

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 546 098**

51 Int. Cl.:

**C07J 41/00** (2006.01)

**A61K 31/573** (2006.01)

**A61P 5/36** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.08.2010 E 10747484 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.06.2015 EP 2462154**

54 Título: **Nueva forma cristalina del CDB-4124 y proceso para la preparación de la misma**

30 Prioridad:

**05.08.2009 HU 0900487**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**18.09.2015**

73 Titular/es:

**RICHTER GEDEON NYRT. (100.0%)  
Gyömrői út 19-21  
1103 Budapest, HU**

72 Inventor/es:

**BALÁZS, ATTILA;  
CSÖRGEI, JÁNOS;  
DEMETER, ÁDÁM y  
SÁNTA, CSABA**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 546 098 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

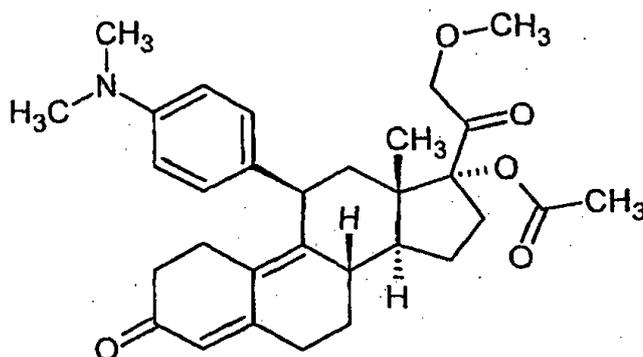
## DESCRIPCIÓN

Nueva forma cristalina del CDB-4124 y proceso para la preparación de la misma

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a la nueva forma cristalina II de la 17 $\alpha$ -acetoxi-21-metoxi-11 $\beta$ -[4-N,N-dimetilaminofenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona, (conocida también como CDB-4124), a procesos para la preparación de la misma y a una composición farmacéutica que la comprende.

10

**Antecedentes de la invención**

15 La 17 $\alpha$ -acetoxi-21-metoxi-11 $\beta$ -[4-N,N-dimetilaminofenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona) es un modulador selectivo del receptor de progesterona, se ensaya para el tratamiento del miomata sensible a la progesterona.

20 La solicitud de patente internacional WO 97/41145 divulgó por primera vez la preparación de la 17 $\alpha$ -acetoxi-21-metoxi-11 $\beta$ -[4-N,N-dimetilaminofenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona). En el ejemplo 9 se caracteriza como un polvo amarillo claro con un punto de fusión de 116 °C (pureza: 98,06 %, bandas de absorción IR-TF características a: 1124, 1235, 1370, 1446, 1518, 1612, 1663, 1734, 2940 cm<sup>-1</sup>). El documento WO-A-2008/088935 divulga la precipitación de sales del CDB-4124.

25 De acuerdo con las solicitudes de patente internacional publicadas WO 01/47945 y WO 01/74840, la 17 $\alpha$ -acetoxi-21-metoxi-11 $\beta$ -[4-N,N-dimetilaminofenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona) obtenida era un polvo amarillo claro que tenía también un punto de fusión de 116 °C (pureza: 98,87 %, 98,06 %, bandas de absorción IR-TF características a: 1124, 1235, 1370, 1446, 1518, 1612, 1662, 1734, 2940 cm<sup>-1</sup>)

30 Los productos finales de los procedimientos mencionados anteriormente se obtuvieron mediante procesos de purificación costosos. En primer lugar, el producto bruto se purificó mediante cromatografía y, seguidamente, después de la evaporación, la espuma obtenida se trató en un limpiador ultrasónico.

35 La solicitud de patente internacional WO 2009001148 divulga otro proceso de preparación en el que el producto final se obtiene mediante purificación cromatográfica y evaporación (impurezas: 0,5 %, punto de fusión: 118 °C, las características del estado sólido determinadas mediante tecnología analítica se muestran en las Figuras 1-4).

40 Usando procesos de preparación conocidos en la bibliografía, los presentes inventores han descubierto que los productos no podían cristalizar espontáneamente. La purificación del producto bruto es costosa, difícil y no suficientemente eficaz. Ya que el producto no puede cristalizar, que es el procedimiento de purificación más eficaz, se deben aplicar, por tanto, procesos de limpieza más difíciles y costosos (por ejemplo la purificación cromatográfica). El producto amorfo tiene un tamaño de grano pequeño de modo que la filtración del mismo es bastante difícil. Por un lado, la estabilidad química inadecuada de la forma amorfa hace incómodo el secado y el almacenado del producto y, por otro, el tamaño de grano y las propiedades electrostáticas de esta forma hacen difícil el mezclado, el empaquetado, el muestreo, etc.

50 Se ha de hacer énfasis en que la utilidad farmacéutica de un compuesto depende de la pureza del producto final. Para desarrollar una preparación reproducible a gran escala es muy importante obtener un producto que se pueda filtrar y secar fácilmente. Desde este punto de vista también es importante para el producto permanecer estable durante un largo tiempo sin usar ninguna condición especial de almacenado.

Desde un punto de vista farmacéutico, el uso del producto amorfo obtenido mediante los procedimientos anteriormente mencionados no es económico y es muy difícil. Así pues, es necesario desarrollar un proceso para obtener un producto cristalino puro ya que, por un lado, asegura unas propiedades farmacéuticas

adecuadas, y por otro, reduce significativamente el coste del proceso de purificación.

La solicitud de patente húngara P090171 divulgó la preparación de la forma cristalina A del CDB-4124. El producto final se obtuvo mediante purificación cromatográfica del CDB-4124 amorfo seguida de un proceso de cristalización. El punto de fusión del producto es 166-168 °C. Las características de estado sólido de la forma A anhidra se determinaron mediante mediciones de IR, Raman, difracción de rayos X de polvo, RMN de <sup>13</sup>C en estado sólido.

La forma cristalina es inequívocamente más ventajosa que la forma amorfa, debido a su mejor estabilidad física y química.

En vista del valor farmacéutico de un compuesto, es de gran importancia obtenerlo con excelente pureza. También es importante poder sintetizarlo por medio de un proceso que se pueda convertir fácilmente a escala industrial, especialmente de un modo que permita una filtración y un secado rápido. Desde el anterior punto de vista de la calidad del producto y de la tecnología, determinados polimorfos, mediante una ruta de síntesis específica, proporcionan una oportunidad única de cumplir estos requisitos. Por tanto, existe una necesidad farmacéutica de encontrar polimorfos adecuados, y un proceso de cristalización que proporcione ventajosamente un compuesto con excelente pureza y con propiedades de filtración y secado rápidos a escala industrial. También es un requisito importante una buena estabilidad de larga duración sin usar condiciones especiales de almacenado.

Como es bien sabido, la forma polimórfica menos estable de un compuesto se puede transformar en una forma más estable del mismo. Por tanto, existe la necesidad de encontrar la forma polimórfica más estable a fin de evitar la transformación polimórfica, ya que la transformación del principio activo puede cambiar el perfil de disolución y la biodisponibilidad de la composición farmacéutica. Se conocen varios ejemplos en los que se han tenido que retirar temporalmente del mercado fármacos comercializados debido a la transformación polimórfica del principio activo. A fin de lanzarlos de nuevo al mercado, se ha necesitado un mayor desarrollo y ha tenido un coste considerable.

Se ha descubierto ahora que se puede preparar una forma cristalina más estable de la 17 $\alpha$ -acetoxi-21-metoxi-11 $\beta$ -[4-N,N-dimetilaminofenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona).

### Sumario de la invención

La presente invención se refiere a una nueva forma cristalina del CDB-4124 química y físicamente estable, a la preparación de la misma y a una composición farmacéutica que la contiene.

### Breve descripción de las figuras

**Figura 1:** Patrón de difracción de rayos X de polvo de la forma cristalina II anhidra del CDB-4124

**Figura 2:** Espectro Raman-TF de la forma cristalina II anhidra del CDB-4124

**Figura 3:** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C en estado sólido CP/MAS de la forma cristalina II anhidra del CDB-4124

**Figura 4:** Isoterma de adsorción de vapor de agua de la forma cristalina II anhidra del CDB-4124

### Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a la forma cristalina II del CDB-4124 química y físicamente estable y a la preparación de la misma. De acuerdo con el estado de la técnica, esta forma es la forma polimórfica termodinámicamente más estable.

Mientras cristalizaban el CDB-4124 en un medio diferente, los presentes autores han descubierto de modo sorprendente que se puede obtener una nueva forma cristalina. La forma cristalina II del CDB-4124 es más estable que los polimorfos ya conocidos del CDB-4124 (la forma amorfa, la forma cristalina I) y tiene un punto de fusión más elevado. El punto de fusión de la forma cristalina II del CDB-4124 de alta pureza es 201-204 °C, que es significativamente más elevado que el de la forma cristalina I (166-168 °C).

La forma II se puede cristalizar en diferentes medios tales como ésteres de alcoholes y ácidos carboxílicos C1-C4, cetonas, ciclohexano, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetil sulfóxido, agua y cualquier mezcla de los mismos.

De acuerdo con la presente invención, se ha descubierto que la forma II anhidra del CDB-4124 se puede producir tal como sigue:

Disolviendo la sustancia básica a una temperatura entre 0 °C y 40 °C - ventajosamente a temperatura ambiente - en una cantidad de 1 a 50 veces mayor de un disolvente - ventajosamente de 2 a 10 veces

mayor -seleccionado de entre ésteres de alcoholes y ácidos carboxílicos C1-C4, cetonas, ciclohexano, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetil sulfóxido, agua y cualquier mezcla de los mismos. La concentración de la solución adecuada para la cristalización se puede controlar mediante evaporación. La cristalización se lleva a cabo a una temperatura entre -20 °C y 40 °C, ventajosamente a una temperatura entre -5 °C y 25 °C. Se pueden añadir cristales de siembra a la solución a fin de favorecer o aumentar la velocidad de cristalización.

La forma cristalina II se puede preparar también disolviendo la forma cristalina I o la forma amorfa del CDB-4124 en una cantidad de 2 a 10 veces mayor de cualquiera de los disolventes miscibles con agua mencionados anteriormente a una temperatura entre 0 °C y 40 °C, y precipitando después el producto con una cantidad de 20 a 100 veces mayor de agua.

Tras la filtración de los cristales precipitados, el producto se seca a fin de eliminar los disolventes.

La forma I es una modificación monotrópica del CDB-4124 como la forma II. La forma cristalina II es termodinámicamente más estable a cualquier temperatura. Esto se demuestra por su punto de fusión más elevado y su peor solubilidad a 25 °C en diferentes disolventes (MeOH: 500 mg/ml la forma I, 23 mg/ml la forma II). Asimismo, la forma I se puede transformar en la forma II mediante cristalización en un medio diferente.

La forma cristalina II del CDB-4124 es adecuada para fabricar diversas formulaciones farmacéuticas - ventajosamente comprimidos y cápsulas - con ingredientes farmacéuticamente aceptables.

Las características del estado sólido de la forma II anhidra del CDB-4124, determinadas mediante técnicas analíticas apropiadas, se divulgan a continuación.

Los reflejos de XRPD más característicos son los siguientes: 6,8, 11,0, 11,6 14,9, 19,1 [ $^{\circ}$ ]  $\pm$  0,2 [ $^{\circ}$ ] 2 $\theta$ . Los picos de XRPD característicos se muestran en la Tabla 1:

Tabla 1

Nº	Ángulo 2 $\theta$	Int. rel. (%)
1	6,4	2
2	6,8	15
3	8,7	14
4	9,3	6
5	11,0	37
6	11,6	78
7	12,9	7
8	13,4	28
9	14,9	36
10	16,1	21
11	16,5	21
12	17,0	34
13	17,5	13
14	17,8	17
15	18,0	14
16	18,2	3
17	18,8	20
18	19,1	100
19	19,9	45
20	20,2	16
21	20,7	21
22	21,5	26
23	21,7	8
24	22,1	26
25	22,4	21
26	23,3	29
27	23,8	5
28	24,2	50
29	24,5	10
30	25,1	18
31	25,4	26
32	26,3	13
33	27,2	23

34	27,9	28
35	28,7	10
36	28,9	9
37	29,5	6
38	29,7	6
39	30,6	3
40	31,1	8

El patrón de difracción de rayos X de polvo característico se muestra en la Figura 1.

5 Las bandas de absorción Raman más características de la forma II anhidra del CDB-4124 son las siguientes: 3054, 2963, 2850, 1604, 1195, 1159  $\pm$  4  $\text{cm}^{-1}$ .

Otras bandas de absorción Raman características de la forma II anhidra del CDB-4124 son a: 3069, 3054, 2963, 2889, 2850, 1730, 1661, 1604, 1442, 1383, 1306, 1275, 1214, 1195, 1159, 1015, 790, 441  $\pm$  4  $\text{cm}^{-1}$ .

10 El espectro Raman característico se muestra en la Figura 2.

Las resonancias más características en el espectro RMN de  $^{13}\text{C}$  en estado sólido de la forma A anhidra del CDB-4124 son los siguientes: 196,7, 172,4, 169,3, 20,7, 20,1, 17,7  $\pm$  0,1 ppm.

15 Las resonancias en el espectro RMN de  $^{13}\text{C}$  en estado sólido de la forma II anhidra del CDB-4124 son a: 202,1, 200,9, 196,7, 172,4, 169,3, 155,2, 152,8, 150,2, 149,4, 144,6, 142,6, 133,9, 130,5, 129,8, 129,2, 127,7, 126,6, 123,0, 114,3, 112,8, 111,4, 96,9, 91,7, 77,3, 75,7, 60,3, 59,0, 54,1, 49,8, 47,9, 42,1, 39,5, 38,1, 37,1, 35,4, 33,0, 32,0, 31,1, 29,2, 27,8, 26,1, 25,1, 24,5, 20,7, 20,1, 17,7, 14,9  $\pm$  0,1 ppm.

20 El espectro característico de RMN de  $^{13}\text{C}$  en estado sólido CP/MAS se muestra en la Figura 3.

Se ha descubierto ahora que la forma II anhidra es el polimorfo termodinámicamente más estable del CDB-4124. Tiene una estructura columnar bien definida. La forma II tiene propiedades ventajosas de filtración y secado y muy buenas propiedades de fluidez también.

25 El proceso de cristalización de acuerdo con la invención proporciona un compuesto con excelente pureza con buenas propiedades tecnológicas y de manipulación. Estas propiedades permiten desarrollar un proceso de purificación más económico para la producción a gran escala también.

30 Las investigaciones siguientes se completaron para comparar las propiedades farmacéuticas más importantes del producto amorfo purificado mediante cromatografía y del producto cristalino.

#### Ensayo rápido de estabilidad

35 Las formas amorfa y cristalina se almacenaron sobre una placa a 40  $^{\circ}\text{C}$  en presencia de aire durante 10 días. Las impurezas se midieron a diferentes tiempos usando un equipo de HPLC. El producto de degradación más grande fue el derivado N-dimetilo del CDB-4124. Los resultados del análisis de pureza muestran que la estabilidad de la forma cristalina es mucho mejor que la de la forma amorfa. Considerando que una forma sólida menos estable puede convertirse potencialmente en una forma más estable, esta propiedad es claramente una ventaja en el desarrollo farmacéutico. Los resultados se muestran en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2

	Forma amorfa		Forma II	
	Impurezas	Derivado N-dimetilo del CDB-4124	Impurezas	Derivado N-dimetilo del CDB-4124
Día 0	0,87 %	0,15 %	0,14 %	0,02 %
Día 1	0,97 %	0,21 %	0,14 %	0,02 %
Día 2	1,03 %	0,25 %	0,14 %	0,02 %
Día 6	1,63 %	0,55 %	0,15 %	0,02 %
Día 10	1,97 %	0,73 %	0,17 %	0,03 %
$\Sigma$	1,1 %	0,58 %	0,03 %	0,01 %

45 Efecto de la cristalización sobre la purificación del producto

El producto bruto se cristalizó en varios disolventes. Las impurezas del producto cristalino se midieron mediante HPLC. Los resultados se muestran en la Tabla 3 a continuación.

50

Tabla 3

	Producto bruto	Forma II (cristalizada en acetona)	Forma II (cristalizada en acetato de etilo)	Forma II (cristalizada en acetonitrilo)
Impurezas	8,54 %	3,07 %	2,26 %	1,62 %

Estos resultados han demostrado que la cristalización del producto bruto en varios disolventes proporcionaba un compuesto con una pureza mucho mejor. Consecuentemente, se puede aplicar ventajosamente un proceso de cristalización para purificar el producto bruto.

Investigación de las propiedades de adsorción de agua

A partir del análisis de las propiedades de adsorción de agua, se pueden sacar importantes conclusiones sobre la estabilidad física y química de un compuesto. Los compuestos amorfos pueden adsorber más agua del aire. Esta propiedad es claramente desventajosa durante el proceso de preparación de una composición farmacéutica, ya que la cantidad real de principio activo no se puede medir debido al agua adsorbida.

Las propiedades de adsorción de agua de la forma cristalina II del CDB-4124 se midieron mediante la técnica de la adsorción dinámica de vapor (DVS). La isoterma de adsorción de vapor de agua de la forma cristalina II del CDB-4124 (adsorción-desorción) se muestra en la Figura 4. A medida que aumentaba el grado de humedad, la masa de la forma cristalina II del CDB-4124 apenas variaba, el agua fue adsorbida por su superficie y esta interacción es reversible.

Tal y como se ha mencionado anteriormente, esta propiedad del CDB-4124 cristalino es ventajosa durante los procesos tecnológicos relacionados con la formulación de la composición farmacéutica, ya que la adsorción del agua no puede falsear la medición de la cantidad real de la sustancia activa.

El análisis demuestra también que la forma II es una forma anhidra estable a temperatura ambiente, independientemente de los cambios de la humedad relativa.

Condiciones de las mediciones aplicadas:

Parámetros de las mediciones espectrales **Raman-TF:**

Espec trómetro: Thermo-Nicolet NXR-9650  
 Portamuestras: MicroStage®, 50 µm rayo láser lateral  
 Rango espectral: 3500 - 200 cm<sup>-1</sup>  
 Resolución espectral: 4 cm<sup>-1</sup>  
 Número de barridos: 128  
 Energía de excitación: 300 mW

Parámetros de las mediciones de **difracción de rayos X** de polvo:

Difractómetro: PANalytical X'Pert PRO MPD  
 Radiación: CuK<sub>α</sub>  
 Voltaje de aceleración: 40 kV  
 Corriente del ánodo: 40 mA  
 Goniómetro: PW3050/60  
 Detector: PIXcel (PW3018/00)  
 Velocidad de barrido: 0,03 °2θ/s  
 Tamaño de paso: 0,01 °2θ  
 Rango de medición: 2-40 °2θ  
 Portamuestras: PW1811/16 (reflexión, carga posterior)  
 Dispositivo giratorio del portamuestras: PW3064/60 (dispositivo giratorio de reflexión/transmisión)  
 Velocidad de giro: 1 revolución/s  
 Sensibilidad de la medición: ± 0,2 °2θ

Parámetros de las mediciones de DVS:

Instrumento: SMS DVS Advantage 1  
 dm/dt: 0,002 %/min  
 Temperatura: 25 °C  
 Perfil de humedad: 0 %-95 % de humedad relativa en etapas del 10 % (adsorción-desorción)  
 Gas de purga de nitrógeno: 200 ml/min

Disolvente: agua

Parámetros de las mediciones de RMN de  $^{13}\text{C}$  en estado sólido CP/MAS:

Instrumento:	Varian NMR System 600 MHz (14,1 Tesla) VnmrJ 2.2C
Sonda:	3,2 mm HX
Experimento:	$^{13}\text{C}$ CPMAS (tancpx)
Velocidad de giro:	15 kHz
Rotor:	3,2 mm espesor - pared de zirconia
Temperatura:	25 °C
Tiempo de polarización cruzada:	3 ms (CP)
Retardo de relajación:	10 s
Referencia:	señal $\text{CH}_2$ del adamantano a 38,5 ppm
Número de reintentos:	512

5

### Ejemplos

Los siguientes ejemplos son simplemente ilustrativos de la presente invención y no deben interpretarse como una limitación del alcance de la invención de ninguna manera puesto que muchas variaciones y equivalentes que están englobados en la presente invención serán evidentes para los expertos en la materia tras la lectura de la presente memoria descriptiva.

10

#### Ejemplo 1

Se disolvieron 4,8 g del CDB-4124 amorfo en la mezcla de 5 ml de acetato de etilo y 5 ml de ciclohexano, a continuación la solución se agitó en atmósfera de nitrógeno a 20-25 °C. Tras su disolución comenzó a cristalizar. Durante una hora se agitó la solución, después los cristales precipitados se filtraron y se secaron a 25 °C para dar 3,65 g de la forma cristalina II del CDB-4124. El patrón de difracción de rayos X del producto es idéntico al patrón de la Figura 1.

20

#### Ejemplo 2

Se disolvieron 1,0 g de la forma cristalina I (descrita en el documento P090171) en 20 ml de metanol, a continuación la solución se agitó en atmósfera de nitrógeno a 20-25 °C. Tras su disolución, comenzó a cristalizar. Si la cristalización no se había iniciado al cabo de 1 hora, se añadió un cristal de siembra a la solución (Ejemplo 1). Tras el inicio de la cristalización la mezcla se agitó durante 25-30 minutos a 20-25 °C. Los cristales precipitados se filtraron y se secaron a 25 °C para dar 0,64 g de la forma cristalina II del CDB-4124.

25

30 El patrón de difracción de rayos X del producto es idéntico al patrón de la Figura 1.

#### Ejemplo 3

Se evaporaron (en un evaporador de película) 3400 l de una solución cromatográficamente purificada de CDB-4124 que comprendía 20,6 kg del principio activo (porción de disolventes: ciclohexano:acetato de etilo:1:1, grado de concentración: 5-7 g/l) en dos porciones a 20-35 °C para obtener 400-500 l de la solución. Tras la evaporación comenzó la precipitación. A continuación la solución se evaporó adicionalmente en un autoclave resistente al ácido hasta que el volumen de la suspensión fue menor de 150 l. Se añadió metanol a la solución, después se destiló repetidamente hasta que el contenido del acetato de etilo fue menor del 10 %. La suspensión se evaporó de nuevo para obtener 50-70 l y después se enfrió por debajo de -8 °C y se agitó durante 8 horas. Los cristales precipitados se filtraron y se lavaron con metanol (5-10 l, -10 ± 2 °C); seguidamente se secaron a vacío a 25-35 °C para dar 14,7 kg de la forma cristalina II del CDB-4124.

35

40

45 El patrón de difracción de rayos X del producto es idéntico al patrón de la Figura 1.

45

#### Ejemplo 4

Se evaporaron (en un evaporador de película) 5000 l de una solución cromatográficamente purificada de CDB-4124 que comprendía 33,9 kg del principio activo (porción de disolventes: ciclohexano:acetato de etilo:1:1, grado de concentración: 5-7 g/l) a 20-35 °C para obtener 800-900 l de la solución (hasta que comenzó la precipitación). A continuación la solución se evaporó adicionalmente en un autoclave resistente al ácido hasta que el volumen de la suspensión fue menor de 300 l. Las evaporaciones se llevaron a cabo a vacío a 25-35 °C hasta que el volumen de la suspensión fue menor de 150 l y se podía agitar aún. A continuación se añadieron 100 ± 20 kg de ciclohexano a la suspensión a 20-25 °C y se enfrió por debajo de -10 ± 2 °C. La suspensión se

50

agitó durante 2 horas, después los cristales precipitados se filtraron y se lavaron con la mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (1:3, 20-25 l,  $-10 \pm 2$  °C), seguidamente se secaron a vacío a 25-35 °C para dar 27,1 kg de la forma cristalina II del CDB-4124.

5 El patrón de difracción de rayos X del producto es idéntico al patrón de la Figura 1.

#### Ejemplo 5

10 Se disolvieron 3,0 g del CDB-4124 en 20 ml de acetonitrilo, la solución se evaporó hasta la mitad de su volumen original y se agitó después en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora a 20-25 °C. Si la cristalización no se había iniciado al cabo de 1 hora, se añadió un cristal de siembra a la solución (Ejemplo 1). La suspensión se enfrió por debajo de 0-5 °C, y se agitó después durante 1 hora. Los cristales precipitados se filtraron y se secaron a 25 °C para dar 1,19 g de la forma cristalina II del CDB-4124.

15 El patrón de difracción de rayos X del producto es idéntico al patrón de la Figura 1.

#### Ejemplo 6

20 Se disolvieron 3,0 g del CDB-4124 en 13 ml de acetato de etilo, a continuación se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora a 20-25 °C. Si la cristalización no se había iniciado al cabo de 1 hora, se añadió un cristal de siembra a la solución (Ejemplo 1). La suspensión se enfrió por debajo de 0-5 °C y se agitó después durante 1 hora. Los cristales precipitados se filtraron y se secaron a 25 °C para dar 1,78 g de la forma cristalina II del CDB-4124.

25 El patrón de difracción de rayos X del producto es idéntico al patrón de la Figura 1.

#### Ejemplo 7

30 Se disolvieron 2,0 g de CDB-4124 amorfo en 20 ml de acetona en atmósfera de gas inerte a 20-25 °C mientras se agitaba la solución. La solución obtenida se añadió a agua purificada mientras se agitaba, tras lo cual se agitó durante otros 30 minutos a 20-25 °C. Si la cristalización no se había iniciado al cabo de 1 hora, se añadió un cristal de siembra a la solución (Ejemplo 1). Los cristales precipitados se filtraron, se lavaron con agua y se secaron a 25 °C para dar 0,96 g de la forma cristalina II del CDB-4124.

35 El patrón de difracción de rayos X del producto es idéntico al patrón de la Figura 1.

#### Ejemplo 8 (1000 cápsulas)

Ingrediente	Peso (g)	Porcentaje de composición en peso (% p/p)
CDB-4124	25	12,5
Celulosa microcristalina	49,5	24,75
Lactosa	123,5	61,75
Estearato de magnesio	2	1

40 Los ingredientes listados anteriormente se homogeneizaron, y después se introdujeron en cápsulas de gelatina dura. El peso del relleno de la cápsula fue de 200 mg y cada cápsula contenía 25 mg del principio activo.

#### Ejemplo 9 (1000 cápsulas)

45

Ingrediente	Peso (g)	Porcentaje de composición en peso (% p/p)
CDB-4124	50	12,5
Celulosa microcristalina	99	24,75
Lactosa	247	61,75
Estearato de magnesio	4	1

Los ingredientes listados anteriormente se homogeneizaron, y después se introdujeron en cápsulas de gelatina dura. El peso del relleno de la cápsula fue de 400 mg y cada cápsula contenía 50 mg del principio activo.

**Ejemplo 10** (1000 cápsulas)

<b>Ingrediente</b>	<b>Peso (g)</b>	<b>Porcentaje de composición en peso (% p/p)</b>
CDB-4124	25	12,5
Celulosa microcristalina	171	85,5
Estearato de magnesio	4	2

5 Los ingredientes listados anteriormente se homogeneizaron, y después se introdujeron en cápsulas de gelatina dura. El peso del relleno de la cápsula fue de 200 mg y cada cápsula contenía 25 mg del principio activo.

**Ejemplo 11** (1000 cápsulas)

<b>Ingrediente</b>	<b>Peso (g)</b>	<b>Porcentaje de composición en peso (% p/p)</b>
CDB-4124	50	12,5
Celulosa microcristalina	342	85,5
Estearato de magnesio	8	2

10

Los ingredientes listados anteriormente se homogeneizaron, y después se introdujeron en cápsulas de gelatina dura. El peso del relleno de la cápsula fue de 400 mg y cada cápsula contenía 50 mg del principio activo.

## REIVINDICACIONES

1. Forma cristalina II anhidra de la 17 $\alpha$ -acetoxi-21-metoxi-11 $\beta$ -[4-N,N-dimetilaminofenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona **caracterizada por que** proporciona una o más de:
- 5 a) tener picos de difracción de rayos X de polvo característicos a aproximadamente 6,8, 11,0, 11,6, 14,9, 19,1  $\pm$  0,2 [ $^{\circ}$ ] 2 $\theta$ ;
- b) tener bandas de absorción Raman TF características a aproximadamente 3054, 2963, 2850, 1604; 1195, 1159  $\pm$  4 cm $^{-1}$ ;
- 10 c) tener un espectro RMN de  $^{13}\text{C}$  en estado sólido que comprende resonancias características a aproximadamente 196,7, 172,4, 169,3, 20,7, 20,1, 17,7  $\pm$  0,1 ppm.
2. Forma cristalina II anhidra de la 17 $\alpha$ -acetoxi-21-metoxi-11 $\beta$ -[4-N,N-dimetilaminofenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona de acuerdo con la reivindicación 1 **caracterizada por que** tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente de acuerdo con la Figura 1.
- 15 3. Forma cristalina II anhidra de la 17 $\alpha$ -acetoxi-21-metoxi-11 $\beta$ -[4-N,N-dimetilaminofenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona de acuerdo con la reivindicación 1 **caracterizada por que** tiene un espectro Raman TF sustancialmente de acuerdo con la Figura 2.
- 20 4. Forma cristalina II anhidra de la 17 $\alpha$ -acetoxi-21-metoxi-11 $\beta$ -[4-N,N-dimetilaminofenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona de acuerdo con la reivindicación 1 **caracterizada por que** tiene un espectro RMN de  $^{13}\text{C}$  en estado sólido sustancialmente de acuerdo con la Figura 3.
- 25 5. Un proceso para preparar la forma cristalina II anhidra de la 17 $\alpha$ -acetoxi-21-metoxi-11 $\beta$ -[4-N,N-dimetilaminofenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona de acuerdo con la reivindicación 1 en el que la 17 $\alpha$ -acetoxi-21-metoxi-11 $\beta$ -[4-N,N-dimetilaminofenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona amorfa se disuelve a una temperatura entre 0  $^{\circ}\text{C}$  y 40  $^{\circ}\text{C}$  en una cantidad de 1 a 50 veces mayor de un disolvente seleccionado de entre: ésteres de alcoholes C1-C4 y ácidos carboxílicos, cetonas, ciclohexano, acetonitrilo, dimetilformamida,
- 30 dimetil sulfóxido, agua y cualquier mezcla de los mismos, y después se agita a una temperatura entre -20  $^{\circ}\text{C}$  y 40  $^{\circ}\text{C}$  y los cristales precipitados se filtran, se lavan y se secan.
6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5 en el que la 17 $\alpha$ -acetoxi-21-metoxi-11 $\beta$ -[4-N,N-dimetilaminofenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona amorfa se disuelve en una cantidad de 2 a 10 veces mayor del disolvente.
- 35 7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5 en el que el disolvente se selecciona de entre: ciclohexano, acetato de etilo, acetona, acetonitrilo.
- 40 8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5 en el que la forma amorfa de la 17 $\alpha$ -acetoxi-21-metoxi-11 $\beta$ -[4-N,N-dimetilaminofenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona se disuelve a una temperatura entre 20  $^{\circ}\text{C}$  y 30  $^{\circ}\text{C}$ .
9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5 en el que la solución se agita a una temperatura entre -5  $^{\circ}\text{C}$  y 25  $^{\circ}\text{C}$ .
- 45 10. Composición farmacéutica que comprende la forma cristalina II anhidra de la 17 $\alpha$ -acetoxi-21-metoxi-11 $\beta$ -[4-N,N-dimetilaminofenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4.
- 50 11. Uso de la forma cristalina II anhidra de la 17 $\alpha$ -acetoxi-21-metoxi-11 $\beta$ -[4-N,N-dimetilaminofenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para fabricar una composición farmacéutica.
- 55 12. Uso de la forma cristalina II anhidra de la 17 $\alpha$ -acetoxi-21-metoxi-11 $\beta$ -[4-N,N-dimetilaminofenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para el tratamiento de trastornos tumorales.
13. Uso de acuerdo con la reivindicación 12 caracterizado porque el trastorno tumoral es un fibroma benigno.

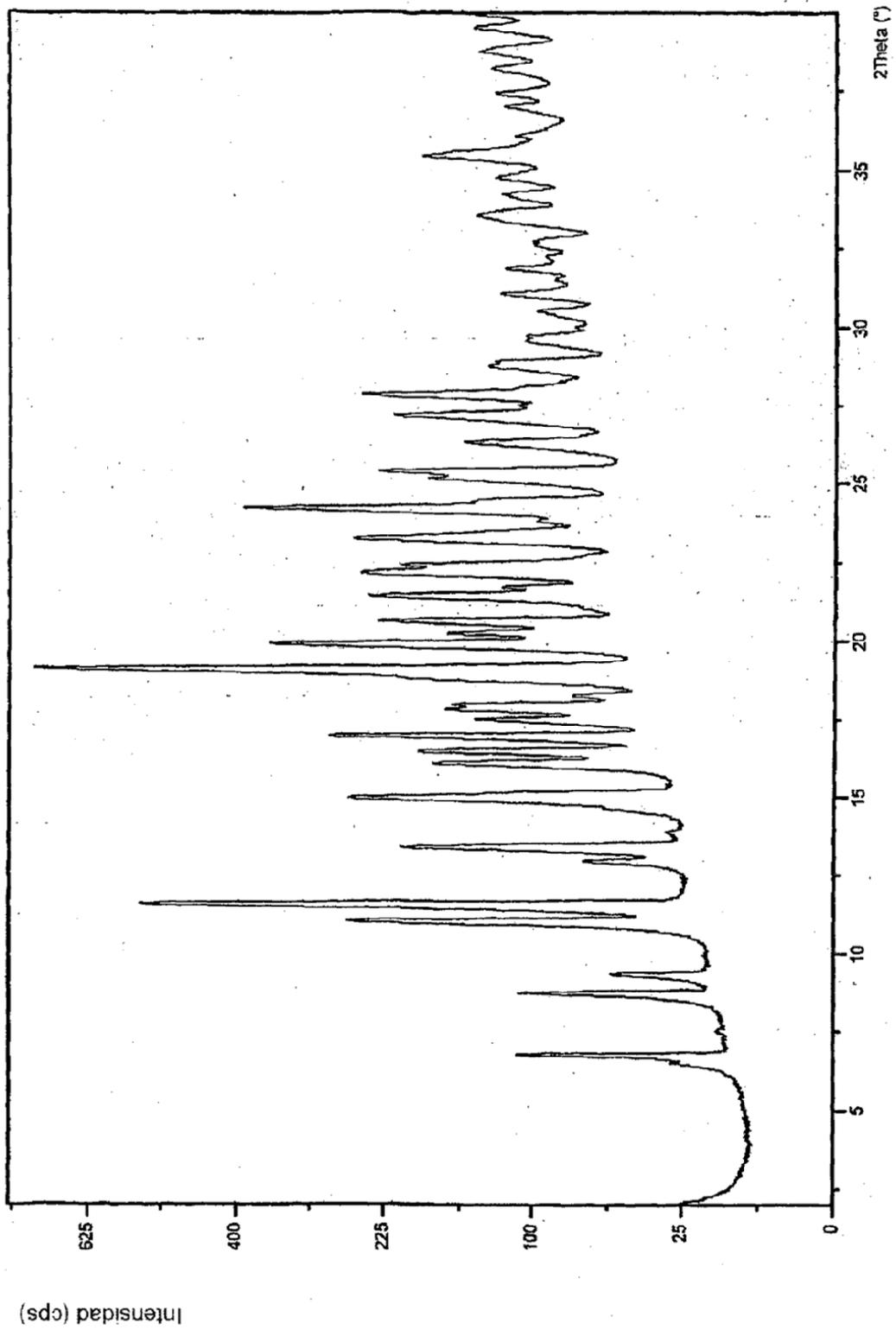


Figura 1

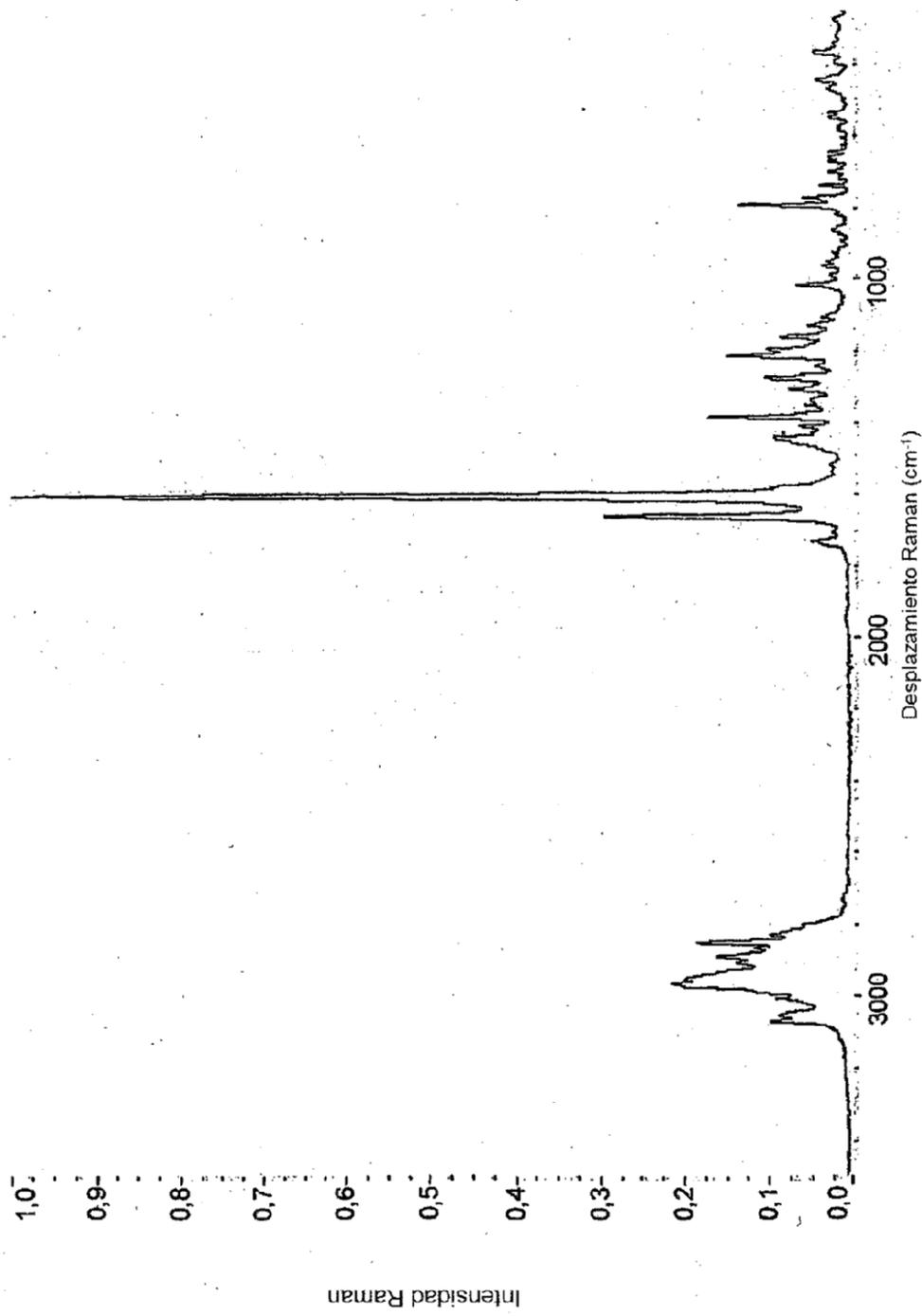


Figura 2

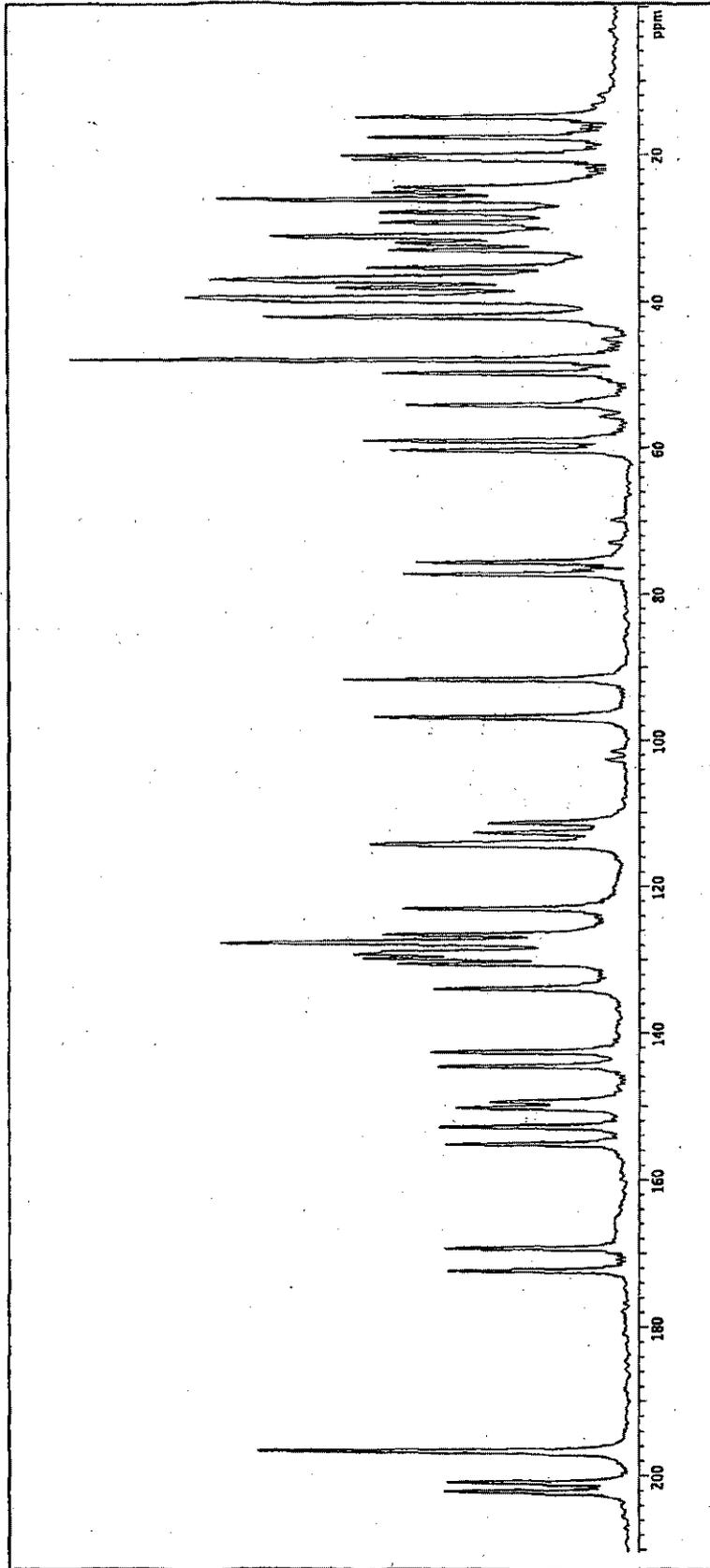


Figura 3

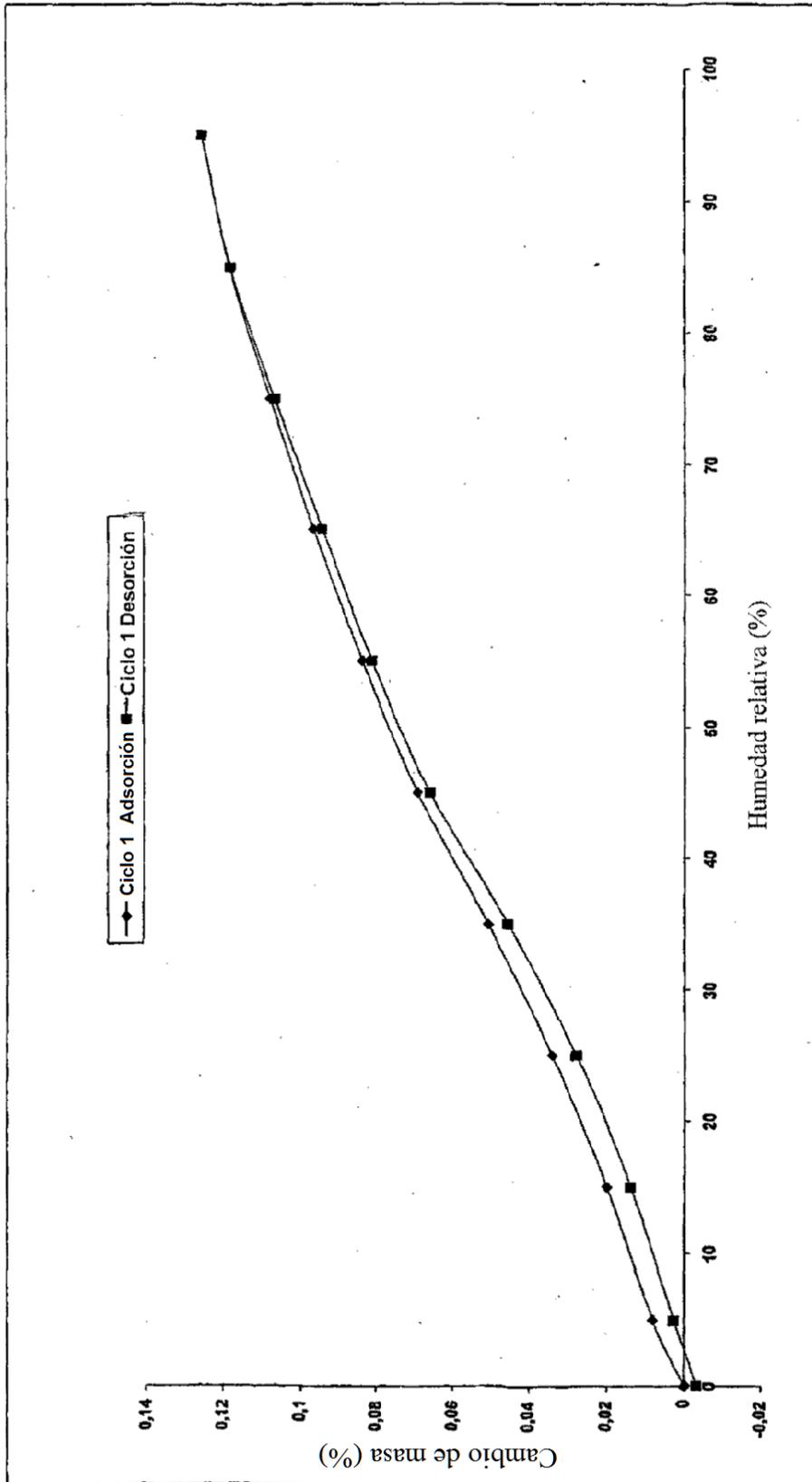


Figura 4