



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

(21) PI 0720793-0 A2



(22) Data de Depósito: 27/11/2007
(43) Data da Publicação: 11/03/2014
(RPI 2253)

(51) Int.Cl.:
C07D 249/08
A61K 31/4196
A61P 7/00

(54) Título: SAIS E FORMAS CRISTALINAS DE ÁCIDO 4-[3,5-BIS(2-HIDRÓXI FENIL)-[1,2,4]triazol-1-IL]BENZOICO **(57) Resumo:**

(30) Prioridade Unionista: 29/11/2006 EP 06 125002.3,
19/07/2007 EP 07 112795.5

(73) Titular(es): Novartis AG

(72) Inventor(es): Michael Mutz

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007062903 de
27/11/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/065123de
05/06/2008

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"SAIS E FORMAS CRISTALINAS DE ÁCIDO 4-[3,5-BIS(2-HIDRÓXI FENIL)-[1,2,4]TRIAZOL-1-IL]BENZOICO"**.

5 A presente invenção refere-se a novas formas cristalinas de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico; os processos para a preparação dessas formas cristalinas, composições contendo essas formas cristalinas, e o uso dessas formas cristalinas em métodos diagnósticos ou tratamento terapêutico de animais de sangue quente, especialmente seres humanos.

10 **ANTECEDENTES DA INVENÇÃO**

O fármaco de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico é um quelante de ferro oralmente ativo que é indicado no tratamento de sobrecarga de ferro em anemias dependentes de transfusão, em particular talassemia maior, talassemia intermediária e em doença falciforme para reduzir a morbidez e mortalidade relacionadas ao ferro. O ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico também pode ser usado no tratamento de hemocromatose. Em geral, a preparação de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico é conhecida na técnica. Entretanto, também sabe-se que formas cristalinas diferentes do mesmo fármaco podem possuir diferenças substanciais em algumas propriedades farmacologicamente importantes. Portanto, há uma necessidade contínua de novas formas sólidas de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico e novos métodos de preparação.

20 **SUMÁRIO DA INVENÇÃO**

25 De acordo com um aspecto, a invenção proporciona uma forma cristalina A de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico. De preferência, a forma cristalina A de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico possui um padrão de difração de raios x com um pico em um ângulo de refração 2θ de $10,0^\circ$, $10,5^\circ$, $14,1^\circ$, $16,6^\circ$, $23,1^\circ$, $25,1^\circ$, $25,7^\circ$, $26,2^\circ \pm 0,2^\circ$, como mostrado na Figura 1. De preferência, a forma cristalina A de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico possui um espectro de Raman com faixas significativas em 3083, 1623,

30

1609, 1517, 1458, 1352, $991\text{cm}^{-1} \pm 0,3\text{ cm}^{-1}$, como mostrado na Figura 3.

Ainda de acordo com outro aspecto, a invenção proporciona uma composição que contém ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico em uma forma sólida, onde pelo menos 80% por peso do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico sólido consistem em sua forma cristalina A que possui um padrão de difração de raios x com um pico em um ângulo de refração 2θ de $10,0^\circ$, $10,5^\circ$, $14,1^\circ$, $16,6^\circ$, $23,1^\circ$, $25,1^\circ$, $25,7^\circ$, $26,2^\circ \pm 0,2^\circ$, como mostrado na Figura 1. Diversas modalidades e variantes são proporcionadas. Ainda de acordo com outro aspecto, a invenção proporciona uma composição farmacêutica que inclui a forma cristalina A de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico e um veículo ou diluente farmacêuticamente eficaz. De preferência, a composição farmacêutica serve para administração oral.

Ainda de acordo outro aspecto, a invenção proporciona um processo para criar a forma cristalina A de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico, sendo que o processo inclui:

(a) proporcionar uma solução de ácido [3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico, por exemplo, sob a forma amorfa, em um solvente prótico ou aprótico;

(b) resfriar a solução para formar a forma cristalina A de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico; e

(c) isolar a forma cristalina A de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico. Várias modalidades e variantes são proporcionadas.

De acordo com um aspecto, a invenção proporciona uma forma cristalina B de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico. De preferência, a forma cristalina B de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico possui um padrão de difração de raios x com um pico em um ângulo de refração 2θ de $6,5^\circ$, $7,4^\circ$, $10,8^\circ$, $13,4^\circ$, $14,8^\circ$, $19,2^\circ$, $21,7^\circ$, $26,1^\circ \pm 0,2^\circ$, como mostrado na Figura 4.

De preferência, a forma cristalina B de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico possui um padrão de difração de raios x com

um pico em um ângulo de refração 2θ de $6,5^\circ$, $7,4^\circ$, $10,8^\circ$, $13,4^\circ$, $14,8^\circ$, $19,2^\circ$, $21,7^\circ$, $26,1^\circ \pm 0,2^\circ$, como mostrado na Figura 4.

Ainda de acordo com outro aspecto, a invenção proporciona uma composição que contém ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico em uma forma sólida, onde pelo menos 80% por peso do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico sólido consistem em sua forma cristalina B que possui um padrão de difração de raios x com um pico em um ângulo de refração 2θ de $6,5^\circ$, $7,4^\circ$, $10,8^\circ$, $13,4^\circ$, $14,8^\circ$, $19,2^\circ$, $21,7^\circ$, $26,1^\circ \pm 0,2^\circ$, como mostrado na Figura 4.

Ainda de acordo outro aspecto, a invenção proporciona uma composição farmacêutica que inclui a forma cristalina B de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico e um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável. De preferência, a composição farmacêutica serve para administração oral.

Um aspecto da presente invenção refere-se a um processo para criar a forma cristalina B de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico, sendo que o processo inclui:

(a) aquecer o material amorfo acima da temperatura de transição vítrea, por exemplo, acima de 95°C , por exemplo, acima de 95°C ou até uma temperatura igual a 105° ,

(b) iniciar a cristalização mediante aquecimento adicional a uma temperatura de, por exemplo, 150°C até uma temperatura igual a cerca de 190°C , por exemplo, igual a 190°C ,

(c) isolar os cristais da forma cristalina B de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico.

Em uma modalidade adicional a invenção refere-se à forma amorfa de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico e composições contendo a forma amorfa de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico. De preferência, a forma amorfa de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico possui um espectro de Raman com faixas significativas em 3079, 1624, 1608, 1519, 1496, 1472, 1460, 1362, 1316, $997, 991\text{ cm}^{-1} \pm 3\text{ cm}^{-1}$, como mostrado na Figura 7. De prefe-

rência, a forma amorfa de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico mostra mediante espectroscopia RAMAN faixas em 1496, 1472, 1362, $1316\text{ cm}^{-1} \pm 3\text{ cm}^{-1}$.

5 A invenção refere-se a um processo para criar a forma amorfa de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico, sendo que o dito processo compreende as seguintes etapas:

(a) aquecer, por exemplo, a forma cristalina de modificação A ou modificação B, por exemplo, acima de seu ponto de fusão de 261°C para a forma cristalina de modificação A,

10 (b) arrefecer rapidamente a uma temperatura de cerca de 20 a 25°C ou inferior para obter a forma amorfa.

A invenção também refere-se a um processo alternativo para criar a forma amorfa de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico, sendo que o dito processo compreende as seguintes etapas:

15 (a) dissolver a forma cristalina de modificação A ou modificação B de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico em um solvente, por exemplo, um solvente aquoso, por exemplo, água ou em uma mistura de 50% de solvente orgânico/50% de meio aquoso, por exemplo, 50% de água/50% de metilbutiléter, ou 50% de água/50% de dietiléter, ou
20 em uma mistura de solventes orgânicos, por exemplo, 50% de 3 pentano-na/50% de metilbutiléter, 50% de 1-octanol/50% de tolueno, ou 50% de dioxano/50% de tolueno, ou 50% de tolueno/50% de diisopropiléter, ou 50% de n-hexano/50% de acetonitrila

25 (b) evaporação rápida do solvente, por exemplo, sob um fluxo de nitrogênio

(c) isolar o sólido amorfo.

A propriedade vantajosa da forma amorfa consiste em sua solubilidade mais alta, por exemplo, comparada com a forma cristalina A ou B.

30 Outro aspecto da invenção refere-se a uma forma cristalina S_A de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico. De preferência, a forma cristalina S_A de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico possui um padrão de difração de raios x, como mostrado na Figu-

ra 8.

De acordo com um aspecto, a invenção proporciona uma forma cristalina C de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico. De preferência, a forma cristalina C de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico possui um padrão de difração de raios x com um pico em um ângulo de 2 teta (θ) de 9,2°, 12,4°, 13,2°, 16,3°, 18,3°, 21,3°, 22,2°, 24,2°, 25,1° $\pm$ 0,2° como mostrado na Figura 9.

De acordo com outro aspecto, a invenção proporciona uma composição que contém ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico em uma forma sólida, onde pelo menos 80% por peso do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico sólido consistem em sua forma cristalina C que possui um padrão de difração de raios x com um pico em um ângulo de refração 2 $[\theta]$ de 9,2°, 12,4°, 13,2°, 16,3°, 18,3°, 21,3°, 22,2°, 24,2°, 25,1° $\pm$ 0,2°, como mostrado na Figura 9. Várias modalidades e variantes são proporcionadas.

De acordo com outro aspecto, a invenção proporciona uma composição farmacêutica que inclui a forma cristalina C de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico e um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável. De preferência, a composição farmacêutica serve para administração oral. De acordo com outro aspecto, a invenção proporciona um processo para criar a forma cristalina C de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico, sendo que o processo inclui:

(a) o ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico é dissolvido em THF/água/Etanol, por exemplo, (2:4:4),

(b) a solução da etapa (a) é deixada secar, por exemplo, por purga com nitrogênio em temperatura ambiente,

(c) o precipitado seco da etapa (b) é ressuspenso com uma mistura V/V de um solvente 1, por exemplo, acetonitrila, metanol ou diclorometano e de solvente 2, por exemplo, n-hexano, tolueno ou ciclo-hexano,

(d) a suspensão ou solução da etapa (c) é agitada utilizando vórtice de alta velocidade, por exemplo, a cerca de 30°C, por exemplo, por exemplo, 30°C, por exemplo, durante cerca de 2 horas, por exemplo, 2 horas,

(e) a solução da etapa (d) é evaporada, por exemplo, em temperatura ambiente, por exemplo, sob um fluxo de nitrogênio.

(f) a modificação C da etapa (f) é isolada.

Em uma modalidade adicional a invenção refere-se à forma cristalina C de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico e composições contendo a forma cristalina C de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico. De preferência, a forma cristalina C de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico possui um espectro de Raman com faixas significativas em 3066(w, amplo), 2973(w), 2940(w), 1601 (st), 1530(w), 1517(m), 1467(m), 1414(w), 1341 (st), 1300(w), 1264(w), 1167(w), 1042(w), 986(m), 837(w), 781 (w), 659(w), 413(w) e 166(w) $\text{cm}^{-1} \pm 3 \text{ cm}^{-1}$, como mostrado na Figura 10. De preferência, a forma cristalina C de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico mostra mediante espectroscopia de RAMAN faixas em 1601 e 1341 $\text{cm}^{-1} \pm 3 \text{ cm}^{-1}$.

De acordo com outro aspecto, a invenção proporciona uma forma cristalina D de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico. De preferência, a forma cristalina D de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico possui um padrão de difração de raios x com um pico em um ângulo de refração 2 teta (θ) de 7,0°, 9,4°, 10,6°, 11,3°, 13,9°, 15,0°, 20,4°, 21,4° $\pm 0,2^\circ$, como mostrado na Figura 11.

De acordo com outro aspecto, a invenção proporciona uma composição que contém ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico em uma forma sólida, onde pelo menos 80% por peso do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico sólido consistem em sua forma cristalina D que possui um padrão de difração de raios x com um pico em um ângulo de refração 2 θ de 7,0°, 9,4°, 10,6°, 11,3°, 13,9°, 15,0°, 20,4°, 21,4° $\pm 0,2^\circ$, como mostrado na Figura 11.

Ainda de acordo com outro aspecto, a invenção proporciona uma composição farmacêutica que inclui a forma cristalina D de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico e um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável. De preferência, a composição farmacêutica serve para administração oral.

Um aspecto da presente invenção se refere a um processo para criar a forma cristalina D de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico, sendo que o processo inclui:

5 (a) suspender o material de modificação A em um solvente, por exemplo, uma mistura de dietilamina/ciclo-hexano v/v (1/1),

(b) misturar a suspensão da etapa (a), por exemplo, a 30°C, por exemplo, durante 2 horas,

(c) filtrar a mistura da etapa (b), por exemplo, em um filtro de 0,2 mm, por exemplo, com membrana celulósica regular,

10 (d) evaporar a solução da etapa (c), por exemplo, sob fluxo de N₂,

(e) isolar os cristais da forma cristalina D de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico.

Em uma modalidade adicional a invenção refere-se à forma cristalina D de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico e composições contendo a forma cristalina D de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico. De preferência, a forma D de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico possui um Espectro de Raman com faixas significativas em 3071 (w, amplo), 2973 (w, amplo), 2940 (w, amplo), 2887 (w, amplo), 2852 (w, amplo), 1604 (st), 1521 (m), 1483 (w, amplo), 1462 (w, amplo), 1385 (w, amplo), 1346 (st), 1266 (W), 1158 (w), 1137 (w), 1034 (w), 984 (w), 660 (w), 414 (w) e 115 (w) cm⁻¹, como mostrado na Figura 12. De preferência, a forma cristalina D de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico mostra mediante espectroscopia de RAMAN faixas em 1521 e 1483 cm⁻¹ ± 3 cm⁻¹.

Outro aspecto da invenção refere-se a uma forma cristalina S_B de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico. De preferência, a forma cristalina S_B de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico possui um padrão de difração de raios x como mostrado na Figura 13.

De acordo com um aspecto, a invenção proporciona uma forma cristalina S_B de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico. De

preferência, a forma cristalina S_B de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico possui um padrão de difração de raios x com um pico em um ângulo de refração 2θ de $9,4^\circ$, $10,0^\circ$, $11,3^\circ$, $12,8^\circ$, $15,0^\circ$, $16,1^\circ$, $22,1^\circ$, $24,3^\circ \pm 0,2^\circ$ como mostrado na Figura 13.

5 Ainda de acordo com outro aspecto, a invenção proporciona uma composição que contém ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico em uma forma sólida, onde pelo menos 80% por peso do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico sólido consistem em sua forma cristalina S_B que possui um padrão de difração de raios x com um pico
10 em um ângulo de refração 2θ de $9,4^\circ$, $10,0^\circ$, $11,3^\circ$, $12,8^\circ$, $15,0^\circ$, $16,1^\circ$, $22,1^\circ$, $24,3^\circ \pm 0,2^\circ$ como mostrado na Figura 13.

Ainda de acordo com outro aspecto, a invenção proporciona uma composição farmacêutica que inclui a forma cristalina S_B de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico e um veículo ou diluente
15 farmacêuticamente aceitável. De preferência, a composição farmacêutica serve para administração oral.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A FIGURA 1 mostra o diagrama de difração de raios x de pó da forma cristalina A de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico.
20

A FIGURA 2 mostra a curva DSC da forma cristalina A de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico.

A FIGURA 3 mostra o espectro de Raman da forma cristalina A de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico.

25 A FIGURA 4 mostra o diagrama de difração de raios x de pó da forma cristalina B de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico.

A FIGURA 5 mostra a curva DSC da forma cristalina B de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico.

30 A FIGURA 6 mostra o diagrama de difração de raios x de pó do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico amorfo.

A FIGURA 7 mostra o espectro de Raman do ácido 4-[3,5-bis(2-

hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico amorfo.

A FIGURA 8 mostra o diagrama de difração de raios x de pó da forma de solvato S_A do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico.

5 A FIGURA 9 mostra o diagrama de difração de raios x de pó da forma cristalina C do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico.

A FIGURA 10 mostra o espectro de Raman da forma cristalina C do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico.

10 A FIGURA 11 mostra o diagrama de difração de raios x de pó da forma cristalina D do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico.

A FIGURA 12 mostra o espectro de Raman da forma cristalina D do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico.

15 A FIGURA 13 mostra o diagrama de difração de raios x de pó da forma de solvato S_B do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

20 Exceto onde definido ao contrário, todos os termos técnicos e científicos usados aqui possuem o mesmo significado conforme comumente entendido por um versado na técnica à qual essa invenção pertence. Embora quaisquer métodos e materiais similares ou equivalentes àqueles descritos aqui possam ser usados na prática ou teste da presente invenção, são descritos os métodos e materiais preferidos.

25 Para os propósitos da presente invenção, os seguintes termos são definidos abaixo. O composto cristalino, designado aqui como "forma cristalina A" e referido a seguir como forma cristalina A de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico, é um novo polimorfo cristalino de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico diferente dos poli-
30 morfos conhecidos. Esse é caracterizado através de difração de raios x de pó e DSC. Esse é adicionalmente descrito abaixo.

O composto cristalino, designado aqui como "forma cristalina B"

e referido a seguir como forma cristalina B de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico, é um novo polimorfo cristalino do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico diferente dos polimorfos conhecidos. Esse é caracterizado através de difração de raios x de pó e DSC. Esse é adicionalmente descrito abaixo.

O ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico também pode estar sob a forma amorfa.

Para os propósitos da presente invenção, os seguintes termos são definidos abaixo. O composto cristalino, designado aqui como "forma cristalina C" e referido a seguir como forma cristalina C de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico, é um novo polimorfo cristalino do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico diferente dos polimorfos conhecidos. Esse é caracterizado através de difração de raios x de pó e DSC. Esse é adicionalmente descrito abaixo.

O composto cristalino, designado aqui como "forma cristalina D" e referido a seguir como forma cristalina D de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico, é um novo polimorfo cristalino do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico diferente dos polimorfos conhecidos. Esse é caracterizado através de difração de raios x de pó e DSC. Esse é adicionalmente descrito abaixo.

O composto cristalino, designado aqui como "forma cristalina S_B" e referido a seguir como forma cristalina S_B de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico, é um novo polimorfo cristalino do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico diferente dos polimorfos conhecidos. Esse é caracterizado através de difração de raios x de pó e DSC. Esse é adicionalmente descrito abaixo.

"Farmaceuticamente aceitável" significa que é útil na preparação de uma composição farmacêutica que é geralmente não-tóxica e não é biologicamente indesejável e inclui o que é aceitável para uso veterinário e/ou uso farmacêutico humano.

O termo "composição" inclui, porém sem caráter limitativo, um pó, uma solução, uma suspensão, um gel, uma pomada, uma emulsão e/ou

misturas desses. O termo composição pretende incluir um produto que contém os ingredientes especificados nas quantidades especificadas, bem como qualquer produto, que resulta, direta ou indiretamente, da combinação dos ingredientes especificados nas quantidades especificadas. Uma "composição" pode conter um único composto ou uma mistura de compostos. Um "composto" é uma substância química que inclui moléculas da mesma estrutura química.

O termo "composição farmacêutica" pretende incluir um produto que compreende o(s) ingrediente(s) ativo(s), excipientes farmacêuticamente aceitáveis que constituem o veículo, bem como qualquer produto que resulta, direta ou indiretamente, da combinação, complexação ou agregação de dois ou mais ingredientes, ou da dissociação de um ou mais ingredientes, ou de outros tipos de reações ou interações de um ou mais ingredientes. Consequentemente, as composições farmacêuticas da presente invenção incluem qualquer composição feita ao misturar o ingrediente ativo, ingrediente(s) ativo(s) adicional(is) e excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

O termo "excipiente" significa um componente de um produto farmacêutico que não é o ingrediente ativo, tal como, carga, diluente e veículo. Os excipientes que são úteis para preparar uma composição farmacêutica são, de preferência, geralmente seguros, não-tóxicos e nem biologicamente nem de outro modo indesejáveis, e são aceitáveis para uso veterinário, bem como uso farmacêutico humano. "Um excipiente farmacêuticamente aceitável", como usado no relatório descritivo e reivindicações, inclui tanto um como mais de um tal excipiente.

"Quantidade terapeuticamente eficaz" significa a quantidade de um composto que, quando administrada para tratar ou prevenir uma doença, é suficiente para realizar tal tratamento ou prevenção da doença. A "quantidade terapeuticamente eficaz" irá variar dependendo do composto, da doença e sua gravidade e da idade, peso, etc., do paciente que será tratado.

Quando refere-se a uma reação química, os termos "tratar", "contatar" e "reagir", são usados de maneira intercambiável aqui e se referem a adicionar ou misturar dois ou mais reagentes sob condições apropria-

das para produzir o produto indicado e/ou desejado. Deve ser avaliado que a reação que produz o produto indicado e/ou desejado pode não resultar necessariamente de maneira direta da combinação de dois reagentes que foram inicialmente adicionados, ou seja, pode haver um ou mais intermediários produzidos na mistura e isso resulta na formação do produto indicado e/ou desejado.

O termo "substancialmente isento de" em referência a uma composição, como usado aqui, significa que a forma de substância que a composição é isenta não pode ser detectada por métodos conhecidos pelos versados na técnica.

O termo "essencialmente puro" é compreendido no contexto da presente invenção para indicar especialmente que pelo menos 90%, de preferência, pelo menos 95% por peso dos cristais de um sal de adição de ácido da fórmula (I) estão presentes na forma cristalina de acordo com a invenção.

No contexto com a determinação que, por exemplo, a forma cristalina A, B, C ou D do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico exibe um diagrama de difração de raios x essencialmente como na Figura 1, 4, 9 ou 11 respectivamente, o termo "essencialmente" significa que pelo menos as linhas maiores do diagrama mostrado na Figura 1, 4, 9 ou 11 respectivamente, ou seja, aquelas que possuem uma intensidade de linha relativa de mais de 20%, especialmente mais de 30 %, comparadas com a linha mais intensa no diagrama, devem estar presentes.

No contexto com a determinação que, por exemplo, a forma cristalina S_A ou S_B de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico exibe um diagrama de difração de raios x essencialmente como na Figura 8 ou 13 respectivamente, o termo "essencialmente" significa que pelo menos as linhas maiores do diagrama mostrado na Figura 8 ou 13 respectivamente, ou seja, aquelas que possuem uma intensidade de linha relativa de mais de 20%, especialmente mais de 30%, comparadas com a linha mais intensa no diagrama, devem estar presentes.

O ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico pos-

sui a seguinte estrutura química:

Inserir fórmula

O ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico é descrito no exemplo 5 do documento EP 091 14118 concedido, seu processo de fabricação também é descrito no documento EP 0914118.

A invenção refere-se a uma forma cristalina A de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico, a uma forma cristalina B de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico, a uma forma cristalina C de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico, a uma forma cristalina D de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico, a uma forma de solvato S_A de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico, a uma forma de solvato S_B de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico e a uma forma amorfa de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico.

Diferentes formas sólidas do mesmo fármaco podem apresentar propriedades diferentes, inclusive características que possuem implicações funcionais com relação ao seu uso como fármaco podem possuir diferenças substanciais em tais propriedades farmacologicamente importantes como taxas de dissolução e biodisponibilidade. Também, diferentes polimorfos podem possuir propriedades de processamento diferentes, tais como, hidros-copacidade, fluidez e similares, que poderiam afetar sua adequação como produtos farmacêuticos ativos para produção comercial.

Os padrões de difração de raios x foram medidos em um Scintag X1 com fonte de radiação alfa CuK, por exemplo, utilizando um comprimento de onda de 0,15406 nm. O padrão de difração de raios x mostrado na FIGURA 1 é resumido na Tabela 1.

Tabela 1. Picos de Difração de Pó de Raios x da Forma Cristalina de Modificação A de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico

$^{\circ} 2 \theta$	Espaço-d/Å	Intensidade relativa
10,0	8,20	médio
10,5	8,45	médio
14,1	6,32	médio
16,6	5,39	forte
23,1	3,93	médio
25,1	3,63	médio
25,7	3,55	médio
26,2	3,49	fraco

5 Deve-se lembrar que leves variações em ângulos 2θ ou valores de espaçamento-d observados são esperadas com base no difratômetro específico empregado, no analista e na técnica de preparação de amostra. Espera-se mais variação nas intensidades de pico relativas.

10 A identificação da forma cristalina exata de um composto deve se basear principalmente nos ângulos 2θ observados com menos importância atribuída às intensidades de pico relativas. Alguma margem de erro está presente em cada atribuição de ângulo 2θ relatada aqui. A margem atribuída de erro, em uma variante preferida, a forma cristalina A de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico é aproximadamente $\pm 0,2^{\circ}$ para cada atribuição de pico.

15 A forma cristalina A de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico também pode ser caracterizada por Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC). A forma cristalina A exibe um padrão característico em análise de Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC) como mostrado na Figura 2. A análise de DSC foi medida em um Perkin Elmer
20 DSC7 em uma taxa de 10 K/min. A forma cristalina A de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico possui um pico característico a cerca de 261°C , por exemplo, a 261°C . Alguma margem de erro está presente em

cada pico característico relatado aqui. A margem atribuída de erro é aproximadamente $\pm 2K$, porém pode ser maior, por exemplo, em particular inferior se impurezas estiverem presentes.

5 Uma ou mais propriedades físicas e/ou propriedades espectroscópicas podem ser a base para caracterizar as formas cristalinas ou polimórficas de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico.

A invenção também proporciona uma composição contendo ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico sólido, que é pelo menos 80%, por peso total do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico sólido na composição, sua forma cristalina A. A forma preferida
10 dessa composição é o pó de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico sólido adequado para uso como ingrediente ativo na formulação de produtos farmacêuticos. O restante do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico sólido na composição, ou seja, 20% ou menos do
15 peso total de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico pode ser, por exemplo, outras formas cristalinas de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico. Em uma modalidade específica, a composição contém pelo menos 90% da forma cristalina A do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico com relação ao peso total do ácido 4-
20 [3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico sólido na composição. Em outra modalidade específica, a composição contém pelo menos 95% da forma cristalina A com relação ao peso total do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico sólido na composição.

Um processo para a preparação da forma cristalina A de ácido
25 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico também é proporcionado. O processo envolve:

(a) proporcionar uma solução de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico em um solvente prótico ou aprótico, por exemplo, utilizando a forma amorfa do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico;
30

(b) resfriar a solução para formar a forma cristalina A de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico; e

(c) isolar a forma cristalina A de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico.

Exemplos não-limitativos dos solventes próticos ou apróticos são os seguintes: THF (tetra-hidrofurano)/Etanol; Tolueno/THF; Metanol/THF;
5 Ácido fórmico/etanol; Água; HXF.

Em uma modalidade, o ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico é dissolvido em THF/Etanol e aquecido a uma temperatura para obter a forma cristalina A do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico. Esse processo é altamente reproduzível e o
10 produto cristalino resultante possui boa filtração. As condições acima sobre a preparação seletiva das formas cristalinas individuais não são conclusivas. Em geral, por exemplo, é possível variar parâmetros, tal como, a razão de peso do composto da fórmula (I) para o solvente e antissolvente.

Os padrões de difração de raios x foram medidos em um Scintag
15 X1 com fonte de radiação alfa CuK, por exemplo, utilizando um comprimento de onda de 0,15406 nm. O padrão de difração de raios x mostrado na FIGURA 4 é resumido na Tabela 2.

Tabela 2. Picos de Difração de Pó de Raios x da Forma Cristalina da Modificação B de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico
20

$^{\circ} 2\theta$	Espaço-d/Å	Intensidade relativa
6,5	13,67	médio
7,4	11,93	médio
10,8	8,16	forte
13,4	6,60	médio
14,8	5,97	médio
19,2	4,61	fraco
21,7	4,08	médio
26,1	3,41	fraco

Deve-se lembrar que leves variações em ângulos 2θ ou valores de espaçamento-d observados são esperadas com base no difratômetro específico empregado, no analista e na técnica de preparação de amostra. Es-

pera-se mais variação nas intensidades de pico relativas. A identificação da forma cristalina exata de um composto deve se basear principalmente nos ângulos 2θ observados com menos importância atribuída às intensidades de pico relativas.

5 Alguns margem de erro está presente em cada atribuição de ângulo 2θ relatada aqui. A margem atribuída de erro, em uma variante preferida, a forma cristalina B de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico é aproximadamente $\pm 0,2^\circ$ para cada atribuição de pico.

10 A forma cristalina B de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico também pode ser caracterizada por Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC). A forma cristalina B exibe um padrão característico em análise de Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC) como mostrado na Figura 4. A análise de DSC foi medida em um Perkin Elmer DSC7. A forma cristalina B de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico possui um pico característico a cerca de 226°C . Alguns margem de erro está presente em cada pico característico relatado aqui. A margem atribuída de erro é aproximadamente $\pm 2\text{K}$, porém pode ser maior, por exemplo, em particular inferior se purezas estiverem presentes.

20 Uma ou mais propriedades físicas e/ou propriedades espectroscópicas podem ser a base para caracterizar as formas cristalinas ou polimórficas de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico.

25 A invenção também proporciona uma composição contendo ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico sólido, que é pelo menos 80%, por peso total do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico sólido na composição, sua forma cristalina B. A forma preferida dessa composição é o pó de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico sólido adequado para uso como ingrediente ativo na formulação de produtos farmacêuticos. O restante do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico sólido na composição, ou seja, 20% ou menos do peso total de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico pode ser, por exemplo, outras formas cristalinas de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico. Em uma modalidade específica, a composi-

30

ção contém pelo menos 90% da forma cristalina B do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico com relação ao peso total do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico sólido na composição. Em outra modalidade específica, a composição contém pelo menos 95% da forma cristalina B com relação ao peso total do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico sólido na composição.

Um processo para a preparação da forma cristalina B de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico envolve as seguintes etapas:

(a) aquecer a forma cristalina A do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico acima de seu ponto de fusão de cerca de 261°C,

(b) resfriar a fusão de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico da etapa (a) a aproximadamente temperatura ambiente ou abaixo para obter a forma amorfa,

(c) recristalização da forma amorfa de 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il] em forma cristalina B mediante aquecimento a uma temperatura acima de 95°C, de preferência, acima de 190°C,

(d) a forma cristalina B de 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il] pode ser isolada por resfriamento em temperatura ambiente.

Esse processo é altamente reproduzível e o produto cristalino resultante possui boa filtração.

Um processo para a preparação da forma amorfa de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico compreende as seguintes etapas:

(a) dissolver a forma cristalina de modificação A ou modificação B do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico em um solvente, por exemplo, um solvente aquoso, por exemplo, água, ou em uma mistura de 50% de solvente orgânico/50% de meio aquoso, por exemplo, 50% de água/50% de metilbutiléter, ou 50% de água/50% de dietiléter, ou em uma mistura de solventes orgânicos, por exemplo, 50% de tolueno/50% de acetonitrila, 50% de n-hexano/50% de tolueno, ou 50% de n-hexano/50%

de acetonitrila

(b) (b) evaporação rápida do solvente, por exemplo, sob um fluxo de nitrogênio

(c) isolar o sólido amorfo.

5 As condições acima sobre a preparação seletiva das formas cristalinas individuais e da forma amorfa não são conclusivas. Em geral, por exemplo, é possível variar os parâmetros, tal como, a razão de peso do composto da fórmula (I) para o solvente.

10 A forma preferida dessa composição é pó de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico sólido para uso como ingrediente ativo na formulação de produtos farmacêuticos. O restante do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico sólido na composição, ou seja, 20% ou menos do peso total de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico pode ser, por exemplo, formas cristalinas de ácido 4-[3,5-bis(2-
15 hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico.

Também são proporcionadas composições farmacêuticas que contêm uma forma cristalina A do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico e um veículo farmaceuticamente aceitável.

20 Também são proporcionadas composições farmacêuticas que contêm uma forma cristalina B do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico e um veículo farmaceuticamente aceitável.

A invenção proporciona uma composição que compreende ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4] triazol-1-il]benzoico sólido em sua forma cristalina C ou D ou S_B, ou C e D, ou C e/ou D e S_B.

25 A invenção também proporciona uma composição contendo ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico, que é pelo menos 80%, por peso total do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico na composição, sua forma cristalina C ou D. A forma preferida dessa composição é o pó de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico sólido adequado para uso como ingrediente ativo na formulação
30 de produtos farmacêuticos. O restante do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico na composição, ou seja, 20% ou menos do peso

total de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico pode ser, por exemplo, outras formas cristalinas de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico. Em uma modalidade específica, a composição contém pelo menos 90% da forma cristalina C ou D do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico com relação ao peso total do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico na composição. Em outra modalidade específica, a composição contém pelo menos 95% da forma cristalina C ou D com relação ao peso total do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico na composição.

Um processo para a preparação da forma cristalina C de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico também é proporcionado. O processo envolve:

(a) proporcionar uma solução de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico em uma mistura de solventes próticos e/ou apróticos, por exemplo, em THF/água/etanol, por exemplo, (2:4:4), por exemplo, utilizando a forma amorfa do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico;

(b) secar a solução da etapa (a),

(c) suspender o precipitado seco na etapa (b), por exemplo, em uma mistura de solventes, por exemplo, uma mistura que compreende v/v de um solvente 1, por exemplo, acetonitrila, metanol, ou diclorometano e de um solvente 2, por exemplo, n-hexano, tolueno, ou ciclo-hexano, por exemplo, sob agitação, por exemplo, utilizando um vórtice em alta velocidade, por exemplo, a cerca de 30, por exemplo, a 30, por exemplo, durante cerca de 2 horas, por exemplo, durante 2 horas,

(d) isolar a forma cristalina C do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico, por exemplo, ao evaporar a solução da etapa (c), por exemplo, em temperatura ambiente, por exemplo, sob um fluxo de nitrogênio.

Em uma modalidade, o ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico é dissolvido em THF/etanol, precipitado por adição de cristais-semente da forma cristalina C do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-

[1,2,4]triazol-1-il]benzoico e adição de etanol como o antissolvente, e a forma cristalina C do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico é obtida.

- Os padrões de difração de pó de raios x foram medidos em um Difratorômetro Bruker D8 Gadds, com fonte de radiação alfa CuK, por exemplo, utilizando um comprimento de onda de 0,15406 nm. O padrão de difração de raios x mostrado na FIGURA 9 é resumido na Tabela 3.

Tabela 3. Picos de Difração de Pó de Raios x da Forma Cristalina da Modificação C de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico

$^{\circ} 2 \theta$	Espaço-d	Intensidade relativa
9,2	9,577	fraco (32)
12,4	7,145	forte (88)
13,2	6,719	forte (85)
16,3	5,422	forte (100)
18,3	4,836	médio (58)
21,3	4,165	médio (58)
22,2	4,002	médio (64)
24,2	3,679	médio (42)
25,1	3,539	forte (84)

Os padrões de difração de pó de raios x foram medidos em um Difratorômetro Bruker D8 Gadds com fonte de radiação alfa CuK, por exemplo, utilizando um comprimento de onda de 0,15406 nm. O padrão de difração de raios x mostrado na FIGURA 11 é resumido na Tabela 4.

Tabela 4. Picos de Difração de Pó de Raios x da Forma Cristalina da Modificação D de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico

$^{\circ} 2 \theta$	Espaço-d	Intensidade relativa (%)
7,0	12,656	médio (52)
9,4	9,450	médio (67)
10,6	8,353	médio (49)
11,3	7,793	médio (69)
13,9	6,369	médio (44)
15,0	5,902	forte (87)
20,4	4,355	médio (72)
21,4	4,156	forte (100)

- Os padrões de difração de pó de raios x foram medidos em um
- 5 Difratorômetro Bruker D8 Gadds com fonte de radiação alfa CuK, por exemplo, utilizando um comprimento de onda de 0,15406 nm. O padrão de difração de raios x mostrado na FIGURA 13 é resumido na Tabela 5.

Tabela 5. Picos de Difração de Pó de Raios x da Forma Cristalina da Modificação S_B de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico

10

$^{\circ} 2 \theta$	Espaço-d	Intensidade relativa (%)
9,4	9,356	23
10,0	8,810	40
11,3	7,846	100
12,8	6,903	23
15,0	5,894	70
16,1	5,489	33
22,1	4,021	38
24,3	3,660	44

Deve-se lembrar que leves variações em ângulos 2θ ou valores de espaçamento-d observados são esperadas com base no difratômetro específico empregado, no analista e na técnica de preparação de amostra. Es-

pera-se mais variação nas intensidades de pico relativas. A identificação da forma cristalina exata de um composto deve se basear principalmente nos ângulos 2θ observados com menos importância atribuída às intensidades de pico relativas.

5 Alguns margem de erro está presente em cada atribuição de ângulo 2θ relatada aqui. A margem atribuída de erro, em uma variante preferida, a forma cristalina C, D e S_B de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico é aproximadamente $\pm 0,2^\circ$ para cada atribuição de pico.

10 Uma ou mais propriedades físicas e/ou propriedades espectroscópicas podem ser a base para caracterizar as formas cristalinas ou polimórficas de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico.

15 Um processo para a preparação da forma cristalina D de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico envolve as seguintes etapas:

(a) suspender o material da modificação A em um solvente, por exemplo, uma mistura de dietilamina/ciclo-hexano v/v (1/1),

(b) misturar a suspensão da etapa (a), por exemplo, a 30°C por exemplo, durante 2 horas,

20 (c) filtrar a mistura da etapa (b), por exemplo, em um filtro de 0,2 mm, por exemplo, com membrana celulósica regular,

(d) evaporar a solução da etapa (c), por exemplo, sob fluxo de N₂,

25 (e) isolar os cristais da forma cristalina D de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico.

Um processo para a preparação da forma cristalina S_B de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico compreende as seguintes etapas:

30 (a) suspender a forma cristalina da modificação A do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico em um solvente, por exemplo, em DMF,

(b) a suspensão da etapa (a) é sonicada, por exemplo, durante

cerca de 15 min, por exemplo, durante 15 min, e filtrada, por exemplo, em membrana celulósica regular de 0,2 μ m,

(c) a solução da etapa (b) é adicionada à água,

(d) o precipitado obtido na etapa (c) é filtrado e seco, por exemplo, sob N_2 ,

(e) a forma cristalina S_B é isolada.

As condições acima sobre a preparação seletiva das formas cristalinas individuais e da forma amorfa não são conclusivas. Em geral, por exemplo, é possível variar os parâmetros, tal como, a razão de peso do composto da fórmula (I) para o solvente.

Também são proporcionadas composições farmacêuticas que contêm uma forma cristalina C do ácido 4-[3,5- bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico e um veículo farmaceuticamente aceitável.

Também são proporcionadas composições farmacêuticas que contêm uma forma cristalina D do ácido 4-[3,5- bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico e um veículo farmaceuticamente aceitável.

Além do composto ativo, a composição farmacêutica inclui um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis, também conhecidos como excipientes, que geralmente são desprovidos de atividade farmacêutica, porém possuem várias propriedades úteis que podem, por exemplo, aprimorar a estabilidade, esterilidade, biodisponibilidade e facilidade de formulação de uma composição farmacêutica. Esses veículos são farmaceuticamente aceitáveis, indicando que esses não são prejudiciais a seres humanos ou animais quando administrados de maneira adequada e são compatíveis com outros ingredientes em uma determinada formulação. Os veículos podem ser sólidos, semissólidos ou líquidos, e podem ser formulados com o composto a granel, porém essencialmente sob a forma de uma formulação de dose unitária, ou seja, fisicamente distinta contendo uma quantidade específica de ingrediente ativo, tal como, um comprimido ou cápsula. As composições farmacêuticas podem incluir, além de um composto dessa invenção, um ou mais compostos farmacêuticos ativos.

As composições farmacêuticas podem estar sob a forma de

suspensões, soluções, elixires, aerossóis ou formas de dosagem sólidas.

As composições farmacêuticas são contempladas em várias formulações adequadas para vários modos de administração que incluem, porém sem caráter limitativo, administração por inalação, oral, retal, parenteral (inclusive subcutânea, intradérmica, intramuscular e intravenosa), implantável e transdérmica. A via mais adequada de administração em um determinado caso depende da duração da condição do indivíduo, do período de tempo de tratamento desejado, da natureza e gravidade da condição que será tratada, e da formulação particular que está sendo usada. As formulações podem estar a granel ou em forma de dose única, e podem ser preparadas por métodos bem conhecidos na técnica para uma determinada formulação.

A quantidade de ingrediente ativo incluída em uma forma de dosagem única depende do tipo de formulação no qual o ingrediente ativo é apresentado. Uma composição farmacêutica irá conter geralmente cerca de 0,1% por peso a cerca de 99% por peso do ingrediente ativo, de preferência, cerca de 1% por peso a 50% por peso para administração oral e cerca de 0,2% por peso a cerca de 20% por peso para administração parenteral.

As formulações adequadas para administração oral incluem cápsulas (duras e macias), drágeas, losangos, xaropes, supositórios e comprimidos, sendo que cada um contém uma quantidade predeterminada do composto ativo; como um pó ou grânulos, como uma solução ou uma suspensão em um líquido aquoso ou não-aquoso; ou como uma emulsão óleo em água ou água em óleo. Tais formulações podem ser preparadas por meio de qualquer método adequado de farmácia que inclui a etapa de colocar o composto ativo e um veículo ou veículos adequados em associação.

A administração oral é a via preferida de administração da presente invenção.

Em outro aspecto, a invenção também proporciona métodos de tratamento que utilizam os compostos e as composições farmacêuticas dessa invenção.

Os compostos e composições dessa invenção podem ser admi-

nistrados a um indivíduo em uma quantidade eficaz que será usada para o tratamento de excesso de ferro no corpo humano ou animal e/ou distúrbios relacionados ao excesso de ferro em tais indivíduos.

A presente invenção refere-se especialmente à forma cristalina A e forma cristalina B e forma cristalina C e forma cristalina D do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico mostrado aqui para o tratamento de um dos ditos distúrbios ou na preparação de um agente farmacológico para o tratamentos desses. Vários distúrbios de animais de sangue quente estão associados ao excesso de metais, em particular metais trivalentes, nos tecidos corporais. Por exemplo, alumínio em encefalopatia e osteomalácia, bem como em mal Alzheimer. Em outras doenças, em particular em homem, ocorre um excesso de ferro em vários tecidos. Isso é designado como sobrecarga de ferro (anteriormente hemossiderose). Isso ocorre, por exemplo, após a administração parenteral de ferro (especialmente repetidas transfusões sanguíneas) ou após a absorção aumentada de ferro do trato gastrointestinal. Transfusões repetidas são necessárias em anemias graves, especialmente em talassemia maior, a forma grave de β -talassemia, porém também em outras anemias. A absorção aumentada de ferro do trato gastrointestinal ocorre principalmente, por exemplo, devido a um defeito genético (autodenominado hemocromatose), ou de forma secundária, tal como após anemias onde transfusões sanguíneas não são necessárias, por exemplo, talassemia intermediária, uma forma mais branda de β -talassemia. Uma redução na concentração de ferro(III) também é interessante para o tratamento de distúrbios relacionados a micro-organismos e parasitas dependentes de ferro(III), isso é de importância significativa não só em medicina humana, tal como, em particular, em malária, como também em medicina veterinária. A complexação de outros metais, em particular, metais trivalentes, também pode ser usada para excreção desses do organismo.

A invenção também refere-se a um processo para o tratamento de animais de sangue quente que sofrem dos ditos distúrbios onde uma quantidade da forma cristalina A do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico e/ou forma cristalina B do ácido 4-[3,5-bis(2-

hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico e/ou forma cristalina C do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico e/ou forma cristalina D do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico, que é eficaz contra a doença relacionada é administrada a animais de sangue quente necessitados de tal tratamento.

A invenção refere-se ainda ao uso da forma cristalina A do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico e/ou forma cristalina B do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico e/ou forma cristalina C do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico e/ou forma cristalina D do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico para o tratamento de excesso de ferro no corpo humano ou animal e/ou um distúrbio relacionado ao excesso de ferro, ou para a preparação de composições farmacêuticas para uso no tratamento do corpo humano ou animal, especialmente em distúrbios relacionados ao excesso de ferro.

A dosagem do ingrediente ativo pode depender de vários fatores, tais como, atividade e duração de ação do ingrediente ativo, gravidade da doença que será tratada ou seus sintomas, modo de administração, espécies do animal de sangue quente, sexo, idade, peso e/ou condição individual do animal de sangue quente. As doses que serão administradas diariamente no caso de administração oral estão entre 10 e aproximadamente 120 mg/kg, em particular 20 e aproximadamente 80 mg/kg, e para um animal de sangue quente que possui um peso corporal de aproximadamente 40 kg, de preferência, entre aproximadamente 400 mg e aproximadamente 4.800 mg, em particular aproximadamente 800 mg a 3.200 mg, essas são apropriadamente divididas em 2 a 12 doses individuais.

A invenção também refere-se a preparações farmacêuticas que compreendem uma quantidade eficaz, especialmente uma quantidade eficaz para a prevenção ou tratamento de um das ditas doenças, especialmente um distúrbio relacionado ao excesso de ferro, da forma cristalina A do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico e/ou forma cristalina B do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico e/ou forma cristalina C do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico e/ou forma

cristalina D do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico, juntamente com veículos farmacêuticamente aceitáveis que são adequados para administração tópica; enteral, por exemplo, oral ou retal; ou parenteral e podem ser inorgânicas ou orgânicas e sólidas ou líquidas.

5 As preparações farmacêuticas para administração enteral ou parenteral são, por exemplo, aquelas em formas de dose unitária, tais como, comprimidos cobertos com açúcar, comprimidos, comprimidos dispersíveis, comprimidos efervescentes, cápsulas, pós passíveis de suspensão, suspensões ou supositórios, ou ampolas. Essas são preparadas de maneira conhecida per se, por exemplo, por meio de processos de revestimento recipiente
10 rotativo, mistura, granulação ou liofilização convencionais. As preparações farmacêuticas para administração oral podem ser, assim, obtidas ao combinar o ingrediente ativo com veículos sólidos, se desejado, granular a mistura obtida e processar a mistura ou grânulos, se desejado ou necessário, após a
15 adição de auxiliares adequados para obter comprimidos ou núcleos de comprimidos cobertos com açúcar.

Os veículos adequados são, em particular, cargas, tais como, açúcares, por exemplo, lactose, sucrose, manitol ou sorbitol, preparações celulósicas e/ou fosfatos de cálcio, por exemplo, fosfato de tricálcio ou fosfato de hidrogênio de cálcio, além de aglutinantes, tais como, pastas de amido, que utilizam, por exemplo, milho, trigo, arroz ou amido de batata, gelatina, tragacanto, metilcelulose e/ou polivinilpirrolidona, e, se desejado, desintegradores, tais como, os amidos mencionados acima, além de amido de carbóxi metil, polivinilpirrolidona reticulada, ágar ou ácido algínico ou um sal desse, tal como, alginato de sódio. Os auxiliares são basicamente agentes reguladores de fluxo e lubrificantes, por exemplo, ácido salicílico, talco, ácido esteárico ou sais desses, tais como, estearato de magnésio ou cálcio, e/ou polietileno glicol. Os núcleos de tabelas cobertos com açúcar são proporcionados, se desejado, com revestimentos entéricos adequados que utilizam,
25 inter alia, soluções de açúcar concentradas que, se desejado, contêm goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, polietileno glicol e/ou dióxido de titânio, soluções de revestimento em solventes orgânicos adequados ou misturas
30

solventes ou, para a preparação de revestimentos entéricos, soluções de preparações celulósicas adequadas, tais como, ftalato de acetilcelulose ou ftalato de hidróxi propil metil celulose. Corantes ou pigmentos, por exemplo, para a identificação ou marcação de várias doses de ingrediente ativo, podem ser adicionados aos comprimidos ou revestimentos de comprimido cobertos com açúcar.

Os comprimidos dispersíveis são comprimidos que se desintegram rapidamente em uma quantidade comparativamente pequena de líquido, por exemplo, água, e que, se desejado, contêm flavorizantes ou substâncias para mascarar o sabor do ingrediente ativo. Esses podem ser vantajosamente empregados para a administração oral de grandes doses individuais, onde a quantidade de ingrediente ativo que será administrada é tão grande, que mediante a administração como um comprimido que deve ser engolido em forma não-dividida ou sem mastigação que esse não pode mais ser convenientemente ingerido, em particular, por crianças. Ademais, as preparações farmacêuticas oralmente administráveis são cápsulas de gelatina duras e também macias, cápsulas de gelatina fechadas e um plastificante, tal como, glicerol ou sorbitol. As cápsulas de gelatina duras podem conter o ingrediente ativo sob a forma de grânulos, por exemplo, como uma mistura com cargas, tais como, lactose, aglutinantes, tais como, amidos e/ou glidantes, tais como, talco ou estearato de magnésio, e, se desejado, estabilizantes. Em cápsulas macias, o ingrediente ativo é, de preferência, dissolvido ou suspenso em líquidos adequados, tais como, óleos graxos, parafina líquida ou polietileno glicóis líquidos, também é possível adicionar estabilizantes.

Ademais, os pós passíveis de suspensão, por exemplo, aqueles que são descritos como "pó em garrafa", abreviado, "PIB", ou suspensões prontas para consumo, são adequados para uma forma de administração oral. Para essa forma, o ingrediente ativo é misturado, por exemplo, com substâncias ativas de superfície farmacêuticamente aceitáveis, por exemplo, lauril sulfato de sódio ou polissorbato, auxiliares de suspensão, por exemplo, hidróxi propil celulose, hidróxi propil metil celulose ou outra forma conhecida da técnica anterior e previamente descrita, por exemplo, em "Handbook of

Pharmaceutical Excipients", reguladores de pH, tais como, ácido cítrico ou tartárico e seus sais ou um tampão USP e, se desejado, cargas, por exemplo, lactose, e auxiliares adicionais, e dispensados em recipientes adequados, vantajosamente garrafas ou ampolas de dose única. Imediatamente antes do uso, uma quantidade específica de água é adicionada e a suspensão é preparada mediante agitação. Alternativamente, água também pode ser adicionada mesmo antes da distribuição.

As preparações farmacêuticas retalmente administráveis são, por exemplo, supositórios que consistem em uma combinação do ingrediente ativo com uma base de supositório. Uma base de supositório adequada é, por exemplo, triglicerídeos naturais ou sintéticos, hidrocarbonetos parafínicos, polietileno glicóis ou alcanóis superiores. As cápsulas de gelatina retais que também podem ser usadas contêm uma combinação do ingrediente ativo com uma substância de base. As substâncias de base possíveis são, por exemplo, triglicerídeos líquidos, polietileno glicóis ou hidrocarbonetos parafínicos.

Para administração parenteral, as soluções aquosas de um ingrediente ativo em forma solúvel em água, por exemplo, de um sal solúvel em água, são essencialmente adequadas; além de, suspensões do ingrediente ativo, tais como, suspensões de injeção oleosas apropriadas, solventes ou veículos lipofílicos adequados, tais como, óleos graxos, por exemplo, óleo de gergelim, ou ésteres de ácido graxo sintéticos, por exemplo, oleato de etila ou triglicerídeos, que são usados, ou suspensões de injeção aquosa que contêm substâncias de aumento de viscosidade, por exemplo, carbóxi metil celulose sódica, sorbitol e/ou dextrano, e, se desejado, também estabilizantes.

A invenção é adicionalmente definida a título de referência aos seguintes exemplos que descrevem em detalhes a preparação do composto e as composições da presente invenção, bem como sua utilidade. Será avaliado pelos versados na técnica, que muitas modificações, tanto nos materiais, como métodos, podem ser praticadas sem que se desvie do propósito e interesse dessa invenção. Os exemplos a seguir não pretendem limitar o

escopo da invenção como definido acima ou como reivindicação abaixo.

EXEMPLOS:

Exemplo 1 Preparação da forma cristalina A do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico utilizando THF/etanol e HXF.

5 Exemplo 2 Preparação da forma cristalina A do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico utilizando tolueno e THF.

Exemplo 3 Preparação da forma cristalina A do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico utilizando Metanol/THF.

10 Exemplo 4 Preparação da forma cristalina A do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico utilizando ácido fórmico e etanol.

Exemplo 5 Preparação da forma cristalina A do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico utilizando metanol/THF e água.

15 Exemplo 6 Preparação da forma cristalina A do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico utilizando metanol/THF e HXF.

Exemplo 7 Preparação da forma cristalina B do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico a partir da recristalização da forma amorfa a uma temperatura acima de 100°C.

20 Exemplo 8 Preparação da forma cristalina B do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico a partir da recristalização da forma amorfa a uma temperatura acima de 140°C.

Exemplo 9: Preparação da forma cristalina C

25 O ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico é dissolvido em THF/água/Etanol, por exemplo, (2:4:4). A dita solução é dispensada em um bloco de 96 poços para possuir uma quantidade total de substância de fármaco de 2 mg por poço. A solução é então deixada secar mediante purga com nitrogênio em temperatura ambiente. O precipitado seco é ressuspenso com uma mistura de 125 microL de um solvente 1, por exemplo, acetonitrila, metanol ou diclorometano e 125 microL de solvente 2,
30 por exemplo, n-hexano, tolueno ou ciclo-hexano. A suspensão ou solução é agitada utilizando um vórtice em alta velocidade, por exemplo, a cerca de 30°C, por exemplo, 30°C, por exemplo, durante cerca de 2 horas, por exem-

pl, 2 horas. A solução é evaporada, por exemplo, em temperatura ambiente, por exemplo, sob um fluxo de nitrogênio. A Modificação C é isolada.

Exemplo 10: Preparação da forma cristalina D

- 5 Cerca de 50 mg da modificação A de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico são suspensos em 5 ml de uma mistura de dietilamina/ciclo-hexano v/v (1/1). A suspensão é então misturada 2 horas a 30°C e filtrada em um filtro de 0,2 µm com membrana celulósica regular. Então, a solução é deixada evaporar sob fluxo de N₂. O precipitado sólido é isolado e analisado por XRPD utilizando um Difrátômetro Bruker D8 Gadds.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto que é uma forma cristalina B de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico.
2. Composto de acordo com a reivindicação 1, que mostra mediante difração de raios x um pico em um ângulo de refração 2θ (θ), de 6,5° e 7,4° ± 0,2° graus.
3. Composto de acordo com a reivindicação 2, que possui um padrão de difração de raios x, expresso em termos de ângulos 2θ , que inclui cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo de picos a 6,5°, 7,4°, 10,8°, 13,4°, 14,8°, 19,2°, 21,7°, 26,1° ± 0,2° graus.
4. Composto de acordo com a reivindicação 1, 2 ou 3, que possui substancialmente o mesmo padrão de difração de raios x como mostrado na Figura 4.
5. Composição que compreende ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico como um sólido, onde pelo menos 80% por peso do dito ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico sólido consistem em sua forma cristalina B, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 4.
6. Composição, de acordo com a reivindicação 5, em que pelo menos 90% por peso do dito ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico sólido consistem na forma cristalina B.
7. Composição, de acordo com a reivindicação 6, em que pelo menos 95% por peso do dito ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico sólido consistem na forma cristalina B.
8. Composto que é uma forma cristalina D de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico e que mostra mediante difração de raios x um pico em um ângulo de refração 2θ (θ), de 7,0° e 9,4° ± 0,2° graus.
9. Composto de acordo com a reivindicação 8, que possui um padrão de difração de raios x, expresso em termos de ângulos 2θ , que inclui cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo de picos a 7,0°, 9,4°, 10,6°, 11,3°, 13,9°, 15,0°, 20,4°, 21,4° ± 0,2° ± 0,2° graus.

10. Composto de acordo com a reivindicação 8 ou 9, que possui substancialmente o mesmo padrão de difração de raios x como mostrado na Figura 11.

5 11. Forma cristalina do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico, como definido em qualquer uma das reivindicações 8 a 11, que está presente essencialmente em forma pura.

10 12. Forma cristalina do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico que mostra um diagrama de difração de raios x do tipo mostrado na Figura 11, em que as intensidades de pico relativas de cada pico não desviam em mais 10% das intensidades de pico relativas no diagrama mostrado na Figura 11.

15 13. Composição que compreende ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico como um sólido, em que pelo menos 80% por peso do dito ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico sólido consistem em sua forma cristalina D, como definido em qualquer uma das reivindicações 8 a 12.

20 14. Composição, de acordo com a reivindicação 13, em que pelo menos 90% por peso do dito ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico sólido consistem na forma cristalina D.

25 15. Composição, de acordo com a reivindicação 13, em que pelo menos 95% por peso do dito ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico sólido consistem na forma cristalina D.

30 16. Composto que é uma forma cristalina C do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico e que mostra mediante difração de raios x um pico em um ângulo de refração 2θ (θ), de $25,1 \pm 0,2^\circ$ graus.

35 17. Composto de acordo com a reivindicação 16, que possui um padrão de difração de raios x, expresso em termos de ângulos 2θ , que inclui cinco ou mais picos selecionados a partir do grupo de picos a $9,2^\circ$, $12,4^\circ$, $13,2^\circ$, $16,3^\circ$, $18,3^\circ$, $21,3^\circ$, $22,2^\circ$, $24,2^\circ$, $25,1^\circ \pm 0,2^\circ$ graus.

18. Composto de acordo com a reivindicação 16 ou 17, que possui substancialmente o mesmo padrão de difração de raios x como mos-

trado na Figura 9.

19. Forma cristalina do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico, como definido em qualquer uma das reivindicações 16 a 18, que está presente em forma essencialmente pura.

5 20. Forma cristalina do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico que mostra um diagrama de difração de raios x do tipo mostrado na Figura 9, em que as intensidades de picos relativas de cada pico não se desviam em mais de 10% das intensidades de pico relativas no diagrama mostrado na Figura 9.

10 21. Composição que compreende ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico como um sólido, em que pelo menos 80% por peso do dito ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico sólido consistem em sua forma cristalina C, como definido em qualquer uma das reivindicações 16 a 18.

15 22. Composição, de acordo com a reivindicação 21, em que pelo menos 90% por peso do dito ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico sólido consistem na forma cristalina C.

20 23. Composição, de acordo com a reivindicação 21, em que pelo menos 95% por peso do dito ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico sólido consistem na forma cristalina C.

24. Forma cristalina S_B do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico e que mostra mediante difração de raios x um pico em um ângulo de refração 2θ (θ), de $10,0 \pm 0,2^\circ$ graus.

25. Composição farmacêutica que compreende:

25 (a) o composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 24; e

(b) um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável.

26. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 25, que é uma forma de dosagem adequada para administração oral.

30 27. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 24, para a preparação de um agente farmacológico para o tratamento de excesso de ferro no corpo humano ou animal e/ou um distúr-

bio relacionado ao excesso de ferro.

28. Preparação farmacêutica que compreende uma quantidade eficaz de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 24, para a prevenção ou tratamento de distúrbio relacionado ao excesso de ferro.

FIG. 1: Diagrama de difração de pó de raios-X da forma cristalina A de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzóico

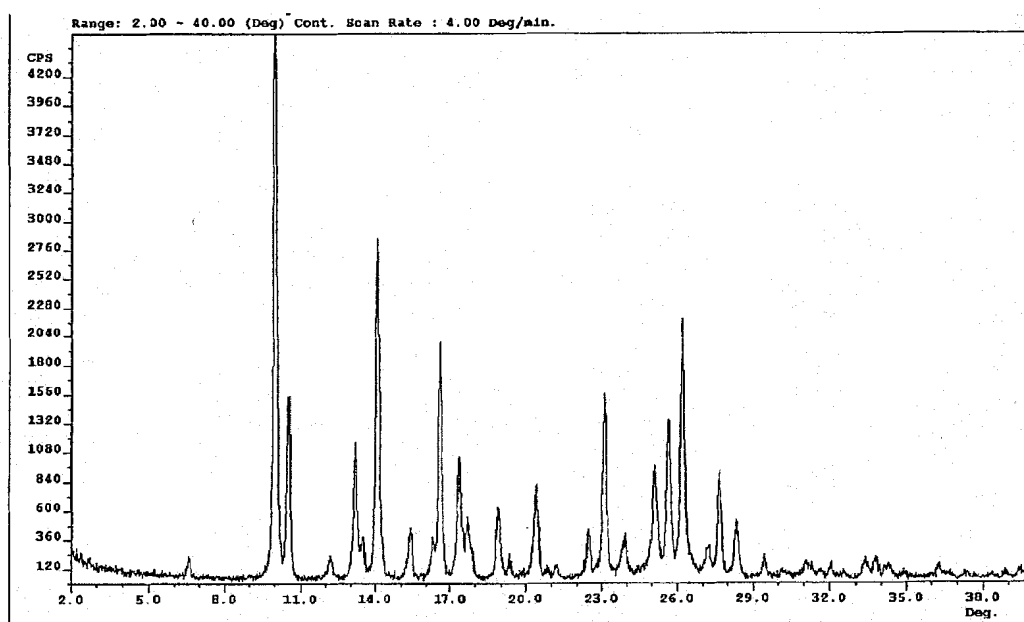


Fig. 2: Curva de DSC da forma cristalina A de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzóico

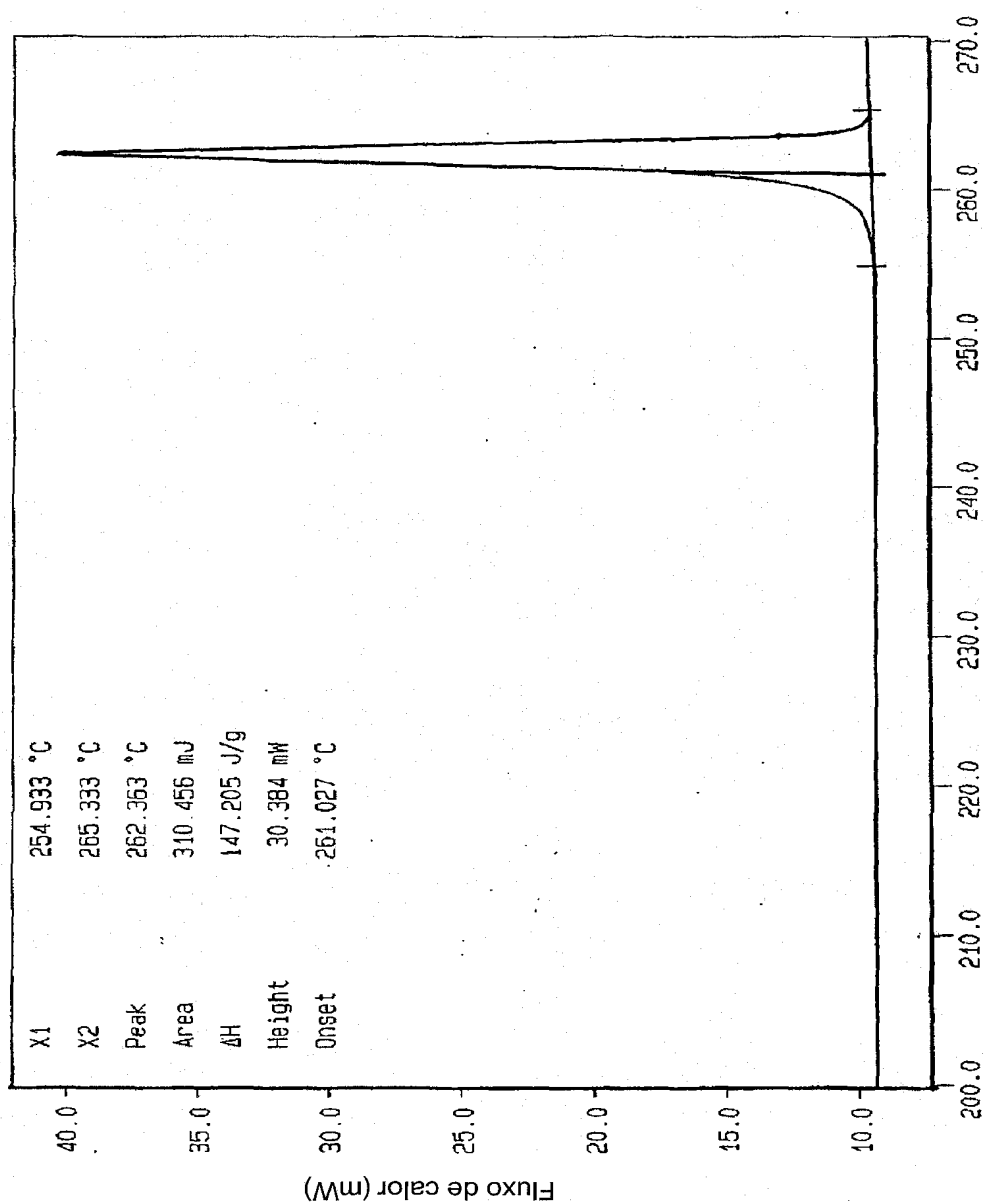
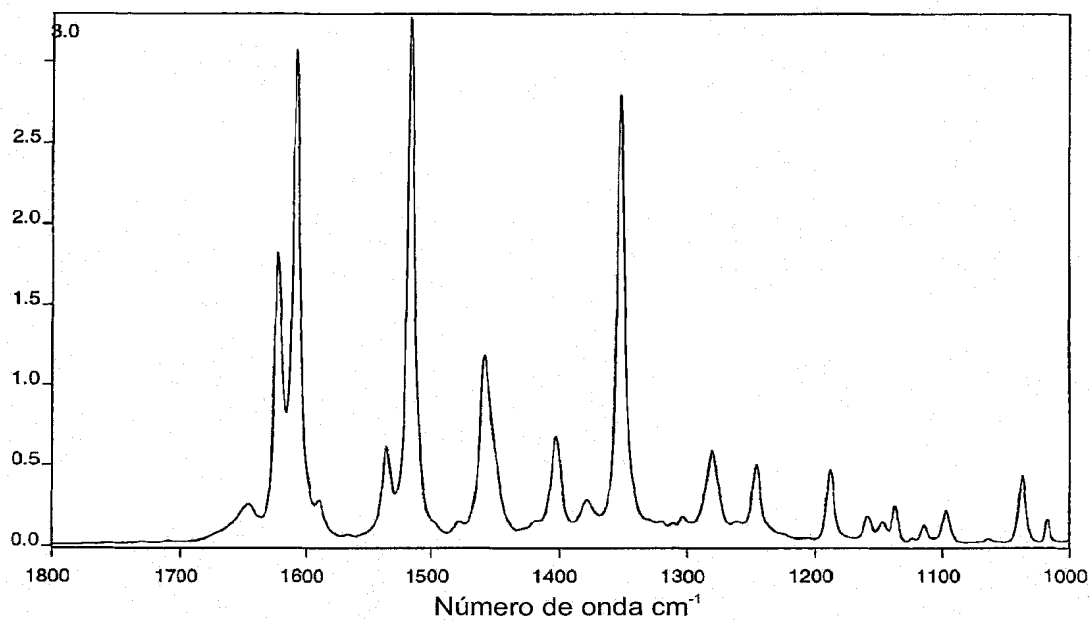


Fig. 3: Espectro de Raman da forma cristalina A do
ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzóico



Aumento de gráfico entre 1880 cm^{-1} - 1000 cm^{-1}

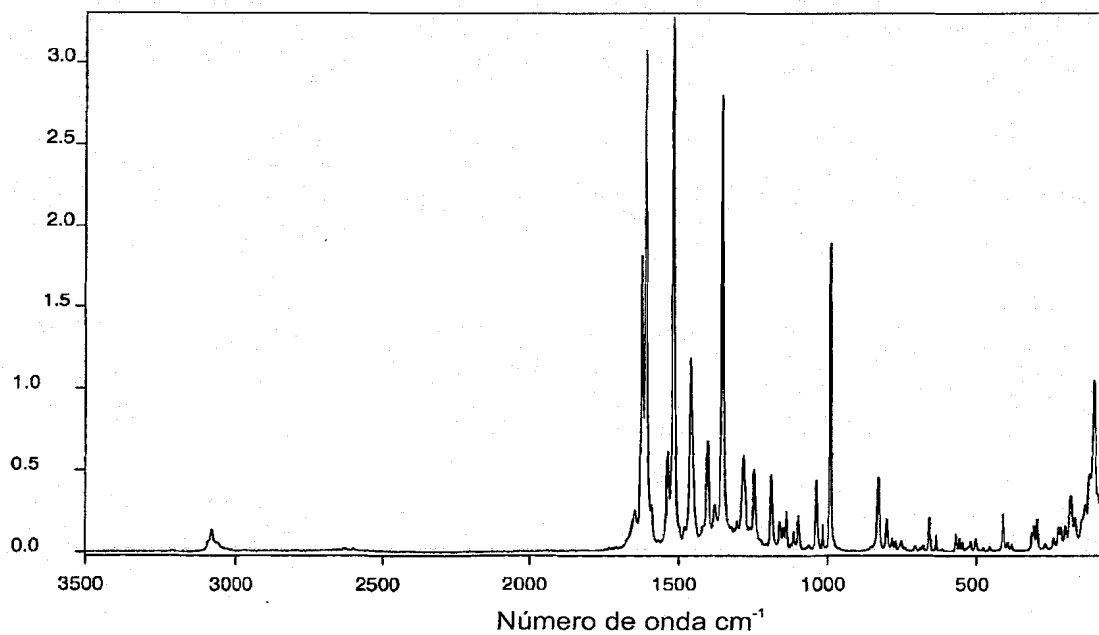


Fig. 4: Diagrama de difração de pó de raios-X da forma cristalina B de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzóico

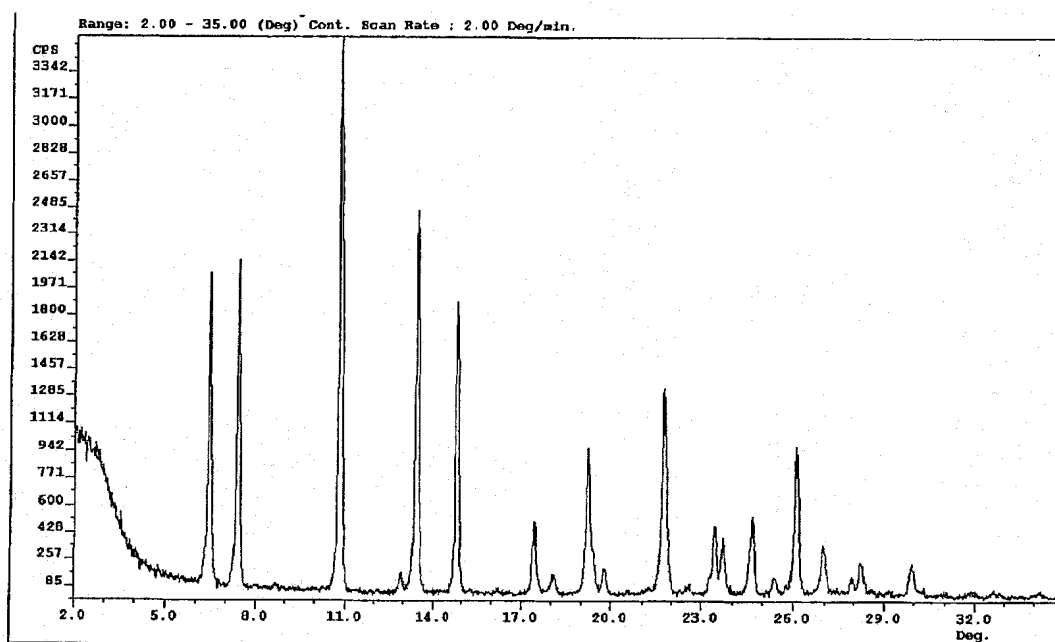


Fig. 5: Curva de DSc da forma cristalina B de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzóico

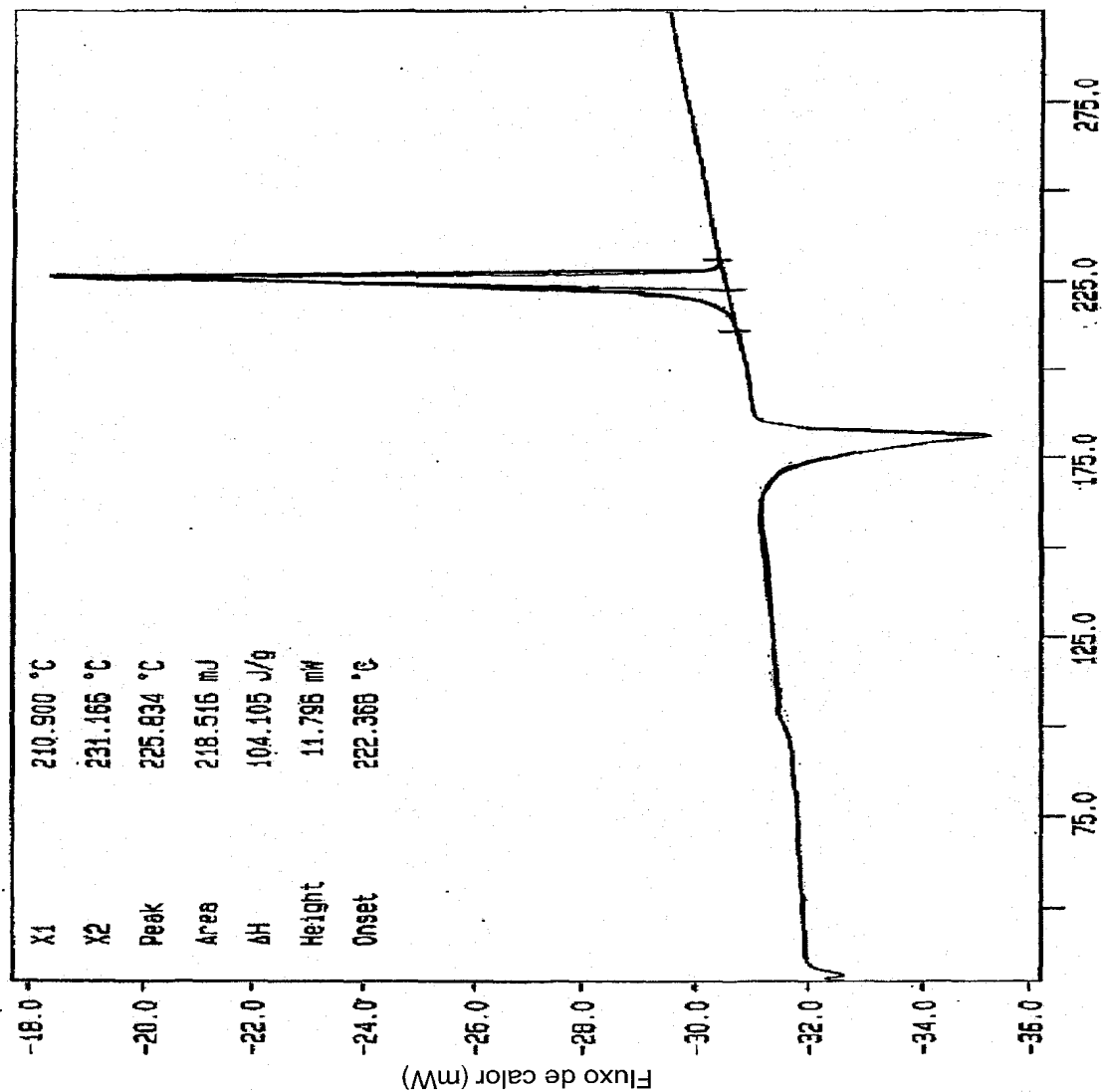


Fig. 6: Diagrama de difração de pó de raios-X do ácido 4-[3,5-bis (2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzóico amorfo

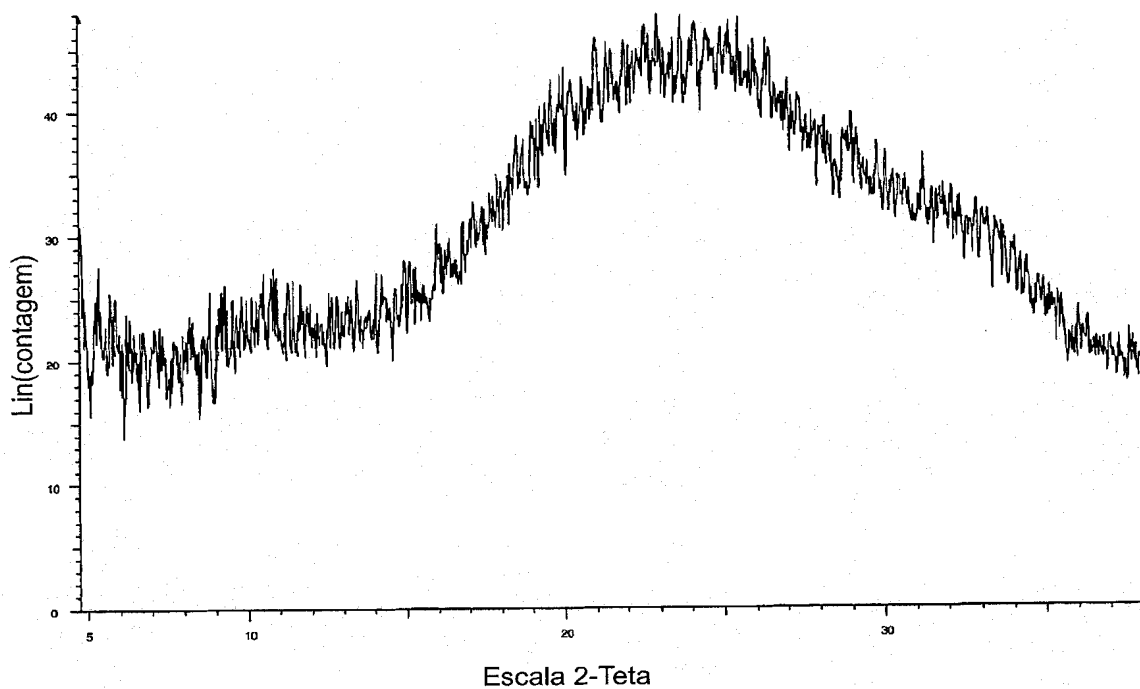
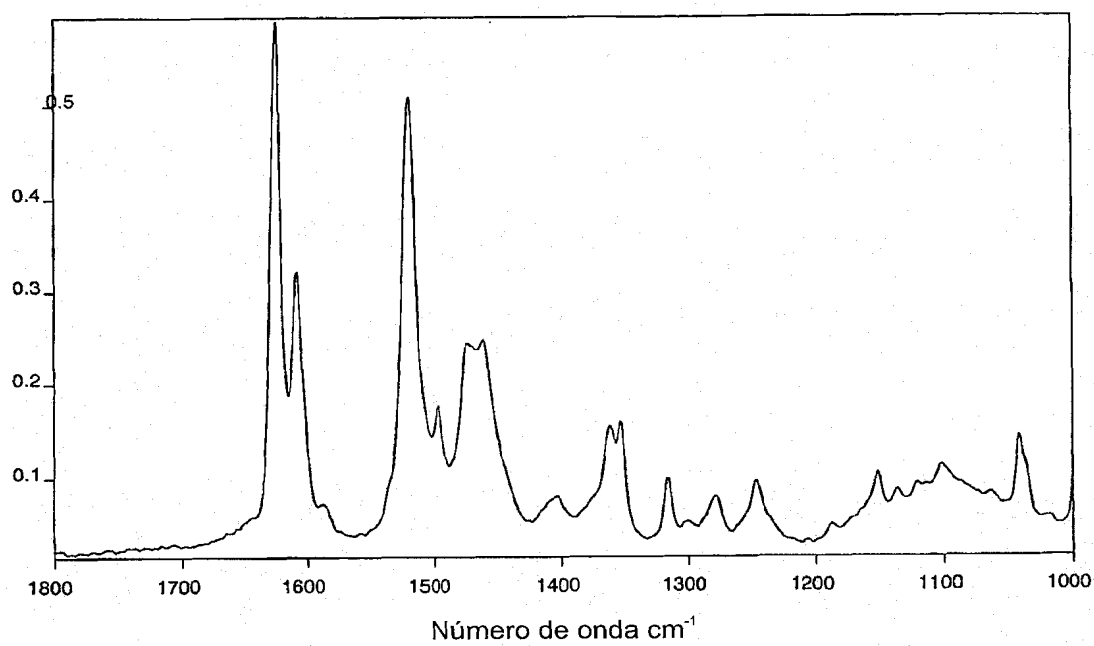


Fig. 7: Espectro de Raman de ácido 4-[3,5-bis
(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzóico amorfo



Aumento de gráfico entre 1880 cm^{-1} -1000 cm^{-1}

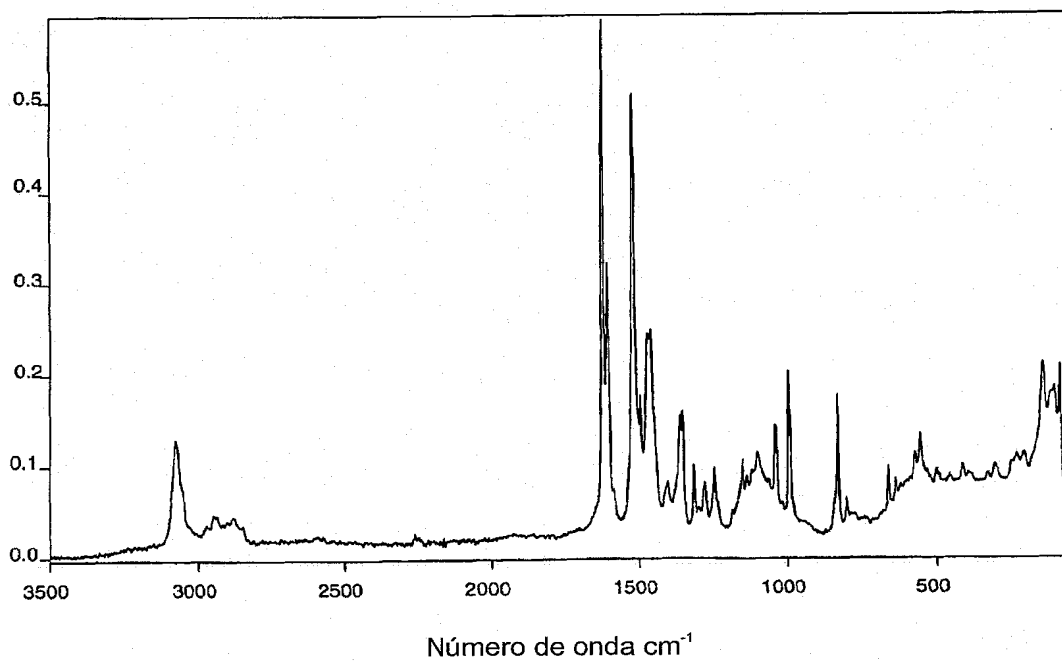
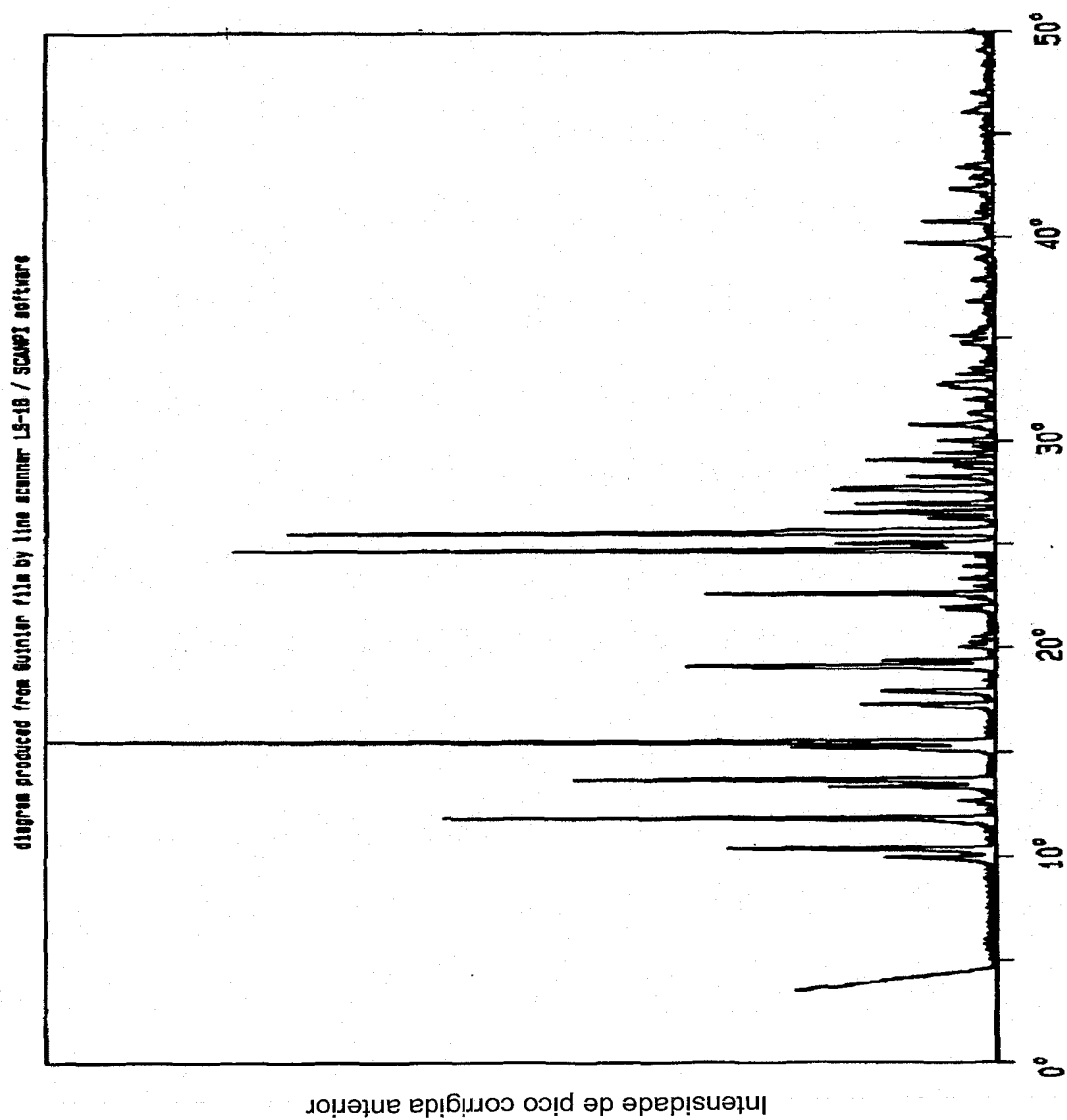


Fig. 8: Diagrama de difração de pó de raios-X de forma de solvato SA do ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzóico



9/11

Fig. 9 (Forma C)

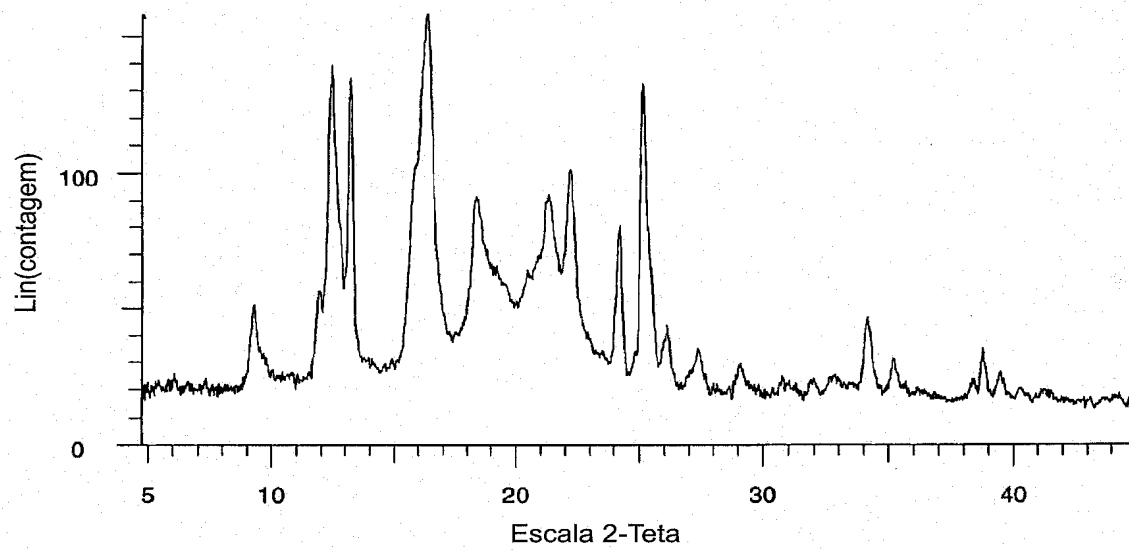


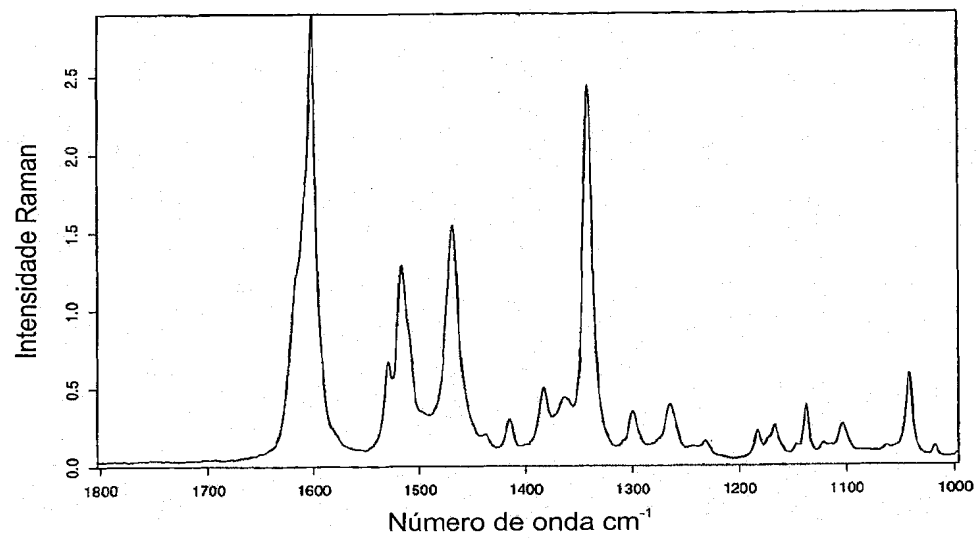
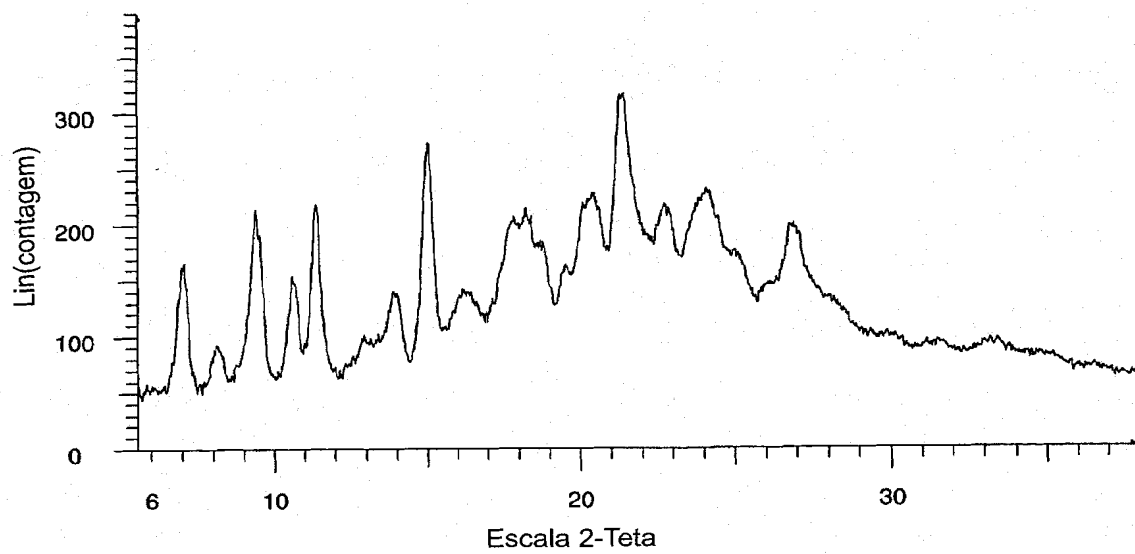
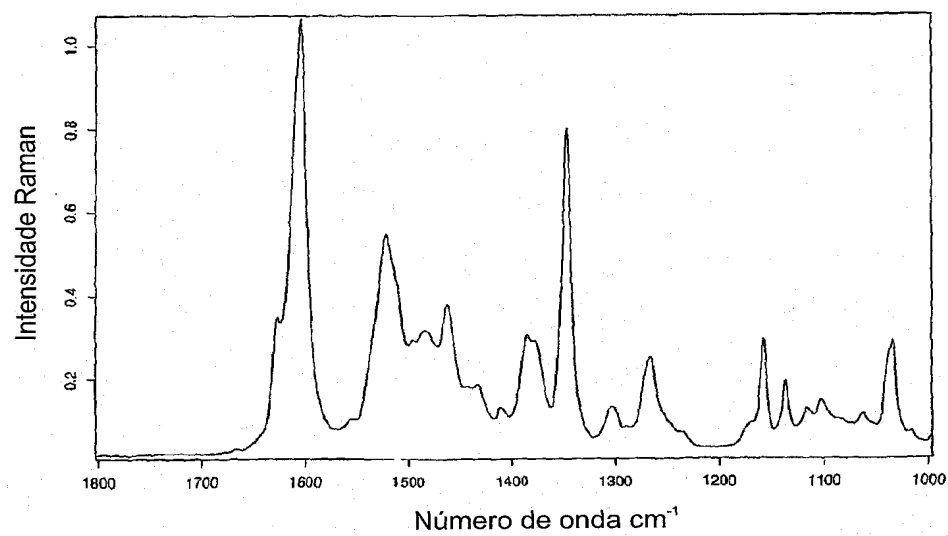
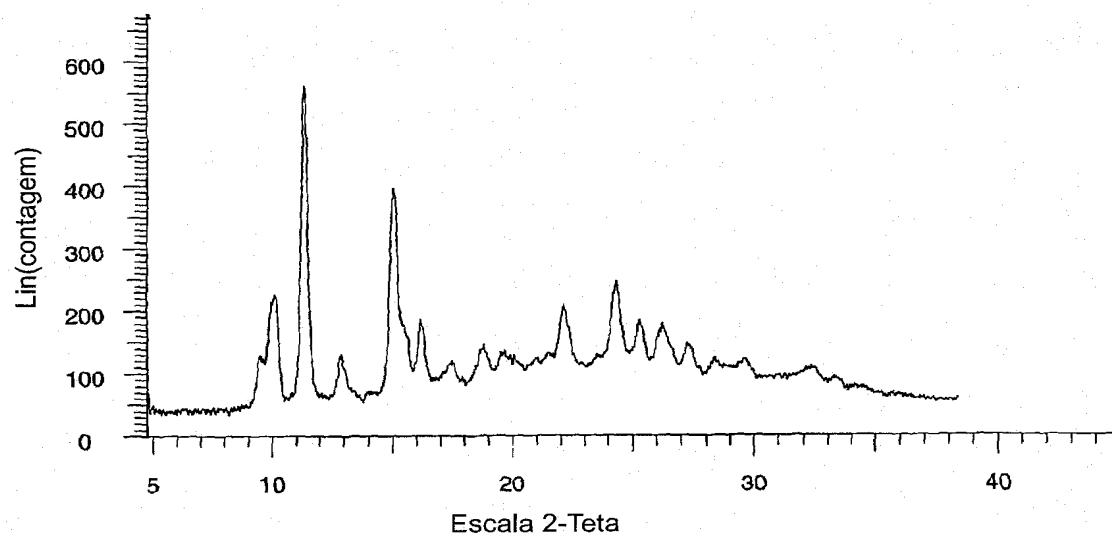
Fig. 10 (Forma C)**Fig. 11** (Forma D)

Fig. 12 (Forma D)**Fig. 13** (Forma S_B)

RESUMO

Patente de Invenção: **"SAIS E FORMAS CRISTALINAS DE ÁCIDO 4-[3,5-BIS(2-HIDRÓXI FENIL)-[1,2,4]TRIAZOL-1-IL]BENZOICO"**.

5 A presente invenção refere-se a formas cristalinas de ácido 4-[3,5-bis(2-hidróxi fenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico e sua forma amorfa, processos para a preparação dessas, composições contendo as mesmas e seus usos para a fabricação de um medicamento para o tratamento do corpo humano.