(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 547 062**

(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: **22.03.2010** **E 10714358 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.07.2015** **EP 2408799**

(54) Título: **Nueva forma cristalina de la antiprogestina CDB-4124**

(30) Prioridad:

**20.03.2009 HU 0900171**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
**01.10.2015**

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

**SÁNTA, CSABA;**
**DEMETER, ÁDÁM;**
**HAVASI, BALÁZS y**
**MAHÓ, SÁNDOR**

(74) Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 547 062 T3**

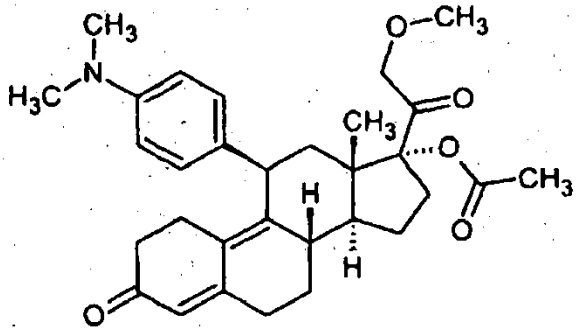
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 de la antiprogestina CDB-4124

**Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una nueva Forma cristalina A de la 17α-acetoxi-21-metoxi-11β-[4-N,N-dimetilaminofenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona, (también conocida como CDB-4124), y a procedimientos para su preparación.



**Antecedentes de la invención**

La 17α-acetoxi-21-metoxi-11β-[4-N,N-dimetilaminofenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona es un modulador selectivo del receptor de progesterona que se está sometiendo a ensayo para el tratamiento de miomas sensibles a progesterona.

La solicitud de patente internacional WO 97/41145 desveló por primera vez la preparación de 17α-acetoxi-21-metoxi-11β-[4-N,N-dimetilaminofenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona. En el ejemplo 9 se caracteriza como un polvo de color amarillo claro con un punto de fusión de 116 ºC (pureza: 98,06 %, bandas de absorción FT-IR características a: 1124, 1235, 1370, 1446, 1518, 1612, 1663, 1734, 2940 $cm^{-1}$). El documento WO-A-2004/089970 y el documento WO-A-2008/088935 describen sales cristalinas de CDB-4124.

De acuerdo con las solicitudes de patente internacional de los documentos WO 01/47945 y WO 01/74840, la 17α-acetoxi-21-metoxi-11β-[4-N,N-dimetilaminofenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona obtenida era un polvo de color amarillo claro, que también tiene un punto de fusión de 116 ºC (pureza: 98,87 %, 98,06 %, bandas de absorción FT-IR características a: 1124, 1235, 1370, 1446, 1518, 1612, 1662, 1734, 2940 $cm^{-1}$).

Los productos finales de los procedimientos mencionados anteriormente se obtuvieron por procedimientos de purificación caros. En primer lugar, el producto en bruto se purificó por cromatografía, y a continuación, después de la evaporación, la espuma obtenida se trató en un limpiador ultrasónico.

La solicitud de patente internacional WO 2009001148 desvela otro procedimiento de preparación en el que el producto final se obtiene por purificación cromatográfica y evaporación (impurezas: 0,5 %, punto de fusión: 118 ºC, las características de estado sólido determinadas mediante tecnología de análisis se muestran en la Figura 1-4).

Usando los procedimientos de preparación conocidos en la bibliografía, hemos comprobado que los productos no podían cristalizar espontáneamente. La purificación del producto en bruto es cara, difícil y no suficientemente eficiente. Puesto que el producto no se puede cristalizar, que es el procedimiento de purificación más eficiente, se deben aplicar procedimientos de limpieza más caros y difíciles (por ejemplo, purificación cromatográfica). El producto amorfo tiene un tamaño de grano pequeño, por lo que su filtración es bastante difícil. Por una parte la estabilidad química inadecuada de la forma amorfa hace que el secado y el almacenamiento del producto no sean sencillos, y por otra parte, el tamaño de grano y las propiedades electrostáticas de esta forma hace que la mezcla, envasado, obtención de muestras, etc., sea difícil.

Se debe hacer hincapié 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 que el producto permanezca estable durante un periodo prolongado sin el uso de condiciones de almacenamiento especiales.

Desde el punto de vista farmacéutico, el uso del producto amorfo obtenido mediante los procedimientos mencionados anteriormente no es muy económico y resulta muy difícil. Así, es necesario desarrollar un procedimiento para obtener un producto cristalino puro debido a que, por una parte, se garantizan unas propiedades

farmacéuticas adecuadas, y por otra, se reduce significativamente el coste del procedimiento de purificación.

En vista del valor farmacéutico de un compuesto, es de importancia fundamental obtenerlo con una pureza excelente. También es importante ser capaces de sintetizarlo por medio de un procedimiento que se pueda trasladar fácilmente a escala industrial, en especial en una forma que permita la filtración y el secado rápidos. Desde el punto de vista tecnológico y de la calidad del producto anteriores, ciertos polimorfos, mediante una vía sintética específica, proporcionan una oportunidad única para satisfacer estos requerimientos. Por tanto, existe la necesidad farmacéutica de encontrar polimorfos y procedimientos de cristalización adecuados que proporcionen ventajosamente un compuesto con una pureza excelente con propiedades de filtración y secado rápidos a escala industrial.

La pureza química del producto se debe mejorar para obtener el principio activo con la calidad suficientemente alta que se requiere para el desarrollo de un producto para uso en seres humanos. Por tanto, existe la necesidad de encontrar nuevas formas polimórficas en formas química y físicamente puras y un procedimiento industrial que dé lugar a nuevas formas sólidas que puedan resultar ventajosas por las diferentes razones farmacéuticas explicadas anteriormente. Para resolver esta necesidad hemos realizado una investigación exhaustiva para encontrar las formas polimórficas de la 17α-acetoxi-21-metoxi-11β-[4-N,N-dimetilaminofenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona. Los expertos en la materia sabrán que puede haber un conocimiento a priori de qué tipo de polimorfos existen de un compuesto dado y qué procedimientos dan lugar a que no se produzca su formación. Esto se debe averiguar mediante un procedimiento completamente empírico que es el objeto de la presente invención.

Ahora se ha descubierto que se puede preparar una forma cristalina estable de la 17α-acetoxi-21-metoxi-11β-[4-N,N-dimetilaminofenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona.

**Sumario de la invención**

La presente invención se refiere a una forma cristalina química y físicamente estable de la CDB-4124 y a su preparación.

**Breve descripción de las figuras**

**Figura 1**: Patrón de difracción de rayos X de polvo de la forma amorfa purificada de la CDB-4124

**Figura 2**: Espectro de IR DRIFT de la forma amorfa purificada de la CDB-4124

**Figura 3**: Espectro de FT-Raman de la forma amorfa purificada de la CDB-4124

**Figura 4**: Espectro de RMN $^{13}C$ DE CP/MAS de estado sólido de la forma amorfa purificada de la CDB-4124

**Figura 5**: Patrón de difracción de rayos X de polvo de la Forma anhidra A de la CDB-4124 de acuerdo con la invención

**Figura 6**: Espectro de IR DRIFT de la Forma anhidra A de la CDB-4124 de acuerdo con la invención

**Figura 7**: Espectro de FT-Raman de la Forma anhidra A de la CDB-4124 de acuerdo con la invención

**Figura 8**: Espectro de RMN $^{13}C$ DE CP/MAS de estado sólido de la Forma anhidra A de la CDB-4124 de acuerdo con la invención

**Figura 9**: Isotermas de sorción de vapor de agua de la Forma anhidra A de la CDB-4124 y de la forma amorfa de CDB-4124

**Descripción detallada de la invención**

La presente invención se refiere a una forma cristalina química y físicamente estable de la CDB-4124 y a su preparación.

Sorprendentemente hemos comprobado que la 17α-acetoxi-21-metoxi-11β-[4-N,N-dimetilaminofenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona se puede cristalizar en medios diferentes tales como alcohol $C_1$-$C_4$ con o sin agua, éteres de cadena abierta, n-heptano, sus mezclas, así como en la mezcla de agua y n-heptano.

De acuerdo con la presente invención, se ha comprobado que la Forma anhidra A de la CDB-4124 se puede producir de la siguiente forma:

Disolviendo la sustancia básica entre 0 ºC-40 ºC –ventajosamente a temperatura ambiente– en una cantidad 1-50 veces mayor de un disolvente ventajosamente 2-10 veces mayor– seleccionado entre alcohol $C_1$-$C_4$, éteres de cadena abierta, el espectro completo de posibles disolventes que se definen en la reivindicación 6. La concentración de la solución adecuada para la cristalización se puede controlar mediante evaporación. La cristalización se realiza entre -20 ºC-40 ºC, ventajosamente entre -5 ºC-25 ºC. Se pueden añadir cristales de siembra a la solución para para ayudar o incrementar la velocidad de cristalización. Los alcoholes

anteriormente mencionados se pueden mezclar con agua a una relación máxima de 2:1. Después de la filtración de los cristales precipitados, el producto se seca para eliminar los disolventes.

El producto cristalino es adecuado para la preparación de diversas formulaciones farmacéuticas –ventajosamente comprimidos y cápsulas– con principios farmacéuticamente aceptables.

Las características de estado sólido de la Forma anhidra A de la CDB-4124 determinadas mediante técnicas analíticas adecuadas se desvelan a continuación.

Las bandas de absorción IR DRIFT más características de la Forma anhidra A de la CDB-4124 son las siguientes: 2948, 2831, 1735, 1614, 1600, 1577, 1460, 1092, 1047, 537, 530 ± 4 $cm^{-1}$.

Otras bandas de absorción IR DRIFT características de la Forma anhidra A de la CDB-4124 se encuentran a: 2885, 1662, 1561, 1450, 1392, 1383, 1368, 1355, 1305, 1264, 1254, 1235, 1213, 1198, 1171, 1147, 1135, 1121, 1060, 1028, 1014, 948, 860, 819, 767, 613 ± 4 $cm^{-1}$.

El espectro IR DRIFT característico se muestra en la Figura 6.

Las bandas de absorción Raman más características de la Forma anhidra A de la CDB-4124 son las siguientes: 2952, 2836, 1600, 1215, 1199, 441 ± 4 $cm^{-1}$.

Otras bandas de absorción Raman características de la Forma anhidra A de la CDB-4124 se encuentran a: 3072, 2952, 2887, 2836, 1734, 1661, 1600, 1445, 1385, 1308, 1276, 1215, 1199, 1160, 1015, 793 441 ± 4 cm- 1.

El espectro Raman característico se muestra en Figura 7.

Las resonancias más características del espectro de RMN $^{13}C$ en estado sólido de la Forma anhidra A de la CDB-4124 son las siguientes: 203,1, 202,1, 170,2, 26,4, 15,2, 14,8 ± 0,1 ppm.

Las resonancias en el espectro de RMN $^{13}C$ en estado sólido de la Forma anhidra A de la CDB-4124 se encuentran a: 14,8, 15,2, 22,5, 22,8, 23,5, 26,0, 26,4, 28,8, 29,5, 31,6, 31,8, 33,0, 36,7, 36,9, 38,0, 38,8, 39,3, 39,7, 40,0, 40,8, 42,1, 46,4, 47,9, 51,8, 52,1, 59,2, 59,6, 73,6, 76,3, 96,8, 97,1, 111,2, 112,7, 114,3, 122,1, 124,8, 125,8, 127,4, 128,6, 129,8, 131,0, 131,7, 134,6, 144,0, 148,5, 155,0, 159,9, 170,2, 197,5, 197,8, 202,1, 203,1, ± 0,1 ppm.

El espectro RMN $^{13}C$ característico de CP/MAS en estado sólido se muestra en la Figura 8.

Las reflexiones de XRPD más características son las siguientes: 7,9, 11,0, 13,4 [º] ± 0,2 [º] 2θ. Los picos de XRPD característicos se muestran en la Tabla 1:

Tabla 1

| Nº | Ángulo 2Θ | Rel. int. (%) |
|---|---|---|
| 1 | 7,9 | 11 |
| 2 | 8,6 | 4 |
| 3 | 8,8 | 5 |
| 4 | 9,5 | 9 |
| 5 | 9,8 | 4 |
| 6 | 11,0 | 11 |
| 7 | 12,3 | 9 |
| 8 | 13,1 | 42 |
| 9 | 13,4 | 100 |
| 10 | 14,4 | 16 |
| 11 | 15,1 | 17 |
| 12 | 15,5 | 8 |
| 13 | 16,0 | 18 |
| 14 | 16,6 | 12 |
| 15 | 17,1 | 20 |
| 16 | 17,3 | 8 |
| 17 | 17,6 | 20 |
| 18 | 18,0 | 13 |
| 19 | 18,2 | 17 |
| 20 | 18,4 | 27 |
| 21 | 18,9 | 10 |

(continuación)

| Nº | Ángulo 2Θ | Rel. int. (%) |
|---|---|---|
| 22 | 19,5 | 13 |
| 23 | 20,0 | 14 |
| 24 | 20,2 | 14 |
| 25 | 21,0 | 18 |
| 26 | 21,3 | 27 |
| 27 | 21,9 | 17 |
| 28 | 22,2 | 19 |
| 29 | 22,6 | 4 |
| 30 | 23,2 | 10 |
| 31 | 24,1 | 13 |
| 32 | 24,4 | 13 |
| 33 | 25,2 | 11 |
| 34 | 26,4 | 3 |
| 35 | 26,9 | 8 |
| 36 | 27,4 | 9 |
| 37 | 28,3 | 7 |
| 38 | 28,8 | 2 |
| 39 | 29,5 | 3 |
| 40 | 30,2 | 3 |
| 41 | 31,9 | 6 |
| 42 | 35,6 | 3 |

El patrón de difracción de rayos X de polvo característico se muestra en la Figura 5.

Ahora se ha descubierto que la Forma anhidra A de la CDB-4124 es una forma más estable que la forma amorfa. El procedimiento de cristalización de acuerdo con la invención proporciona un compuesto con una pureza excelente y unas buenas propiedades de manipulación y tecnológicas. Estas propiedades permiten desarrollar un procedimiento de purificación más económico también para su producción a gran escala.

Las siguientes investigaciones se completaron para comparar las propiedades farmacéuticas más importantes del producto amorfo purificado cromatográficamente y el producto cristalino.

**Ensayo de estabilidad rápido**

Las formas amorfa y cristalina se almacenaron sobre una placa a 40 ºC en presencia de aire durante 10 días. Las impurezas se midieron en diferentes momentos usando un equipo de HPLC. El producto de degradación más abundante fue el derivado de N-metilo de la CDB-4124. Los resultados del examen de la 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 potencialmente se puede transformar en una forma más estable, esta propiedad supone claramente una ventaja en el desarrollo farmacéutico. Los resultados se muestran en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2

| | Forma A | | Forma amorfa | |
|---|---|---|---|---|
| | Impurezas | Derivado N-desmetilo de la CDB-4124 | Impurezas | Derivado N-desmetilo de la CDB-4124 |
| Día 0 | 0,33 % | 0,18 % | 0,87 % | 0,15 % |
| Día 1 | 0,33 % | 0,18 % | 0,97 % | 0,21 % |
| Día 2 | 0,35 % | 0,18 % | 1,03 % | 0,25 % |
| Día 6 | 0,43 % | 0,21 % | 1,63 % | 0,55 % |
| Día 10 | 0,48 % | 0,23 % | 1,97 % | 0,73 % |

**Efecto de la cristalización sobre la purificación del producto**

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

Tabla 3

| | Forma amorfa (materia prima) | Forma A (cristalizada en dietil éter) | Forma A (cristalizada en diisopropil éter) | Forma A (cristalizada en metil ter-butil éter) |
|---|---|---|---|---|
| Impurezas | 3,30 % | 0,95 % | 1,36 % | 0,73 % |

Estos resultados han demostrado que la cristalización en diferentes disolventes del material en bruto amorfo proporciona un compuesto con una pureza muy superior. En consecuencia, el procedimiento de cristalización se puede aplicar ventajosamente para purificar el producto en bruto.

**Investigación de las propiedades de adsorción de agua**

Del examen de las propiedades de adsorción de agua se pueden extraer conclusiones importantes acerca de la estabilidad física y química de un compuesto. Los compuestos amorfos pueden adsorber más agua del aire. Esta propiedad supone una desventaja deliberada durante el procedimiento de preparación de una composición farmacéutica, puesto que la cantidad real del principio activo no se puede medir debido al agua adsorbida.

Las propiedades de absorción de agua de los compuestos se midieron mediante la técnica dinámica de sorción de vapor (DVS). Las isotermas de sorción de vapor de agua (adsorción-desorción) se muestran en la Figura 9. A medida que se incrementaba el grado de humedad, el compuesto amorfo adsorbió más y más agua (máximo 2 % m/m), mientras que la masa de la Forma cristalina A de CDB-4124 apenas se modificó.

Como se ha mencionado anteriormente, esta propiedad de la CDB-4124 cristalina es ventajosa durante procedimientos tecnológicos que se refieren a la formulación de la composición farmacéutica, debido a que la adsorción de agua puede falsear la medición de la cantidad real de sustancia activa.

El examen también demuestra que la Forma A es un anhidrato estable a temperatura ambiente, independientemente del cambio en la humedad relativa.

**Condiciones de medición aplicadas:**

Parámetros de las mediciones de espectrales de **FT-IR**:

| | |
|---|---|
| Espectrómetro: | Thermo-Nicolet 6700 |
| DRIFT: | Accesorio de reflectancia difusa inteligente |
| Fase: | KBr, reflexión difusa |
| Resolución espectral: | 4 $cm^{-1}$ |
| Rango espectral: | 400-4000 $cm^{-1}$ |
| Número de exploraciones: | 100 |
| Intensidad: | Kubelka-Munk |

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

| | |
|---|---|
| Espectrómetro: | Thermo-Nicolet NXR-9650 |
| Soporte de la muestra: | MicroStage™, rayo láser lateral de 50 µm |
| Rango espectral: | 3500-200 $cm^{-1}$ |
| Resolución espectral: | 4 $cm^{-1}$ |
| Número de exploraciones: | 128 |
| Potencia de excitación: | 300 mW |

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

| | |
|---|---|
| Difractómetro: | PANanalytical X'Pert PRO MPD |
| Radiación: | CuK α |
| Tensión de aceleración: | 40 kV |
| Corriente en el ánodo: | 40 mA |
| Goniómetro: | PW3050/60 |
| Detector: | Pixcel (PW3018/00) |
| Velocidad de barrido: | 0208º 2θ/s |
| Tamaño de paso: | 0,01º 2θ |
| Soporte de la muestra: | PW1811/16 (reflexión, de carga trasera) |
| Centrifugador del soporte de la muestra: | PW3064/60 (reflexión/centrifugador de transmisión) |
| Velocidad de centrifugación: | 1 revolución/s |

Parámetros de las mediciones de **TG**:

| | |
|---|---|
| Instrumento: | TA Instruments TGA Q50 |
| Velocidad de calentamiento: | 10 ºC/min |
| Peso de la muestra: | ~ 10 mg |
| Nitrógeno, gas de purga: | 60 ml/min |
| Plato: | Platina |

Parámetros de las mediciones de **DSC**:

| | |
|---|---|
| Instrumento: | TA Instruments DSC Q10 |
| Velocidad de calentamiento: | 10 ºC/min |
| Peso de la muestra: | ~1,5-2,5 mg |
| Plato: | abierto, de aluminio |
| Nitrógeno, gas de purga: | 50 ml/min |

Parámetros de las mediciones de **DVS**:

| | |
|---|---|
| Instrumento: | SMS DVS Advantage 1 |
| dm/dt: | 0001 %/min |
| Temperatura: | 25 ºC |
| Perfil Humedad: | 0 %-90 % de humedad relativa en etapas del 10 % (de adsorción-desorción) |
| Nitrógeno, gas de purga: | 200 ml/min |

Parámetros de **RMN $^{13}$C de CP/MAS en estado sólido**:

| | |
|---|---|
| Instrumento: | Varian NMR System 600 MHz (14,1 Tesla) VnmrJ 2,2C |
| Sonda: | 3,2 mm HX |
| Experimento: | CPMAS $^{13}$C (tancpx) |
| Velocidad de hilatura: | 15 kHz |
| Rotor: | circonia de pared delgada de 3,2 mm |
| Temperatura: | 25 ºC |
| Tiempo de polarización cruzada: | 3 ms (CP) |
| Retraso de relajación: | 10 s |
| Referencia: | Señal $CH_2$ de adamantano a 38,5 ppm |
| Número de reintentos: | 512 |

**Ejemplos**

Los siguientes ejemplos son meramente ilustrativos de la presente invención y no se deben interpretar en ningún modo como una limitación del ámbito de la invención puesto que muchas variaciones y equivalentes que están englobados por la presente invención serán evidentes para los expertos en la materia tras la lectura de la presente divulgación.

**Ejemplo 1**

Se disolvió 1 g de CDB-4124 en 10 ml de dietil éter, a continuación, la solución se agitó en atmósfera de nitrógeno a 20-25 ºC. Después de 20-25 minutos empezó a cristalizar. La solución se agitó durante otros 25-30 minutos, y a continuación se enfrió lentamente a 0 ± 2 ºC. A esta temperatura la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, los cristales precipitados se filtraron, se lavaron con dietil éter frío, y se secó a 35-40 ºC para dar 0,76 g de la Forma cristalina anhidra A.
P.f.: 166-168 ºC
El producto aislado presenta las siguientes características analíticas en estado sólido:

Frecuencias vibratorias características en el espectro infrarrojo a 2948, 2831, 1735, 1614, 1600, 1577, 1460, 1092, 1047, 537 y 530 $cm^{-1}$.
Frecuencias vibratorias características en el espectro Raman a 2952, 2836, 1600, 1215, 1199 y 441 $cm^{-1}$
Reflexiones de difracción de rayos X de polvo características a 7,9, 9,5, 9,8, 11,0, 13,4, 15,1, 21,9 y 22,2º 2Θ
Resonancias características en el espectro de RMN $^{13}$C en estado sólido a 203,1, 202,1, 170,2, 26,4, 15,2 y 14,8 ppm

**Ejemplo 2**

Se disolvieron 2 g de CDB-4124 en 5 ml de etanol a 20-25 ºC. La solución se enfrió a 5-10 ºC. A esta temperatura en atmósfera de nitrógeno, la mezcla de reacción se agitó hasta que comenzó la cristalización (30-60 minutos), y a continuación se agitó durante otras 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 ± 2 ºC, se agitó durante 2 horas a esta temperatura, a continuación los cristales precipitados se filtraron, se lavaron con etanol frío, y se secaron a 35-40 ºC para dar 0,92 g de la Forma cristalina anhidra A.
P.f.: 166-168 ºC
El producto aislado presenta las siguientes características analíticas de estado sólido:

Frecuencias vibratorias características en el espectro infrarrojo a 2948, 2831, 1735, 1614, 1600, 1577, 1460, 1092, 1047, 537 y 530 $cm^{-1}$
Frecuencias vibratorias características en el espectro Raman a 2952, 2836, 1600, 1215, 1199 y 441 $cm^{-1}$
Reflexiones de difracción de rayos X de polvo características a 7,9, 9,5, 9,8, 11,0, 13,4, 15,1, 21,9 y 22,2º 2Θ
Resonancias características en el espectro de RMN $^{13}C$ en estado sólido a 203,1, 202,1, 170,2, 26,4, 15,2 y 14,8 ppm

**Ejemplo 3**

Se mezcló 1 g de CDB-4124 con la mezcla de 30 ml de n-heptano y 10 ml de agua clarificada. La mezcla de tres fases se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 24 horas a 20-25 ºC. La mezcla heterogénea se filtró, los cristales precipitados se lavaron con una mezcla de agua y n-heptano, y se secó a 35-40 ºC para dar 0,93 g de la Forma cristalina anhidra A.
P.f.: 166-168 ºC
El producto aislado presenta las siguientes características analíticas de estado sólido:

Frecuencias vibratorias características en el espectro infrarrojo a 2948, 2831, 1735, 1614, 1600, 1577, 1460, 1092, 1047, 537 y 530 $cm^{-1}$
Frecuencias vibratorias características en el espectro Raman a 2952, 2836, 1600, 1215, 1199 y 441 $cm^{-1}$
Reflexiones de difracción de rayos X de polvo características a 7,9, 9,5, 9,8, 11,0, 13,4, 15,1, 21,9 y 22,2º 2Θ
Resonancias características en el espectro de RMN $^{13}C$ en estado sólido a 203,1, 202,1, 170,2, 26,4, 15,2 y 14,8 ppm

**Ejemplo 4**

Se disolvió 1 g de CDB-4124 en 10 ml de metil ter-butil éter, y a continuación, la solución se redujo a la mitad por evaporación. La mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 20-25 ºC. Si la cristalización no comenzaba en 1 hora, se añadía un cristal de siembra a la solución (Ejemplo 1). Después del inicio de la cristalización, la mezcla se agitó durante 2 horas a 20-25 ºC y a continuación se enfrió a 0 ± 2 ºC. Se agitó a esta temperatura durante 2 horas, los cristales precipitados se filtraron, se lavaron con metil ter-butil éter, y se secó a 35-40 ºC para dar 0,68 g de la Forma cristalina anhidra A.
P.f.: 166-168 ºC
El producto aislado presenta las siguientes características analíticas de estado sólido:

Frecuencias vibratorias características en el espectro infrarrojo a 2948, 2831, 1735, 1614, 1600, 1577, 1460, 1092, 1047, 537 y 530 $cm^{-1}$
Frecuencias vibratorias características en el espectro Raman a 2952, 2836, 1600, 1215, 1199 y 441 $cm^{-1}$
Reflexiones de difracción de rayos X de polvo características a 7,9, 9,5, 9,8, 11,0, 13,4, 15,1, 21,9 y 22,2º 2Θ
Resonancias características en el espectro de RMN $^{13}C$ en estado sólido a 203,1, 202,1, 170,2, 26,4, 15,2 y 14,8 ppm

**Ejemplo 5**

Se disolvió 1 g de CDB-4124 en 4 ml de isopropanol. La mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 20-25 ºC. Si la cristalización no comenzaba en 1 hora, se añadía un cristal de siembra a la solución (Ejemplo 1). Después del inicio de la cristalización, la mezcla se agitó durante 2 horas a 20-25 ºC y a continuación, se enfrió lentamente (30 min) a 0 ± 2 ºC. Se agitó a esta temperatura durante 2 horas, los cristales precipitados se filtraron, se lavaron con isopropanol frío, y se secó a 35-40 ºC para dar 0,66 g de la Forma cristalina anhidra A.
P.f.: 166-168 ºC
El producto aislado presenta las siguientes características analíticas de estado sólido:

Frecuencias vibratorias características en el espectro infrarrojo a 2948, 2831, 1735, 1614, 1600, 1577, 1460, 1092, 1047, 537 y 530 $cm^{-1}$
Frecuencias vibratorias características en el espectro Raman a 2952, 2836, 1600, 1215, 1199 y 441 $cm^{-1}$
Reflexiones de difracción de rayos X de polvo características a 7,9, 9,5, 9,8, 11,0, 13,4, 15,1, 21,9 y 22,2º 2Θ
Resonancias características en el espectro de RMN $^{13}C$ en estado sólido a 203,1, 202,1, 170,2, 26,4, 15,2 y 14,8 ppm

**Ejemplo 6**

Se disolvió 1 g de CDB-4124 en 4 ml de isopropanol. Se añadieron 4 ml de n-heptano gota a gota en 15 minutos. La mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 20-25 ºC. Si la cristalización no comenzaba en 1 hora, se añadía un cristal de siembra a la solución (Ejemplo 1). Después del inicio de la cristalización, la mezcla se agitó durante 2 horas a 20-25 ºC y a continuación, se enfrió lentamente (30 min) a 0 ± 2 ºC. Se agitó a esta temperatura durante 3 horas, los cristales precipitados se filtraron, se lavaron con la mezcla fría de isopropanol y n-heptano (1:2), y se secó a 35-40 ºC para dar 0,66 g de la Forma cristalina anhidra A.
P.f.: 166-168 ºC
El producto aislado presenta las siguientes características analíticas de estado sólido:

Frecuencias vibratorias características en el espectro infrarrojo a 2948, 2831, 1735, 1614, 1600, 1577, 1460, 1092, 1047, 537 y 530 $cm^{-1}$
Frecuencias vibratorias características en el espectro Raman a 2952, 2836, 1600, 1215, 1199 y 441 $cm^{-1}$
Reflexiones de difracción de rayos X de polvo características a 7,9, 9,5, 9,8, 11,0, 13,4, 15,1, 21,9 y 22,2º 2Θ
Resonancias características en el espectro de RMN $^{13}C$ en estado sólido a 203,1, 202,1, 170,2, 26,4, 15,2 y 14,8 ppm

**Ejemplo 7**

Se mezcló 1 g de CDB-4124 con 10 ml de diisopropil éter. La mezcla heterogénea se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 48 horas a 20-25 ºC. Se filtraron los cristales precipitados, se lavaron con el diisopropil éter, y se secó a 35-40 ºC para dar 0,90 g de la Forma cristalina anhidra A.
P.f.: 166-168 ºC
El producto aislado presenta las siguientes características analíticas de estado sólido:

Frecuencias vibratorias características en el espectro infrarrojo a 2948, 2831, 1735, 1614, 1600, 1577, 1460, 1092, 1047, 537 y 530 $cm^{-1}$
Frecuencias vibratorias características en el espectro Raman a 2952, 2836, 1600, 1215, 1199 y 441 $cm^{-1}$
Reflexiones de difracción de rayos X de polvo características a 7,9, 9,5, 9,8, 11,0, 13,4, 15,1, 21,9 y 22,2º 2Θ
Resonancias características en el espectro de RMN $^{13}C$ en estado sólido a 203,1, 202,1, 170,2, 26,4, 15,2 y 14,8 ppm

**Ejemplo 8**

Se disolvió 1 g de CDB-4124 en 4 ml de n-butanol. La solución se agitó y se enfrió a 0-5 ºC en atmósfera de nitrógeno. Si la cristalización no comenzaba en 2-3 horas, se añadía un cristal de siembra a la solución (Ejemplo 1). Después del inicio de la cristalización, la mezcla se agitó durante 4-5 horas a 0-5 ºC y a continuación se dejó reposar durante 24 horas. Se filtraron los cristales precipitados, se lavaron con n-butanol frío, y se secó a 40 ºC para dar 1,28 g de la Forma cristalina anhidra A.
P.f.: 166-168 ºC
El producto aislado presenta las siguientes características analíticas de estado sólido:

Frecuencias vibratorias características en el espectro infrarrojo a 2948, 2831, 1735, 1614, 1600, 1577, 1460, 1092, 1047, 537 y 530 $cm^{-1}$
Frecuencias vibratorias características en el espectro Raman a 2952, 2836, 1600, 1215, 1199 y 441 $cm^{-1}$
Reflexiones de difracción de rayos X de polvo características a 7,9, 9,5, 9,8, 11,0, 13,4, 15,1, 21,9 y 22,2º 2Θ
Resonancias características en el espectro de RMN $^{13}C$ en estado sólido a 203,1, 202,1, 170,2, 26,4, 15,2 y 14,8 ppm

**Ejemplo 9**

Se disolvió 1 g de CDB-4124 en 4 ml de metanol a 20-25 ºC y a continuación se añadieron 0,7 ml de agua. Se añadió cristal de siembra a la solución y se agitó hasta que comenzó la cristalización, y a continuación la mezcla se enfrió a 0-5 ºC. A esta temperatura se dejó reposar durante unas pocas horas.
Los cristales precipitados se filtraron, se lavaron con la mezcla de metanol y agua (3:1), y se secó al vacío a 38-40 ºC para dar 0,58 g de la Forma cristalina anhidra A.
P.f.: 166-168 ºC
El producto aislado presenta las siguientes características analíticas de estado sólido:

Frecuencias vibratorias características en el espectro infrarrojo a 2948, 2831, 1735, 1614, 1600, 1577, 1460, 1092, 1047, 537 y 530 $cm^{-1}$
Frecuencias vibratorias características en el espectro Raman a 2952, 2836, 1600, 1215, 1199 y 441 $cm^{-1}$
Reflexiones de difracción de rayos X de polvo características a 7,9, 9,5, 9,8, 11,0, 13,4, 15,1, 21,9 y 22,2º 2Θ
Resonancias características en el espectro de RMN $^{13}C$ en estado sólido a 203,1, 202,1, 170,2, 26,4, 15,2 y 14,8 ppm

**Ejemplo 10** (1000 cápsulas)

| Principio | Peso (g) | Composición porcentual en peso (% en m/m) |
|---|---|---|
| CDB-4124 | 25 | 12,5 |
| Celulosa microcristalina | 49,5 | 24,75 |
| Lactosa | 123,5 | 61,75 |
| Estearato de magnesio | 2 | 1 |

Se homogeneizaron los principios enumerados anteriormente, y a continuación se introdujeron en cápsulas de gelatina dura. El peso de relleno de la cápsula era de 200 mg y cada cápsula contenía 25 mg del principio activo.

**Ejemplo 11** (1000 cápsulas)

| Principio | Peso (g) | Composición porcentual en peso (% en m/m) |
|---|---|---|
| CDB-4124 | 50 | 12,5 |
| Celulosa microcristalina | 99 | 24,75 |
| Lactosa | 247 | 61,75 |
| Estearato de magnesio | 4 | 1 |

Se homogeneizaron los principios enumerados anteriormente, y a continuación se introdujeron en cápsulas de gelatina dura. El peso de relleno de la cápsula era de 400 mg y cada cápsula contenía 50 mg del principio activo.

**Ejemplo 12** (1000 cápsulas)

| Principio | Peso (g) | Composición porcentual en peso (% en m/m) |
|---|---|---|
| CDB-4124 | 25 | 12,5 |
| Celulosa microcristalina | 171 | 85,5 |
| Estearato de magnesio | 4 | 2 |

Se homogeneizaron los principios enumerados anteriormente, y a continuación se introdujeron en cápsulas de gelatina dura. El peso de relleno de la cápsula era de 200 mg y cada cápsula contenía 25 mg del principio activo.

**Ejemplo 13** (1000 cápsulas)

| Principio | Peso (g) | Composición porcentual en peso (% en m/m) |
|---|---|---|
| CDB-4124 | 50 | 12,5 |
| Celulosa microcristalina | 342 | 85,5 |
| Estearato de magnesio | 8 | 2 |

Se homogeneizaron los principios enumerados anteriormente, y a continuación se introdujeron en cápsulas de gelatina dura. El peso de relleno de la cápsula era de 400 mg y cada cápsula contenía 50 mg del principio activo.

**REIVINDICACIONES**

1. Forma anhidra cristalina A de 17α-acetoxi-21-metoxi-11β-[4-N,N-dimetilaminofenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona **caracterizada porque** proporciona una o más de:

a) difracciones de rayos X de polvo características a 7,9, 11,0, 13,4 [º] 2θ, aproximadamente;
b) bandas de absorción FT Raman características a 2952, 2836, 1600, 1215, 1199, 441 $cm^{-1}$ ,aproximadamente;
c) un espectro de RMN $^{13}C$ en estado sólido que comprende resonancias características a 203,1, 202,1, 170,2, 26,4, 15,2, 14,8 ppm ,aproximadamente.

2. Forma anhidra cristalina A de 17α-acetoxi-21-metoxi-11β-[4-N,N-dimetilaminofenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona de acuerdo con la reivindicación 1 **caracterizada porque** tiene difracciones de rayos X de polvo de 7,9, 9,5, 11,0, 13,1, 13,4, 15,1, 18,4, 21,9, 22,2 [º] 2θ ,aproximadamente.

3. Forma anhidra cristalina A de 17α-acetoxi-21-metoxi-11β-[4-N,N-dimetilaminofenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona de acuerdo con la reivindicación 1 **caracterizada porque** tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo esencialmente de acuerdo con la Figura 5.

4. Forma anhidra cristalina A de 17α-acetoxi-21-metoxi-11β-[4-N,N-dimetilaminofenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona de acuerdo con la reivindicación 1 **caracterizada porque** tiene un espectro FT Raman sustancialmente de acuerdo con la Figura 7.

5. Forma anhidra cristalina A de 17α-acetoxi-21-metoxi-11β-[4-N,N-dimetilaminofenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona de acuerdo con la reivindicación 1 **caracterizada porque** tiene un espectro de RMN de $^{13}C$ en estado sólido sustancialmente de acuerdo con la Figura 8.

6. Un procedimiento de preparación de la Forma anhidra cristalina A de 17α-acetoxi-21-metoxi-11β-[4-N,N-dimetilaminofenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona de acuerdo con la reivindicación 1 en el que la 17α-acetoxi-21-metoxi-11β-[4-N,N-dimetilaminofenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona amorfa se disuelve a entre 0 ºC-40 ºC en una cantidad 1-50 veces mayor de un disolvente seleccionado entre:

A: alcoholes $C_1$-$C_4$, B: éteres de cadena abierta, C: alcanos $C_6$-$C_8$, D: cualquier mezcla de A-C, y a continuación se agita a entre -20 ºC-40 ºC y los cristales precipitados se filtran, se lavan y se secan.

7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6 en el que la 17α-acetoxi-21-metoxi-11β-[4-N,N-dimetilaminofenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona amorfa se disuelve en una cantidad 2-10 veces mayor de disolvente.

8. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6 en el que el disolvente se selecciona entre: dietil éter, metil ter-butil éter, diisopropil éter, metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, n-heptano.

9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6 en el que la forma amorfa de la 17α-acetoxi-21-metoxi-11β-[4-N,N-dimetilaminofenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona se disuelve a entre 20 ºC-30 ºC.

10. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6 en el que la solución se agita a entre -5 ºC-25 ºC.

11. Composición farmacéutica que comprende 17α-acetoxi-21-metoxi-11β-[4-N,N-dimetilaminofenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona **caracterizada porque** comprende:

a) un principio farmacéuticamente activo que comprende una cantidad biológicamente eficaz de la Forma anhidra cristalina A de 17α-acetoxi-21-metoxi-11β-[4-N,N-dimetilaminofenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona;
b) uno o más principios farmacéuticamente aceptables.

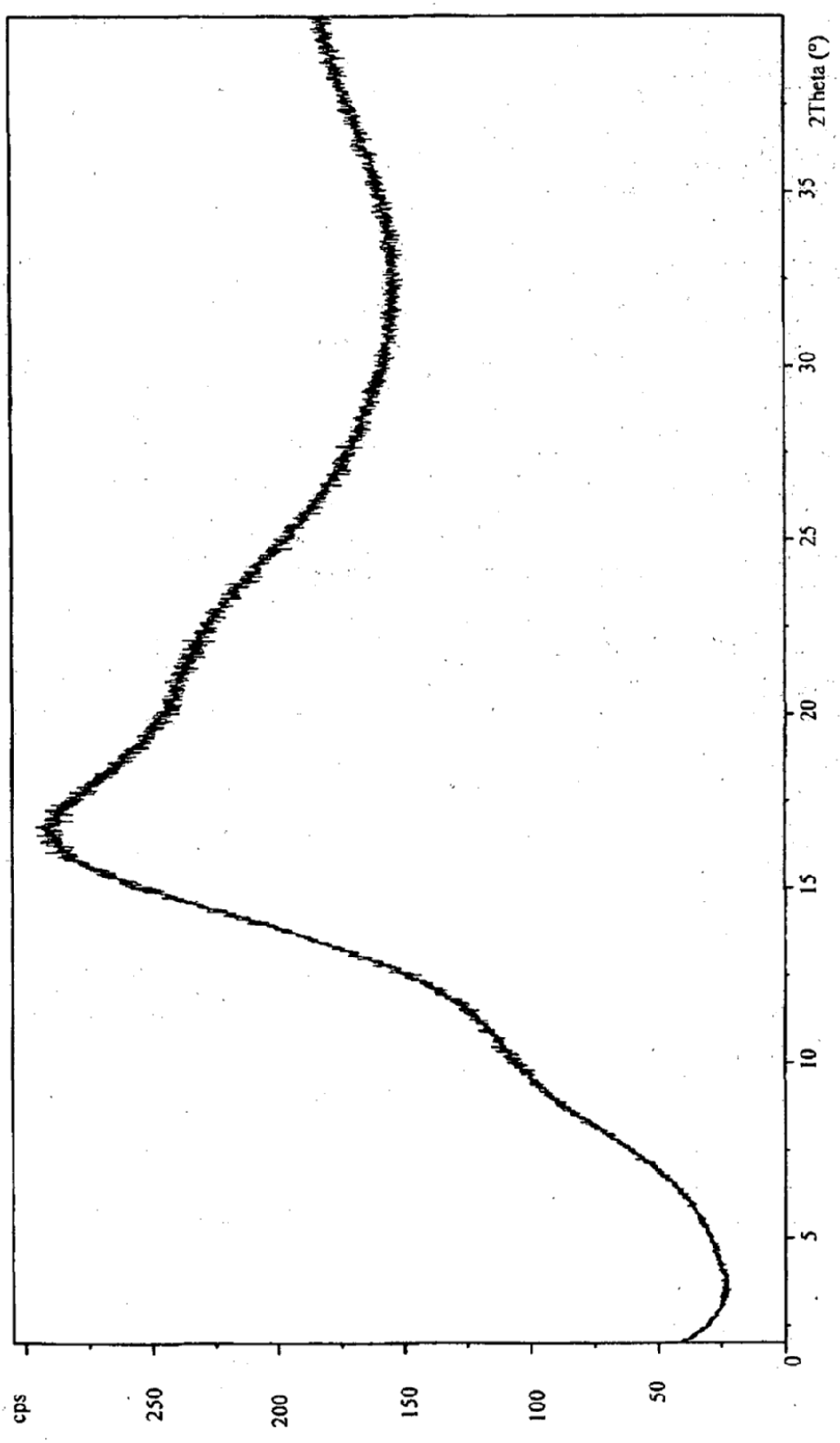



Figura 1

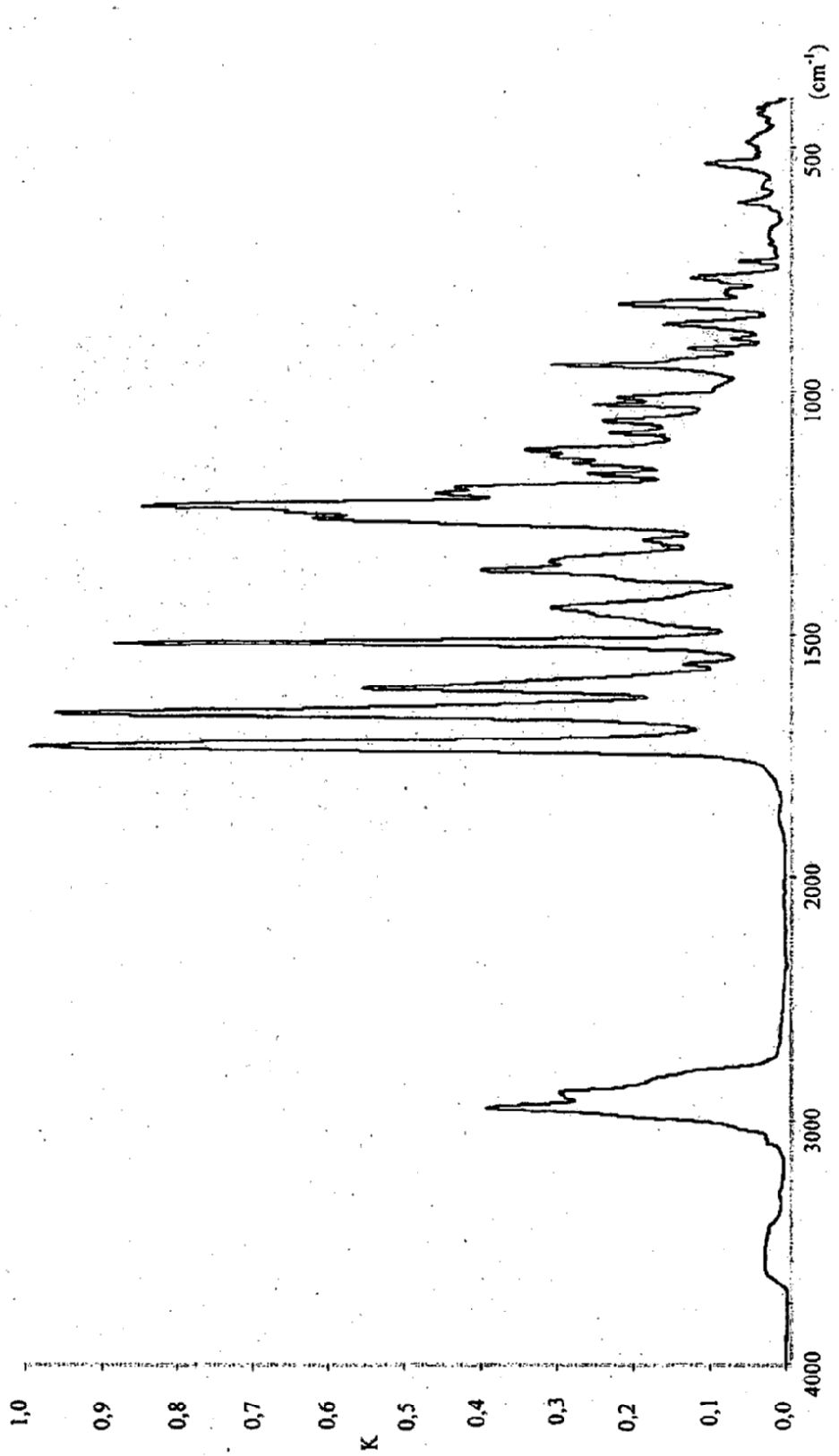



Figura 2

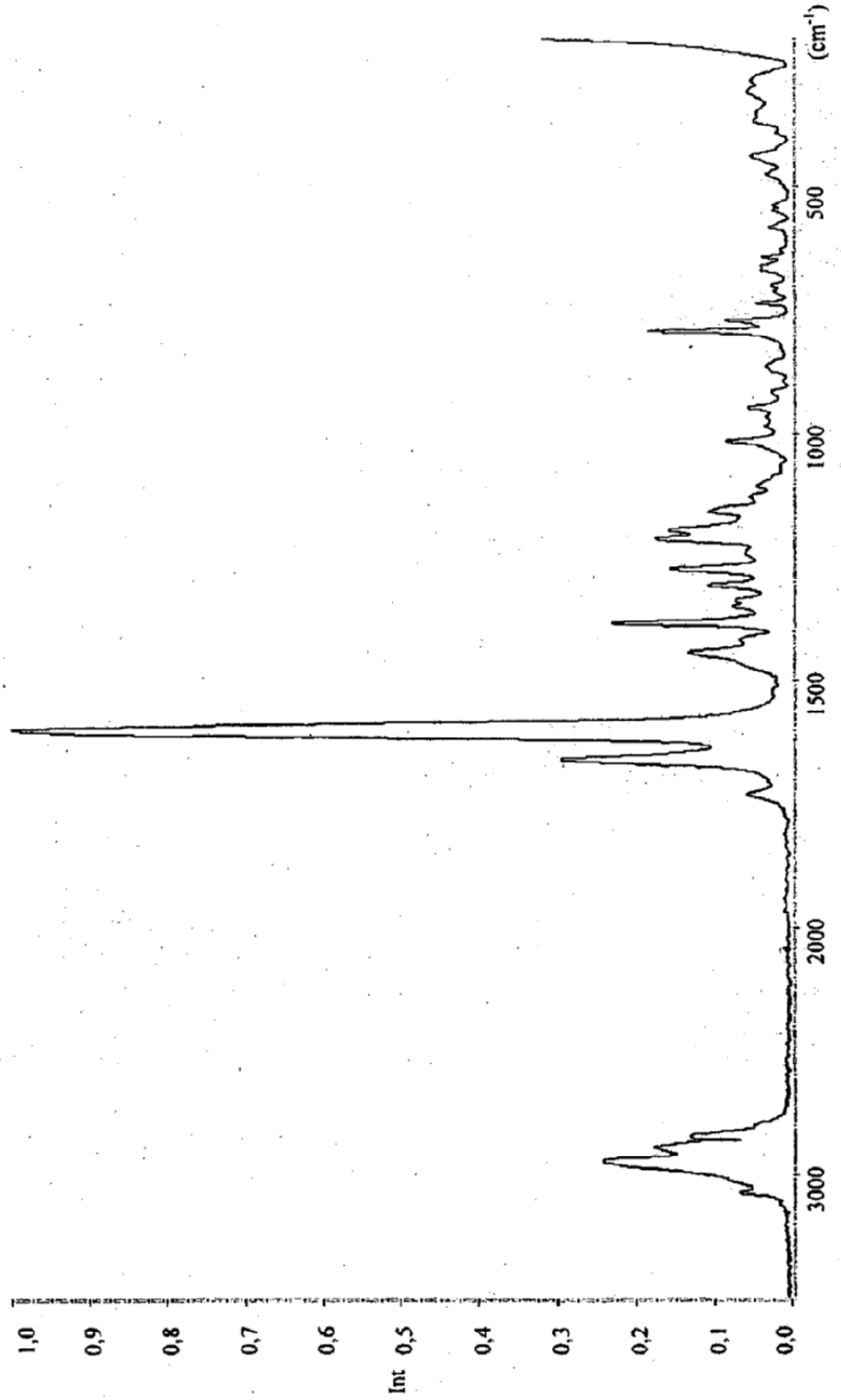



Figura 3

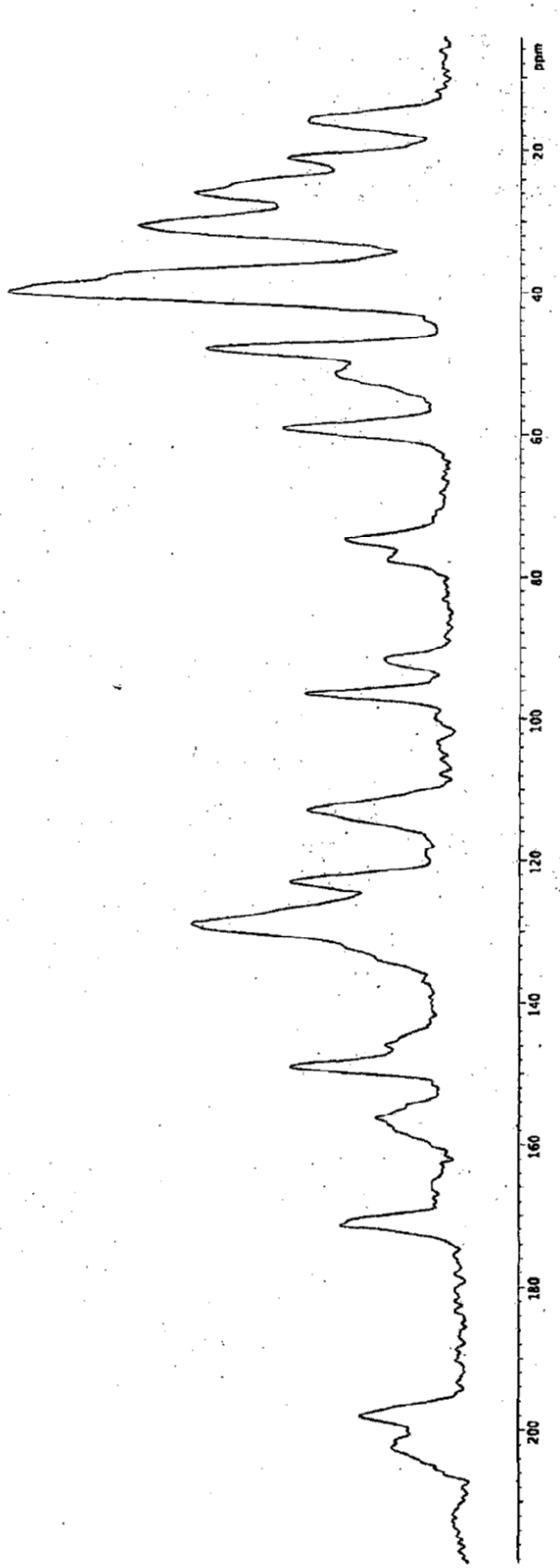



Figura 4

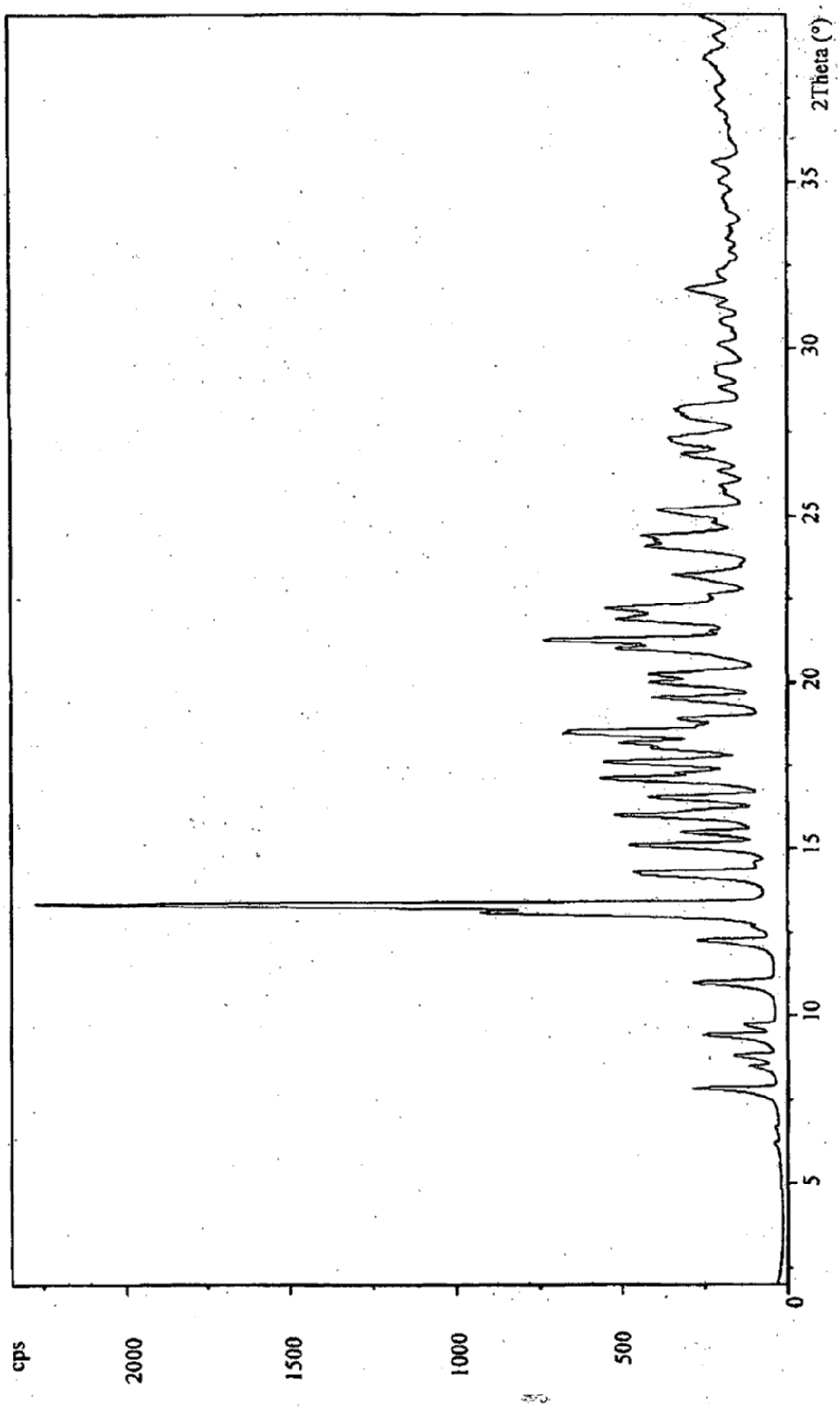



Figura 5

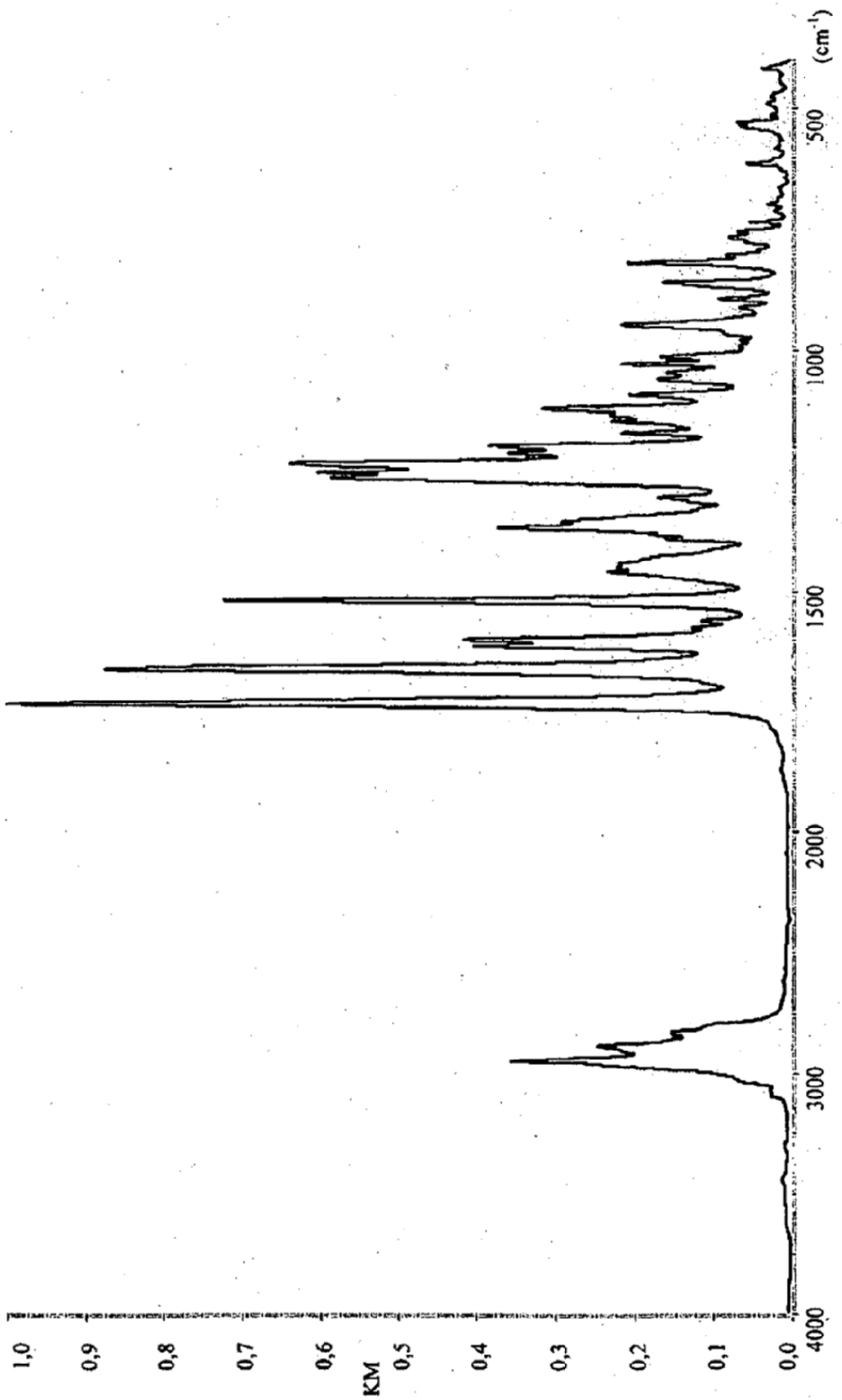

1,0
0,9
0,8
0,7
0,6
KM
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0,0
4000
3000
2000
1500
1000
500
(cm-1)

Figura 6

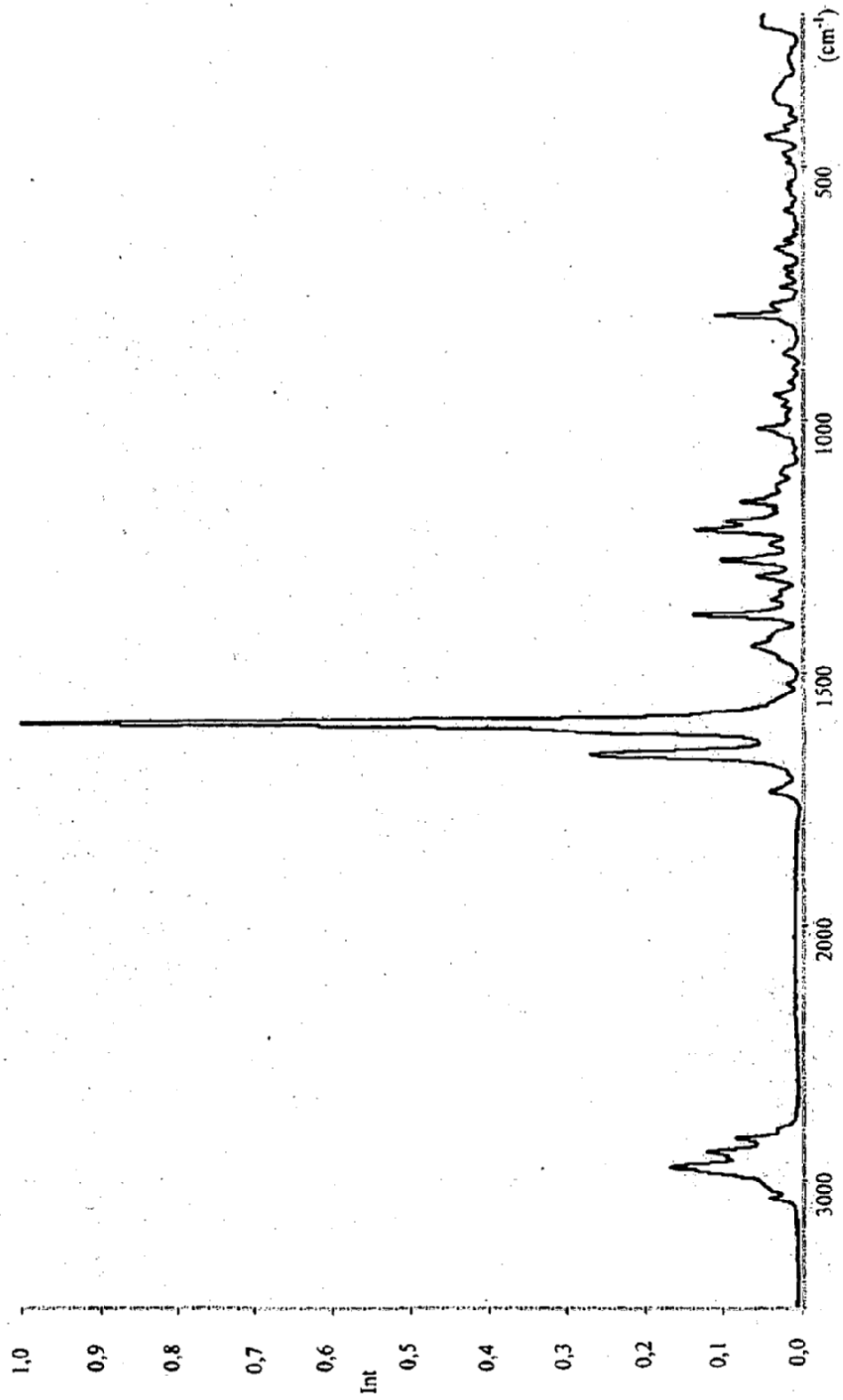



Figura 7

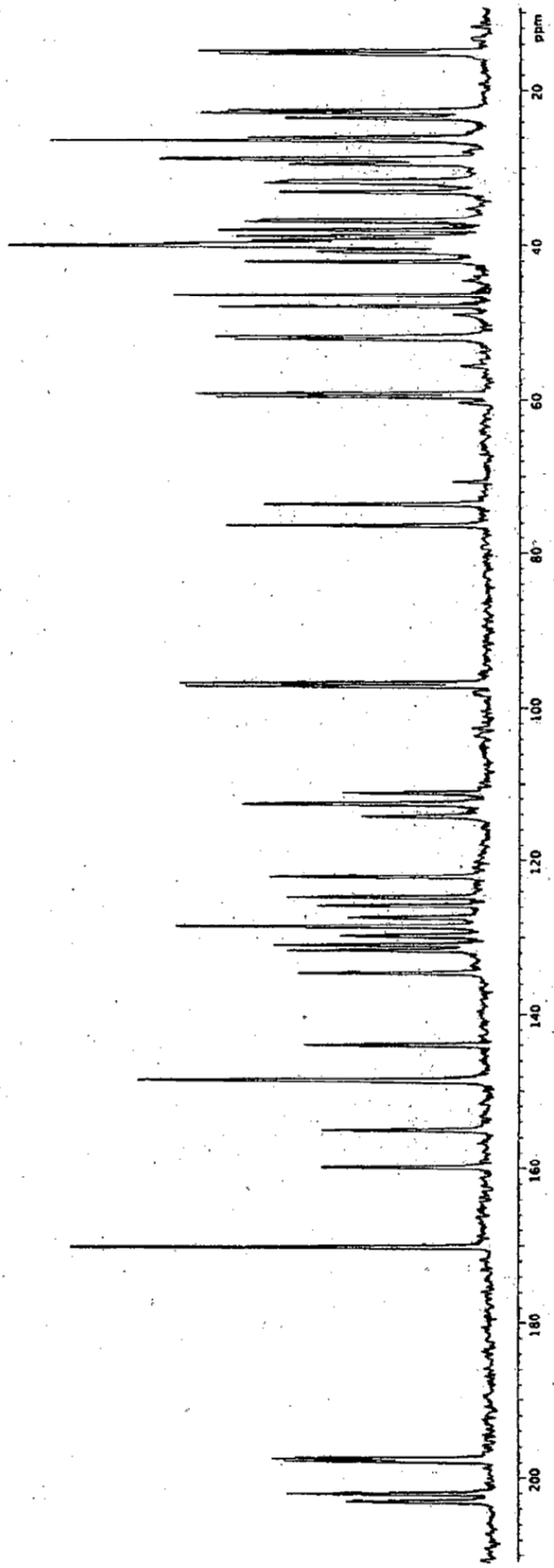



Figura 8

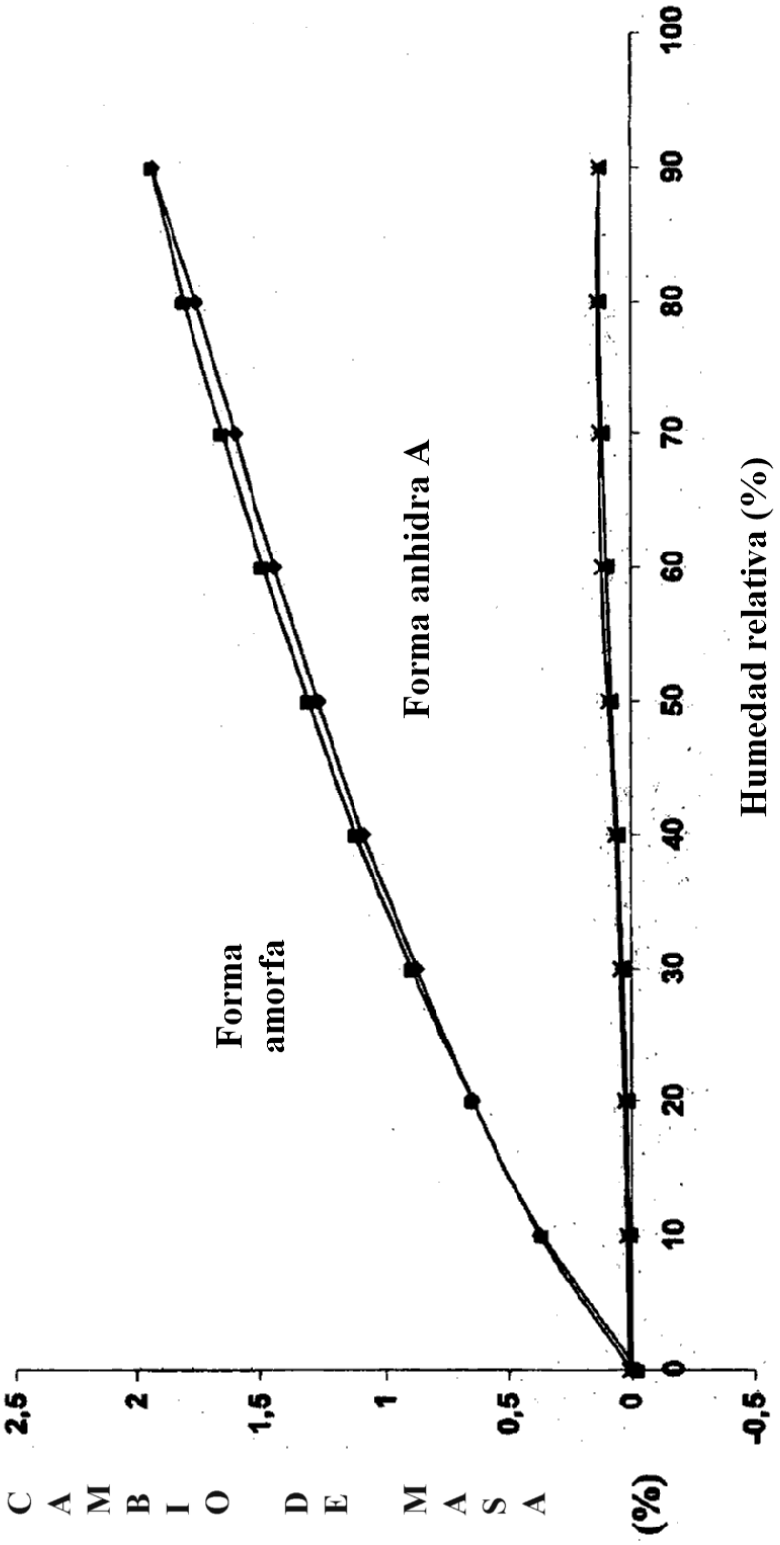

CAMBIO DE MASA (%)
2,5
2
1,5
1
0,5
0
-0,5
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
Forma amorfa
Forma anhidra A
Humedad relativa (%)

Figura 9