169	0,082	0,046	0,067	0,067	0,082	0,169	0,408	0,164	0,049	0,067	0,067	0,408	1,39
PP00405	5 °C 3 M	Pó Branco	98,20	4,97	-	0,385	0,469	0,149	-	0,169	0,077	0,047	0,056	0,056	0,077	0,169	0,469	0,149	-	0,056	0,056	0,469	1,35
PP00405	25 °C/60% RH 3 M	Pó Branco	98,21	4,03	-	0,368	0,382	0,153	-	0,155	0,079	0,047	0,064	0,064	0,079	0,155	0,382	0,153	-	0,064	0,064	0,388	1,270
PP00405	30 °C/65% RH 3 M	Pó Branco	98,15	4,73	-	0,416	0,405	0,167	-	0,168	0,081	0,048	0,066	0,066	0,081	0,168	0,405	0,167	-	0,066	0,066	0,416	1,350
PP00405	40 °C/75% RH 3 M	Pó Branco	98,11	4,64	-	0,403	0,396	0,162	-	0,167	0,094	0,049	0,056	0,056	0,094	0,167	0,396	0,162	-	0,056	0,056	0,403	1,330

Tabela 6.2: Teste Continuado de Integridade do Grupo 1 do Polimórfico Forma I

Grupo #	Condições	Descrição	Ensaio (%P/P)	Água (%P/P)	RRT 0,136	RRT 0,935	RRT 1,045	RRT 1,094	RRT 1,180	RRT 1,437	RRT 1,550	RRT 1,593	RRT 1,640	RRT 1,694	Impureza mais Elevada	Impureza Total
PF00405	5°C/6M	Pó Branco	98,24	4,43	-	0,419	0,409	0,169	-	0,132	-	0,071	0,067	0,071	0,419	1,338
PF00405	5°C/5M	Pó Branco	98,29	5,55	-	0,289	0,312	0,105	-	0,155	0,587	-	0,024	0,045	0,587	1,517
PF00405	5°C/6M	Pó Branco	98,02	5,04	-	0,423	0,390	0,153	-	0,170	-	0,081	0,053	0,070	0,423	1,340
PF00405	25°C/50% RH 6M	Pó Branco	98,01	5,41	-	0,390	0,370	0,140	-	0,117	-	0,073	0,048	0,074	0,390	1,212
PF00405	30°C/65% RH 6M	Pó Branco	98,08	5,62	0,049	0,355	0,361	0,140	-	0,150	-	0,077	0,042	0,044	0,361	1,218
PF00405	40°C/75% RH 6M	Pó Branco	98,22	5,55	-	0,391	0,351	0,146	-	0,151	-	0,098	0,031	0,074	0,391	1,242
PF00405	5°C/9M	Pó Branco	98,12	5,07	-	0,407	0,407	0,161	0,055	0,170	-	0,065	0,033	0,064	0,407	1,362
PF00405	25°C/60% RH 9M	Pó Branco	98,09	5,04	-	0,374	0,376	0,141	-	0,162	-	0,076	0,046	0,068	0,376	1,243
PF00405	30°C/65% RH 9M	Pó Branco	98,15	5,55	0,056	0,387	0,351	0,134	-	0,147	-	0,080	0,033	0,051	0,387	1,239
PF00405	5°C/12M	Pó Branco	97,78	5,08	-	0,417	0,432	0,158	0,022	0,152	-	0,086	0,051	0,068	0,432	1,413
PF00405	25°C/60% RH 12M	Pó Branco	97,95	5,47	-	0,412	0,396	0,153	0,019	0,145	-	0,083	0,051	0,059	0,412	1,318
PF00405	30°C/65% RH 12M	Descrição	98,09	5,91	0,240	0,375	0,372	0,120	-	0,148	-	0,075	0,044	0,055	0,375	1,492

Tabela 7.1: Teste de Integridade do Grupo 2 do Polimórfico Forma I

Grupo #	Condição	Descrição	Ensaio (%P/P)	Água (%P/P)	RRT 0,935	RRT 1,045	RRT 1,096	RRT 1,183	RRT 1,439	RRT 1,596	RRT 1,64	RRT 1,698	Impureza mais Elevada	Impureza Total
	Inicial	Pó Branco	98,45	4,92	0,413	0,457	0,229	-	0,168	0,075	0,057	0,062	0,457	1,46
PP00105	5°C / 1 M	Pó Branco	98,36	4,45	0,412	0,459	0,248	0,051	0,17	0,086	0,063	0,068	0,459	1,56
PP00105	30°C/65% RH 1 M	Pó Branco	98,23	4,16	0,396	0,444	0,24	-	0,151	0,076	0,06	0,065	0,444	1,44
PP00105	40°C/75% RH 1 M	Pó Branco	98,15	4,71	0,404	0,444	0,244	-	0,153	0,080	0,061	0,062	0,444	1,45
PP00105	5°C / 2 M	Pó Branco	98,24	4,31	0,413	0,443	0,233	0,06	0,163	0,079	0,06	0,07	0,443	1,52
PP00105	30°C/65% RH 2 M	Pó Branco	98,20	4,16	0,411	0,449	0,242	0,063	0,165	0,074	0,063	0,069	0,449	1,54
PP00105	40°C/75% RH 2 M	Pó Branco	98,19	4,35	0,416	0,457	0,234	0,072	0,175	0,079	0,066	0,065	0,457	1,56
PP00105	5°C 3 M	Pó Branco	98,19	3,90	0,376	0,414	0,216	-	0,150	0,068	0,055	0,068	0,414	1,35
PP00105	25°C/60% RH 3 M	Pó Branco	98,15	4,74	0,383	0,427	0,214	-	0,158	0,067	0,051	0,065	0,427	1,37
PP00105	30°C/65% RH 3 M	Pó Branco	98,14	5,02	0,399	0,437	0,229	-	0,158	0,074	0,058	0,062	0,437	1,42
PP00105	40°C/75% RH 3 M	Pó Branco	98,09	4,45	0,413	0,442	0,229	-	0,165	0,078	0,056	0,06	0,442	1,44

Tabela 7.2: Teste Continuado de Integridade do Grupo 2 do Polimórfico Forma I

Grupo #	Condição	Descrição	Ensaio (%P/P)	Água (%P/P)	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	Impureza mais Elevada	Impureza Total
PF00105	5°C 4 M	Pó Branco	98,17	5,08	0,138	0,935	1,045	1,096	1,183	1,439	1,596	1,640	1,698	0,052	0,427	0,051	0,052	0,052	0,052	0,052	0,427	1,523
PF00105	5°C 5 M	Pó Branco	98,27	4,67	0,22	0,373	0,401	0,236	-	0,122	0,054	0,047	0,065	0,065	0,401	0,047	0,065	0,065	0,065	0,065	0,401	1,527
PF00105	5°C 6 M	Pó Branco	98,61	5,04	0,238	0,373	0,438	0,189	0,056	0,146	0,080	0,048	0,059	0,059	0,438	0,048	0,059	0,059	0,059	0,059	0,438	1,627
PF00105	25°C/60% RH 6 M	Pó Branco	98,15	5,04	0,113	0,338	0,405	0,233	-	0,142	0,066	0,035	0,056	0,056	0,405	0,035	0,056	0,056	0,056	0,056	0,405	1,388
PF00105	30°C/65% RH 6 M	Pó Branco	98,09	4,96	-	0,409	0,460	0,218	-	0,156	0,070	0,054	0,063	0,063	0,460	0,054	0,063	0,063	0,063	0,063	0,460	1,430
PF00105	40°C/75% RH 6 M	Pó Branco	98,14	5,45	0,270	0,377	0,410	0,217	-	0,146	0,073	0,045	0,052	0,052	0,410	0,045	0,052	0,052	0,052	0,052	0,410	1,590
PF00105	5°C 9 M	Pó Branco	97,96	4,64	0,228	0,366	0,400	0,205	-	0,188	0,061	0,056	0,082	0,082	0,400	0,056	0,082	0,082	0,082	0,082	0,400	1,586
PF00105	25°C/60% RH 9 M	Pó Branco	98,06	5,31	0,111	0,375	0,389	0,212	0,039	0,155	0,042	0,045	0,063	0,063	0,389	0,045	0,063	0,063	0,063	0,063	0,389	1,431
PF00105	30°C/65% RH 9 M	Pó Branco	98,07	5,10	-	0,404	0,442	0,232	0,036	0,182	0,053	0,058	0,048	0,048	0,442	0,058	0,048	0,048	0,048	0,048	0,442	1,455
PF00105	5°C 12 M	Pó Branco	98,27	5,03	0,259	0,352	0,412	0,208	0,033	0,141	0,053	0,050	0,045	0,045	0,412	0,050	0,045	0,045	0,045	0,045	0,412	1,593
PF00105	25°C/60% RH 12 M	Pó Branco	98,25	5,02	0,199	0,365	0,407	0,212	0,036	0,152	0,046	0,052	0,053	0,053	0,407	0,052	0,053	0,053	0,053	0,053	0,407	1,522
PF00105	30°C/65% RH 12 M	Pó Branco	98,35	4,87	0,200	0,399	0,360	0,192	0,048	0,163	0,065	0,048	0,045	0,045	0,399	0,048	0,045	0,045	0,045	0,045	0,399	1,520

Tabela 8.1: Teste de Integridade do Grupo 3 do Polimórfico Forma I

Grupo #	Condição	Descrição	Ensaio (%P/P)	Água (%P/P)	RRT 0,706	RRT 0,935	RRT 1,045	RRT 1,095	RRT 1,18	RRT 1,44	RRT 1,590	RRT 1,640	RRT 1,698	Impureza mais Elevada	Impureza Total
	Inicial	Pó Branco	98,43	4,76	0,045	0,428	0,349	0,159	-	0,235	0,093	0,054	0,084	0,428	1,438
PP00205	5°C / 1 M	Pó Branco	98,26	4,77	0,042	0,421	0,352	0,165	-	0,21	0,100	0,074	0,071	0,421	1,455
PP00205	30°C/65% RH 1 M	Pó Branco	98,21	4,47	-	0,449	0,385	0,162	-	0,234	0,102	0,071	0,072	0,449	1,495
PP00205	40°C/75% RH 1 M	Pó Branco	98,23	4,33	-	0,452	0,372	0,162	-	0,215	0,100	0,071	0,066	0,452	1,46
PP00205	5°C / 2 M	Pó Branco	98,21	4,02	-	0,402	0,340	0,155	-	0,203	0,096	0,064	0,067	0,402	1,33
PP00205	30°C/65% RH 2 M	Pó Branco	98,27	4,59	-	0,416	0,362	0,163	0,048	0,216	0,100	0,063	0,062	0,416	1,43
PP00205	40°C/75% RH 2 M	Pó Branco	98,23	4,40	-	0,422	0,351	0,169	0,052	0,219	0,090	0,066	0,065	0,422	1,44
PP00205	5°C 3 M	Pó Branco	98,20	4,69	-	0,416	0,436	0,155	-	0,203	0,093	0,061	0,065	0,436	1,43
PP00205	25°C/60% RH 3 M	Pó Branco	98,11	4,65	-	0,437	0,372	0,164	-	0,225	0,094	0,062	0,065	0,437	1,42
PP00205	30°C/65% RH 3 M	Pó Branco	98,21	4,82	-	0,432	0,37	0,168	-	0,228	0,096	0,057	0,064	0,432	1,43
PP00205	40°C/75% RH 3 M	Pó Branco	98,2	4,75	-	0,423	0,360	0,174	-	0,218	0,102	0,065	0,064	0,423	1,41

Tabela 8.2: Teste Continuado de Integridade do Grupo 3 do Polimórfico Forma I

Grupo #	Condição	Descrição	Ensaio (%P/P)	Água (%P/P)	RRT 0,138	RRT 0,935	RRT 1,045	RRT 1,095	RRT 1,180	RRT 1,449	RRT 1,596	RRT 1,640	RRT 1,698	RRT 1,826	Impureza mais Elevada	Impureza Total
PF00205	5°C 4 M	Pó Branco	98,22	5,08	0,219	0,381	0,324	0,128	-	0,220	0,077	0,081	0,057	-	0,381	1,487
PF00205	5°C 5 M	Pó Branco	98,53	4,79	0,231	0,410	0,321	0,140	-	0,198	0,075	0,049	0,058	-	0,410	1,462
PF00205	5°C 6 M	Pó Branco	98,15	4,78	0,256	0,368	0,315	0,165	-	0,211	0,081	0,049	0,050	-	0,368	1,495
PF00205	25°C/60% RH 6 M	Pó Branco	98,10	4,96	-	0,476	0,324	0,191	-	0,196	0,071	0,061	0,061	-	0,476	1,380
PF00205	30°C/65% RH 6 M	Pó Branco	98,06	4,87	-	0,418	0,352	0,134	-	0,224	0,095	0,077	0,052	-	0,418	1,352
PF00205	40°C/75% RH 6 M	Pó Branco	98,16	5,44	0,107	0,418	0,347	0,161	-	0,187	0,087	0,050	0,052	-	0,418	1,409
PF00205	5°C 9 M	Pó Branco	98,14	5,39	0,222	0,390	0,372	0,142	-	0,174	0,088	0,049	0,053	-	0,390	1,490
PF00205	25°C/60% RH 9 M	Pó Branco	97,95	5,36	-	0,408	0,361	0,187	-	0,225	0,096	0,062	0,055	0,053	0,408	1,477
PF00205	30°C/65% RH 9 M	Pó Branco	97,89	4,91	-	0,407	0,340	0,150	-	0,216	0,103	0,064	0,053	-	0,407	1,333
PF00205	5°C 12 M	Pó Branco	98,31	5,97	-	0,438	0,383	0,177	-	0,217	0,090	0,066	0,066	-	0,438	1,437
PF00205	25°C/60% RH 12 M	Pó Branco	98,10	5,57	0,204	0,399	0,344	0,165	-	0,195	0,086	0,052	0,061	-	0,399	1,506
PF00205	30°C/65% RH 12 M	Pó Branco	97,80	5,33	-	0,424	0,363	0,172	-	0,197	0,089	0,064	0,058	-	0,424	1,367

A descrição precedente da presente invenção foi apresentada com propósitos de ilustração e descrição. Além disso, a descrição não pretende limitar a invenção à forma apresentada neste documento. Consequentemente, variações e modificações
5 proporcionais com os ensaios acima, e a habilidade ou o conhecimento do estado da técnica relevante, estão dentro do âmbito da presente invenção. A concretização descrita acima é mais propositada a explicar a melhor maneira conhecida de praticar a invenção e permitir a outros especializados na técnica
10 a utilizar a invenção em tais, ou outras, concretizações e com variadas modificações exigidas pelos usos e aplicações particulares da presente invenção. Pretende-se que as reivindicações adicionadas sejam interpretadas a fim de incluir concretizações alternativas à extensão permitida pela técnica
15 anterior.

REIVINDICAÇÕES

1. Polimorfo cristalino de hemi sal de cálcio de ácido (3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[(4-
5 hidroximetilfenilamino)carbonil]-pirrol-1-il]-3,5-dihidróxi-heptanóico caracterizado por ter picos da difração de raio-X em pó a cerca de 5,43, 7,95, 9,61, 11,29, 11,92, 18,91, 19,25, 22,78 e 23,95 $2\theta^\circ$.
- 10 2. Polimorfo cristalino de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ter picos da difração de raio-X em pó a cerca de 3,99, 5,43, 5,74, 7,95, 9,61, 11,29, 11,92, 15,91, 18,91, 19,25, 22,78, 23,95 e 28,02° $2\theta^\circ$.
- 15 3. Polimorfo cristalino de hemi sal de cálcio de ácido (3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[(4-
hidroximetilfenilamino)carbonil]-pirrol-1-il]-3,5-dihidróxi-heptanóico caracterizado por uma curva de calorimetria diferencial de varredura que mostra uma endoterma com uma
20 temperatura de início extrapolada de cerca de 176,43°C e calor associado de cerca de 13,55 J/grama.
4. Polimorfo cristalino de hemi sal de cálcio de ácido (3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[(4-
25 hidroximetilfenilamino)carbonil]-pirrol-1-il]-3,5-dihidróxi-heptanóico caracterizado por um espectro infravermelho tendo bandas IR a 3301, 2964, 2871, 1902, 1646, 1314, 1225, 1157, 845, 699, 618 e 522 cm^{-1} .

5. Polimorfo cristalino de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o espectro infravermelho é substancialmente como mostrado na Figura 9.

5 6. Polimorfo cristalino de hemi sal de cálcio de ácido
(3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[(4-
hidroximetilfenilamino)carbonil]-pirrol-1-il]-3,5-dihidróxi-
heptanóico caracterizado por ter picos de difração de raio-X em
pó a cerca de 3,76, 6,08, 7,19, 8,90, 12,30, 12,86, 17,62,
10 20,16, 24,41, 26,59 e 28,77 2 θ °.

7. Polimorfo cristalino de acordo com a reivindicação 6,
caracterizado por ter picos de difração de raio-X em pó a cerca
de 3,76, 5,32, 6,08, 7,19, 8,90, 9,34, 11,27, 12,30, 12,86,
15 15,29, 16,18, 17,62, 20,16, 21,08, 21,51, 22,57, 24,41, 24,63,
25,15, 26,59, 28,77, 35,67, 37,48° 2 θ °.

8. Polimorfo cristalino de hemi sal de cálcio de ácido
(3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[(4-
20 hidroximetilfenilamino)carbonil]-pirrol-1-il]-3,5-dihidróxi-
heptanóico caracterizado por uma curva de calorimetria
diferencial de varredura que mostra uma endoterma com uma
temperatura de início extrapolada de cerca de 187°C e calor
associado de cerca de 21,64 J/grama.

25

9. Polimorfo cristalino de hemi sal de cálcio de ácido
(3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[(4-
hidroximetilfenilamino)carbonil]-pirrol-1-il]-3,5-dihidróxi-
heptanóico caracterizado por um espectro infravermelho tendo

bandas IR a 3398, 2929, 2364, 1738, 1703, 1656, 1596, 1561, 1511, 1314, 1225, 1117, 843, 752 e 700 cm^{-1} .

10. Polimorfo cristalino de acordo com a reivindicação 9,
5 caracterizado pelo fato de que o espectro infravermelho é substancialmente como mostrado na Figura 10.

11. Polimorfo cristalino de hemi sal de cálcio de ácido
10 (3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[(4-hidroximetilfenilamino)carbonil]-pirrol-1-il]-3,5-dihidróxi-heptanóico caracterizado por ter picos de difração de raio-X em pó a cerca de 4,72, 7,01, 9,38, 13,59, 18,28, 19,56, 20,48, 22,33, 22,97, 23,51 e 27,29 $2\theta^\circ$.

15 12. Polimorfo cristalino de acordo com a reivindicação 11, caracterizado por ter picos de difração de raio-X em pó a cerca de 3,71, 4,72, 7,01, 7,35, 9,38, 10,16, 13,06, 13,59, 14,03, 14,57, 15,85, 17,09, 17,64, 18,28, 19,56, 20,48, 22,33, 22,97, 23,51, 27,29 $2\theta^\circ$.

20 13. Polimorfo cristalino de hemi sal de cálcio de ácido (3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[(4-hidroximetilfenilamino)carbonil]-pirrol-1-il]-3,5-dihidróxi-heptanóico caracterizado por uma curva de calorimetria
25 diferencial de varredura que mostra uma endoterma com uma temperatura de início extrapolada de cerca de 178,49 $^\circ\text{C}$ e calor associado de cerca de 18,14 J/grama.

14. Polimorfo cristalino de hemi sal de cálcio de ácido
30 (3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[(4-

hidroximetilfenilamino)carbonil]-pirrol-1-il]-3,5-dihidróxi-heptanóico caracterizado por um espectro infravermelho tendo bandas IR a 3402, 2966, 1655, 1560, 1514, 1222, 1156, 1110, 1031, 844 e 700 cm^{-1} .

5

15. Polimorfo cristalino de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que o espectro infravermelho é substancialmente como mostrado na Figura 11.

10 16. Polimorfo cristalino de hemi sal de cálcio de ácido (3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[(4-hidroximetilfenilamino)carbonil]-pirrol-1-il]-3,5-dihidróxi-heptanóico caracterizado por ter picos de difração de raio-X em pó a cerca de 5,72, 9,42, 10,16, 10,42, 11,40, 18,56, 19,48, 15 21,03 e 21,83 $2\theta^\circ$.

17. Polimorfo cristalino de acordo com a reivindicação 16, caracterizado por ter picos de difração de raio-X em pó a cerca de 4,09, 5,72, 9,42, 10,16, 10,42, 11,40, 11,80, 14,99, 17,39, 20 18,56, 19,48, 21,03, 21,83, 22,83 $2\theta^\circ$.

18. Polimorfo cristalino de hemi sal de cálcio de ácido (3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[(4-hidroximetilfenilamino)carbonil]-pirrol-1-il]-3,5-dihidróxi- 25 heptanóico caracterizado por uma curva de calorimetria diferencial de varredura que mostra uma endoterma com uma temperatura de início extrapolada de cerca de 179°C e calor associado de cerca de 11,23 J/grama.

19. Polimorfo cristalino de hemi sal de cálcio de ácido
(3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[(4-
hidroximetilfenilamino)carbonil]-pirrol-1-il]-3,5-dihidróxi-
heptanóico caracterizado por um espectro infravermelho tendo
5 bandas IR a 3400, 2965, 2343, 1650, 1563, 1409, 1013 e 619 cm^{-1} .

20. Polimorfo cristalino de acordo com a reivindicação 19,
caracterizado pelo fato de que o espectro infravermelho é
substancialmente como mostrado na Figura 12.

10

21. Composição farmacêutica caracterizada por compreender o
polimorfo cristalino de acordo com qualquer uma das
reivindicações 1 a 20.

15 22. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 21,
caracterizada por compreender adicionalmente um diluente,
excipiente, veículo, farmacêuticamente aceitáveis, ou misturas
destes.

20 23. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 21,
caracterizada pelo fato de que a composição é formulada como um
comprimido revestido por filme.

24. Método para tratamento de doença selecionada do grupo
25 consistindo em doença relacionada a colesterol, diabetes,
doença relacionada a diabetes, doença cerebrovascular e doença
cardiovascular em um paciente caracterizado por compreender
administrar, a um paciente tendo ou em risco de ter tal doença,
uma quantidade terapêuticamente efetiva da composição
30 farmacêutica de acordo com a reivindicação 21.

25. Método de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que a doença é uma doença relacionada a colesterol, selecionada do grupo consistindo em
5 arteriosclerose, aterosclerose, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hiperlipoproteinemia, hipertrigliceridemia, hipertensão, derrame, isquemia, disfunção endotelial, doença vascular periférica, doença arterial periférica, doença cardíaca coronariana, enfarte do miocárdio, enfarte cerebral,
10 doença microvascular do miocárdio, demência, mal de Alzheimer, osteoporose, osteopenia, angina, restenose e combinações destas.

26. Método de preparo de uma forma de polimorfo cristalino de
15 um inibidor de HMG-CoA redutase caracterizado por compreender:

a. dissolver hemi sal de cálcio de ácido (3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[(4-hidroximetilfenilamino)carbonil]-pirrol-1-il]-3,5-
20 dihidróxi-heptanóico em um solvente compreendendo água e acetato de etila para formar uma solução;

b. resfriar a solução a menos de cerca de 30°C; e

25 c. remover o solvente da solução para recuperar um polimorfo cristalino da Forma I de hemi sal de cálcio de ácido (3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[(4-hidroximetilfenilamino)carbonil]-pirrol-1-il]-3,5-dihidróxi-heptanóico.

27. Método de preparo de uma forma de um polimorfo cristalino de um inibidor de HMG-CoA redutase caracterizado por compreender:

5 a. dissolver hemi sal de cálcio de ácido (3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[(4-hidroximetilfenilamino)carbonil]-pirrol-1-il]-3,5-dihidróxi-heptanóico em um solvente compreendendo água e etanol para formar uma solução;

10

b. resfriar a solução a menos de cerca de 30°C; e

c. remover o solvente da solução para recuperar um polimorfo cristalino da Forma I de hemi sal de cálcio de ácido
15 (3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[(4-hidroximetilfenilamino)carbonil]-pirrol-1-il]-3,5-dihidróxi-heptanóico.

28. Método de preparo de uma forma de um polimorfo cristalino
20 de um inibidor de HMG-CoA redutase caracterizado por compreender:

a. dissolver hemi sal de cálcio de ácido (3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[(4-hidroximetilfenilamino)carbonil]-pirrol-1-il]-3,5-dihidróxi-heptanóico em um solvente compreendendo água e acetonitrila para formar uma solução;

25

b. resfriar a solução a menos de cerca de 30°C; e

30

c. remover o solvente da solução para recuperar um polimorfo cristalino da Forma II de hemi sal de cálcio de ácido (3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[(4-hidroximetilfenilamino)carbonil]-pirrol-1-il]-3,5-dihidróxi-heptanóico.

5

29. Método de preparo de uma forma de um polimorfo cristalino de um inibidor de HMG-CoA redutase caracterizado por compreender:

10

a. dissolver hemi sal de cálcio de ácido (3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[(4-hidroximetilfenilamino)carbonil]-pirrol-1-il]-3,5-dihidróxi-heptanóico em água para formar uma solução;

15

b. resfriar a solução a menos de cerca de 30°C; e

c. remover a água da solução para recuperar um polimorfo cristalino da Forma III de hemi sal de cálcio de ácido (3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[(4-hidroximetilfenilamino)carbonil]-pirrol-1-il]-3,5-dihidróxi-heptanóico.

20

30. Método de preparo de uma forma de um polimorfo cristalino de um inibidor de HMG-CoA redutase caracterizado por compreender:

25

a. dissolver hemi sal de cálcio de ácido (3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[(4-hidroximetilfenilamino)carbonil]-pirrol-1-il]-3,5-

30

dihidróxi-heptanóico em um solvente compreendendo água e acetona para formar uma solução;

b. resfriar a solução a menos de cerca de 30°C; e

5

c. remover o solvente da solução para recuperar um polimorfo cristalino da Forma IV de hemi sal de cálcio de ácido (3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[(4-hidroximetilfenilamino)carbonil]-pirrol-1-il]-3,5-

10 dihidróxi-heptanóico.

31. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 26 a 30, caracterizado por compreender adicionalmente secar o polimorfo cristalino recuperado.

FIGURA 1

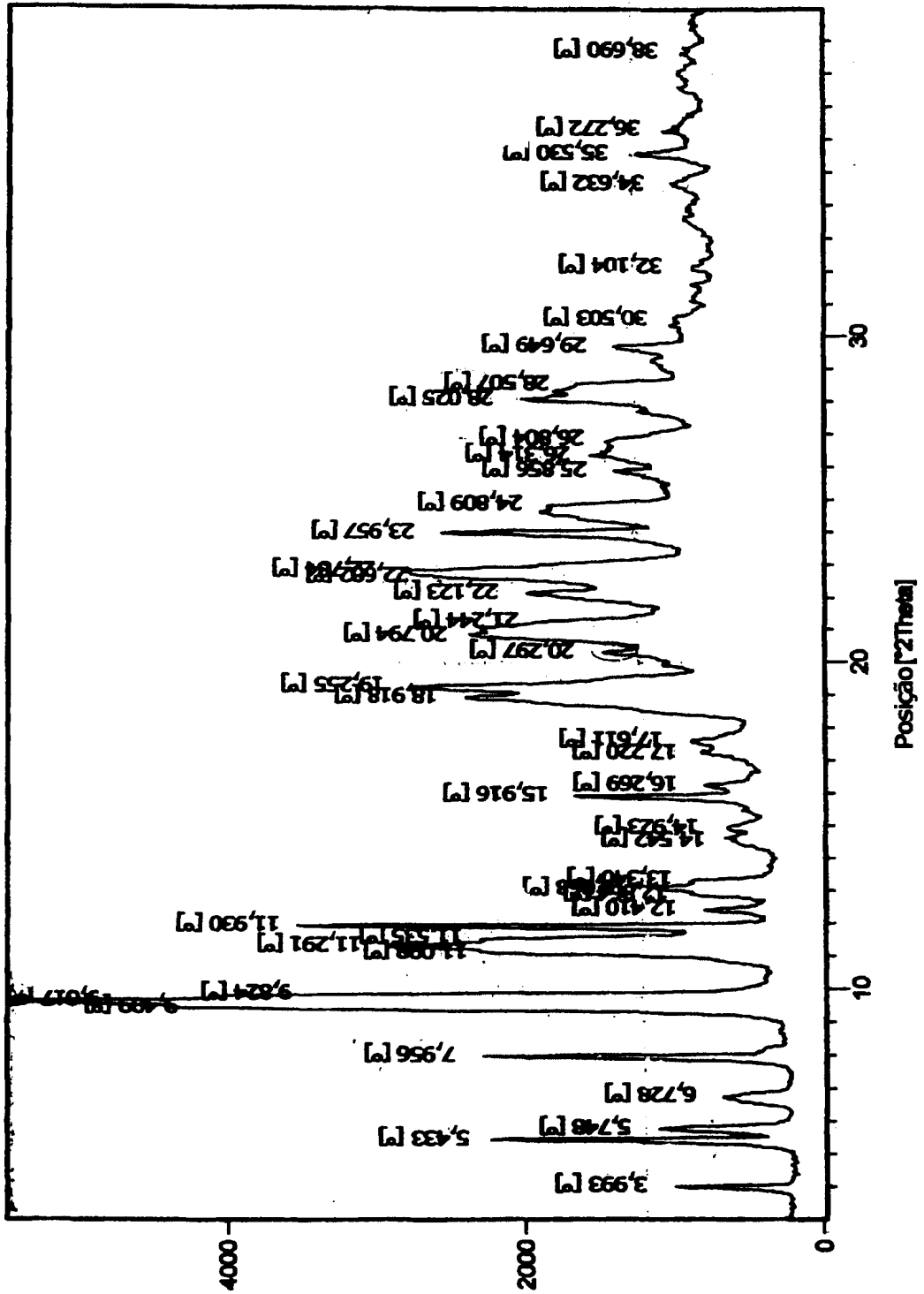


FIGURA 2

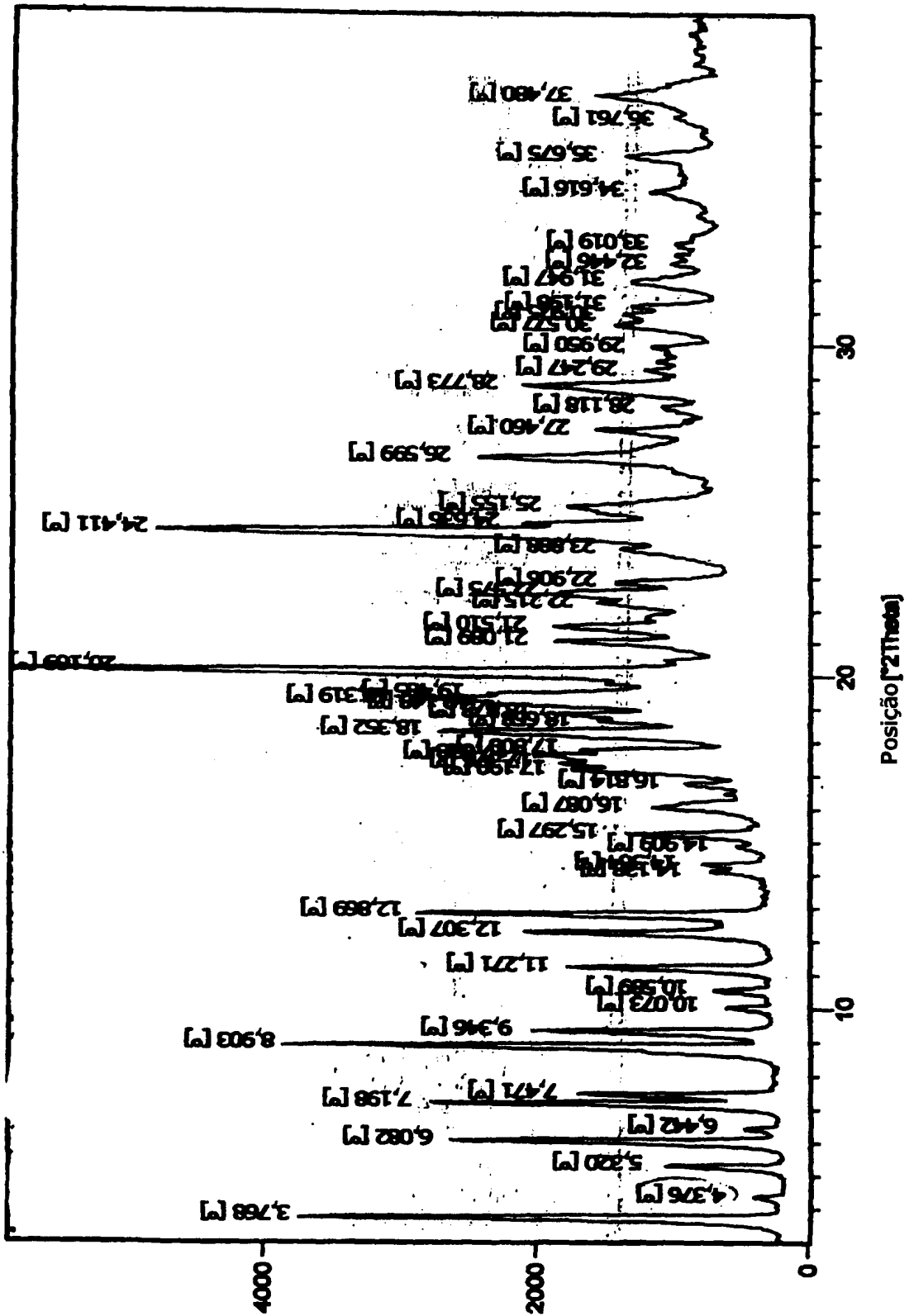


FIGURA 3

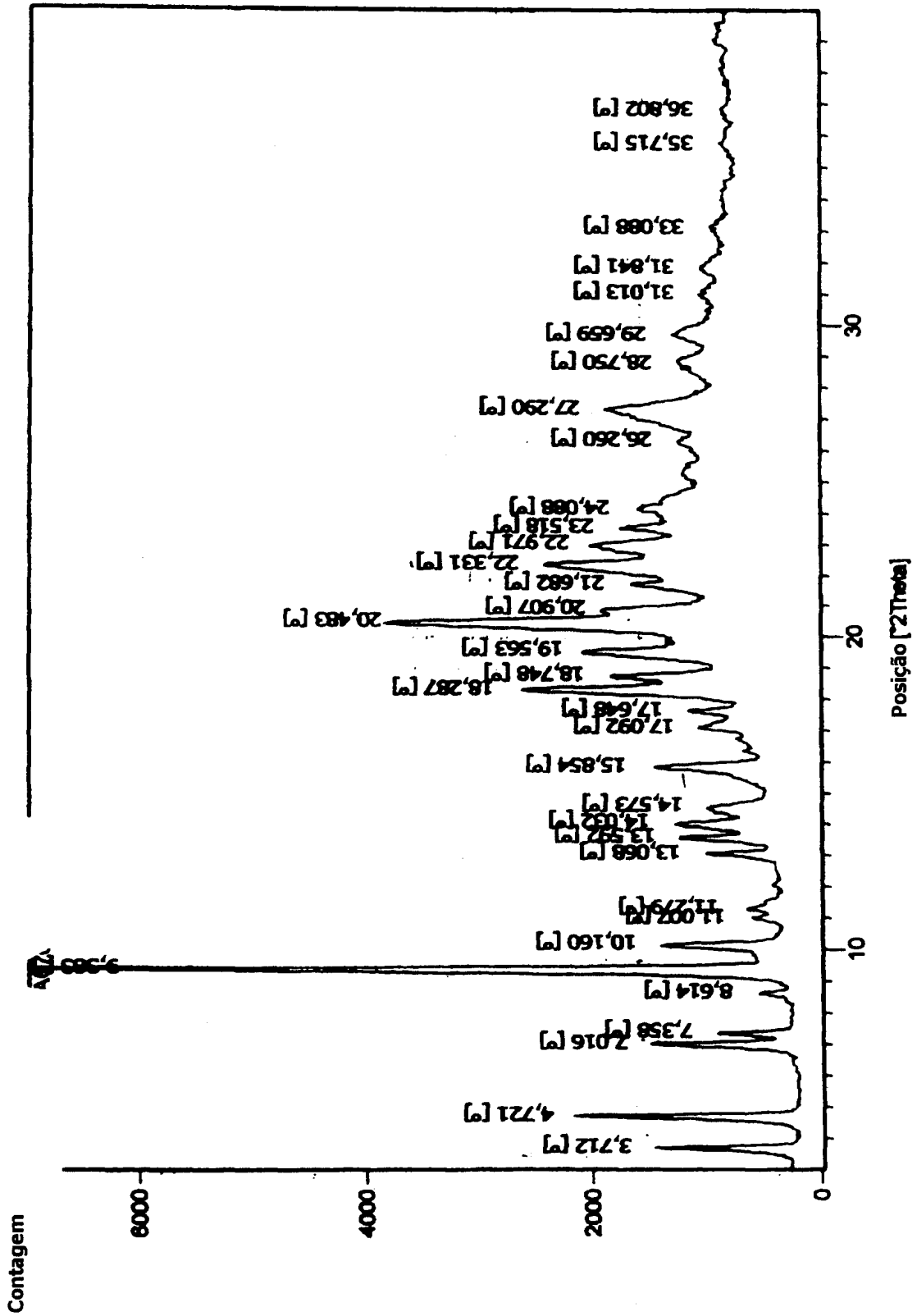


FIGURA 4

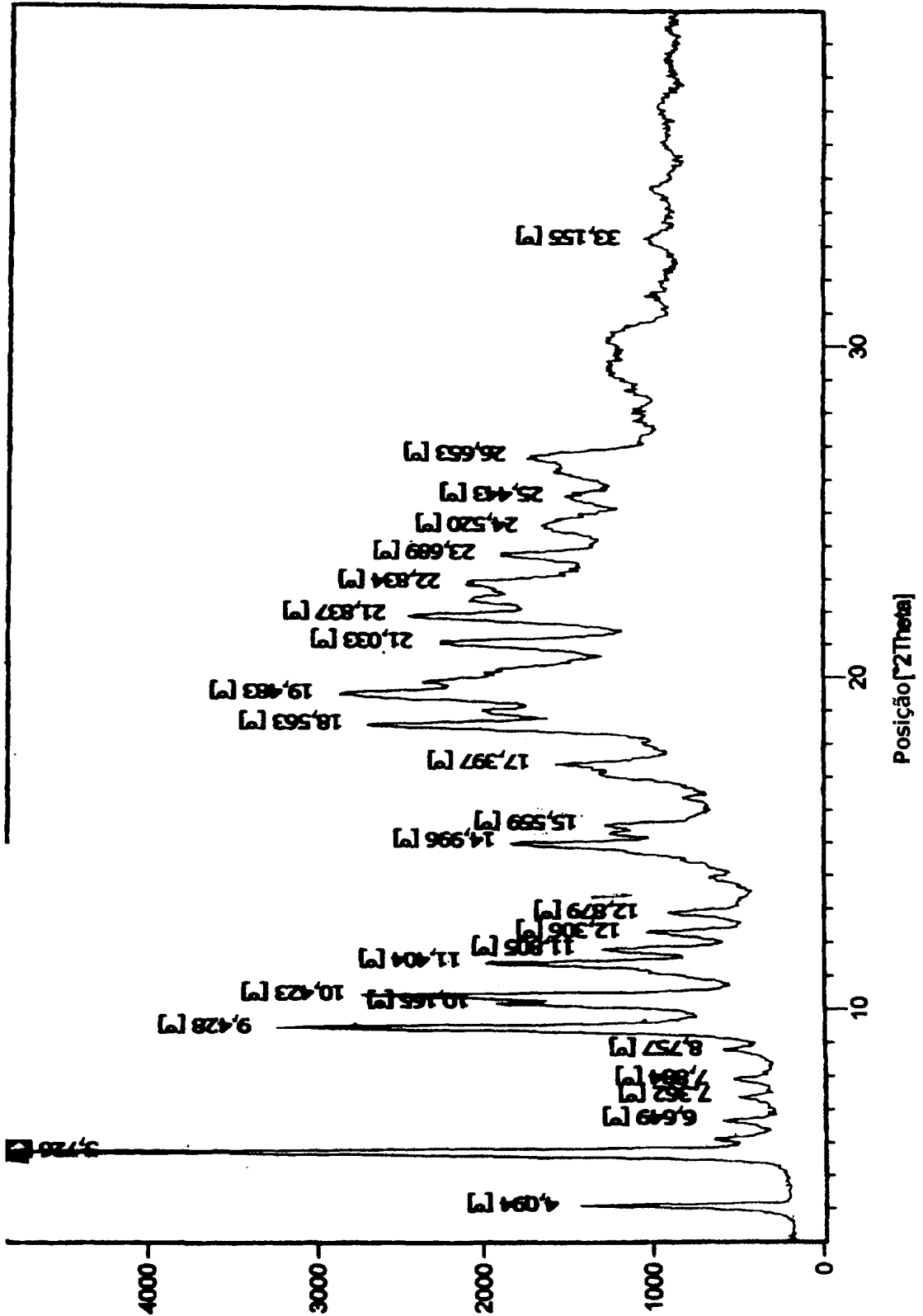


FIGURA 5

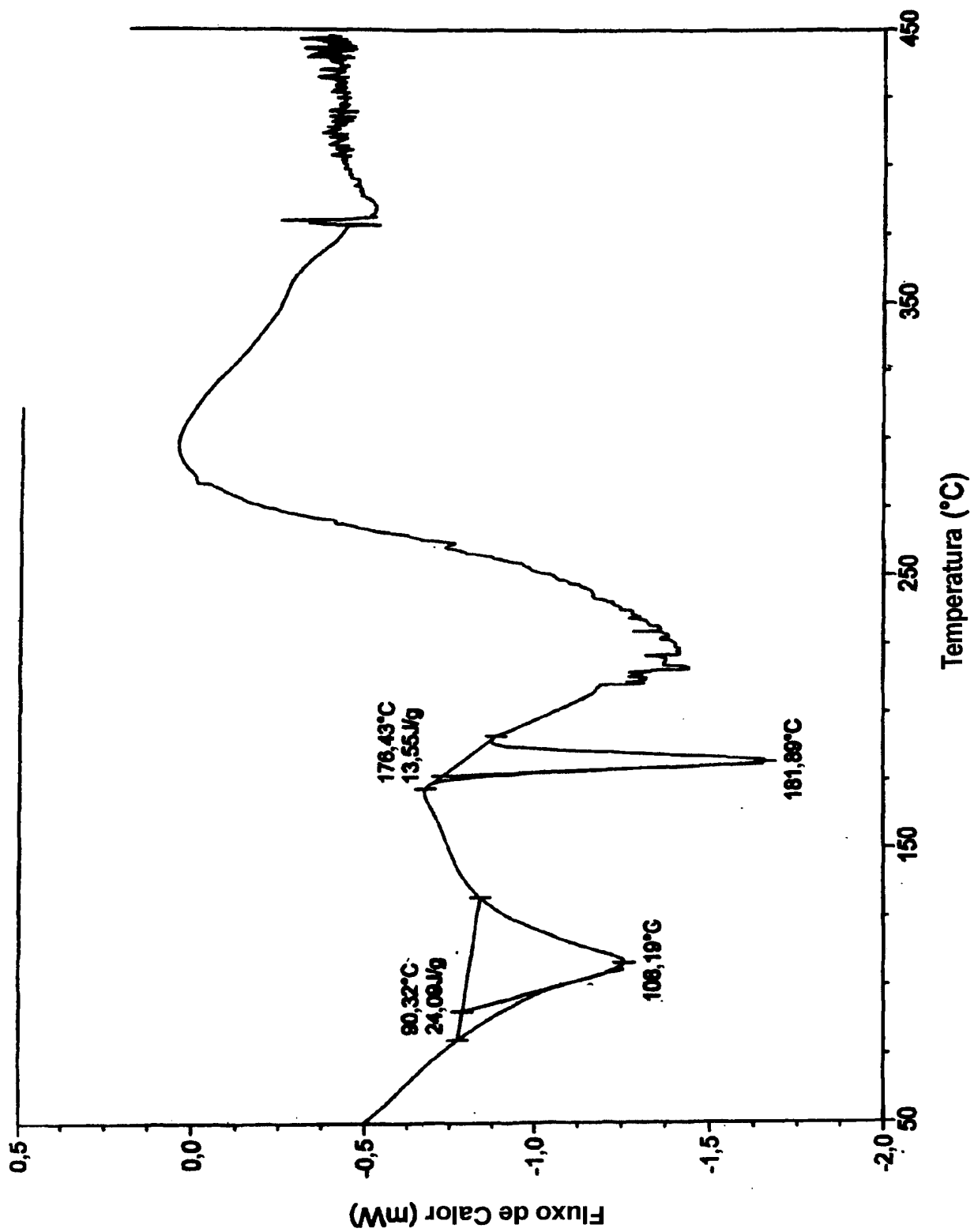


FIGURA 6

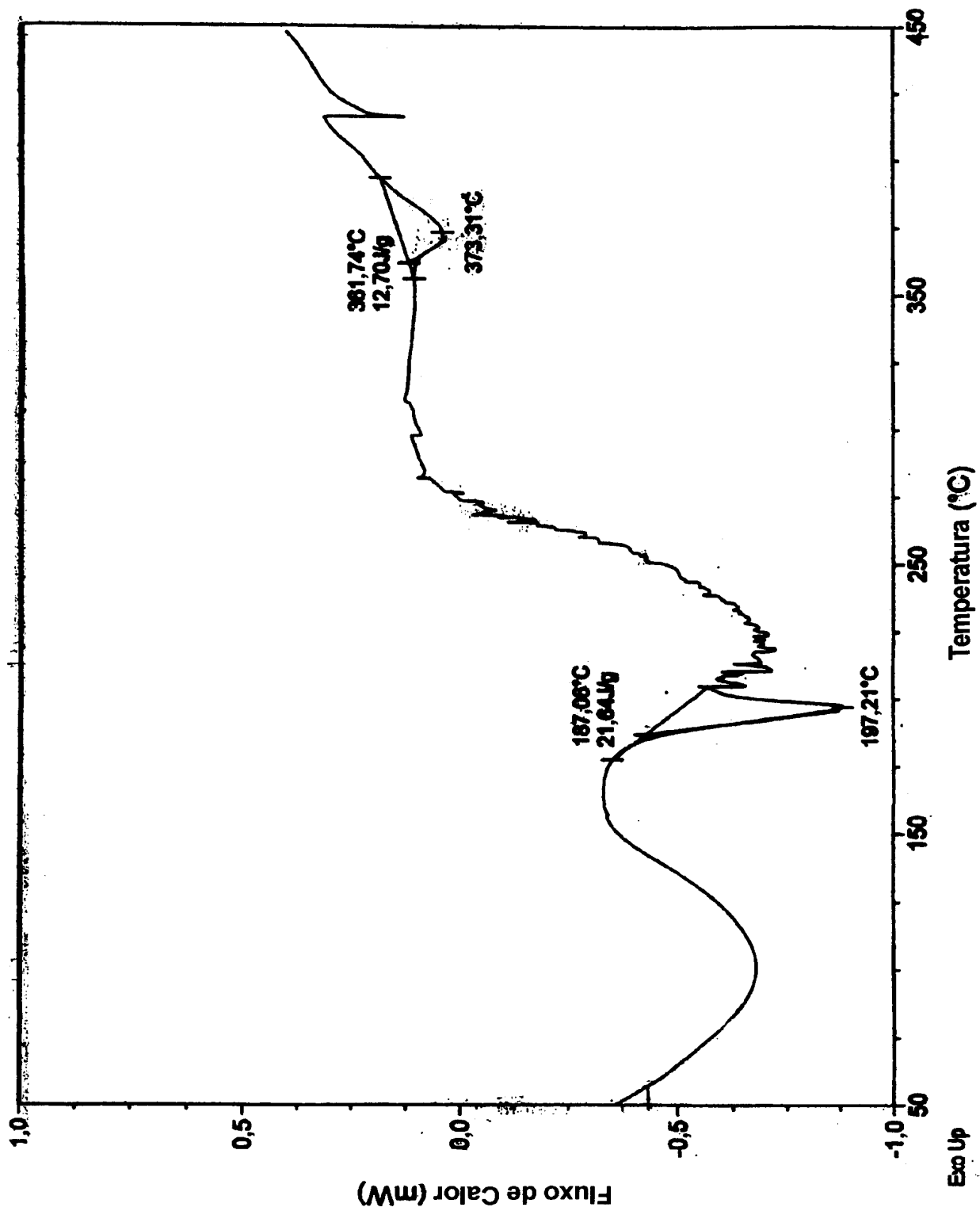


FIGURA 7

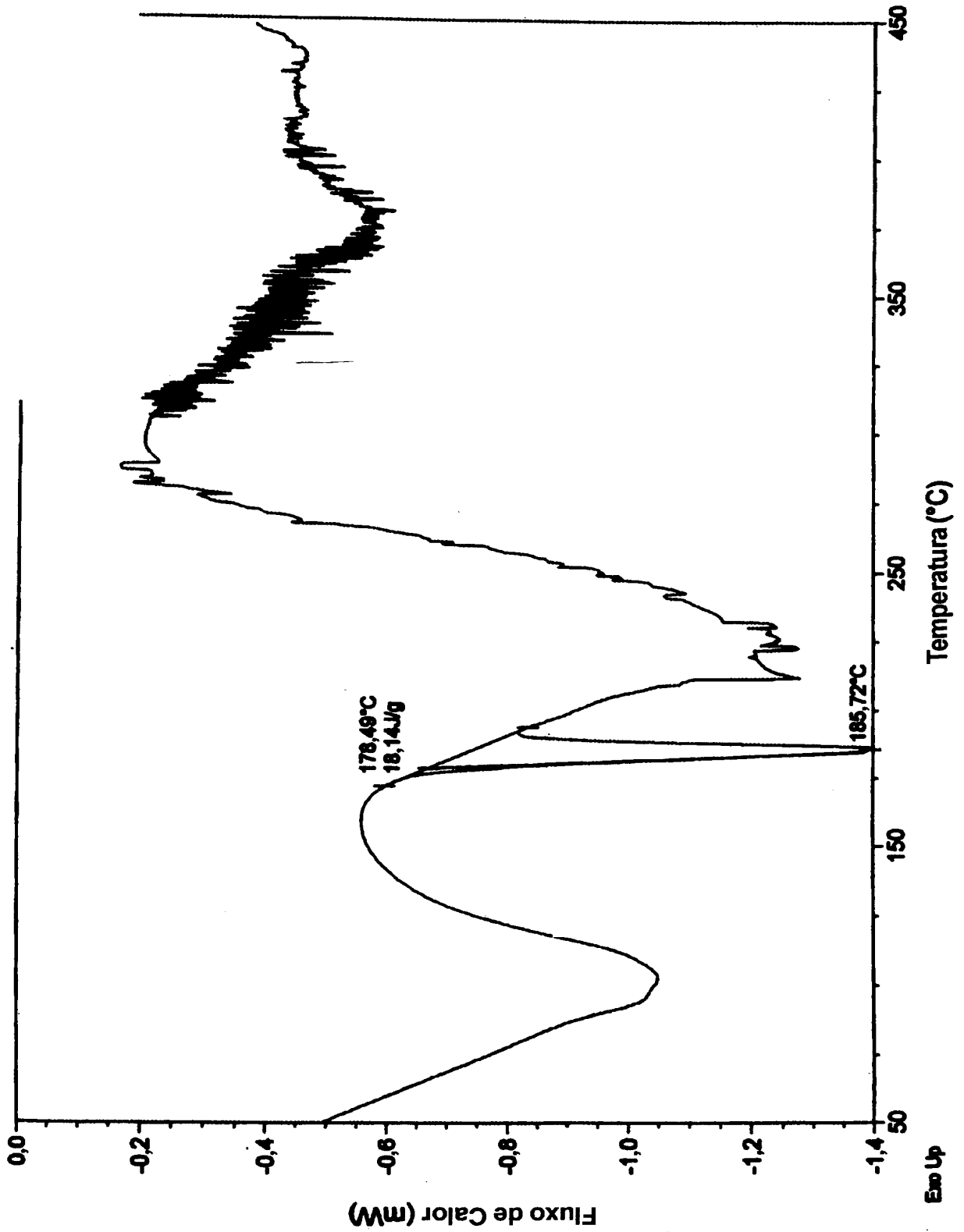


FIGURA 8

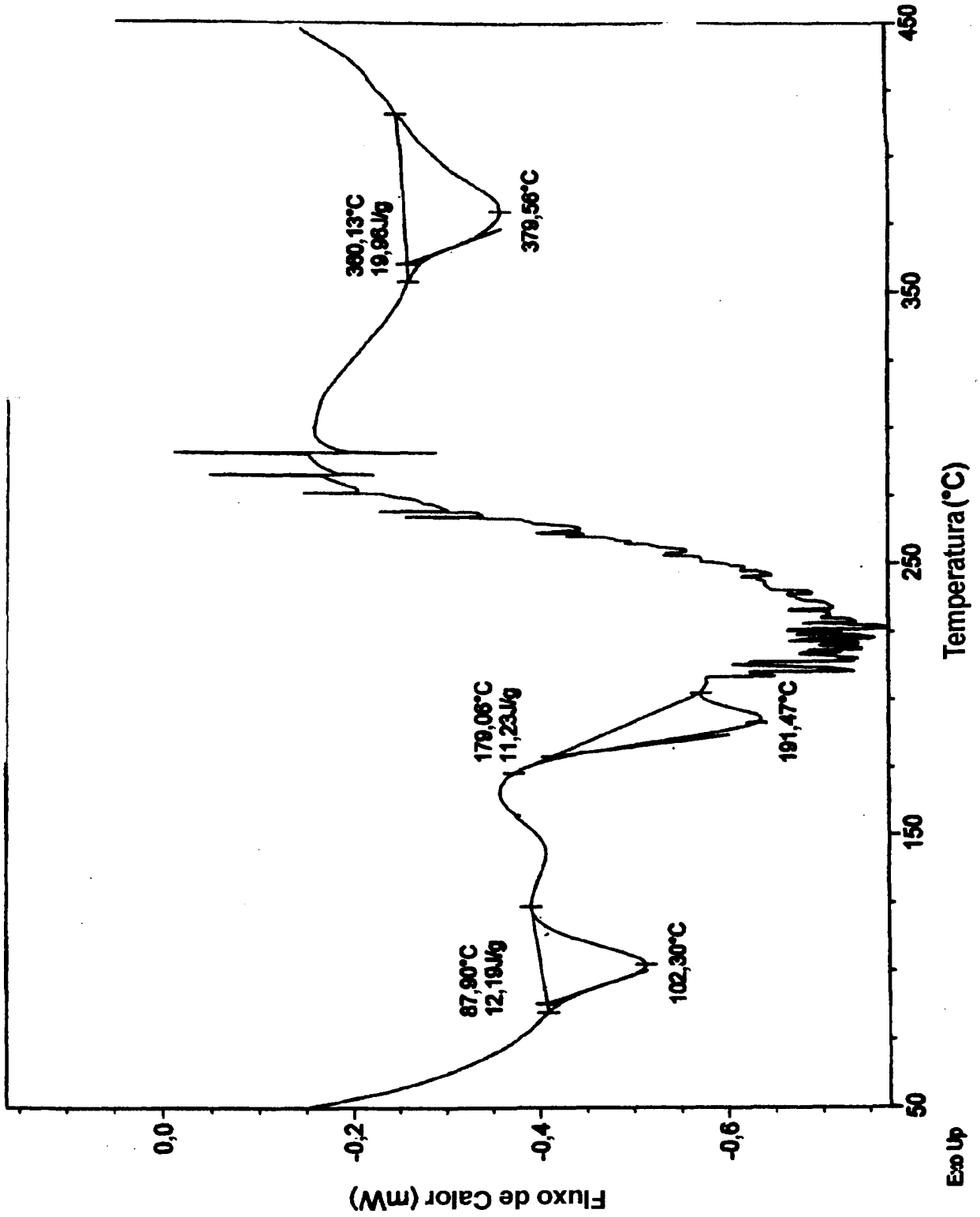


FIGURA 9



FIGURA 10

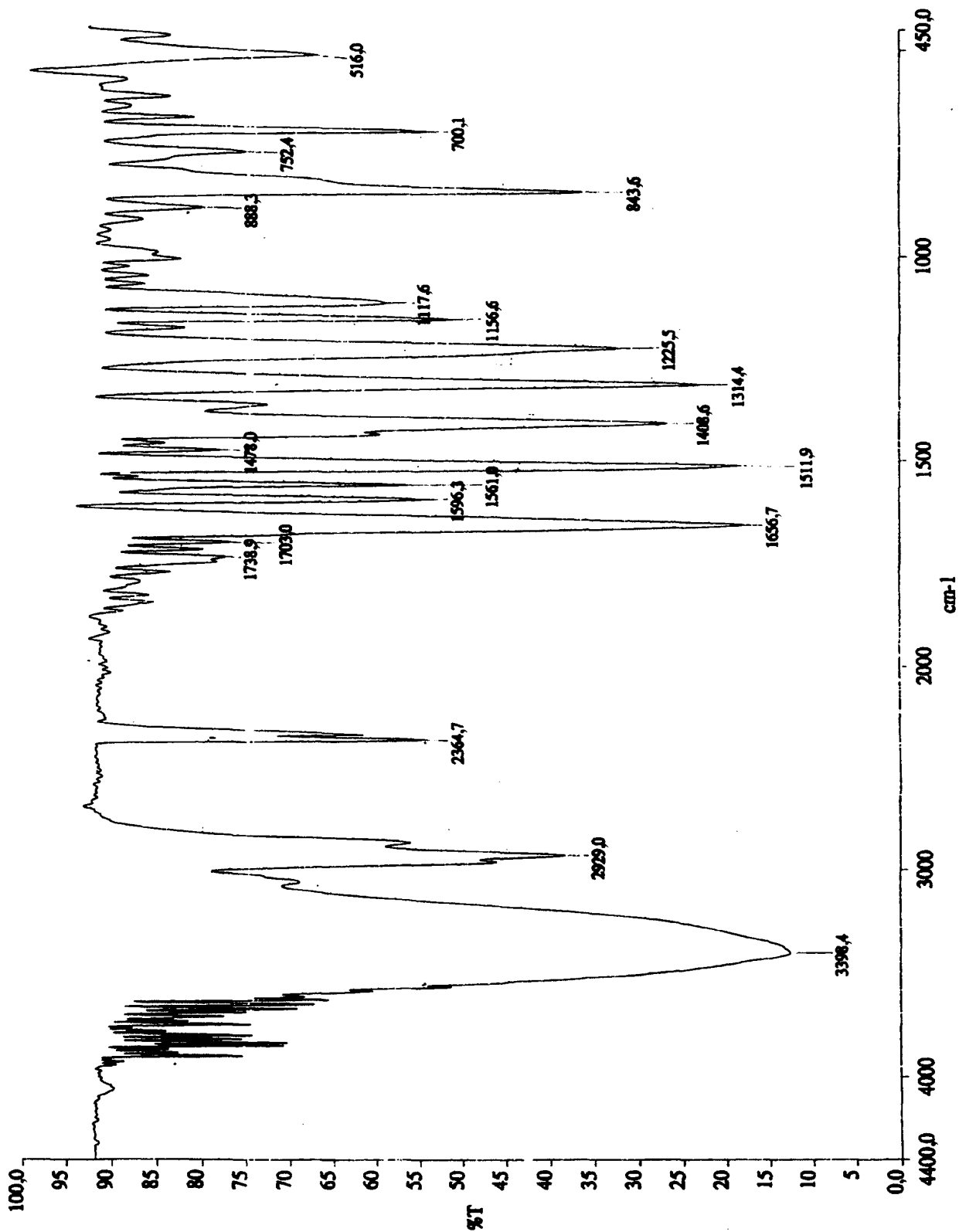


FIGURA 11

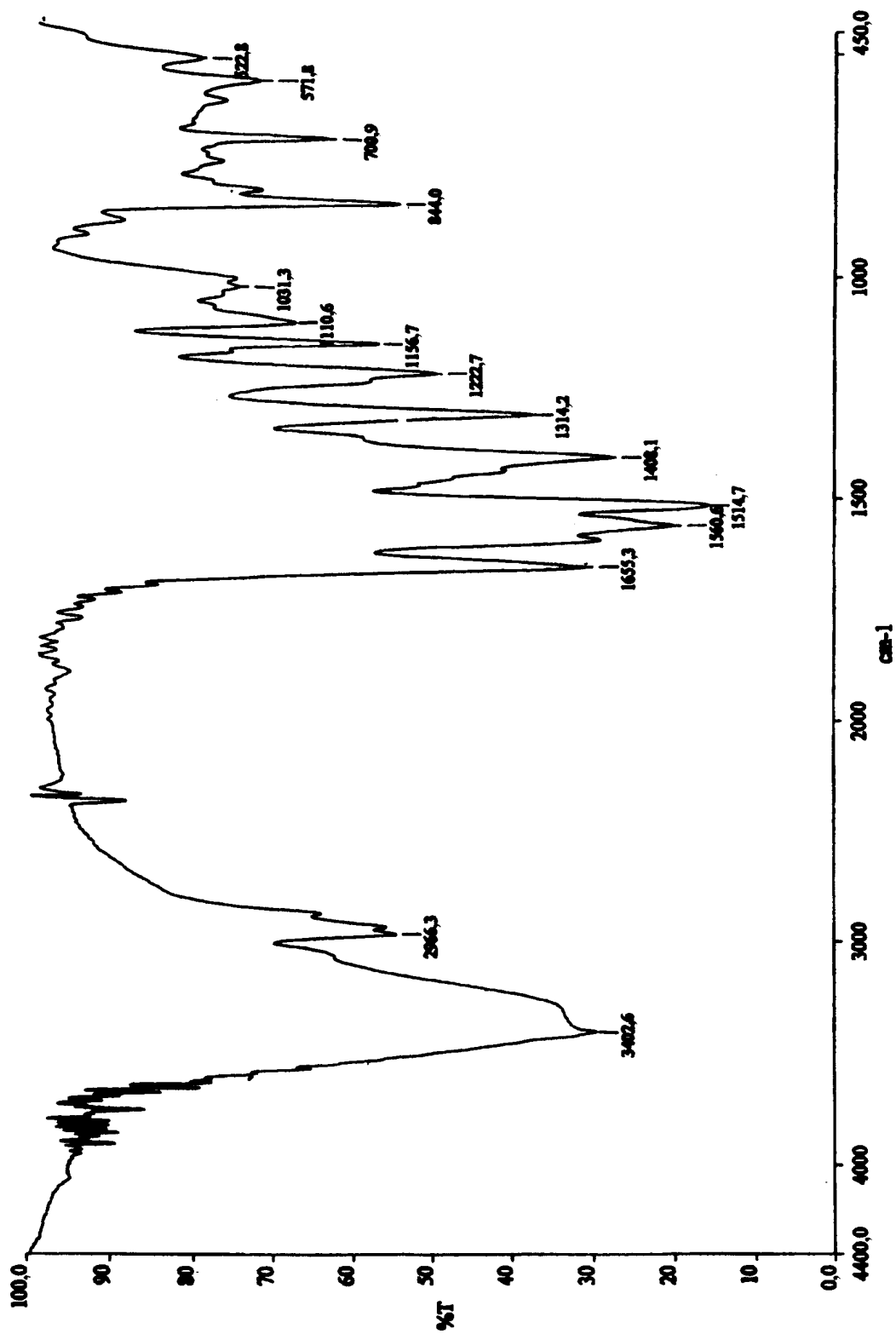


FIGURA 12

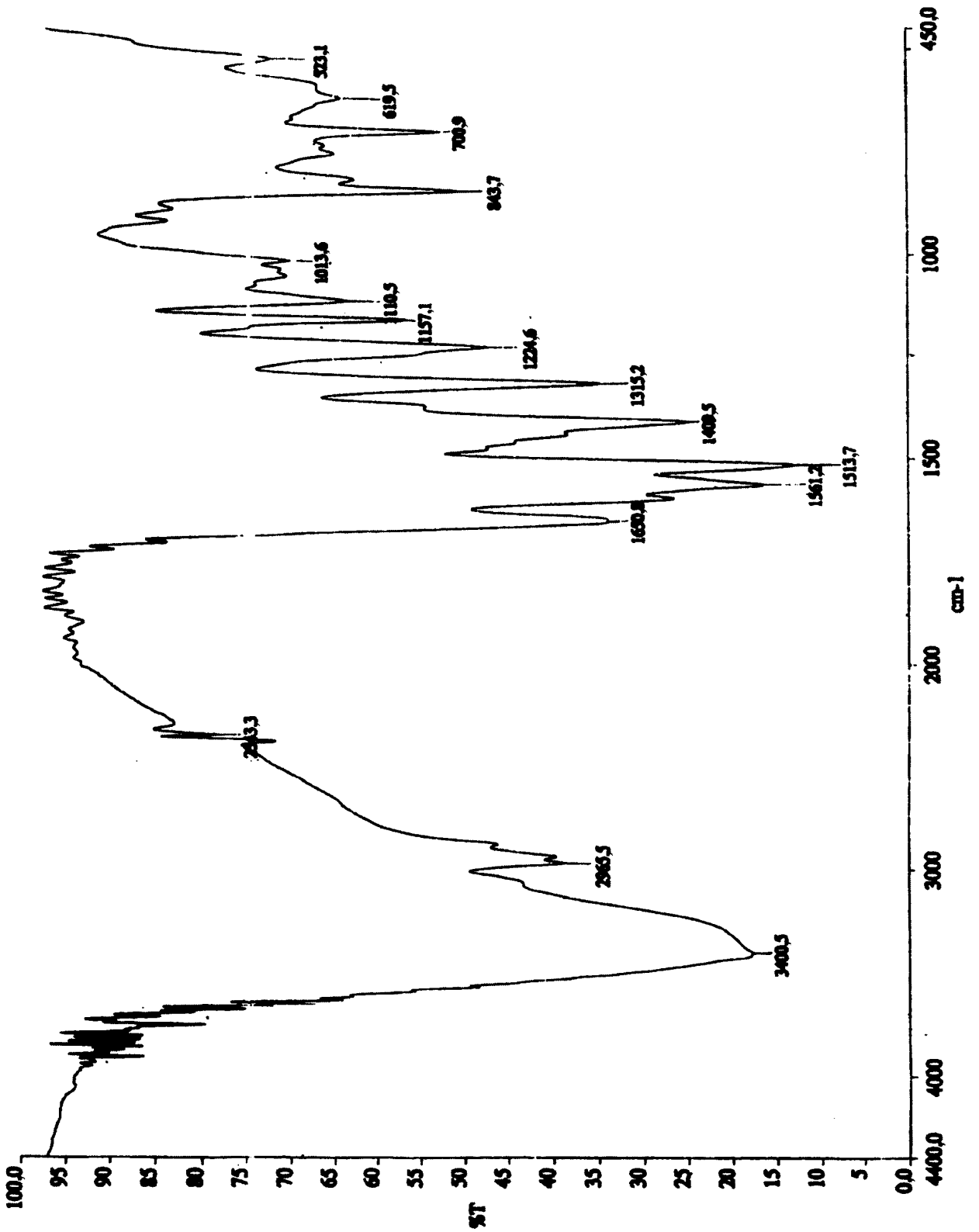
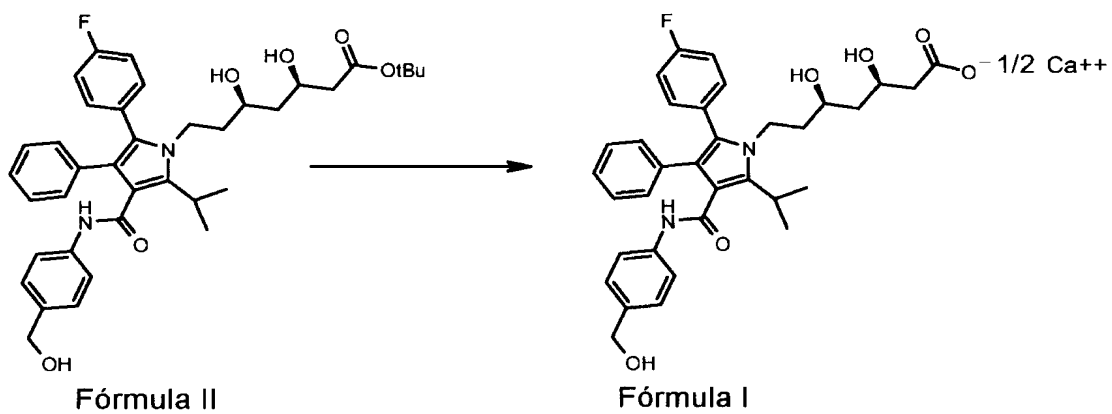


FIGURA 13



RESUMO**POLIMORFO CRISTALINO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO O MESMO,
MÉTODO PARA SUA PREPARAÇÃO E MÉTODO DE TRATAMENTO**

5

A invenção provê formas polimórficas do inibidor de HMG-Coa redutase hemi sal de cálcio de ácido (3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[(4-hidroximetilfenilamino)carbonil]-pirrol-1-il]-3,5-dihidróxi-heptanóico. A invenção também provê métodos de preparo destas formas polimórficas, formulações farmacêuticas contendo estas formas polimórficas e métodos de uso das formas polimórficas deste inibidor de HMG-CoA redutase.

10