



(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 30502 B1**
- (51) Cl. internationale : **C07J 1/00; A61K 31/567; A61P 5/36**
- (43) Date de publication : **01.06.2009**
-
- (21) N° Dépôt : **31457**
- (22) Date de Dépôt : **05.12.2008**
- (30) Données de Priorité : **02.06.2006 US 60/810,127 ; 02.06.2006 EP 06090095.8**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/EP2007/004805 31.05.2007**
- (71) Demandeur(s) : **BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT, Müllerstrasse 178 13353 Berlin (DE)**
- (72) Inventeur(s) : **BECKMANN, Wolfgang ; WINTER, Gabriele ; KRÄMER, Edda ; GINKO, Thomas ; AMOULONG, Evelin ; CLEVE, Arwed**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**
-
- (54) Titre : **FORMES CRISTALLINES DE LA 11 β -(4-ACÉTYLPHÉNYL)-20,20,21,21,21-PENTAFLUORO-17-HYDROXY-19-NOR-17 α -PREGNA-4,9-DIÈN-3-ONE.**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des formes cristallines de la 11 β -(4-acétylphényl)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hydroxy-19-nor-17(alpha)-pregna-4,9-dièn-3-one. En particulier, l'invention concerne deux formes cristallines asolvatées/anhydratées de ce composé, les polymorphes I et II. La présente invention concerne cependant également, des solvates cristallins, par exemple les solvates de méthanol et d'éthanol de la 11 β -(4-acétylphényl)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hydroxy-19-nor-17(alpha)-pregna-4,9-dièn-3-one comme précurseurs pour la préparation de ces deux polymorphes I et II. On décrit des procédés de préparation du polymorphe I par cristallisation par déplacement ou extraction par agitation. Le choix du dernier solvant avant la formation de l'asolvate peut être réalisé à l'aide des différences de comportement de purification des différents solvates de la 11 β -(4-acétylphényl)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hydroxy-19-nor-17(alpha)-pregna-4,9-dièn-3-one. Le polymorphe I suivant l'invention est particulièrement approprié pour la préparation de médicaments.

Résumé:

La présente invention concerne des formes cristallines de la 11 β -(4-acétylphényl)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,9-dièn-3-one. En particulier, l'invention concerne deux formes cristallines asolvatées/anhydratées de ce composé, les polymorphes I et II. La présente invention concerne cependant également, des solvates cristallins, par exemple les solvates de méthanol et d'éthanol de la 11 β -(4-acétylphényl)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,9-dièn-3-one comme précurseurs pour la préparation de ces deux polymorphes I et II. On décrit des procédés de préparation du polymorphe I par cristallisation par déplacement ou extraction par agitation. Le choix du dernier solvant avant la formation de l'asolvate peut être réalisé à l'aide des différences de comportement de purification des différents solvates de la 11 β -(4-acétylphényl)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,9-dièn-3-one. Le polymorphe I suivant l'invention est particulièrement approprié pour la préparation de médicaments.

01 JUIN 2009

FORMES CRISTALLINES DE LA 11 β -(4-ACÉTYLPHÉNYL)-20,20,21,21,21-PENTAFLUORO-17-HYDROXY-19-NOR-17 α -PREGNA-4,9-DIÈN-3-ONE

La présente invention concerne des formes cristalline de 11 β -(4-acétylphényl)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,9-dièn-3-one. L'invention concerne en particulier deux formes cristallines solvates/anhydrides de ce composé, les polymorphes I et II. Cependant, la présente invention concerne aussi des solvates cristallines, par exemple les solvates de méthanol et d'éthanol de 11 β -(4-acétylphényl)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,9-dièn-3-one en tant que précurseurs pour préparer ces deux polymorphes I et II. Les processus pour préparer le polymorphe I par cristallisation par déplacement ou extraction par agitation sont décrits. La sélection du dernier solvant avant formation d'un anolvate peut être basée sur les différences dans le comportement de purification des solvates individuels de 11 β -(4-acétylphényl)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,9-dièn-3-one. Le polymorphe I selon l'invention est particulièrement convenable pour la fabrication des produits médicaux.

Pour les ingrédients pharmaceutiques actifs à traiter en formes médicinales orales, ces ingrédients actifs doivent être normalement dans une forme solide. Dans cette relation, un nombre de formes solides sont possibles. Ils peuvent être amorphes ou cristallines. Une cristallisation de l'ingrédient actif peut résulter comme un anolvate. Il est probablement possible pour un solvate d'être formé à travers l'incorporation de solvants dans le cristal. Un hydrate est, par exemple, un solvate qui a été formé avec incorporation de l'eau dans le cristal.

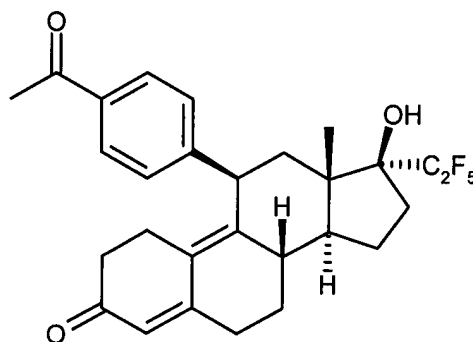
Il est connu qu'un nombre de propriétés physicochimiques sont déterminées par la forme solide respective. Telles propriétés de pertinence pharmaceutique sont par exemple la stabilité chimique de l'ingrédient actif, sa stabilité envers les excipients pharmaceutiques, sa broyabilité et son comportement de flux. Il est probablement connu que les solides cristallins ont une stabilité supérieure que les solides amorphes. Avec ces solides amorphes il existe un risque de recristallisation et ainsi le risque d'une perte non contrôlée de la forme solide employée dans la formulation pharmaceutique. L'avantage des solides amorphes dérive inter alia de leur solubilité supérieure ou leur taux de dissolution distinctement élevé. Lorsque on sélectionne la forme solide à utiliser dans une formulation pharmaceutique spécifique

d'un ingrédient actif, il est nécessaire d'équilibrer les avantages et les inconvénients contre un autre, par exemple dans le taux de dissolution, la stabilité et la capacité de traitement. Une forme solide stable est une condition préalable pour le développement d'un produit médicamenteux car des changements dans les propriétés sont aussi toujours associés avec une forme de conversion d'une forme solide dans une autre.

Les anolvates et hydrates sont acceptables comme solides cristallins pour les applications pharmaceutiques. Les solvates des solvants non aqueux ne sont pas convenables comme ingrédients actifs en raison de la teneur du solvant hautement organique – à part des deux exceptions.

La préparation des ingrédients pharmaceutiques actifs solides inclut inter alia la synthèse chimique, la purification et l'isolation du solide. La chromatographie préparative étant de plus en plus employée pour la purification. Elle est capable de réduire les impuretés à une grande importance avec une perte négligeable de l'ingrédient actif. Ceci est en particulier avantageux pour les impuretés qui sont étroitement liés chimiquement à l'ingrédient actif et qui peuvent être réduits dans une cristallisation classique seulement modiquement ou avec de grandes pertes de l'ingrédient actif dans le liqueur mère. L'ingrédient actif est relativement une forme diluée dans le produit raffiné de la colonne de chromatographie préparative. L'ingrédient actif doit être isolé de ce produit raffiné dans la forme solide.

11 β -(4-Acétylphényl)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,9-dièn-3-one possède la formule structurelle:



11 β -(4-Acétylphényl)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,9-dièn-3-one a été auparavant révélé seulement en tant que mousse amorphe (EP 0970103 B1, page 9, paragraphe 0056). Cette forme amorphe résulte de la

concentration à la sécheresse des fractions contenant l'ingrédient actif après la chromatographie. Les mousses amorphes obtenues de cette manière ne satisfont pas les exigences pour un ingrédient pharmaceutique actif par rapport à la teneur des solvants résiduels. En plus, l'enlèvement de la mousse de l'agitateur est difficile. Une étape supplémentaire dans la voie à la formulation finie est la micronisation. La micronisation dans ce contexte est un moulinage fin de matériau broyé, par exemple en utilisant un broyeur à projection spirale en courant gazeux. Cependant, les processus alternatifs pour préparer les microparticules sont aussi convenables. Ceci est nécessaire en particulier avec une préparation pharmaceutique à faible dose afin d'assurer un contenu uniforme de l'ingrédient actif dans la formulation. Une condition préalable pour la bonne broyabilité d'une substance est inter alia une coulabilité adéquate à la fois de la matière de base et du matériau broyé. La manipulation de la forme révélée auparavant est assez difficile ici, car elle exige une charge électrostatique et peut être ainsi micronisée seulement avec difficulté.

La manière ordinaire de génération d'un solide qui peut être manipulée, par cristallisation des solutions, n'a pas été aussi possible à ce jour. Les formes solvates de 11 β -(4-Acétylephényl)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,9-dièn-3-one sur la cristallisation des solvants qui sont acceptables et conventionnelle pour cristalliser les stades finaux dans lesquels elle est suffisamment soluble. Les solvates ont été décelés après cristallisation des solvants organiques tel que, par exemple, méthanol, éthanol, isopropanol, acétone, 2-butanone, diisopropyl éther, dioxane ou tetrahydrofuran, et des mélanges desolvant isopropanol/eau, acétate d'éthanol/éthyle, acétate d'isopropanol/isopropyl. Cependant, en raison de leur teneur de solvant résiduel, ces solvates ne satisfont pas les exigences pour un ingrédient pharmaceutique. Le séchage pour enlever le solvant des solvates formés de cette manière mène au contraire à une phase amorphe.

Il est généralement connu que l'apparence de nouvelles formes solides auparavant inconnues d'un composé chimique connu est non prévisible. L'existence des phases cristallines est prévisible seulement le plus faiblement le nombre des formes polymorphiques. La possibilité de la prévision des conditions pour la formation et des propriétés des formes individuelles est juste aussi petite.

La présente invention vise à générer des formes solides de 11 β -(4-Acétylephényl)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,9-dièn-3-one qui n'ont ni des

inconvenients pour la forme amorphe connue, en particulier une stabilité à faible stockage et une charge électrostatique lors de traitement, ni les inconvenients des solvants cristallins avec des solvants organiques.

L'objet a été accompli en trouvant des polymorphes I et II.

Il est connu que les formes solides amorphes ne montrent pas un point de fusion informatif et bien défini. La courbe DSC (DSC = calorimétrie à balayage différentiel) de la mousse amorphe révélée dans EP 0970103 B1 montré, sans tenir compte du taux de chauffage choisi, une exotherme entre 110°C et 200°C, suivie par un endotherme à environ 218°C (comparer la Figure 1). Le solide présent après l'occurrence de l'exotherme est recherchée par XRPD (XRPD = Diffraction de poudre à rayon X). Il est ainsi possible à trouver une nouvelle forme complètement cristalline qui échappe l'identification dans un écran classique mais aussi dans un HTS (HTS = criblage à haut débit) en formant des solvates. Figure 2 montre un diffractogramme X sur poudre de la mousse amorphe qui ne montre aucunes lignes XRPD définies. La figure 3 montre le diffractogramme à rayon X de polymorphe I selon l'invention (transmission, radiation Cu $K_{\alpha 1}$, 20-25°C). Ce polymorphe I montre une ligne XRPD $d = 21,4 \text{ \AA}$. De plus les lignes XRPD sont situées à $5,3 \text{ \AA}$, $7,7 \text{ \AA}$ et $5,8 \text{ \AA}$. La figure 4 montre la courbe de DSC de polymorphe I qui fond à environ 218°C. le spectre infrarouge (ATR-IR à première réflexion) de polymorphe I montre des bandes à 3416 cm^{-1} , 1680 cm^{-1} , 1628 cm^{-1} et 1215 cm^{-1} (voir la Figure 5).

Il est possible à créer le polymorphe I trouvé de cette manière aussi dans une grande échelle (gamme kg). Les processus utilisés ainsi sont une cristallisation par déplacement en utilisant l'eau et la trituration.

Le polymorphe I selon l'invention montre, de plus des avantages ci-dessus indiqués, un nombre de propriétés supplémentaires qui possèdent des effets bénéfiques dans le traitement pharmaceutique. Il n'exige une charge électrostatique et peut être ainsi micronisé sans difficulté dans un Broyeur à jet d'air. La figure 6 montre une courbe à distribution typique de matériau broyé. Une distribution de taille de particule cumulative dans laquelle plus de 50% de toutes les particules a un diamètre inférieur /égal à $3 \mu\text{m}$ (pour la distribution inférieure, mesurée par la distribution de taille de particule à base de volume) (appelé ainsi valeur $x_{50,3}$) peut être accomplie pour la matière amorphe seulement avec une grande difficulté et non

spécialement une échelle industrielle, en raison de la charge électrostatique et la faible coulabilité associée avec cela effectue un comptage spécifique dans le moulin extrêmement difficile.

La teneur du solvant résiduel manque de plus lors de la micronisation de polymorphe I selon l'invention. Les valeurs correspondantes peuvent être trouvées dans le Tableau 1. La teneur du solvant résiduel de polymorphe I après micronisation est 0,34 à 0,35% qui est au-dessous de la valeur de 0,5% recommandée pour l'éthanol dans la note d'orientation ICH Q3C (CPMP/ICH/283/95, 4,3, page 8/18). Selon le diffractogramme X sur poudre, il n'existe aucun solvant d'éthanol quoique présent dans un polymorphe I avant et après la micronisation.

Tab. 1: La teneur de l'éthanol dans le polymorphe I selon l'invention avant et après broyage dans le broyeur à projection spirale en courant gazeux (micronisation)

Série	Teneur de l'éthanol	
	Avant broyage	Après broyage
I	1,08%	0,35%
II	1,00%	0,34%
III	1,24%	0,35%

Le polymorphe I montre une stabilité supérieure sur la forme amorphe. Ceci est montré en comparaison des résultats des testes de température, tests d'humidité et en particulier les tests d'exposition à la lumière. La diminution dans la teneur de l'ingrédient actif lors de stockage à une température élevée et l'humidité élevée est montrée dans le Tableau 2. Avant le stockage, le matériel utilisé a une teneur de 98,4% ou de 95,4%.

Tab. 2: la comparaison de la stabilité à court terme de 11 β -(4-Acétylphényl)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,9dièn-3-one amorphe et le polymorphe I selon l'invention sur le stockage à une température élevée et humidité élevée. La diminution dans la teneur de l'ingrédient actif est indiquée.

Température θ	Humidité relative φ	Amorphe		Polymorphe I	
		15 jours	30 jours	15 jours	30 jours
50°C		- 2,9%	- 5,1%	0%	- 0,3%
50°C	75%	- 2,8%	- 3,3%	0%	- 0,1%
70°C		- 10,2%	- 17,3%	- 1,5%	- 3,5%
70°C	75%	- 13,5%	- 17,4%	- 0,1%	- 0,2%
90°C		- 32,6%	n.d.	- 3,6%	n.d.
90°C	75%	- 31,7%	n.d.	- 0,2%	n.d.

La stabilité supérieure de polymorphe I est même détachée sur le stockage sous la lumière. Le tableau 3 montre les stabilités après stockage sous 20 kLux pendant 42 heures et pendant 66 heures. Les valeurs initiales sont assez 98,4% et 95,4% ici.

Tab. 3: La comparaison de la stabilité de 11β-(4-Acétylphényl)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hydroxy-19-nor-17α-pregna-4,9-dièn-3-one amorphe et de polymorphe I sur le stockage sous la lumière. La diminution dans la teneur de l'ingrédient actif est indiquée.

Durée	Amorphe	Polymorphe I
42 h	- 34%	- 0,2%
66 h	- 42%	- 0,4%

Dans l'utilisation de 11β-(4-Acétylphényl)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hydroxy-19-nor-17α-pregna-4,9-dièn-3-one en tant qu'ingrédient actif dans les préparations pharmaceutiques, le profile des impuretés est d'une importance cruciale. Un composé qui a lieu sur le stockage de cet ingrédient actif est 11β-(4-Acétylphényl)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hydroxy-9,10-epoxy-19-nor-10α,17α-pregna-1,4-dièn-3-one. La toxicité de ce composé est connue. La teneur de cette impureté doit être au-dessous de 0,2% jusqu'à ce que la durée de validité de la formulation pharmaceutique expire. Il a été trouvé d'être une formulation considérable de cette impureté sur le stockage du solide du solide amorphe de

11 β -(4-Acétylphényl)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,9-dièn-3-one sous des conditions de stress (température et humidité élevées) et sous la lumière. Le solide amorphe est ainsi non convenable sans stabilisation pour l'utilisation dans un produit médicamenteux. Avec un polymorphe I, Cependant, l'augmentation dans l'impureté critique est virtuellement zéro. La stabilisation élaborée dans l'utilisation de polymorphe I est ainsi n'est désormais plus nécessaire. La formation de l'impureté époxy ci-dessus mentionné sur le stockage de 1 β -(4-Acétylphényl)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,9-dièn-3-one amorphe à une température de 70°C est 0,6% après uniquement 15 jours et autant que 1,1% après 30 jours. D'autre part, sur le stockage de polymorphe I à la même température pendant 30 jours, simplement 0,1% de l'impureté d'époxy est décelable. Le tableau 4 montre l'augmentation dans l'impureté d'époxy sur le stockage de 11 β -(4-Acétylphényl)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,9-dièn-3-one amorphe sous des conditions de stress et sous lumière. Par comparaison avec cela, le polymorphe I selon l'invention montre une augmentation inférieure à 0,2% dans ces impuretés.

Tab. 4: Augmentation de l'impureté d'époxy sur le stockage de 11 β -(4-Acétylphényl)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,9-dièn-3-one amorphe et de polymorphe I sur le stockage sous lumière.

Condition		Amorphe	Polymorphe I
20 kLux	42 h	8,4%	0,1%
20 kLux	66 h	11,2%	0,1%

La recristallisation partielle pour donner le polymorphe I est découverte pour l'ingrédient actif amorphe sous des conditions de stress (15 d, 90°C/75% humidité relative). Il peut être admis que telle recristallisation a lieu aussi sur le stockage de la phase amorphe pendant une longue période à des températures relativement basses. Telle conversion est, cependant, non souhaitée dans la forme médicamenteuse produite car elle peut mener à une livraison altérée, non reproductible de l'ingrédient actif, mais elle peut influencer la fermeté de la forme médicamenteuse.

Le polymorphe I selon l'invention peut être traité à des préparations

pharmaceutiques qui peuvent être employées pour le traitement des myomes ou d'un carcinome du sein. Il peut être utilisé en tant qu'ingrédient actif dans la contraception femelle, mais également pour le traitement des troubles gynécologiques tels que la dysménorrhée ou l'endométriose, pour la thérapie de remplacement d'hormone, pour induire la menstruation et pour l'induction de travail. En raison de son activité antitumorale forte, il peut être employé en combinaison avec un antiestrogène (simultanément ou périodiquement) dans les produits pour le traitement des tumeurs dépendant d'hormone (EP0310542). L'utilisation dans le traitement des tumeurs dans la région des intestins, dans la région de la prostate, de l'ovaire, de l'endomètre, et des méningiomes, est aussi envisageable.

11 β -(4-Acétylphényl)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,9-dièn-3-one forme des solvatés avec les solvants qui sont convenables pour cette substance. Il existe deux voies possibles pour préparer le polymorphe I selon l'invention: il peut être préparé par déplacement en utilisant l'eau et deuxièmement au moyen de.

Le polymorphe I selon l'invention peut être obtenu par cristallisation par déplacement d'un solvant organique. Il est nécessaire dans ce cas pour 11 β -(4-Acétylphényl)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,9-dièn-3-one ne forme pas un solvate avec l'antisolvant employé pour le déplacement. Il est possible d'employer un solvant primaire avec lequel 11 β -(4-Acétylphényl)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,9-dièn-3-one forme un solvate mais il est ensuite nécessaire pour la proportion du solvant primaire à réduire lors de déplacement si bien que le solvate devient instable. Un anti-solvant possible est l'eau car 11 β -(4-Acétylphényl)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,9-dièn-3-one ne forment pas des hydrates. La proportion de l'eau nécessaire pour éviter la formation du solvate dépend à la fois du solvant primaire et de la température à laquelle la cristallisation est effectuée. Le tableau 5 montre pour l'éthanol du solvant primaire des proportions nécessaires de l'eau dans l'éthanol en fonction de la température qui sont nécessaires comme un minimum pour la cristallisation fiable du polymorphe I de l'éthanol. A la température ambiante (20°C), par exemple 40 wt% d'eau sont nécessaires. 40 wt% signifie dans cette liaison 40% par poids du corps, par exemple, 0,4 g d'eau sont présents par gramme du mélange de solvant.

Tab. 5: Proportion d'eau nécessaire comme un minimum pour la cristallisation de déplacement fiable de polymorphe I en fonction de température

Température	Proportion d'eau
0°C	20 wt%
20°C	40 wt%
60°C	80 wt%

La solubilité de 11 β -(4-Acétylephényl)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,9-dièn-3-one dans un mélange d'eau/éthanol montre une forte dépendance sur la proportion d'eau. Cette dépendance est soulignée dans la Figure 7. La solubilité de 11 β -(4-Acétylephényl)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,9-dièn-3-one a diminué à un de centième de la solubilité dans l'éthanol pur lorsque la proportion d'eau est seulement 20 wt%. Ici, le déplacement décrit est économiquement valable pour 11 β -(4-Acétylephényl)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,9-dièn-3-one. La proportion exigé d'eau est distinctement supérieure pour d'autres systèmes, de sorte que le déplacement puisse être réalisé uniquement à une haute dilution et ainsi avec un rendement d'espace inadéquat.

Le polymorphe I selon l'invention peut être aussi obtenu par trituration. Il est connu que les transitions de phase entre différentes formes solides sont possibles sur la trituration dans un solvant de poudre solvant bas. La transition dans ce cas mène toujours au solide qui est plus stable sous les conditions spécifiques. La trituration des solvates peut mener à l'enlèvement du solvant de la solvation. Pour ce but il est nécessaire de quitter le domaine de stabilité du solvate. Comme décrit ci-dessus, 40 wt% d'eau dans l'éthanol sont suffisants pour ceci à la température ambiante. La solubilité de 11 β -(4-Acétylephényl)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,9dièn-3-one est suffisamment basse dans tel mélange, comparer la Figure 7, de sorte que le processus puisse être réalisé sans de grande perte d'une substance. Il n'est pas possible théoriquement à prévoir si la nouvelle phase résultant de telle trituration est amorphe ou cristalline. La trituration décrite résulte selon l'invention dans le polymorphe I.

Les teneurs de solvant de résidu après trituration dans l'eau et la conversion

dans une forme ansovaté sont montrés pour trois solvants dans le Tableau 6. Dans tous les cas, le polymorphe I pur a été présent après la désolvation.

Tab. 6: Les teneurs désolvant de résidu après trituration dans l'eau

Matière de départ	Teneur du solvant de résidu	De
Solvate de MEK	0,07 à 0,11% MEK	Polymorphe I
Solvate de méthanol	< 0,01% méthanol	Polymorphe I
Solvate d'acétone	0,01% acétone	Polymorphe I
Solvate MTBE	0,02% MTBE	Polymorphe I

Ainsi, un nombre de solvates sont convenables comme point de départ pour former une forme ansovatée. Une sélection peut être basée dans des variables de cible supplémentaires. Comme il a été découvert, la déplétion des impuretés sur la formation de différents solvates varie dans l'importance. Il est ainsi possible d'améliorer la purification par le choix. L'efficacité de la déplétion des impuretés dans la résolution/recristallisation peut être comparée en utilisant à la fois le total des impuretés et des impuretés spécifiques. Le tableau 7 compare deux solvants effectrices (kétone d'éthyle de méthyle [MEK], acétone) avec le MTBE de déplétion insuffisamment. Un changement dans les impuretés totales et la diminution dans l'impureté plus grande et la seconde impureté plus grande est indiquée. Le facteur de déplétion couvre la gamme de 7:1 à 2:1. les solvants effectivement réduisant différent aussi dans la déplétion des impuretés particulières, dans ce cas l'impureté plus grande. Les rendements sont 85 à 90% pour toutes les triturations.

Tab. 7: La diminution dans le total des impuretés, dans la teneur de la plus grande et la teneur de la seconde impureté plus grande dans la résolution pour donner un MEK, acétone et solvate de MTBE. Les teneurs de l'impureté dans la matière de départ (SM) et dans les trois produits sont indiqués

Solvant pour trituration	Impuretés totales	Impuretés plus grandes	Secondes impuretés plus grande

	SM	Produit	SM	Produit	SM	Produit
MEK	9%	2,2%	1,7%	0,24%	0,8%	0,15%
Acétone	9%	2,0%	1,7%	0,67%	0,8%	0,15%
MTBE	9%	5,9%	1,7%	1,2%	0,8%	0,55%

La purification par résolution/recristallisation peut être réalisée selon l'Exemple 8.

De plus du polymorphe I mentionné ci-dessus, il est possible de préparer un polymorphe II supplémentaire (cf. Exemple 7). Pour ce but, 11 β -(4-Acétylphényl)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,9-dièn-3-one est dissous dans l'éthanol chaud. Le solvate de l'éthanol cristallisé en refroidissant la solution éthanolique. La désolvation thermique d'un solvate de l'éthanol aboutie au polymorphe II. Il peut être admis que le polymorphe II est plus stable que la forme amorphe. Cependant, puisqu'il est moins stable thermodynamiquement que le polymorphe I, Il est seulement le second choix d'un ingrédient actif dans les produits médicinaux solides.

La figure 10 montre le diffractogramme X sur poudre du polymorphe II (radiation CuK $_{\alpha 1}$, 20 à 25°C). le polymorphe II montre une ligne XRPD caractéristique $d = 5,1 \text{ \AA}$. Des lignes XRPD supplémentaires sont situées à $7,1 \text{ \AA}$ et $5,6 \text{ \AA}$. La figure 11 montre la courbe DSC du polymorphe II, qui fond à environ 135°C. la fusion du polymorphe II recristallise comme polymorphe I, qui fusionne à environ 218°C. le spectre infrarouge (ATR-IR de première réflexion) du polymorphe II montre des bandes à 3653 cm^{-1} , 1682 cm^{-1} , 1601 cm^{-1} et 1209 cm^{-1} (voir la Figure 12).

Exemple 1: Recristallisation sous un stress thermique

Entre 2 mg et 10 mg de la matière amorphe ont été chauffés dans une capsule Al fermée sous l'azote dans un DSC avec des taux de chauffage entre 1 K/min et 20 K/min. Le thermogramme montre un exotherme de recristallisation qui est suivi par un endotherme de fusion avec une température de début de 218°C (voir la Figure 1).

Exemple 2: Cristallisation par déplacement

115 kg d'eau sont ajoutés pendant 10 minutes à une solution de 12,5 kg de 11 β -(4-Acétylphényl)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,9-dièn-3-one dans 120 l d'éthanol à 60°C et codistillés sous vide à une température de gaine de 60°C. La codistillation est répétée jusqu'à ce que la teneur en éthanol dans la vapeur soit au-dessous de 1%. Ceci est suivi par un refroidissement à 20°C et une agitation suivante pendant 30 min. L'enlèvement du solide et le séchage aboutissent à 11,9 kg de polymorphe I.

Exemple 3: Cristallisation par déplacement par purification

58 kg d'eau sont ajoutés pendant 5 minutes à une solution de 7,6 kg de 11 β -(4-Acétylphényl)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,9-dièn-3-one dans 33 l d'éthanol au point d'ébullition. Ceci est suivi par un refroidissement à 2°C et une agitation subséquente pendant une heure. L'enlèvement du solide et le séchage aboutissent à 6,2 kg de polymorphe I.

Avec un rendement de 93% dans le déplacement, il existe une déplétion de certaines impuretés par un facteur d'environ 3. Ainsi, 11 β -(4-Acétylphényl)-17 β -hydroxy-17 α -methylestra-4,9-dièn-3-one diminue de 1,1% à 0,38% et ainsi au-dessous de la spécification. 63% de cette impureté est présente par la suite dans le liqueur mère.

Exemple 4: Trituration

15,6 kg du solvate d'éthanol (diffractogramme X sur poudre: comparer la Figure 9, préparation dans une analogie à l'Exemple 5) sont triturés dans 217 kg de l'eau à une température interne de 85°C pendant une heure. Suivi par un refroidissement à 25°C. L'isolation et le séchage aboutissent à 12,7 g de polymorphe I.

Exemple 5: Trituration

585 mg de 11 β -(4-Acétylephényl)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,9-dièn-3-one sont dissous dans le méthanol à 64°C et obtenus comme solvate de méthanol par un refroidissement à la température ambiante. l'isolation et le séchage aboutissent à 463 mg de solvate de méthanol. La Figure 8 montre diffractogramme X sur poudre du solvate de méthanol.

102 mg de ce solvate de méthanol sont triturés dans 5 mL d'eau à 70°C pendant 245 min. Après 31 min, un échantillon est pris et séché à la température ambiante. le second diffractogramme X sur poudre correspond au diffractogramme X sur poudre de polymorphe I (comparez Figure 3). Le produit contient moins de 0,02% de méthanol.

Exemple 6: Micronisation

10 kg de polymorphe I selon l'invention, avec une teneur de solvant résiduel d'un peu au-dessus de 1% d'éthanol (comparez le tableau 1), sont basés dans un broyeur à projection spirale en courant gazeux à un flux de masse de 4 kg/h et avec une pression de broyage de 5 bars à environ 220 Nm³/h. le comptage spécifique de la matière de terre a lieu sans difficulté en absence de charge électrostatique. Le produit résultant a une distribution de taille de particules cumulatives (valeur $x_{50,3}$) de 3 μ m. La teneur du solvant résiduel a tombé à 0,35%.

Exemple 7: Préparation de polymorphe II

1,2 g de 11 β -(4-Acétylephényl)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,9-dièn-3-one sont dissous dans 6,12 g d'éthanol à 70°C et cristallisé par refroidissement à -10°C pendant 2 heures. Après l'agitation subséquente à -10°C la nuit, les cristaux sont isolés à -10°C. Après séchage dans un four de séchage de convection avec la couverture d'azote à 40°C, 1,09 g de polymorphe II sont obtenus après 16 heures.

Exemple 8: Purification par résolution/recristallisation

1000 mg de solvate d'éthanol sont suspendus dans 5 ml de cétone d'éthyle de méthyle (MEK). La suspension est agitée à 90°C pendant 30 minutes, ensuite refroidi à -15°C pendant 60 minutes, et agité à cette température pendant 60 minutes. La

suspension est placée sur un filtre à -15°C et filtrée avec succion. Le rendement est augmenté en rinçant le récipient de la réaction avec 1 ml de kétone d'éthyle de méthyle à -15°C et de même le placement de la suspension rincée sur le filtre.

Le solide est séché dans un four de séchage de convection à 40°C . 0,244 g de solvate de MEK préparé de cette manière est suspendu dans 2,05 ml d'eau à 70°C pendant 2 heures. Après refroidissement, 0,177 g de polymorphe I est obtenu après isolation et séchage.

Revendications

1. Crystalline 11 β -(4-Acétylphényl)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,9-dièn-3-one.
2. Ansolvate de cristalline de 11 β -(4-Acétylphényl)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,9-dièn-3-one selon l'invention 1.
3. Le solvate de cristalline de 11 β -(4-Acétylphényl)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,9-dièn-3-one selon la revendication 1.
4. Le solvate de méthanol de cristalline de 11 β -(4-Acétylphényl)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,9-dièn-3-one selon la revendication 3.
5. Le solvate d'éthanol cristalline de 11 β -(4-Acétylphényl)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,9-dièn-3-one selon la revendication 3.
6. Le solvate de MEK cristalline de 11 β -(4-Acétylphényl)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,9-dièn-3-one selon la revendication 3.
7. Le Polymorphe I selon la revendication 2, caractérisé en ce que le diffractogramme X sur poudre montre des lignes à $d = 21,4 \text{ \AA}$.
8. Le polymorphe I selon la revendication 2, caractérisé en ce que le diffractogramme X sur poudre montre des lignes à $d = 21,4 \text{ \AA}$, $d = 7,7 \text{ \AA}$, $d = 5,8 \text{ \AA}$ et $d = 5,3 \text{ \AA}$.
9. Le polymorphe I selon la revendication 2, caractérisé en ce que son spectre montre des bandes à 3416 cm^{-1} , 1680 cm^{-1} , 1628 cm^{-1} et 1215 cm^{-1} .
10. Le polymorphe II selon la revendication 2, caractérisé en ce que le diffractogramme X sur poudre montre des lignes à $d = 5,1 \text{ \AA}$.
11. Le polymorphe II selon la revendication 2, caractérisé en ce que son le diffractogramme X sur poudre montre des lignes à $d = 5,1 \text{ \AA}$, $d = 7,1 \text{ \AA}$, et $d = 5,6 \text{ \AA}$.

12. Le polymorphe II selon la revendication 2, caractérisé en ce que le spectre IR montre des bandes à 3653 cm^{-1} , 1682 cm^{-1} , 1601 cm^{-1} et 1209 cm^{-1} .
13. L'ansolvate cristallin micronisé selon l'une quelconque des revendications 2, 7, 8 ou 9.
14. L'ansolvate cristallin micronisé selon la revendication 13, caractérisé en ce qu'il possède une teneur désolvant résiduel au-dessous de 0,5 wt%.
15. L'ansolvate cristallin micronisé selon la revendication est caractérisé en ce que sa valeur $x_{50,3}$ (distribution de taille de particule cumulative à base de volume) est inférieur à $5\text{ }\mu\text{m}$, de préférence inférieur à $5\text{ }\mu\text{m}$ et supérieur à $1\text{ }\mu\text{m}$.
16. La composition pharmaceutique comportant un 11β -(4-Acétylphényl)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,9-dièn-3-one cristallin selon l'une quelconque des revendications 1 à 15.
17. La composition pharmaceutique selon la revendication 16 pour le traitement des myomes.
18. La composition pharmaceutique selon la revendication 16 pour le traitement du cancer du sein.
19. La composition pharmaceutique selon la revendication 16 comportant moins de 0,2% 11β -(4-Acétylphényl)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hydroxy-9,10-epoxy-19-nor-10 α ,17 α -pregna-1,4-dièn-3-one.
20. Le processus de préparation d'un polymorphe I selon la revendication 7, 8 ou 9 par cristallisation par déplacement des solvants organiques avec un antisolvant avec lequel 11β -(4-Acétylphényl)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,9-dièn-3-one ne forme pas de solvate.
21. Le processus selon la revendication 20, où le solvant organique est l'éthanol et l'antisolvant est l'eau.
22. Le processus selon la revendication 21, où la partie d'eau est au-dessus de 50 wt% et la température est au-dessous de 50°C .

23. Le processus de préparation du polymorphe I selon la revendication 7, 8 ou 9 par trituration dans un solvate organique avec lequel 11 β -(4-Acétylphényl)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,9-dièn-3-one ne forme pas de solvate.
24. Le processus selon la revendication 23, où le solvate est le solvate de l'éthanol et le solvant est l'eau.
25. Le processus selon la revendication 24, où la trituration est réalisée à une température de 50 – 100°C.
26. Le processus de la revendication 25, où la trituration est réalisée à une température d'environ 80 – 90°C.
27. Le processus selon la revendication 23, où le solvate est choisi de sorte que les impuretés soient généralement réduites dans sa préparation.

Fig. 1: Courbe de la mousse amorphe de 11β -(4-Acétylphényl)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,9-dièn-3-one avec un exotherme environ 173°C et 185°C à un taux de chauffage de 5 K/min.

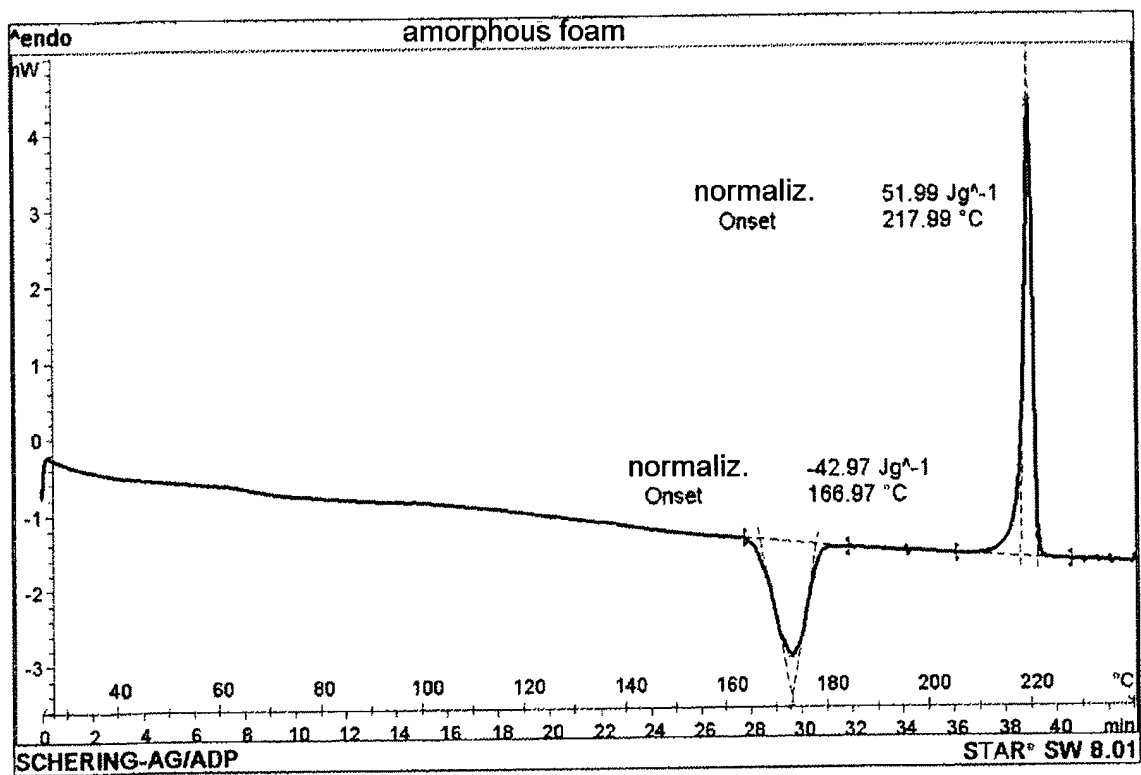


Fig. 2: Diffractogramme X sur poudre de la mousse amorphe de 11 β -(4-Acétylephényl)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,9-dièn-3-one (radiation CuK $_{\alpha 1}$)

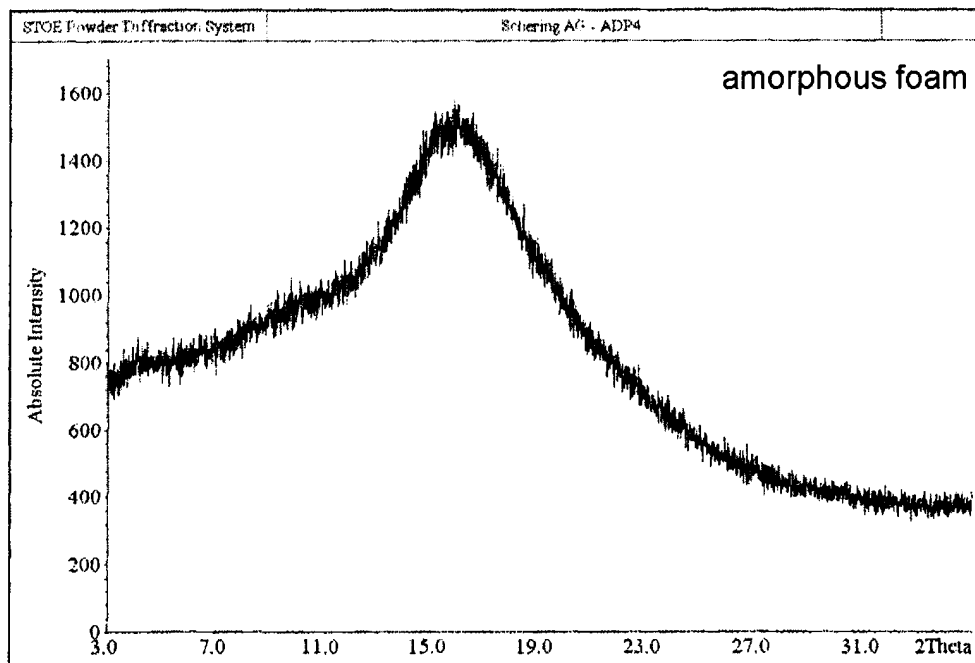


Fig. 3: Diffractogramme X sur poudre de polymorphe I (radiation CuK $_{\alpha 1}$)

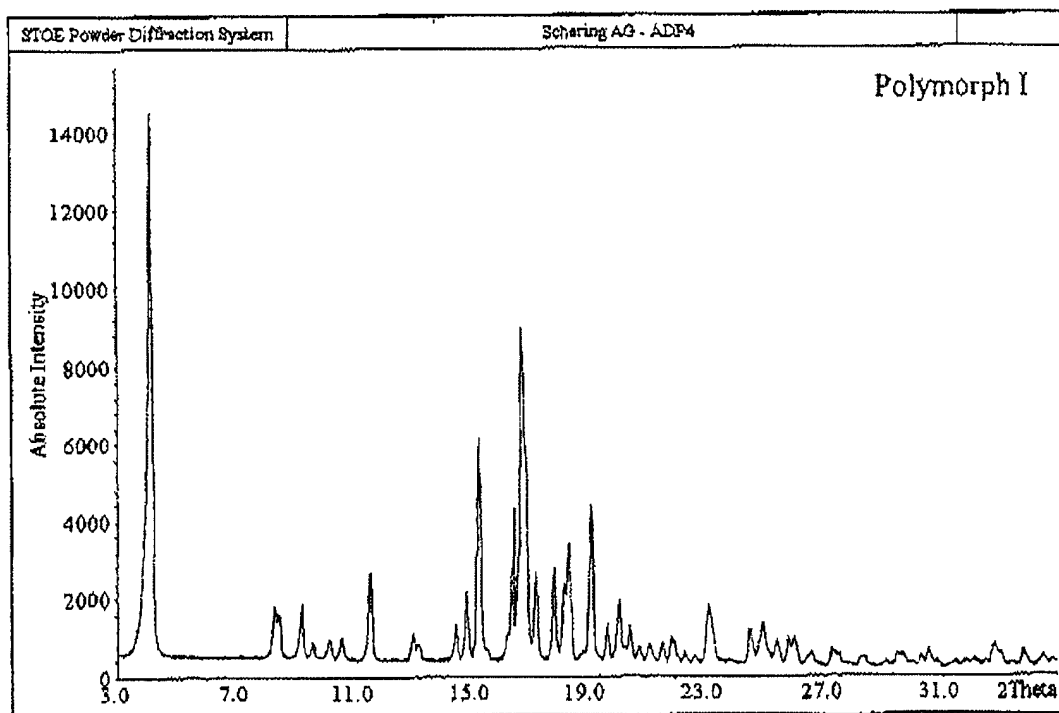


Fig. 4: Courbe de DSC de polymorphe I

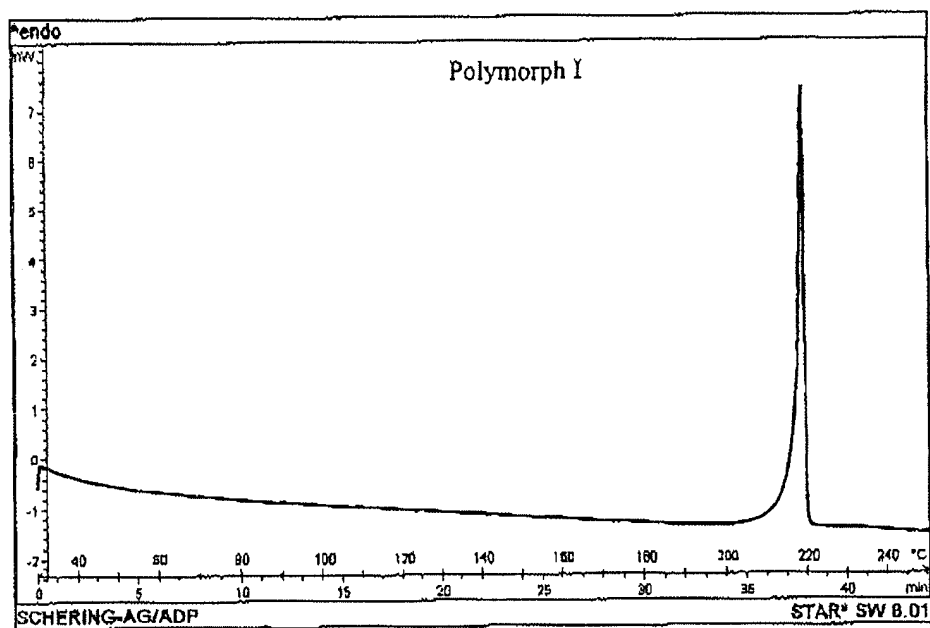


Fig. 5: Spectre IR de polymorphe I (ATR-IR à première réflexion)

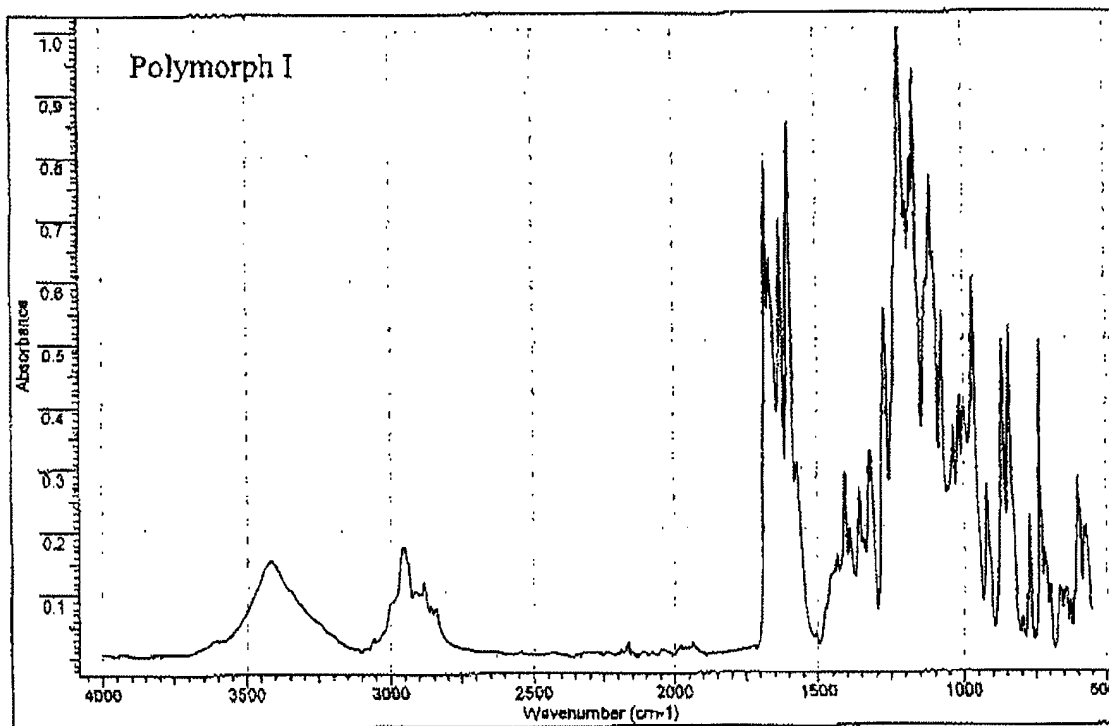


Fig. 6: Distribution de taille de particules typiques de polymorphe I après broyage dans un broyeur à projection spirale en courant gazeux

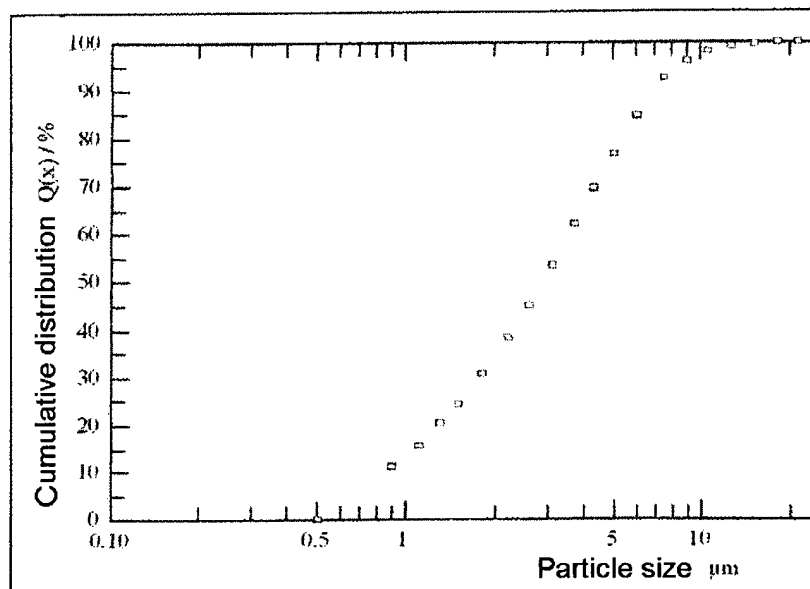


Fig. 7: Solubilité de 11 β -(4-Acétylephényl)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,9-diène-3-one cristalline en fonction de la proportion d'eau dans le mélange eau/éthanol utilisé comme un solvant

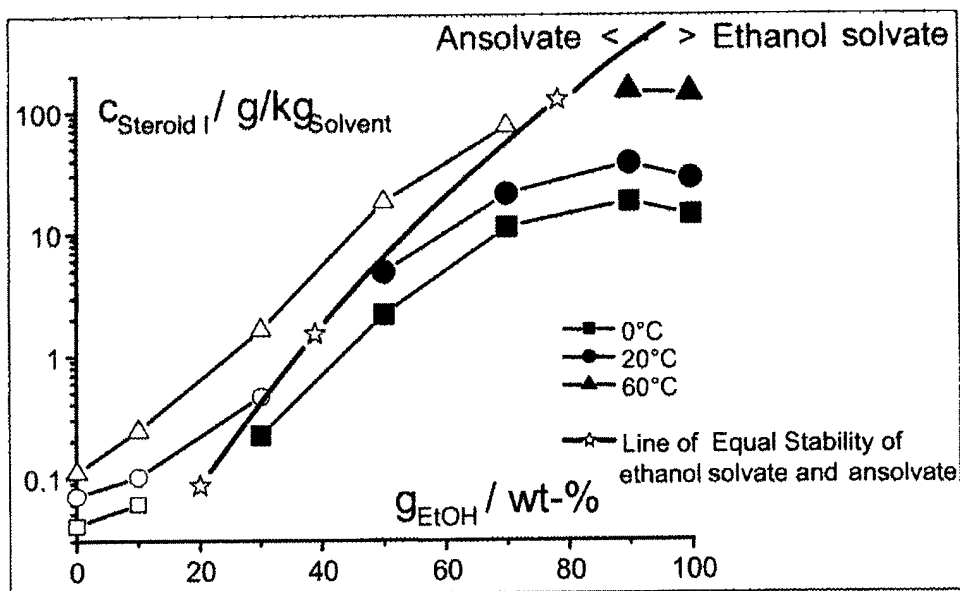


Fig. 8: Diffractogramme X sur poudre de solvate de méthanol de 11 β -(4-Acétylephényl)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,9-diène-3-one (radiation $\text{CuK}\alpha_1$)

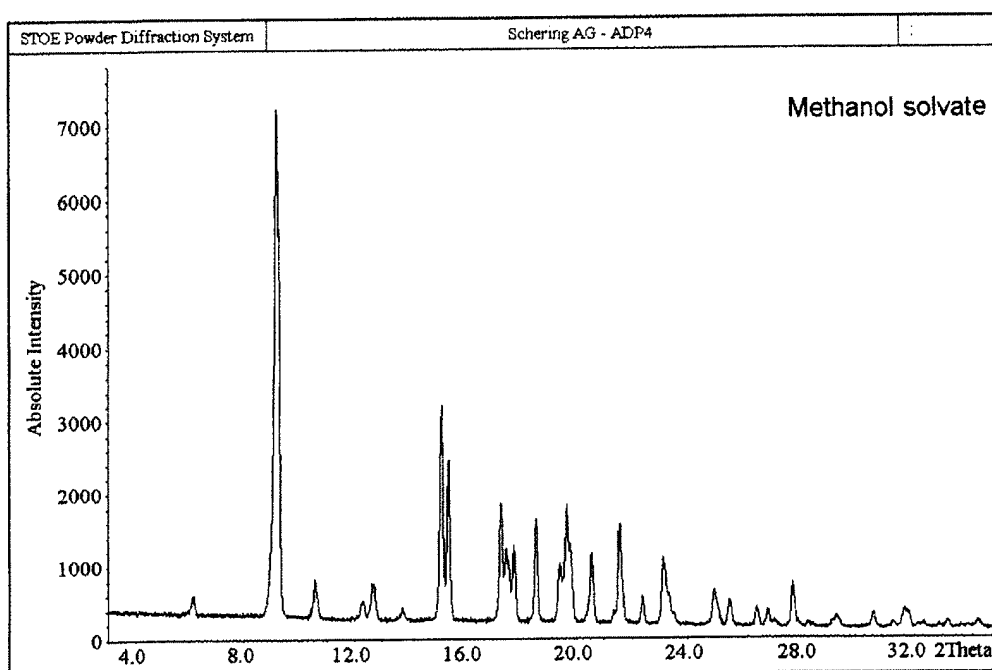


Fig. 9: Diffractogramme X sur poudre de solvate de méthanol de
11 β -(4-Acétylphényl)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hydroxy-19-nor-
17 α -pregna-4,9-dièn-3-one (radiation de CuK α_1)

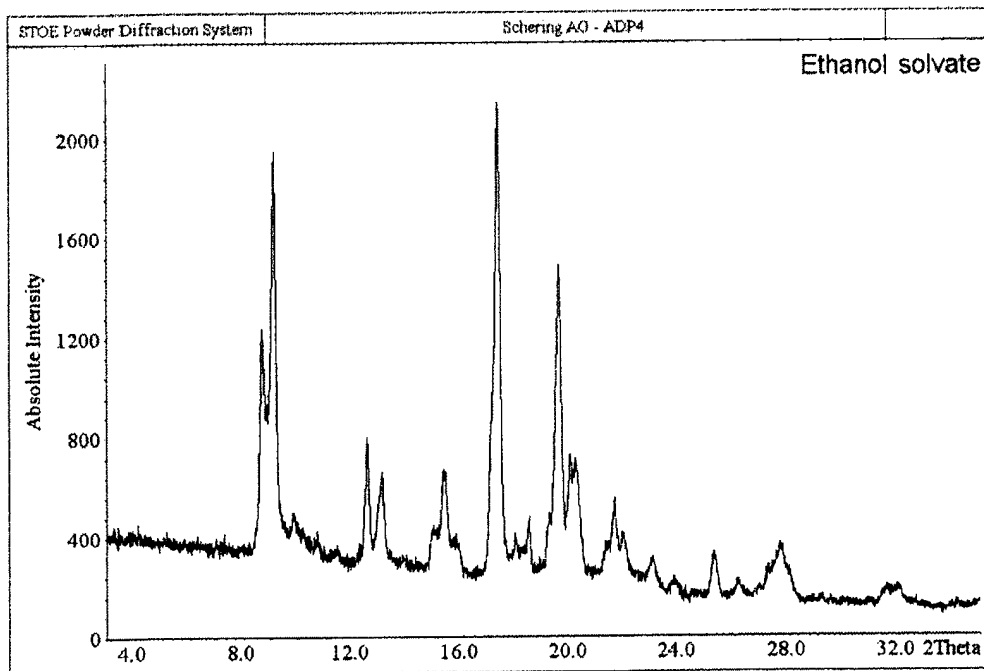


Fig. 10: Diffractogramme X sur poudre de polymorphe II (radiation CuK α_1)

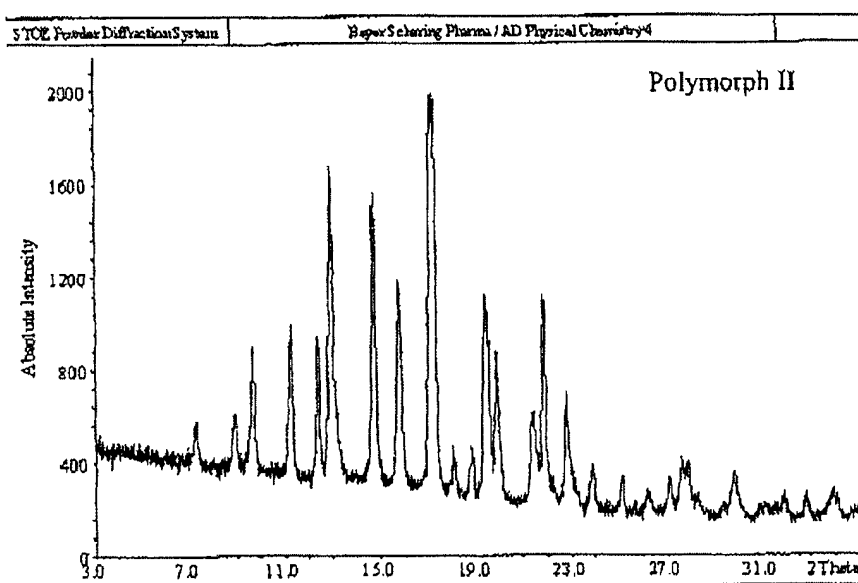


Fig. 11: Courbe DSC de polymorphe II

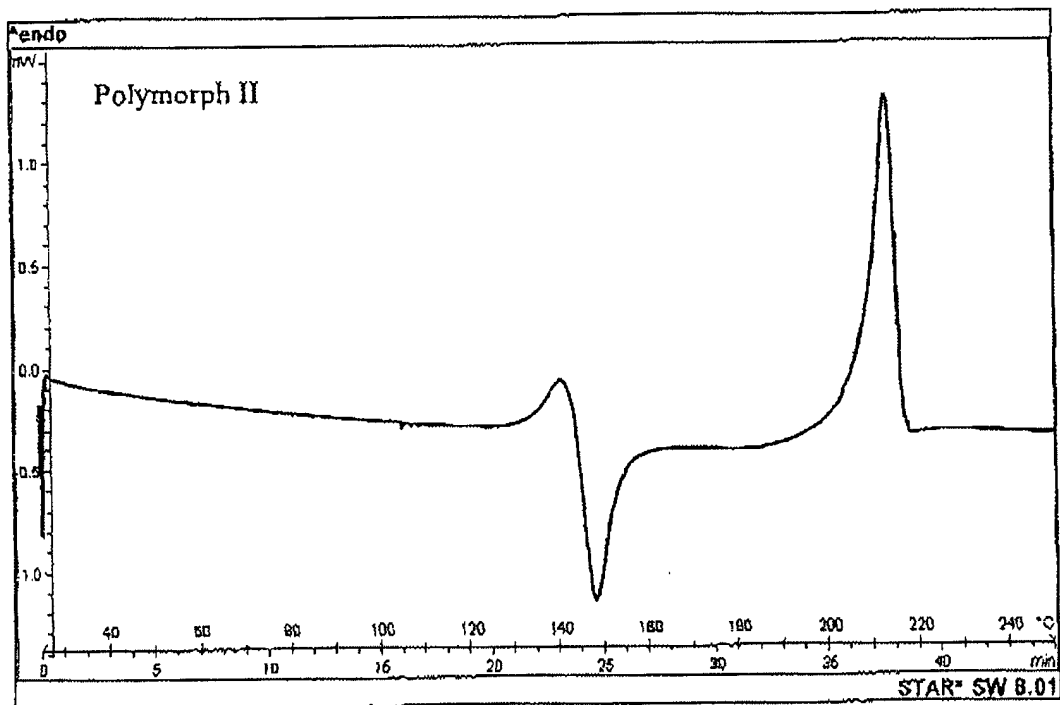


Fig. 12: Spectre IR de polymorphe II (ATR-IR à première réflexion)

