



QF



Industria y Comercio  
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
INVENTARIO

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL  
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

08-127741

SOLICITUD DE PATENTE DE  
INVENCION

TITULO: FORMAS CRISTALINAS DE 11 $\beta$ (4-ACETILIFENIL) -20,20,21,21,21-  
PENTAFLUORO-17-HIDROXI-19-NOR-17 $\alpha$ -PREGNA-4,9-DIEN-3-ONA

SOLICITANTE: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

DIRECCIÓN: Müllerstrasse 178, 13353, Berlín Alemania

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ 01 de Diciembre de 2008

# OlarteRaisbeck



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
No. 08-127741- -00000-0000  
Fecha: 2008-12-01 16:28:10 Dep. 2020 NUECREACION  
Tra 11 PATENTEIYII Eve 379 FASENACIONALII  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 85

## PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2008/000218

### SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

**SOLICITANTE  
(71)**

**Nombre:** BAYER SCHERING PHARMA  
AKTIENGESELLSCHAFT

**Dirección:** Müllerstrasse 178, 13353 Berlín,  
Alemania

**Nacionalidad o Domicilio:** Alemana

**Lugar de Constitución:** Alemania

**Teléfono:** \_\_\_\_\_

**Fax:** \_\_\_\_\_

**E-mail:** \_\_\_\_\_

### IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual \_\_\_\_\_

Número \_\_\_\_\_

**REPRESENTANTE  
O APODERADO**

**Nombre:** J. IAN RAISBECK

**Dirección:** World Trade Center, Torre A, Calle  
100 No. 8A-37 Piso 10.

**Teléfono:** 601-7700 **Fax:** 601-7799

**E-mail:** office@olarteraisbeck.com

### IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual \_\_\_\_\_

Número 79.376.996 Btá  
TP 135.799

**INVENTOR (ES)  
(72)**

**Nombre:** VER PAGINA ADJUNTA

**Dirección:** VER PAGINA ADJUNTA

**Nacionalidad o Domicilio:** VER PAGINA ADJUNTA

5

**PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP2007/004805

Fecha Mayo 31, 2007

Publicación Internacional No. WO 2007/140917

Fecha Diciembre 13, 2007

6

**Título (54)** FORMAS CRISTALINAS DE 11 $\beta$ (4-ACETILIFENIL) -20,20,21,21,21-PENTAFLUORO-17-HIDROXI-19-NOR-17 $\alpha$ -PREGNA-4,9-DIEN-3-ONA

**Clasificación Internacional (51)** C07J 1/00, A61K 31/567, A61P 5/36

**Prioridad**

SI



NO



(33) País de Origen

US

EP

(32) Fecha

Junio 2, 2006

junio 2, 2006

(31) Número de Solicitud

60/810,127

06090095.8

9

**Comprobante de pago No.** 08-93-288

**Fecha** Diciembre 1 de 2008

10

**ANEXOS**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. *Adjunto Copia Simple. Ver Exp. No. 07.076.578*
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12 x 12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional. (Modificaciones Realizadas bajo el Art. 34, Solicitamos al Despacho tener en cuenta versión modificada para su estudio)
- ☒ Otros. Búsqueda Internacional

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK

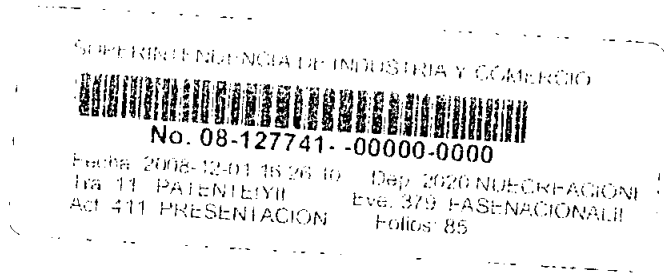
FIRMA:

*Juan Raisbeck*  
C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

## LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2007/004805

1. **Wolfgang BECKMANN,**  
Forstweg 326, 13465 Berlin  
Alemania  
Nacionalidad: Aleman
2. **Gabriele WINTER,**  
Stieleichenstrasse 15,  
16567 Schönfliess  
Alemania  
Nacionalidad: Aleman
3. **Edda KRÄMER,**  
Ihnestr. 89, 14195 Berlin  
Alemania  
Nacionalidad: Aleman
4. **Thomas GINKO,**  
Weissenburger Str. 23,  
13595 Berlin  
Alemania  
Nacionalidad: Aleman
5. **Evelin AMOULONG,**  
Rohrbecker Weg 58,  
14612 Falkensee  
Alemania  
Nacionalidad: Aleman
6. **Arwed CLEVE,**  
Konstanzer Str. 8,  
10707 Berlin  
Alemania  
Nacionalidad: Aleman



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 93,288  
 FECHA : DICIEMBRE 1 DE 2008

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE    | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO     |
|----------------|--------------|-----------------|-----------|----------|------------|--------------|
| OLARTE RAISBEK | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 14443601 | 01/12/2008 | 4,457,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                          | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|-----------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-01 | SOLICITUDES                       |                |
| 1     |             | TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 501,000.00     |
|       |             | TOTAL :                           | \$ 501,000.00  |

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_



N 007422051

1 FOLIO 85.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: VEINTICUATRO.-  
2 SUSTITUCIÓN PARCIAL DE PODER: MESSERER, Dagmar a favor de  
3 OLARTE, Carlos Reinaldo y otro del Poder otorgado por BAYER SCHERING  
4 PHARMA AG.- En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Capital de la República  
5 Argentina, el día NUEVE de MARZO del año DOS MIL SIETE, ante mí María  
6 Silvina Lasarte, Escribana Autorizante, titular del Registro Notarial número 1788,  
7 COMPARECE: Dagmar MESSERER, argentina, nacida el 28 de mayo de 1.968,  
8 hija de Walter Messerer y Elsa Onelia Romanelli, soltera, titular del Documento Na-  
9 cional de Identidad Número 20.383.892, Clave Única de Identificación Tributaria 27-  
10 20383892-7, con domicilio especial en la Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10º,  
11 de esta Ciudad de Buenos Aires.- La compareciente es mayor de edad.- INTERVIE-  
12 NE: por su propio derecho.- Y la compareciente EXPRESA: PRIMERO: Que la  
13 Sociedad "BAYER SCHERING PHARMA AG", con domicilio en Müllerstrasse  
14 178, 13353, Berlín, Alemania, le confirió con fecha 22 de enero de 2007 en dicho pa-  
15 ís, un Poder, el cual mediante escritura número 14 de fecha 16 de febrero de 2007,  
16 otorgada ante la Escribana Mariela Vanina Scardaccione, al folio 44, protocolo co-  
17 rriente de este Registro Notarial interinamente a su cargo, fue incorporado y transcrip-  
18 to al mismo, cuya primera copia tengo para este acto a la vista, doy fe y en lo perti-  
19 nente transcribiré en la presente.- SEGUNDO: Manifiesta bajo juramento que el refe-  
20 rido poder se encuentra plenamente vigente en virtud de no haberle sido revocado,  
21 suspendido ni limitado en ninguna de sus partes.- TERCERO: En consecuencia, DI-  
22 CE: Que en uso de la facultad conferida SUSTITUYE PARCIALMENTE el poder  
23 mencionado a favor de Carlos Reinaldo OLARTE y/o James Ian RAISBECK, al  
24 solo y único objeto de que en nombre y representación de la Sociedad "BAYER  
25 SCHERING PHARMA AG", y actuando en forma individual, indistinta y/o alterna-

CECBA - LEY404 GCBA

LEGALIZACION

070312117346



\$20.00

12/03/2007

13:51:46

CECBA - LEY404 GCBA

APROPOSICION

070312054713



\$39.00

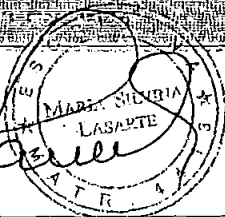
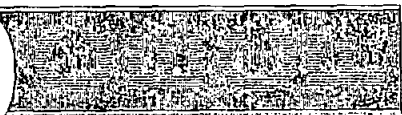
12/03/2007

13:51:54



N 007422051

damente, se presente exclusivamente ante las autoridades de **COLOMBIA** que co-  
rrespondan y realicen los actos enumerados en el citado poder y con las facultades que  
surgen del mismo, el que transcripto en lo pertinente dice: "FOLIO 44.- PRIMERA  
COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: CATORCE.- ....- En la Ciudad Autónoma de  
Buenos Aires, Capital de la República Argentina, el día DIECISÉIS de FEBRERO del  
año DOS MIL SIETE, ante mí ..., Escribana Autorizante, ..., COMPARECE: Dagmar  
MESSERER, argentina, nacida el 28 de mayo de 1.968, hija de Walter Messerer y  
Elsa Onelia Romanelli, soltera, titular del Documento Nacional de Identidad Número  
20.383.892, Clave Única de Identificación Tributaria 27-20383892-7, domiciliada  
legalmente en la Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10º, de esta Ciudad de Buenos  
Aires.- La compareciente es mayor de edad.- INTERVIENE: por su propio derecho.-  
Y la compareciente EXPRESA: Que a los efectos que hubiere lugar, solicita de mí, la  
Autorizante, LA INCORPORACIÓN y TRANSCRIPCIÓN en este protocolo del  
PODER que le fuera conferido en Berlín, Alemania, el 22 de enero de 2007, por la  
Sociedad "BAYER SCHERING PHARMA AG", con domicilio en Müllerstrasse 178,  
13353, Berlín, Alemania, sobre cuya plena vigencia responde la requirente bajo jura-  
mento.- Yo, la Autorizante, hago constar: a) Que el instrumento de poder cuya incor-  
poración y transcripción a este protocolo solicita la compareciente, se encuentra ex-  
tendido en idioma castellano, certificadas las firmas por notario en idioma alemán,  
debidamente legalizado en idioma alemán (Sello de Apostilla de la Convención de La  
Haya del 5 de octubre de 1961) y traducido en lo pertinente al idioma nacional por la  
Traductora Pública Laura Thieberger.- b) Que la compareciente en virtud de lo mani-  
festado tiene interés legítimo en su requerimiento.- En consecuencia, me hace entrega  
en este acto del original del instrumento de poder relacionado con su respectiva tra-  
ducción al idioma nacional, el que agrego a la presente y transcripto dice: "MOE-



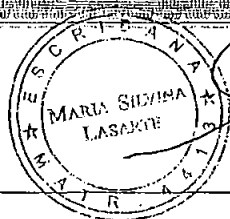
N 007422052

1 LLER & CO. (Sigue aclaración en idioma inglés) - PODER Los abajo firmante/s  
 2 BAYER SCHERING PHARMA AG domiciliados en Müllerstrasse 178 13353 Berlín  
 3 Alemania declaran por el presente otorgar a Dagmar MESSERER poder general am-  
 4 plio y suficiente para recabar de las autoridades ..., sud y centroamericanas ... que co-  
 5 rrespondan, la obtención de patentes de invención, el registro y la renovación de mar-  
 6 cas y modelos y/o derechos de propiedad intelectual y/o nombres de dominio, a cuyo  
 7 efecto los faculta/n para llevar a cabo ante dichas autoridades todas las gestiones nece-  
 8 sarias al objeto indicado, presentar solicitudes, formular descripciones, oposiciones,  
 9 protestos, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, justificar explota-  
 10 ciones, solicitar testimonios, aceptar transferencias, recibir documentos y valores, per-  
 11 cibir y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas de cualquier  
 12 orden. Por otra parte, les confieren mandato para que en su nombre y representación  
 13 puedan iniciar y proseguir cualquier juicio que actualmente los que suscriben tengan o  
 14 en el futuro tuvieran ..., en Sudamérica, Centroamérica ..., con motivo de su nombre,  
 15 marcas de fábrica o de comercio, patentes de invención y modelos y/o de sus derechos  
 16 de propiedad intelectual que actualmente posean o adquieran en lo sucesivo, promover  
 17 juicios de cualquier jurisdicción, criminales, correccionales, civiles o comerciales,  
 18 contra los falsificadores, usurpadores o imitadores y contra los tenedores de artículos  
 19 que infrinjan su nombre, marcas o patentes de invención, seguir los juicios por oposi-  
 20 ción u otros en que fueran parte como actores o demandados, defender el nombre, las  
 21 marcas, patentes y modelos y/o de derechos de propiedad intelectual y/o nombres de  
 22 dominio, haciendo las protestas del caso o diciendo de nulidad. Al efecto, podrán pre-  
 23 sentarse con escritos, querellas, pedidos, y lo que fuere necesario ante cualquier auto-  
 24 ridad judicial, presentar testigos, documentos y demás justificativos, rendir pruebas de  
 25 cualquier especie, pedir nombramientos de peritos, pedir y absolver posiciones, asistir



N 007422052

a juicios verbales, declinar y prorrogar de jurisdicción, tachar, recusar, apelar, transar, 26  
someter a arbitraje o mediación, hacer renunciaciones, exigir y dar cauciones, pedir embar- 27  
gos preventivos, definitivos o inhibiciones y su levantamiento, pedir la venta de los 28  
bienes de los deudores, solicitar y obtener el cumplimiento de sentencias, prestar ju- 29  
ramentos, decir de nulidad, desistir, percibir, otorgar recibos y en general practicar 30  
todos los actos y diligencias que sean precisos al desempeño de este mandato. Podrán 31  
asimismo substituir el presente poder en todo o en parte.- Dado y firmado en Berlín 32  
(Sigue fecha en idioma inglés). Bayer Schering Pharma AG (Sigue texto en idioma 33  
inglés). ppa. Sigue una firma ilegible. (Aclarado:) Dr. Noeske-Jungblut. ppa. Sigue 34  
otra firma ilegible. (Aclarado:) Dr. Klose". ES COPIA FIEL, doy fe.- En hoja adjunta 35  
consta la certificación notarial de las firmas obrantes en el poder en idioma alemán, 36  
efectuado el 22 de enero de 2007 por el Escribano Dimitri Rempen, de Berlín, Alema- 37  
nia, y a continuación consta la respectiva legalización de la firma y sello del nombra- 38  
do Notario (Sello de Apostilla de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 39  
1961), en idioma alemán, efectuada por el Presidente del Tribunal Regional de Berlín, 40  
Alemania.- En hojas adjuntas sigue la referida traducción al idioma nacional la que 41  
transcripta textualmente, dice: "TRADUCCIÓN PUBLICA - (Sobre papel con mem- 42  
brete de "MOELLER y CO" - América Latina - Agentes de la Propiedad Intelectual - 43  
figura un Poder otorgado por la Sociedad "BAYER SCHERING PHARMA AG", con 44  
sede en Berlín, Alemania, redactado en idioma nacional, luego del que aparecen los 45  
siguientes textos, que traducidos dicen:) "BAYER SCHERING PHARMA AG" - 46  
Patentes y licencias - (Firmado y Aclarado:) pp Dr. Noeske-Jungblut - pp (Firmado y 47  
Aclarado:) Dr. Klose.- La versión en inglés es para su información únicamente.- Re- 48  
gistro de Actas N° R 17/2007.- Me he referido a la prohibición de intervención según 49  
el artículo 3, párrafo 1, N° 7, de la Ley de Certificaciones. Mi pregunta de si ha existi- 50



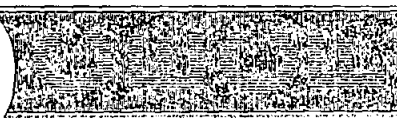
N 007422053

do una intervención previa en el sentido de la norma me fue contestaba por la negati-  
va.- Las firmas trazadas ante mí por el Dr. Walter Klose, que nació el 26 de diciembre  
de 1952, y de la Dra. Chistiane Noeske-Jungblut de soltera Noeske, que nació el 26 de  
junio de 1957 – Ambos de mi personal conocimiento – Ambos con domicilio comer-  
cial en 13353 Berlín, Müllerstrasse 178 son auténticas, de lo que doy fe.- Al mismo  
tiempo certifico en base a que tuve a la vista en el día de hoy las actas del Registro de  
Comercio del Tribunal de Primera Instancia de Charlottenburg, N° de Registro HR B  
283, que la Sociedad “Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft”, con sede en Ber-  
lín, está inscripta con el número mencionado arriba en el Registro de Comercio y que  
la arriba mencionada Dra. Noeske-Jungblut y el arriba mencionado Dr. Walter Klose  
están facultados en su carácter de mandatarios a representar en forma conjunta a la  
Sociedad “Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft” de Berlín. Berlín, 22 de enero  
de 2007.- El escribano (firma ilegible) y liquidación de derechos. (Hay un sello en  
oblea sobre precinto:) Dimitri Rempen, Escribano de Berlín.- 9101ª E-F.- APOSTI-  
LLA – (Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961) - País: República Federal  
de Alemania - Este instrumento público fue firmado por Dimitri Rempen, actuando en  
su carácter de escribano de Berlín, estando provisto del sello del escribano.- Certifica-  
do en Berlín, el 24 de enero de 2007, por el Presidente del Tribunal Regional de Ber-  
lín, con el N° 9101 a E-F 536/07 - Sello (hay un sello:) el Presidente del Tribunal Re-  
gional de Berlín – Firma el Funcionario autorizado (firmado y aclarado:) Holldorf –  
Juez Principal del Tribunal Regional.- ES TRADUCCIÓN FIEL de las partes perti-  
nentes en los idiomas alemán e inglés del documento que se acompaña, que he vertido  
al idioma nacional, en Buenos Aires, a 6 de febrero de 2007.- Hay una firma ilegible.  
Hay un sello que dice: “LAURA THIEBERGER – MATRÍCULA DE TRADUCTO-  
RES ALEMÁN – FRANCÉS – Tomo II Folio 254 (Cap.) Tomo III – 98 – (La Plata) –



N 007422053

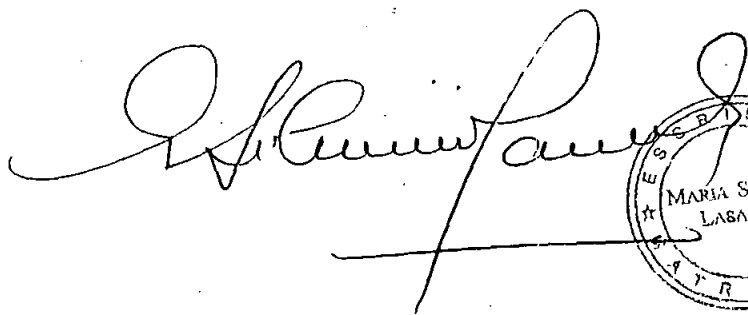
INGLÉS – Tomo III: Folio 14 (Cap.) – Tomo III Folio 329 (La Plata) – COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS N° 173”.- ES COPIA FIEL, doy fe.- A continuación hay un sello que dice: “COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES Corresponde a la Legalización N° T4-3278/07. Sigue una firma ilegible: Esteban Santiago Allegretti”.- ES COPIA FIEL, doy fe.- Al dorso en el margen superior hay un sello timbrador ...”.- A continuación sigue la legalización de la firma de la nombrada traductora, ...”.- ES COPIA FIEL, doy fe.- En este estado la compareciente DICE: que en la forma expresada deja INCORPORADO y TRANSCRIPTO en este Protocolo el Poder que agrego a la presente, solicitando de mí, la Escribana Autorizante, expida primera copia de la presente para la nombrada apoderada Dagmar MESSERER.- Constancias Notariales: Identidad de la compareciente (Artículo 1.002 del Código Civil): Se justifica la misma por conocimiento de la Autorizante.- ...- LEO esta escritura a la compareciente, quien así la otorga y en prueba de conformidad, la firma ante mí, doy fe.- Dagmar MESSERER. Ante mí: MARIELA VANINA SCARDACCIONE. Escribana. Está mi sello. CONCUERDA con su escritura matriz que pasó ante mí, al folio 44 del Registro Notarial número 1788, interinamente a mi cargo.- PARA LA APODERADA expido la presente PRIMERA COPIA en tres (3) sellos de actuación notarial numerados correlativamente desde el número N 007376153 al presente inclusive, que sello y firmo en la fecha y lugar de su otorgamiento, doy fe.- Sigue una firma ilegible y un sello que dice: Mariela V. Scardaccione – Escribana – Mat. 4527.”.- **ES COPIA FIEL**, de las partes pertinentes de la escritura de referencia, doy fe.- **CUARTO**: Finalmente la compareciente expresa: a) Que el presente otorgamiento no significa renunciar al ejercicio de las facultades sustituidas; y b) Que los nombrados apoderados sustitutos no podrán sustituir el presente poder en ninguna de sus partes.- Constancias Notariales: Identidad de la Compare-



N 007422054

1 ciente (Artículo 1.002 del Código Civil): Se justifica la misma por conocimiento de  
2 la Autorizante.-Yo, la Escribana Autorizante impongo y advierto a la compareciente, a  
3 tenor de lo dispuesto en el artículo 77 inciso h) de la Ley Orgánica Notarial Número  
4 404, respecto de los alcances y consecuencias de las cláusulas contenidas en la presen-  
5 te escritura y del derecho de leer por sí este instrumento.- LEO esta escritura a la  
6 compareciente, quien así la otorga y en prueba de conformidad la firma ante mí, doy  
7 fe.- Dagmar MESSERER. Ante mí: MARIA SILVINA LASARTE. Escribana. Está  
8 mi sello. **CONCUERDA** con su escritura matriz que pasó ante mí, al folio 85 del Re-  
9 gistro Notarial número 1788, a mi cargo. PARA LA PODERDANTE expido la pre-  
10 sente **PRIMERA COPIA** en cuatro (4) sellos de actuación notarial numerados corre-  
11 lativamente desde el número N 007422051 al presente inclusive, que sello y firmo en  
12 la fecha y lugar de su otorgamiento, doy fe.-

13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25




N 007422054

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

37

38

39

40

41

42

43

44

45

46

47

48

49

50



L 007495419

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República

Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, **LEGALIZA** la firma

y sello del escribano **MARIA SILVINA LASARTE**

obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo

el N° **070312117346/0**

La presente legalización no juzga sobre

el contenido y forma del documento.

Buenos Aires, Lunes 12 de Marzo de 2007



*[Handwritten signature]*

ESC. EDDA ENRIQUETA SINELLI  
COLEGIO DE ESCRIBANOS  
CONSEJERA

CONSEJERO

REPUBLICA  
ARGENTINA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

A 00115229

# APOSTILLE

1. PAÍS: REPUBLICA ARGENTINA

El presente documento público

2. Ha sido firmado por EDDA ENRIQUETA SINELLI

3. Quien actúa en calidad de CONSEJERA

4. Lleva el sello / timbre de COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS

AIRES

5. En LA CIUDAD DE BUENOS AIRES 6. El día 12/03/2007

7. Por EL COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO

(Convenio 02/09/2003)

8. Bajo el número: 070312054713

9. Sello / Timbre



10. Firma

SECRETARIO DE HONORARIO  
COLEGIO DE ESCRIBANOS  
CONSEJERO

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
13. Dezember 2007 (13.12.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2007/140917 A3**

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07J 1/00 (2006.01) A61P 5/36 (2006.01)  
A61K 31/567 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2007/004805

(22) Internationales Anmeldedatum:  
31. Mai 2007 (31.05.2007)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

60/810,127 2. Juni 2006 (02.06.2006) US  
06090095.8 2. Juni 2006 (02.06.2006) EP

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGE-  
SELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13353  
Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BECKMANN,

Wolfgang [DE/DE]; Forstweg 326, 13465 Berlin (DE).  
WINTER, Gabriele [DE/DE]; Stieleichenstrasse 15,  
16567 Schönfliess (DE). KRÄMER, Edda [DE/DE];  
Innestr. 89, 14195 Berlin (DE). GINKO, Thomas  
[DE/DE]; Weissenburger Str. 23, 13595 Berlin (DE).  
AMOULONG, Evelln [DE/DE]; Rohrbecker Weg 58,  
14612 Falkensee (DE). CLEVE, Arwed [DE/DE]; Kon-  
stanzer Str. 8, 10707 Berlin (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER SCHERING  
PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT; Patents and  
Licensing, Müllerstrasse 178, 13353 Berlin (DE).

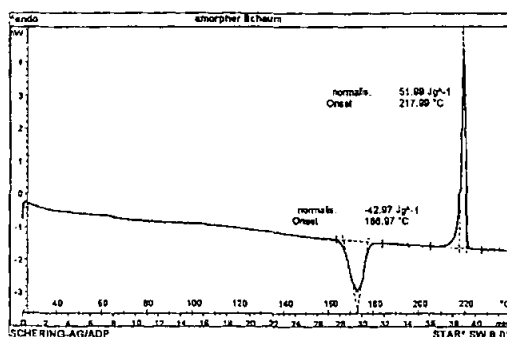
(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,  
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA,  
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE,  
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID,  
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: CRYSTALLINE FORMS OF 11 B-(4-ACETYLPHENYL)-20,20,21,21,21-PENTAFLUOR-17-HYDROXY-19-NOR-17 $\alpha$ -PREGNA-4,9-DIEN-3-ONE

(54) Bezeichnung: KRISTALLINE FORMEN VON 11 B-(4-ACETYLPHENYL)-20, 20, 21,21, 21-PENTAFLUOR-17-HYDROXY-19-NOR-17 $\alpha$ -PREGNA-4,9-DIEN-3-ON

DSC-Kurve des amorphen Schaums von 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-  
20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-on  
mit einer Exothermie zwischen 173°C und 185°C bei einer Heizrate von 5  
K/min.



(57) Abstract: The present invention relates to crystalline forms of 11 B-(4-acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-one. In particular, the invention relates to two crystalline anhydrate/monohydrate forms of this compound, polymorphs I and II. However, the present invention also relates to crystalline solvates, for example, methanol and ethanol solvates of 11 B-(4-acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-one, as precursors for the preparation of these two polymorphs I and II. Processes are described for the preparation of polymorph I by means of displacement crystallization or by means of extraction. The choice of the last solvent, before the anhydrate formation can take place, on the basis of the differences in the purification ratios of the individual solvates of 11 B-(4-acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-one is described. Polymorph I, according to the invention, is particularly suitable for the preparation of drugs.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2007/140917 A3



MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO,  
RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM,  
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,  
TG).

**Veröffentlicht:**

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

(84) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), curasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF,

(88) **Veröffentlichungsdatum des internationalen**

**Recherchenberichts:**

10. April 2008

(57) **Zusammenfassung:** Die vorliegende Erfindung betrifft kristalline Formen von 11  $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-on. Insbesondere betrifft die Erfindung zwei kristalline Ansolvat-/Anhydratformen dieser Verbindung, die Polymorphe I und II. Die vorliegende Erfindung betrifft aber auch kristalline Solvate, zum Beispiel Methanol- und Ethanol-solvate von 11  $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-on als Vorstufen zur Herstellung dieser beiden Polymorphe I und II. Es werden Verfahren zur Herstellung des Polymorphs I mittels Verdrängungskristallisation oder mittels Ausrühren beschrieben. Die Auswahl des letzten Lösemittels vor der Ansolvatbildung kann anhand der Unterschiede im Aufreinigungsverhalten der einzelnen Solvate von 11  $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-on erfolgen. Das erfindungsgemäße Polymorph I ist besonders geeignet zur Herstellung von Arzneimitteln.

**Kristalline Formen von 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-on**

Die vorliegende Erfindung betrifft kristalline Formen von 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-on. Insbesondere betrifft die Erfindung zwei kristalline Ansolvat-/Anhydratformen dieser Verbindung, die Polymorphe I und II. Die vorliegende Erfindung betrifft aber auch kristalline Solvate, zum Beispiel Methanol- und Ethanol-solvate von 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-on als Vorstufen zur Herstellung dieser beiden Polymorphe I und II. Es werden Verfahren zur Herstellung des Polymorphs I mittels Verdrängungskristallisation oder mittels Ausrühren beschrieben. Die Auswahl des letzten Lösemittels vor der Ansolvatbildung kann anhand der Unterschiede im Aufreinigungsverhalten der einzelnen Solvate von 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-on erfolgen. Das erfindungsgemäße Polymorph I ist besonders geeignet zur Herstellung von Arzneimitteln.

Für die Verarbeitung pharmazeutischer Wirkstoffe in oralen Arzneiformen müssen diese Wirkstoffe üblicherweise in fester Form vorliegen. Dabei sind eine Reihe von Festkörperformen möglich. Sie können amorph oder kristallin sein. Bei der Kristallisation ist es möglich, dass der Wirkstoff als Ansolvat anfällt. Ebenso ist es möglich, dass sich ein Solvat durch den Einbau von Lösemitteln in den Kristall bildet. Ein Hydrat ist beispielsweise ein Solvat, welches sich unter Einbau von Wasser in den Kristall gebildet hat.

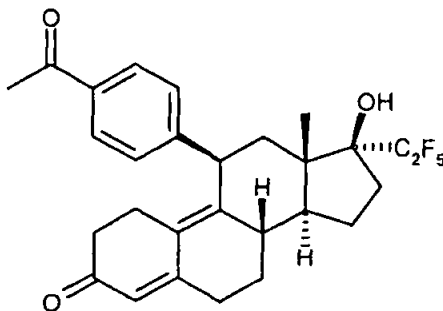
Es ist bekannt, dass eine Reihe von physikalisch-chemischen Eigenschaften durch die jeweilige Festkörperform bestimmt werden. Derartige Eigenschaften von pharmazeutischer Relevanz sind zum Beispiel die chemische Stabilität des Wirkstoffes, seine Stabilität gegenüber pharmazeutischen Hilfsstoffen, seine Vermahlbarkeit und sein Fließverhalten. Ebenfalls bekannt ist, dass kristalline Festkörper eine gegenüber amorphen Festkörpern höhere Stabilität aufweisen. Bei amorphen Festkörpern besteht die Gefahr der Rekristallisation und damit die Gefahr eines unkontrollierten Verlustes von der in der pharmazeutischen Formulierung eingesetzten Festkörperform. Der Vorteil amorpher Festkörper liegt unter anderem in dessen höherer Löslichkeit beziehungsweise deren deutlich erhöhten Lösegeschwindigkeit (Dissolu-

tion). Bei Auswahl der in einer konkreten pharmazeutischen Formulierung zu verwendenden Festkörperform eines Wirkstoffes sind Vorteile und Nachteile zum Beispiel bei der Lösegeschwindigkeit, der Stabilität und der Verarbeitbarkeit gegeneinander abzuwiegen. Eine stabile Festkörperform ist Voraussetzung für die Entwicklung eines Arzneimittels, da mit der Umwandlung von einer Festkörperform in eine andere immer auch Eigenschaftsänderungen verbunden sind.

Als kristalline Festkörper sind für pharmazeutische Anwendungen Ansolvate und Hydrate akzeptabel. Solvate nichtwässriger Lösungsmittel sind aufgrund des hohen organischen Lösemittelanteils – von wenigen Ausnahmen abgesehen – als Wirkstoff ungeeignet.

Die Herstellung fester pharmazeutischer Wirkstoffe umfasst unter anderem die chemische Synthese, die Aufreinigung und die Feststoffgewinnung. Für die Aufreinigung wird zunehmend die präparative Chromatographie eingesetzt. Sie ist in der Lage, Verunreinigungen in einen hohen Maße abzureichern, ohne dass es zu einem nennenswerten Verlust an Wirkstoff kommt. Das ist insbesondere für mit dem Wirkstoff chemisch eng verwandte Verunreinigungen von Vorteil, die bei der klassischen Kristallisation nur schlecht oder unter hohen Verlusten an Wirkstoff in der Mutterlauge abzureichern sind. Der Wirkstoff liegt im Raffinat der präparativen Chromatographiestufe relativ verdünnt vor. Aus diesem Raffinat muss der Wirkstoff in fester Form isoliert werden.

11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-on hat die Strukturformel:



11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-on ist bislang nur als amorpher Schaum bekannt (EP 0970103 B1, Seite 9. Absatz 0056). Dieser amorphe Schaum entsteht durch Einengen zur

Trockne der den Wirkstoff enthaltenen Fraktionen nach der Chromatographie. Die so gewonnenen amorphen Schäume genügen bezüglich des Gehalts an Restlösemitteln den Anforderungen an einen pharmazeutischen Wirkstoff nicht. Außerdem ist die Abtrennung des Schaums aus dem Rührwerk schwierig. Ein weiterer Schritt auf dem Weg zur fertigen Formulierung ist die Mikronisierung. Mikronisierung ist dabei eine feine Vermahlung des Mahlgutes zum Beispiel mit einer Luftstrahlmühle. In Frage kommen aber auch alternative Herstellungsverfahren von Mikropartikeln. Diese ist insbesondere bei niedrigdosierten pharmazeutischen Zubereitungen nötig, um einen gleichmäßigen Gehalt an Wirkstoff in der Formulierung zu gewährleisten. Voraussetzung für eine gute Vermahlbarkeit einer Substanz ist unter anderem eine ausreichende Fließfähigkeit sowohl der Ausgangsware als auch des Mahlgutes. Auch hier ist die Handhabung der bislang bekannten Form schwierig, da sich diese elektrostatisch auflädt und daher nur schwer mikronisierbar ist.

Der übliche Weg zur Generierung eines handhabbaren Festkörpers durch Kristallisation aus Lösungen konnte bislang nicht gegangen werden. 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-on bildet bei der Kristallisation aus den für die Kristallisation von Endstufen akzeptablen und gängigen Lösemitteln, in denen es sich ausreichend löst, Solvate. Diese wurden nach der Kristallisation aus organischen Lösemitteln wie zum Beispiel Methanol, Ethanol, Isopropanol, Aceton, 2-Butanon, Diisopropylether, Dioxan oder Tetrahydrofuran beziehungsweise aus den Lösemittelgemischen Isopropanol/Wasser, Ethanol/Essigester, Isopropanol/Isopropylacetat nachgewiesen. Diese Solvate erfüllen wegen ihres Gehalts an Restlösemittel jedoch die Anforderungen an einen pharmazeutischen Wirkstoff nicht. Die Entfernung des Lösemittels aus den so gebildeten Solvaten durch Trocknung führt wiederum zu einer amorphen Phase.

Es ist allgemein bekannt, dass das Auftreten von neuen, bislang nicht bekannten Festkörperformen einer bekannten chemischen Verbindung nicht vorher-sagbar ist. Die Existenz kristalliner Phasen kann genau so wenig vorhergesagt werden, wie die Anzahl polymorpher Formen. Ebenso wenig können Bildungsbedingungen und Eigenschaften der einzelnen Formen prognostiziert werden.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es Festkörperformen von 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-on zu generieren, die weder die Nachteile der bekannten amorphen Form, insbe-

sondere die geringe Lagerstabilität und elektrostatische Aufladung bei der Verarbeitung, noch die Nachteile kristalliner Solvate mit organischen Lösungsmitteln aufweisen.

Die Aufgabe wurde durch das Auffinden der Polymorphe I und II gelöst.

Es ist bekannt, dass amorphe Festkörperformen keinen gut definierten und aussagekräftigen Schmelzpunkt aufweisen. Die DSC-Kurve (DSC = Differential Scanning Calorimetrie) des aus EP 0970103 B1 bekannten amorphen Schaums zeigte abhängig von der gewählten Heizrate eine Exothermie zwischen 110°C und 200°C, gefolgt von einer Endothermie bei etwa 218°C (vergleiche Abbildung 1). Der nach der aufgetretenen Exothermie vorliegende Festkörper wurde mittels XRPD (XRPD = X-Ray Powder Diffraction; Röntgenpulverdiffraktometrie) untersucht. Eine neue, vollständig kristalline Form, die sich der Identifizierung in einem klassischen, aber auch in einem HTS-Screen (HTS = High Throughput Screen) durch Bildung von Solvaten entzieht, konnte so aufgefunden werden. Abbildung 2 zeigt das Röntgenpulverdiffraktogramm des amorphen Schaums, welches keine definierten XRPD-Linien zeigt. In Abbildung 3 ist das Röntgenpulverdiffraktogramm des erfindungsgemäßen Polymorphs I dargestellt (Transmission, Cu K $\alpha$ -Strahlung, 20 – 25°C). Dieses Polymorph I zeigt eine XRPD-Linie bei  $d = 21,4 \text{ \AA}$ . Weitere XRPD-Linien liegen bei  $5,3 \text{ \AA}$ ,  $7,7 \text{ \AA}$  und  $5,8 \text{ \AA}$ . In Abbildung 4 ist die DSC-Kurve von Polymorph I dargestellt, welches bei circa 218°C schmilzt. Das Infrarotspektrum (single-bounce ATR-IR) von Polymorph I zeigt Banden bei  $3416 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1680 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1628 \text{ cm}^{-1}$  und  $1215 \text{ cm}^{-1}$  (siehe Abbildung 5).

Es gelang das so gefundene Polymorph I auch in größerem Maßstab (kg-Bereich) herzustellen. Die hierbei angewandten Verfahren sind die Verdrängungskristallisation mittels Wasser und das Ausrühren.

Das erfindungsgemäße Polymorph I weist neben den vorn genannten Vorteilen eine Reihe von weiteren Eigenschaften auf, die sich positiv auf die pharmazeutische Verarbeitung auswirken. Es lädt sich nicht elektrostatisch auf und lässt sich daher problemlos in der Luftstrahlmühle mikronisieren. Abbildung 6 zeigt eine typische Verteilungskurve des Mahlgutes. Eine Korngrößensummenverteilung bei der mehr als 50 % aller Partikel einen Durchmesser von kleiner/gleich  $3 \text{ \mu m}$  (für die untere Verteilung, gemessen an der volumenbezogenen Partikelgrößenverteilung) be-

sitzen (so genannter  $x_{50,3}$ -Wert) lässt sich für das amorphe Material nur sehr schlecht und insbesondere nicht in einem industriellen Maßstab erzielen, da die elektrostatische Aufladung und die damit verbundene schlechte Fließfähigkeit eine gezielte Dosierung in die Mühle extrem erschwert.

Bei der Mikronisierung des erfindungsgemäßen Polymorph I sinkt der Anteil an Restlösemittel weiter. Die entsprechenden Werte können Tabelle 1 entnommen werden. Der Restlösemittelgehalt von Polymorph I liegt nach der Mikronisierung mit 0,34 – 0,35 % unterhalb des in der ICH-Q3C-Richtlinie (CPMP/ICH/283/95, 4.3, Seite 8/18) für Ethanol empfohlenen Wertes von 0,5 %. Laut Röntgenpulverdiffraktogramm liegt vor und nach der Mikronisierung das Polymorph I ohne jegliche Anteile von Ethanolsolvat vor.

Tab. 1: Ethanolanteil im erfindungsgemäßen Polymorph I vor und nach der Vermahlung in einer Luftstrahlmühle (Mikronisierung)

| Charge | Ethanolanteil      |                     |
|--------|--------------------|---------------------|
|        | vor der Vermahlung | nach der Vermahlung |
| I      | 1,08 %             | 0,35 %              |
| II     | 1,00 %             | 0,34 %              |
| III    | 1,24 %             | 0,35 %              |

Das Polymorph I weist gegenüber der amorphen Form eine überragende Stabilität auf. Dies zeigt sich beim Vergleich der Ergebnisse der Temperatur-, Feuchtigkeits- und insbesondere bei Lichtbelastungstests. In Tabelle 2 ist die Abnahme des Wirkstoffgehalts unter Lagerung bei erhöhter Temperatur und erhöhter Feuchte aufgeführt. Vor Lagerung wies das eingesetzte Material einen Gehalt von 98,4 % beziehungsweise von 95,4 % auf.

Tab. 2: Vergleich der Kurzzeitstabilität von amorphem 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-on und von Polymorph I bei Lagerung unter erhöhter Temperatur und erhöhter Luftfeuchte. Angegeben ist die Abnahme des Wirkstoffgehaltes.

| Temperatur<br>θ | rel. Luftfeuchte<br>φ | amorph   |          | Polymorph I |         |
|-----------------|-----------------------|----------|----------|-------------|---------|
|                 |                       | 15 Tage  | 30 Tage  | 15 Tage     | 30 Tage |
| 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 % | k. A.    | - 3,6 %     | k. A.   |
| 90°C            | 75 %                  | - 31,7 % | k. A.    | - 0,2 %     | k. A.   |

Noch deutlicher wird die höhere Stabilität von Polymorph I bei Lagerung unter Licht. In Tabelle 3 sind die Stabilitäten nach Lagerung unter 20 kLux für 42 Stunden und für 66 Stunden aufgeführt. Die Startwerte lagen auch hier bei 98,4 % beziehungsweise 95,4 %.

Tab. 3: Vergleich der Stabilität von amorphem 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-on und von Polymorph I bei Lagerung unter Licht. Angegeben ist die Abnahme des Wirkstoffgehaltes.

| Dauer | amorph | Polymorph I |
|-------|--------|-------------|
| 42 h  | - 34 % | - 0,2 %     |
| 66 h  | - 42 % | - 0,4 %     |

Beim Einsatz von 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-on als Wirkstoff in pharmazeutischen Zubereitungen ist das Verunreinigungsprofil von entscheidender Bedeutung. Eine bei der

Lagerung dieses Wirkstoffes auftretende Verbindung ist 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-9,10-epoxy-19-nor-10 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -pregna-1,4-dien-3-on. Die Toxizität dieser Verbindung ist bekannt. Der Gehalt dieser Verunreinigung muss bis zum Ablauf der Haltbarkeitsdauer der pharmazeutischen Formulierung unter 0,2 % liegen. Für den amorphen Festkörper von 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-on wurde bei Lagerung unter Stressbedingungen (erhöhte Temperatur und Luftfeuchte) und unter Licht eine erhebliche Bildung dieser Verunreinigung gefunden. Der amorphe Festkörper eignet sich daher ohne Stabilisierung nicht zum Einsatz in einem Arzneimittel. Beim Polymorph I indes ist die Zunahme dieser kritischen Verunreinigung nahezu Null. Eine aufwendige Stabilisierung bei Verwendung von Polymorph I ist daher nicht mehr erforderlich. Bei der Lagerung von amorphem 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-on bei einer Temperatur von 70°C entstehen bereits nach 15 Tagen 0,6 %, nach 30 Tagen schon 1,1 % der oben genannten Epoxyverunreinigung. Lagert man hingegen das Polymorph I bei der selben Temperatur 30 Tage so sind gerade 0,1 % der Epoxyverunreinigung nachweisbar. Die Tabelle 4 zeigt die Zunahme der Epoxy-Verunreinigung bei der Lagerung von amorphen 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-on unter Stressbedingungen beziehungsweise unter Licht. Im Vergleich dazu weist das erfindungsgemäße Polymorph I eine Zunahme dieser Verunreinigungen von unter 0,2 % auf.

Tab. 4: Zunahme der Epoxy-Verunreinigung bei Lagerung von amorphem 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-on und von Polymorph I bei Lagerung unter Licht.

| Bedingungen |      | amorph | Polymorph I |
|-------------|------|--------|-------------|
| 20 kLux     | 42 h | 8,4 %  | 0,1 %       |
| 20 kLux     | 66 h | 11,2 % | 0,1 %       |

Für den amorphen Wirkstoff wurde unter Stressbedingungen (15 d, 90°C/75 % relative Luftfeuchtigkeit) eine teilweise Rekristallisation zum Polymorph I gefunden. Es ist davon auszugehen, dass eine solche Rekristallisation auch auftritt, wenn die amorphe Phase über einen längeren Zeitraum bei niedrigeren Temperaturen gelagert wird. Eine solche Umwandlung ist aber in der fertigen Arzneiform uner-

wünscht, da dies zu einer veränderten, nicht reproduzierbaren Freisetzung des Wirkstoffes führen, aber auch die Härte der Arzneiform beeinflusst sein kann.

Das erfindungsgemäße Polymorph I kann zu pharmazeutischen Zubereitungen verarbeitet werden, welche zur Behandlung von Myomen oder eines Mammacarcinoms eingesetzt werden können. Es kann als Wirkstoff bei der weiblichen Kontrazeption, aber auch zur Behandlung gynäkologischer Störungen, wie der Dysmenorrhoe oder der Endometriose, zur Hormonersatztherapie, zur Menstruationsauslösung und zur Geburtseinleitung verwendet werden. Aufgrund seiner starken Antitumor-Aktivität kann es auch in Kombination mit einem Antiestrogen (gleichzeitig oder sequentiell) in Präparaten zur Behandlung hormonabhängiger Tumoren (EP0310542) eingesetzt werden. Denkbar ist auch eine Verwendung bei der Behandlung von Tumoren im Darmbereich, im Bereich der Prostata, des Eierstocks, des Endometriums und von Meningomen.

11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-on bildet mit den für diese Substanz in Frage kommenden Lösemitteln Solvate. Zur Herstellung des erfindungsgemäßen Polymorphs I sind zwei Wege möglich: Zum einen kann es durch Verdrängung mittels Wasser, zum anderen mittels Ausrühren hergestellt werden.

Das erfindungsgemäße Polymorph I kann aus einem organischen Lösemittel durch eine Verdrängungskristallisation erhalten werden. Dabei darf 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-on mit dem zur Verdrängung eingesetzten Anti-Solvent kein Solvat bilden. Als Primärlösemittel können auch solche eingesetzt werden, mit denen 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-on ein Solvat bildet, dann muss jedoch der Anteil an primärem Lösemittel bei der Verdrängung soweit herabgesetzt werden, dass das Solvat instabil wird. Ein mögliches Anti-Solvent ist Wasser, da 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-on keine Hydrate ausbildet. Der für die Vermeidung der Bildung des Solvats erforderliche Anteil Wasser hängt sowohl vom Primärlösemittel ab, als auch von der Temperatur bei der die Kristallisation geführt wird. In Tabelle 5 sind die für das Primärlösemittel Ethanol erforderlichen Anteile Wasser im Ethanol als Funktion der Temperatur aufgeführt, die für eine sichere Kristallisation von Polymorph I aus Ethanol mindestens erforderlich sind. Bei Raumtem-

peratur (20°C) sind zum Beispiel 40 wt-% Wasser erforderlich. 40 wt-% bedeutet dabei 40 Gewichtsprozent Wasser, also je Gramm Lösemittelmischung sind 0,4 g Wasser enthalten.

Tab. 5: Zur sicheren Verdrängungskristallisation von Polymorph I mindestens erforderlicher Wasseranteil in Abhängigkeit von der Temperatur

| Temperatur | Wasseranteil |
|------------|--------------|
| 0°C        | 20 wt-%      |
| 20°C       | 40 wt-%      |
| 60°C       | 80 wt-%      |

Die Löslichkeit von 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-on in einem Wasser-Ethanol-Gemisch weist eine starke Abhängigkeit vom Wasseranteil auf. Diese Abhängigkeit ist in Abbildung 7 dargestellt. Die Löslichkeit von 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-on ist bei einem Anteil von 20 wt-% Wasser bereits auf ein Hundertstel der Löslichkeit in reinem Ethanol gesunken ist. Damit ist für 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-on die beschriebene Verdrängung wirtschaftlich sinnvoll. Für andere Systeme liegt der erforderliche Wasseranteil deutlich höher, so dass die Verdrängung nur sehr verdünnt und damit mit einer ungenügenden Raumausbeute durchgeführt werden kann.

Das erfindungsgemäße Polymorph I kann auch durch Ausrühren erhalten werden. Es ist bekannt, dass beim Ausrühren in einem Lösemittel mit geringer Lösekraft Phasenumwandlungen zwischen verschiedenen Festkörperformen möglich sind. Die Umwandlung führt dabei immer zu dem unter den konkreten Bedingungen stabileren Festkörper. Bei Ausrühren von Solvaten kann es zur Entfernung des Lösemittels der Solvatisierung kommen. Hierzu muss die Stabilitätsdomäne für das Solvat verlassen werden. Wie oben beschrieben sind hierzu bei Raumtemperatur 40 wt-% Wasser in Ethanol ausreichend. Die Löslichkeit von 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-on ist in einem solchen Gemisch bereits ausreichend niedrig, vergleiche Abbildung 7, so dass der Prozess ohne großen Substanzverlust durchgeführt werden kann. Ob die bei einer derartigen Ausrührung entstehende neue Phase amorph oder kristallin ist, kann the-

oretisch nicht vorhergesagt werden. Erfindungsgemäß entsteht bei der beschriebenen Ausrührung das Polymorph I.

Die Restlösemittelgehalte nach dem Ausrühren in Wasser und Umwandlung in eine Ansolvatform sind für drei Lösungsmittel in Tabelle 6 dargestellt. In allen Fällen lag nach der Desolvatisierung reines Polymorph I vor.

Tab. 6: Restlösemittelgehalte nach dem Ausrühren in Wasser

| Startmaterial   | Restlösemittelgehalt | Form        |
|-----------------|----------------------|-------------|
| MEK-Solvat      | 0,07 – 0,11 % MEK    | Polymorph I |
| Methanol-Solvat | < 0,01 % Methanol    | Polymorph I |
| Aceton-Solvat   | 0,01 % Aceton        | Polymorph I |
| MTBE-Solvat     | 0,02 % MTBE          | Polymorph I |

Damit kommen eine Reihe von Solvaten als Ausgang für die Bildung der Ansolvatform in Frage. Die Auswahl kann anhand weiterer Zielgrößen getroffen werden. Wie gefunden wurde, werden bei der Bildung der unterschiedlichen Solvate Verunreinigungen verschieden stark abgereichert. Durch die Wahl kann daher die Aufreinigung verbessert werden. Zum Vergleich der Effektivität der Abreicherung von Verunreinigungen beim Umsolvatisieren/Umkristallisieren lassen sich sowohl die Summe an Verunreinigungen als auch spezifische Verunreinigungen heranziehen. In Tabelle 7 sind zwei wirksame Lösemittel (Methylethylketon [MEK], Aceton) dem unzureichend abreichernden MTBE gegenübergestellt. Angeführt ist die Änderung in der Summe an Verunreinigungen und die Abnahme der größten und zweitgrößten Verunreinigung. Der Abreicherungsfaktor überdeckt den Bereich 7:1 bis 2:1. Auch die effektiv abreichernden Lösemitteln unterscheiden sich noch in der Abreicherung bestimmter Verunreinigungen, hier der größten Verunreinigung. Die Ausbeuten liegen bei allen Ausrührungen bei 85-90% vE.

Tab. 7: Abnahme der Summe an Verunreinigungen, des Anteils der größten und des Anteils der zweitgrößten Verunreinigung bei der Umsolvatisierung zu einem MEK-, Aceton- und MTBE-Solvat. Angegeben sind die Gehalte an Verunreinigung im Ausgangsmaterial (AM) und in den drei Produkten

| Lösemittel für Ausrühren | Summe Verunreinigungen |         | größte Verunreinigung |         | zweitgrößte Verunreinigung |         |
|--------------------------|------------------------|---------|-----------------------|---------|----------------------------|---------|
|                          | AM                     | Produkt | AM                    | Produkt | AM                         | Produkt |
| MEK                      | 9 %                    | 2,2 %   | 1,7 %                 | 0,24 %  | 0,8 %                      | 0,15 %  |
| Aceton                   | 9 %                    | 2,0 %   | 1,7 %                 | 0,67 %  | 0,8 %                      | 0,15 %  |
| MTBE                     | 9 %                    | 5,9 %   | 1,7 %                 | 1,2 %   | 0,8 %                      | 0,55 %  |

Die Aufreinigung durch Umsolvatisierung/Umkristallisation kann entsprechend Beispiel 8 durchgeführt werden.

Neben dem bereits oben erwähnten Polymorph I ist es gelungen ein weiteres Polymorph II herzustellen (vergl. Beispiel 7). Dazu wurde 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-on in warmen Ethanol gelöst. Beim Abkühlen der ethanolischen Lösung kristallisierte das Ethanol-solvat aus. Nach thermischer Desolvatisierung des Ethanol-solvats erhält man Polymorph II. Es kann davon ausgegangen werden, dass das Polymorph II gegenüber der amorphen Form stabiler ist. Da es jedoch gegenüber Polymorph I thermodynamisch instabiler ist, ist es als Wirkstoff in festen Arzneimitteln nur zweite Wahl.

Abbildung 10 zeigt das Röntgenpulverdiffraktogramm von Polymorph II (Cu K $\alpha_1$ -Strahlung, 20 – 25°C). Polymorph II zeigt eine charakteristische XRPD-Linie d = 5,1 Å. Weitere XRPD-Linien liegen bei 7,1 Å und 5,6 Å. In Abbildung 11 ist die DSC-Kurve von Polymorph II dargestellt, welches bei circa 135 °C schmilzt. Die Schmelze von Polymorph II rekristallisiert als Polymorph I, welches bei circa 218°C schmilzt. Das Infrarotspektrum (single-bounce ATR-IR) von Polymorph II zeigt Banden bei 3653 cm $^{-1}$ , 1682 cm $^{-1}$ , 1601 cm $^{-1}$  und 1209 cm $^{-1}$  (siehe Abbildung 12).

**Beispiel 1: Rekristallisation unter thermischer Belastung**

Zwischen 2 mg und 10 mg des amorphen Materials wurden in einer DSC mit Heizraten zwischen 1 K/min und 20 K/min in einer offenen Al-Kapsel unter Stickstoff erwärmt. Das Thermogramm zeigt eine Rekristallisationsexothermie, welche von einer Schmelzendothermie mit einer Onset-Temperatur von 218°C gefolgt wird (siehe Abbildung 1).

**Beispiel 2: Verdrängungskristallisation**

Zu einer Lösung von 12,5 kg 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-on in 120 l Ethanol bei 60°C werden innerhalb von 10 Minuten 115 kg Wasser gegeben und bei einer Manteltemperatur von 60°C im Vakuum kodestilliert. Die Kodestillation wird so häufig wiederholt, bis der Ethanolgehalt im Dampf unter 1 % liegt. Anschließend wird auf 20°C gekühlt und noch 30 min nachgerührt. Nach Abtrennung des Feststoffes und Trocknung werden 11,9 kg Polymorph I erhalten.

**Beispiel 3: Verdrängungskristallisation unter Aufreinigung**

Zu einer Lösung von 7,6 kg 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-on in 33 l Ethanol werden bei Siedehitze innerhalb von 5 Minuten 58 kg Wasser gegeben. Anschließend wird auf 2°C abgekühlt und eine Stunde nachgerührt. Nach Abtrennung des Feststoffes und Trocknung werden 6,2 kg Polymorph I erhalten.

Bei der Verdrängung wurde bei einer Ausbeute von 93 % die Abreicherung bestimmter Verunreinigungen um einen Faktor von circa 3 erreicht. So nimmt 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -methylestra-4,9-dien-3-one von 1,1 % auf 0,38 % und damit unter die Spezifikation ab. Diese Verunreinigung ist anschließend in der Mutterlauge zu 63 % vorhanden.

**Beispiel 4: Ausrührung**

15,6 kg des Ethanololvats (Röntgenpulverdiffraktogramm: vergleiche Abbildung 9, Herstellung analog Beispiel 5) werden in 217 kg Wasser für eine Stunde bei

einer Innentemperatur von 85°C ausgerührt. Anschließend wird auf 25°C gekühlt. Nach Isolierung und Trocknung werden 12,7 kg Polymorph I erhalten.

#### **Beispiel 5: Ausrührung**

585 mg von 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-on werden in Methanol bei 64°C gelöst und durch Kühlen auf Raumtemperatur als Methanolsolvat erhalten. Nach Isolation und Trocknung werden 463 mg Methanolsolvat erhalten. Abbildung 8 zeigt das Röntgenpulverdiffraktogramm des Methanolsolvates.

102 mg dieses Methanolsolvats werden in 5 mL Wasser bei 70°C für 245 min ausgerührt. Nach 31 min wird eine Probe entnommen und bei Raumtemperatur getrocknet. Das aufgenommene Röntgenpulverdiffraktogramm entspricht dem Röntgenpulverdiffraktogramm von Polymorph I (vergleiche Abbildung 3). Das Produkt enthält weniger als 0,02 % Methanol.

#### **Beispiel 6: Mikronisierung**

10 kg des erfindungsgemäßen Polymorph I, mit einem Restlösemittelgehalt von leicht oberhalb 1 % Ethanol (vergleiche Tabelle 1) werden mit einer Luftstrahlmühle bei einem Massenstrom von 4 kg/h und mit einem Mahldruck von 5 bar bei circa 220 Nm<sup>3</sup>/h vermahlen. Die gezielte Dosierung des Mahlgutes verläuft mangels elektrostatischer Aufladung problemlos. Das erhaltene Produkt weist Korngrößensummenverteilung ( $x_{50,3}$ -Wert) von 3  $\mu$ m auf. Der Gehalt an Restlösemittel ist auf 0,35 % gesunken.

#### **Beispiel 7: Herstellung von Polymorph II**

1,2 g 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-on werden in 6,12 g Ethanol bei 70°C gelöst und durch Kühlen über 2 Stunden auf -10°C kristallisiert. Nach Nachrühren bei -10°C über Nacht wird das Kristallisat bei -10°C isoliert. Nach Trocknung im Umlufttrockenschrank unter Stickstoffbeschleierung bei 40°C wird nach 16 Stunden 1,09 g Polymorph II erhalten.

**Beispiel 8: Aufreinigung durch Umsolvatisierung/Umkristallisation**

1000 mg Ethanol-solvat werden in 5 mL Methylethylketon (MEK) suspendiert. Es wird für 30 Minuten bei 90°C gerührt; anschließend innerhalb von 60 Minuten auf -15°C gekühlt und 60 Minuten bei dieser Temperatur nachgerührt. Die Suspension wird auf ein -15°C kaltes Filter gegeben und abgesaugt. Zur Erhöhung der Ausbeute wird das Reaktionsgefäß mit 1 mL Methylethylketon von -15°C gespült und die Spülsuspension ebenfalls auf das Filter gegeben.

Der Feststoff wird im Umlufttrockenschrank bei 40°C getrocknet. 0,244 g des so hergestellten MEK-Solvats werden in 2,05 mL Wasser bei 70°C für 2 Stunden suspendiert. Nach Abkühlen erhält man nach Isolieren und Trocknen 0,177 g Polymorph I.

**Patentansprüche**

1. Kristallines 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-on.
2. Kristallines Ansolvat von 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-on nach Anspruch 1.
3. Kristallines Solvat von 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-on nach Anspruch 1.
4. Kristallines Methanolsolvat von 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-on nach Anspruch 3.
5. Kristallines Ethanolsolvat von 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-on nach Anspruch 3.
6. Kristallines MEK-solvat von 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-on nach Anspruch 3.
7. Polymorph I nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass dessen Röntgen-Pulver-Diffraktogramm Linien bei  $d = 21,4 \text{ \AA}$  zeigt.
8. Polymorph I nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass dessen Röntgen-Pulver-Diffraktogramm Linien bei  $d = 21,4 \text{ \AA}$ ,  $d = 7,7 \text{ \AA}$ ,  $d = 5,8 \text{ \AA}$ , und  $d = 5,3 \text{ \AA}$  zeigt.
9. Polymorph I nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass dessen IR-Spektrum Banden bei  $3416 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1680 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1628 \text{ cm}^{-1}$  und  $1215 \text{ cm}^{-1}$  zeigt.
10. Polymorph II nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass dessen Röntgen-Pulver-Diffraktogramm Linien bei  $d = 5,1 \text{ \AA}$  zeigt.
11. Polymorph II nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass dessen Röntgen-Pulver-Diffraktogramm Linien bei  $d = 5,1 \text{ \AA}$ ,  $d = 7,1 \text{ \AA}$ , und  $d = 5,6 \text{ \AA}$  zeigt.
12. Polymorph II nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass dessen IR-Spektrum Banden bei  $3653 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1682 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1601 \text{ cm}^{-1}$  und  $1209 \text{ cm}^{-1}$  zeigt.

13. Mikronisiertes kristallines Ansolvat nach einem der Ansprüche 2, 7, 8 oder 9.
14. Mikronisiertes kristallines Ansolvat nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass es einen Restlösemittelgehalt von unter 0,5 wt-% hat.
15. Mikronisiertes kristallines Ansolvat nach Anspruch 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, dass dessen  $x_{50,3}$ -Wert (volumenbezogene Partikelgrößensummenverteilung) kleiner als 5  $\mu\text{m}$ , vorzugsweise kleiner 5  $\mu\text{m}$  und größer 1  $\mu\text{m}$  ist.
16. Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend ein kristallines 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-on gemäß einem der Ansprüche 1 bis 15.
17. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 16 zur Behandlung von Myomen.
18. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 16 zur Behandlung von Brustkrebs.
19. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 16 enthaltend weniger als 0,2 % 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-9,10-epoxy-19-nor-10 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -pregna-1,4-dien-3-on.
20. Verfahren zur Herstellung von Polymorph I gemäß Anspruch 7, 8 oder 9 durch Verdrängungskristallisation aus organischen Lösemitteln mit einem Antisolvent, mit dem 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-on kein Solvat bildet.
21. Verfahren nach Anspruch 20, wobei das organische Lösungsmittel Ethanol und das Antisolvent Wasser ist.
22. Verfahren nach Anspruch 21, wobei der Wasseranteil oberhalb von 50 wt-% und die Temperatur unterhalb von 50°C liegt.
23. Verfahren zur Herstellung von Polymorph I gemäß Anspruch 7, 8 oder 9 durch Ausrühren eines organischen Solvats in einem Lösemittel mit dem 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-on kein Solvat bildet.

24. Verfahren nach Anspruch 23, wobei das Solvat das Ethanol solvat und das Lösungsmittel Wasser ist.
25. Verfahren nach Anspruch 24, wobei das Ausrühren bei einer Temperatur von 50 – 100°C durchgeführt wird.
26. Verfahren nach Anspruch 25, wobei das Ausrühren bei einer Temperatur von etwa 80 – 90°C durchgeführt wird.
27. Verfahren nach Anspruch 23, wobei das Solvat so gewählt ist, dass bei dessen Herstellung die Abreicherung von Verunreinigungen hoch ist.

Abb. 1: DSC-Kurve des amorphen Schaums von 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-on mit einer Exothermie zwischen 173°C und 185°C bei einer Heizrate von 5 K/min.

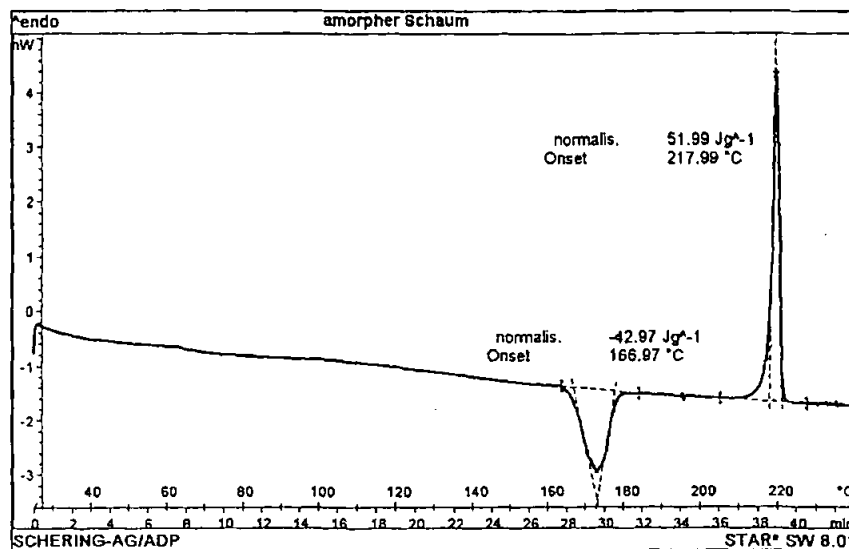


Abb. 2: Röntgenpulverdiffraktogramm des amorphen Schaums von 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-on (CuK $\alpha$ 1-Strahlung)

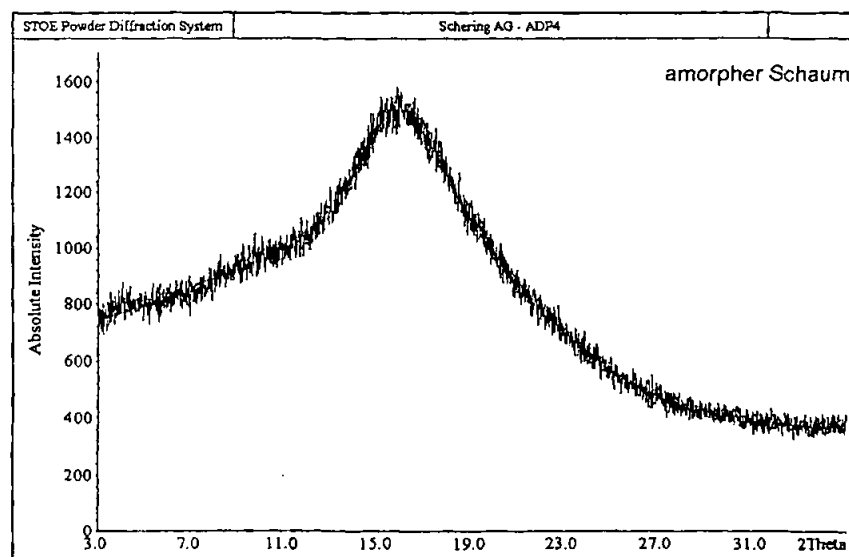


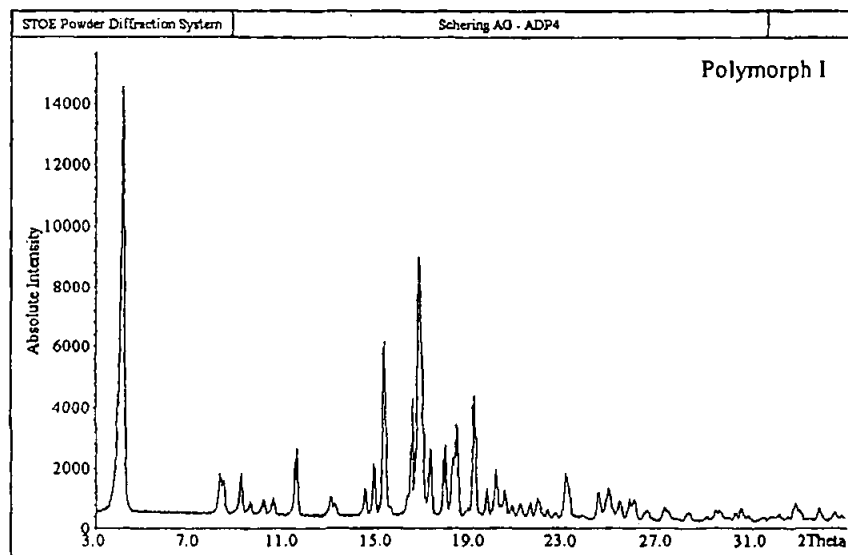
Abb. 3: Röntgenpulverdiffraktogramm von Polymorph I (CuK $\alpha$ -Strahlung)

Abb. 4: DSC-Kurve von Polymorph I

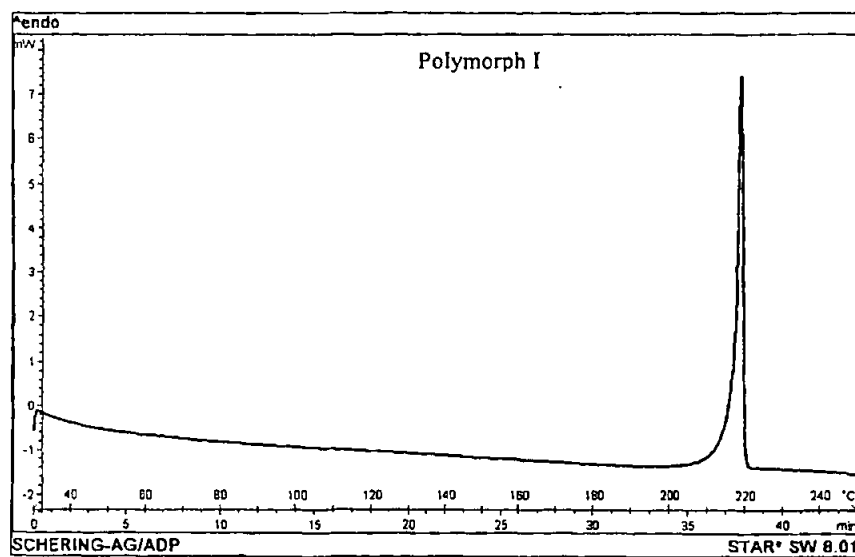


Abb. 5: IR Spektrum von Polymorph I (single-bounce ATR-IR)

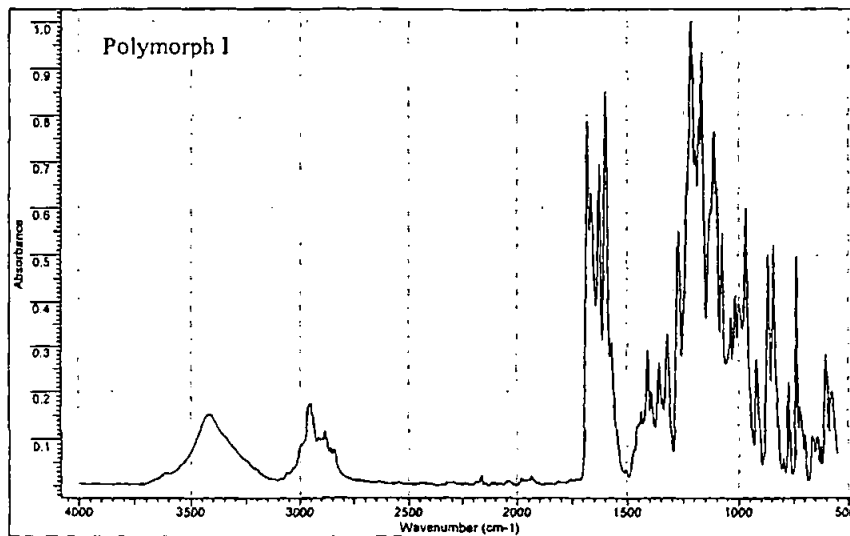


Abb. 6: Typische Korngrößenverteilung von Polymorph I nach der Vermahlung in einer Luftstrahlmühle.

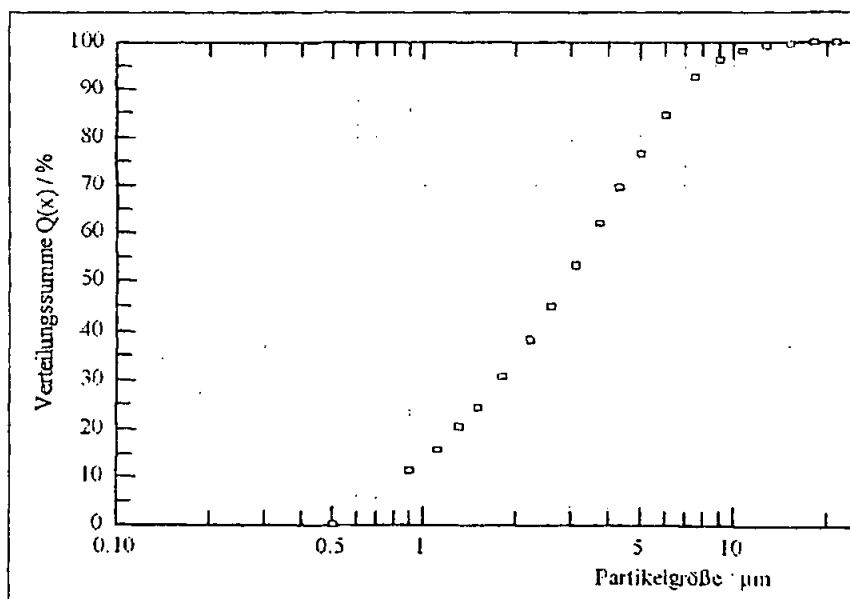


Abb. 7: Löslichkeit von kristallinem 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-on in Abhängigkeit des Wasseranteils des als Lösungsmittel verwendeten Wasser-Ethanol-Gemisches

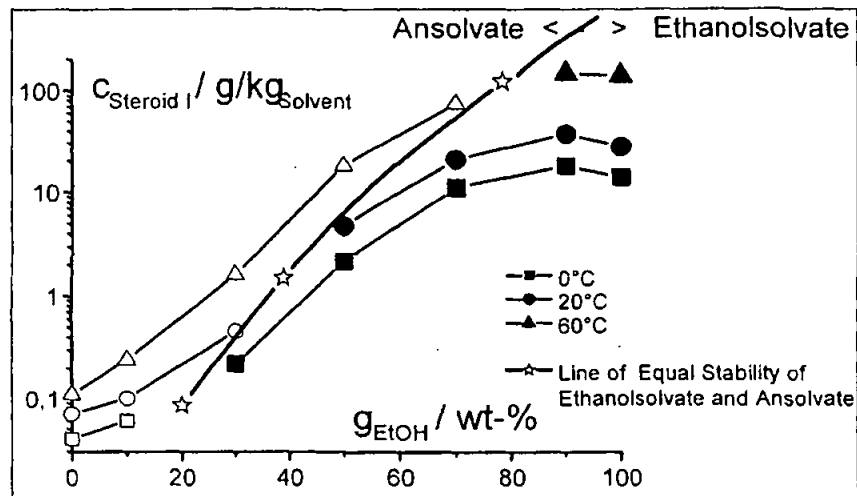


Abb. 8: Röntgenpulverdiffraktogramm des Methanolsolvats von 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-on (CuK $_{\alpha 1}$ -Strahlung)

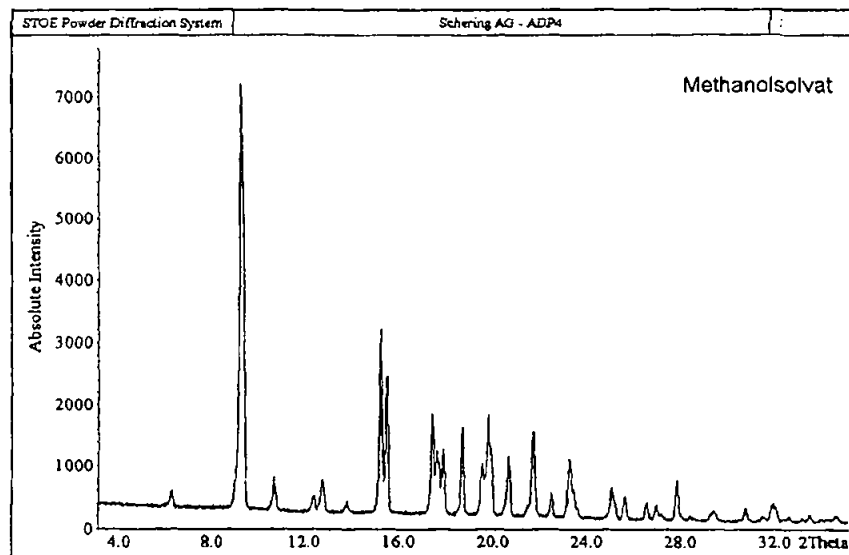


Abb. 9: Röntgenpulverdiffraktogramm des Ethanolsolvates von 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-on (CuK $\alpha_1$ -Strahlung)

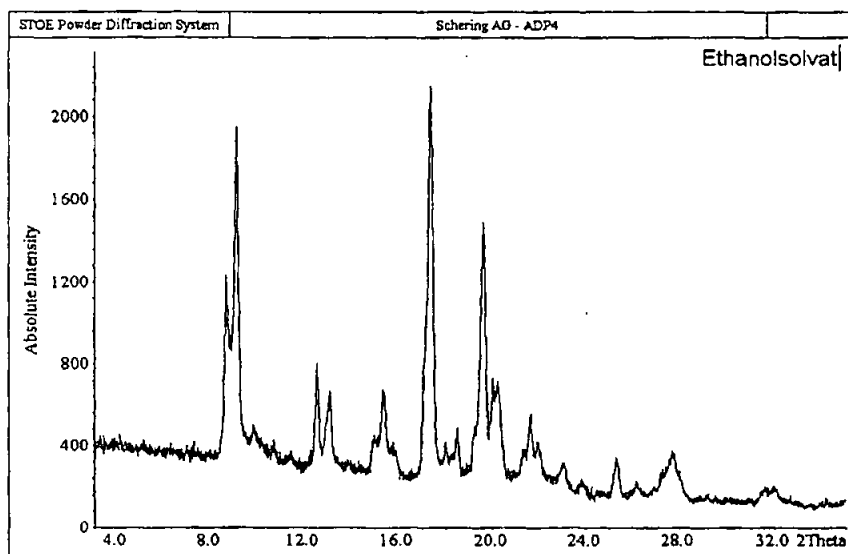


Abb. 10: Röntgenpulverdiffraktogramm von Polymorph II (CuK $\alpha_1$ -Strahlung)

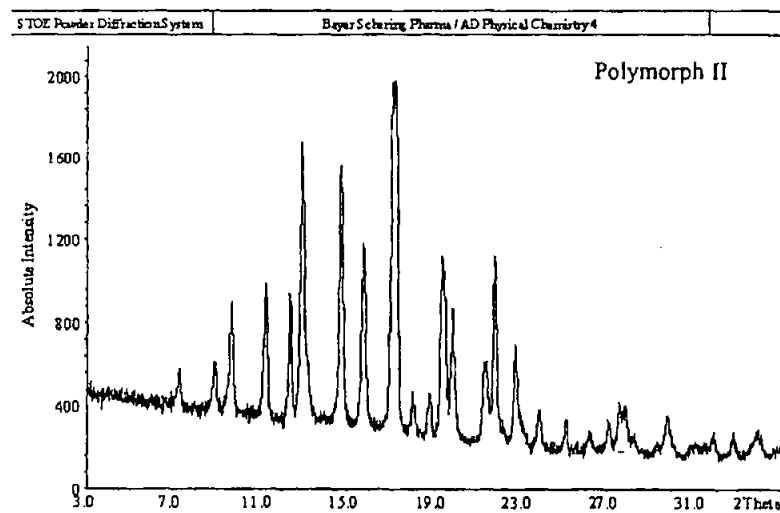


Abb. 11: DSC-Kurve von Polymorph II

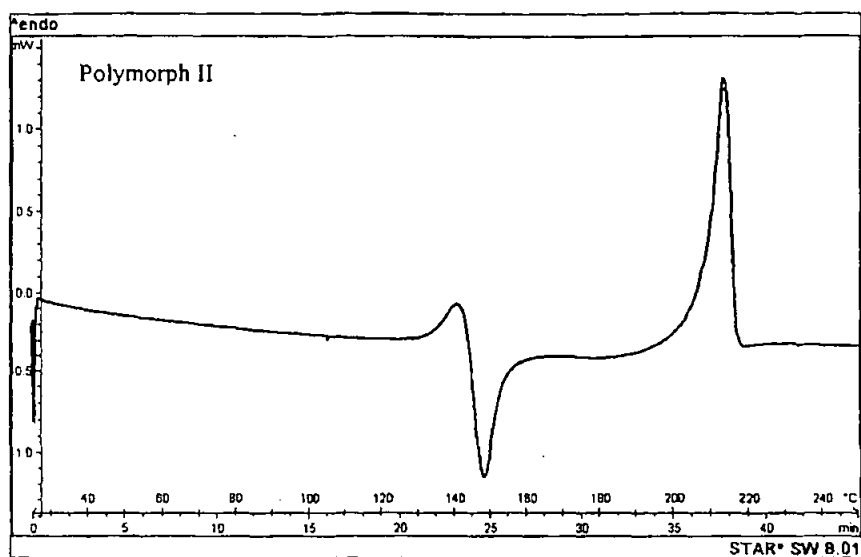
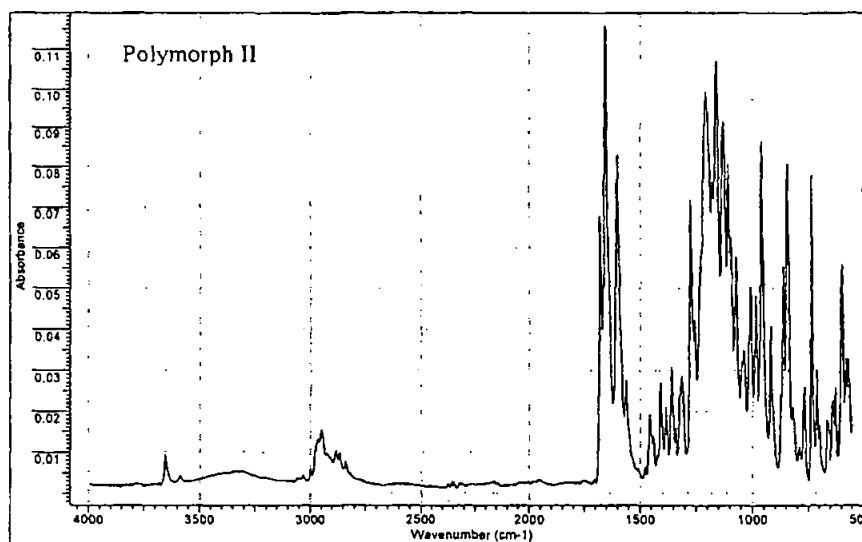


Abb. 12: IR Spektrum von Polymorph II (single-bounce ATR-IR)



- (12) Publicación de la solicitud internacional bajo PCT
  - (19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual  
Oficina Internacional
  - (43) Fecha de publicación internacional: 13 de diciembre de 2007  
(13.12.2007)
  - (10) Número de publicación internacional: WO 2007/140917 A2
- 

- (51) Clasificación internacional de patentes:  
sin clasificar
- (21) Número de solicitud internacional: PCT/EP2007/004805
- (22) Fecha de presentación internacional: 31 de mayo de 2007  
31.05.2007)
- (25) Idioma de la presentación: alemán
- (26) Idioma de la publicación: alemán
- (30) Datos de prioridad:  
60/810,127 del 2 de junio de 2006 (2.06.2006) US  
06090095.8 del 2 de junio de 2006 (2.06.2006) EP
- (71) Solicitante (para todos los estados designados con excepción de US): BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT; Müllerstrasse 178, 13342 Berlín (DE).
- (72) Inventores; y
- (75) Inventor/Solicitante (solamente para US): BECKMANN, Wolfgang [DE/DE]; Forstweg 326, 13465 Berlin (DE). WINTER, Gabriele [DE/DE]; Stieleichenstrasse 15, 16567 Schönfliess (DE). KRÄMER; Edda [DE/DE]; Ihnestrasse 89, 14195 Berlin (DE). GINKO, Thomas [DE/DE]; Weissenburger Strasse 23, 13595 Berlin (DE). AMOULONG, Evelin [DE/DE]; Rohrbecker Weg 58, 14612 Falkensee (DE). CLEVE, Arwed [DE/DE]; Konstanzer Strasse 8, 10707 Berlin (DE).
- (74) Agente: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT; Patents and Licensing, Müllerstrasse 178, 13353 Berlin (DE).
- (81) Estados designados (en la medida en que no se indique lo contrario, para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Estados designados (en la medida en que no se indique lo contrario, para cada tipo de protección regional disponible): Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Publicado:**

---

- sin el informe de búsqueda internacional y deberá volverse a publicar al recibir el informe
- 

Véanse las explicaciones („Guidance Notes on Codes and Abbreviations“) al comienzo de cada edición regular de la Gaceta-PCT para la explicación del código de dos dígitos y de las otras abreviaturas

---

(54)      **Título:** FORMAS CRISTALINAS DE 11 $\beta$ -(4-ACETILFENIL)-20,20,21,21,21-PENTAFLUORO-17-HIDROXI-19-NOR-17 $\alpha$ -PREGNA-4,9-DIEN-3-ONA

(57)      **Resumen:** Formas cristalinas de 11 $\beta$ -(4-acetilfenil)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxi-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-ona. En particular, dos formas cristalinas de ansolvato/anhidrato de este compuesto, las formas polimórficas I y II. Solvatos cristalinos, por ejemplo, los solvatos de metanol y etanol de 11 $\beta$ -(4-acetilfenil)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxi-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-ona, como precursores para la preparación de ambas formas polimórficas I y II. Se describen procesos para la preparación de la forma polimórfica I, por medio de cristalización con desplazamiento o remoción por agitación. La elección del solvente se realiza en función de las diferencias en el comportamiento de purificación de los solvatos individuales de la 11 $\beta$ -(4-acetilfenil)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxi-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-ona. La forma polimórfica I de acuerdo con la invención es apropiada para preparar medicamentos.

Formas cristalinas de 11 $\beta$ -(4-acetilfenil)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxi-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-ona

#### MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se relaciona con formas cristalinas de 11 $\beta$ -(4-acetilfenil)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxi-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-ona. En particular, la invención se relaciona con dos formas de ansolvato/anhidrato de este compuesto, las formas polimórficas I y II. La presente invención también se relaciona con solvatos cristalinos, por ejemplo, los solvatos de metanol y etanol de 11 $\beta$ -(4-acetilfenil)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxi-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-ona, como precursores para preparar las dos formas polimórficas I y II. Se describen procedimientos para preparar la forma polimórfica I por medio de una cristalización con desplazamiento o una remoción por agitación. La elección del solvente para la preparación del ansolvato puede realizarse sobre la base de las diferencias en el comportamiento de purificación de los solvatos de 11 $\beta$ -(4-acetilfenil)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxi-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-ona individuales. La forma polimórfica I de acuerdo con la invención es especialmente apropiada para la preparación de medicamentos.

Para el procesamiento de principios activos en formas de administración orales, es necesario que dichos principios activos se hallen en forma sólida. Con este fin hay una

serie de formas sólidas disponibles, que pueden ser amorfas o cristalinas. Durante la cristalización es posible que el principio activo se acumule como un ansolvato. También es posible que surja un solvato merced a la integración de los solventes con el cristal. Por ejemplo, un hidrato es un solvato que puede prepararse mediante la integración de agua en el cristal.

Es sabido que diversas propiedades fisicoquímicas son el resultado de las formas sólidas respectivas. Por ejemplo, las propiedades de este tipo de relevancia farmacéutica incluyen la estabilidad química del principio activo, su estabilidad respecto de coadyuvantes farmacéuticos, su susceptibilidad a la trituration y su fluidez. También es conocido que los sólidos cristalinos presentan una estabilidad mayor que los sólidos amorfos. En los sólidos amorfos es mayor el riesgo de recristalización, y con ello, el riesgo de que se pierdan de forma descontrolada en las formulaciones farmacéuticas. Las ventajas de los sólidos amorfos, entre otras, incluyen su mayor solubilidad y su mayor velocidad de disolución. Al seleccionar una formulación farmacéutica concreta para un sólido determinado, es necesario tener en cuenta una serie de ventajas y desventajas, por ejemplo, en la velocidad de disolución, la estabilidad y la capacidad de procesamiento. Una forma sólida estable es un requisito para el desarrollo de un medi-

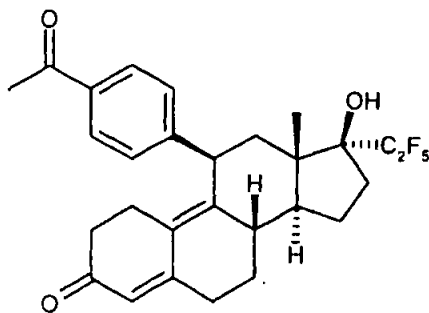
camento, ya que la conversión de una forma sólida en otra tiene como consecuencia cambios en diversas propiedades.

Como sólidos cristalinos, los ansolvatos y los hidratos son aceptables para aplicaciones farmacéuticas. Los solvatos de solventes no acuosos no son apropiados como principios activos, debido a la proporción elevada de solventes orgánicos - con unas pocas excepciones.

Entre otros procedimientos, la preparación de principios activos farmacéuticos sólidos abarca la síntesis química, la purificación y la recuperación de sólidos. Para la purificación se emplea cada vez más la cromatografía preparativa, ya que permite eliminar una gran cantidad de impurezas, sin que el resultado sea una pérdida notable de principio activo. Esto es especialmente válido para las impurezas que presentan una relación química estrecha con el compuesto, que cuando se someten a los procedimientos de cristalización clásicos, son eliminadas en una medida muy pequeña, o son eliminadas a cambio de pérdidas importantes de principio activo. En la porción refinada obtenida con el procedimiento de cromatografía preparativa, el principio activo permanece en una forma relativamente diluida. Por ende, es necesario aislar el principio activo en forma sólida a partir de esta porción refinada.

La 11 $\beta$ -(4-acetilfenil)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxi-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-ona tiene la siguiente

fórmula estructural:



Hasta el momento, la 11β-(4-acetilfenil)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxi-19-nor-17α-pregna-4,9-dien-3-ona solamente era conocida como una espuma amorfa (EP 0970103 B1, página 9, párrafo 0056). Esta espuma amorfa es el resultado de la concentración hasta la sequedad de las fracciones que contienen el principio activo, una vez realizada la cromatografía. Las espumas amorfas obtenidas de este modo no cumplen con las exigencias de un principio activo farmacéutico en lo referente al contenido de solvente residual. Por otro lado, la separación de la espuma del agitador es complicada. Otro paso necesario para completar la formulación es la micronización. La micronización comprende una reducción del tamaño de partícula, por ejemplo, con un molino de chorro de aire. También han de considerarse procedimientos de preparación de micropartículas alternativos. Esto es especialmente necesario para las preparaciones farmacéuticas con dosificaciones más pequeñas, con el fin de obtener un contenido de principio

activo parejo en la formulación. Un requisito para que una sustancia tenga una buena capacidad de pulverización es que presente una fluidez suficiente, ya sea como reactivo o como material de molienda. La manipulación de las formas conocidas hasta el momento también es complicada para esta aplicación, ya que dichas formas presentan una carga electrostática y son difíciles de micronizar.

Hasta el momento, la manera más usual para preparar un sólido manipulable, a saber, por medio de una cristalización a partir de solventes, no resultaba factible. La 11 $\beta$ -(4-acetilfenil)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxi-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-ona permite producir solvatos por medio de una cristalización a partir de solventes aceptables para etapas finales de cristalización y corrientes, en los cuales es suficientemente soluble. Esto se comprobó después de realizar una cristalización a partir de solventes orgánicos, tales como, p.ej., metanol, etanol, isopropanol, acetona, 2-butanona, diisopropiléter, dioxano o tetrahidrofurano, o a partir de mezclas de solventes, tales como isopropanol/agua, etanol/ácido acético, isopropanol/acetato de isopropilo. Sin embargo, debido a su contenido de solvente residual, estos solvatos no cumplen con los requisitos de los principios activos farmacéuticos. Por otra parte, la eliminación del solvente mediante el secado de los solvatos preparados de este modo resulta en una fase amorfa.

En general, es sabido que resulta imposible predecir la aparición de formas sólidas de un compuesto químico conocido que hasta el momento son desconocidas. Tampoco puede predecirse con precisión la existencia de fases cristalinas, y resulta complicado pronosticar las condiciones de preparación y las propiedades de las formas individuales.

Un objeto de la presente invención se relaciona con la generación de formas sólidas de 11 $\beta$ -(4-acetilfenil)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxil-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-ona que no presenten las desventajas de las formas amorfas conocidas, en particular, la estabilidad de almacenamiento reducida y la carga electrostática durante la elaboración, o las desventajas de los solvatos cristalinos con solventes orgánicos.

El objeto es satisfecho por las formas polimórficas I y II.

Se sabe que las formas sólidas amorfas no presentan puntos de fusión bien definidos o significativos. La curva de DSC (DSC = calorimetría diferencial de barrido) de las espumas conocidas a partir de EP 0970103 B1 exhibió una exotermia dependiente de la velocidad de calentamiento seleccionada, de entre 110°C y 200°C, seguida por una endotermia de aproximadamente 218°C (obsérvese la Figura 1). El sólido obtenido después de la exotermia se analizó por XRPD (XRPD = difracción de rayos X en polvo). De este modo,

fue posible descubrir una nueva forma completamente cristalina, que no pudo identificarse en un análisis clásico, pero tampoco en un análisis de HTS (HTS = análisis de alto desempeño), por medio de la preparación de solvatos. En la Figura 2 se ilustra el difractograma de rayos X en polvo de la espuma amorfa, que no presenta líneas de XRPD definidas. En la Figura 3 se ilustra el difractograma de rayos X en polvo de la forma polimórfica I de acuerdo con la invención (transmisión, irradiación con  $\text{CuK}\alpha_1$ , 20-25°C). Esta forma polimórfica I presenta una línea de XRPD en  $d = 21,4 \text{ \AA}$ . Pueden hallarse otras líneas de XRPD en  $5,3 \text{ \AA}$ ,  $7,7 \text{ \AA}$  y  $5,8 \text{ \AA}$ . En la Figura 4 se ilustra la curva de DSC de la forma polimórfica I, que se funde a aproximadamente  $218^\circ\text{C}$ . El espectro infrarrojo (ATR-IR de un solo rebote) de la forma polimórfica I presenta bandas en  $3416 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1680 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1628 \text{ cm}^{-1}$  y  $1215 \text{ cm}^{-1}$  (véase la Figura 5).

También es posible preparar la forma polimórfica I a gran escala (en el rango correspondiente al kg). Los procedimientos ilustrados en la presente documentación son la cristalización con desplazamiento con agua y la remoción por agitación.

Además de las ventajas mencionadas con anterioridad, la forma polimórfica I de acuerdo con la invención presenta una serie de propiedades adicionales, que son útiles para la preparación de formulaciones farmacéuticas. No tiene carga

electrostática y puede micronizarse sin problemas en un molino de chorro de aire. En la Figura 6 se ilustra una curva de distribución del material de molienda. Con el material amorfo resulta muy complicado (y en particular, resulta imposible a escala industrial) obtener una distribución de tamaños de partícula en la que más de 50% de las partículas tienen un diámetro promedio (para subdistribución, medida en función de la distribución de tamaños de partícula en volumen) menor que  $3\ \mu\text{m}$  (lo que se denomina valor de  $x_{50,3}$ ), ya que la carga electrostática, y la fluidez escasa relacionada con dicha carga, complica en gran medida la obtención de la dosificación deseada en el molino.

Con la micronización de la forma polimórfica I de acuerdo con la invención se reduce aún más la proporción de solvente residual. Los valores correspondientes pueden observarse en la Tabla 1. Después de la micronización, el contenido de solvente residual de la forma polimórfica I es de 0,34-0,35%, debajo del valor recomendado para el etanol (de acuerdo con los lineamientos ICH-Q3C; CPMP/ICH/283/95, 43, pg 8/18) de 0,5%. De acuerdo con el difractograma de rayos X en polvo, la forma polimórfica I carece por completo de solvato de etanol, tanto antes como después de la micronización.

Tabla 1: Proporción de etanol en la forma polimórfica I de acuerdo con la invención, antes y después de su trituration en un molino de chorro de aire (micronización)

| Carga | Proporción de etanol    |                           |
|-------|-------------------------|---------------------------|
|       | Antes de la trituración | Después de la trituración |
| I     | 1,08%                   | 0,35%                     |
| II    | 1,00%                   | 0,34%                     |
| III   | 1,24%                   | 0,35%                     |

En comparación con la forma amorfa, la forma polimórfica I presenta una estabilidad sobresaliente, que puede observarse al comparar los resultados de las pruebas de estrés provocado por temperatura, humedad, y en especial, luz. En la Tabla 2 puede observarse la reducción del contenido de principio activo durante el almacenamiento, obtenida merced al incremento de la temperatura y la humedad. Antes del almacenamiento, el material introducido tenía un contenido de 98,4% o 95,4%.

Tabla 2: Comparación de la estabilidad a corto plazo de 11β-(4-acetilfenil)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxi-19-nor-17α-pregna-4,9-dien-3-ona amorfa y de su forma polimórfica I durante el almacenamiento a mayor temperatura y humedad. Se proporciona la reducción del contenido de principio activo.

| Temperatura<br>9 | Humedad<br>relativaφ | Forma amorfa |         | Forma polimórfica<br>I |         |
|------------------|----------------------|--------------|---------|------------------------|---------|
|                  |                      | 15 días      | 30 días | 15 días                | 30 días |
| 50°              |                      | -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. |

Resulta aún más clara la mayor estabilidad de la forma polimórfica I durante un almacenamiento con iluminación. En la Tabla 3 se indican las estabilidades después de un almacenamiento bajo 20 kLux por 42 horas y 66 horas. En este caso, los valores iniciales fueron de 98,4% o 95,4%.

Tabla 3: Comparación de la estabilidad de la forma amorfa de la 11β-(4-acetilfenil)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxi-19-nor-17α-pregna-4,9-dien-3-ona y de su forma polimórfica I, durante un almacenamiento con iluminación. Se indica la reducción del contenido de principio activo.

| Duración | Forma amorfa | Forma polimórfica I |
|----------|--------------|---------------------|
| 42 horas | -34%         | -0,2%               |
| 66 horas | -42%         | -0,4%               |

Cuando la 11β-(4-acetilfenil)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxi-19-nor-17α-pregna-4,9-dien-3-ona se utiliza como principio activo en preparaciones farmacéuticas, su perfil de impurezas adquiere un significado diferente. Un compuesto que aparece durante el almacenamiento de este principio activo es la 11β-(4-acetilfenil)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxi-9,10-epoxi-19-nor-10α,17α-pregna-1,4-dien-3-ona, cuya toxicidad es conocida. El contenido de esta impureza ha de permanecer debajo de 0,2% mientras dura la

vida útil de la formulación farmacéutica. En el caso del sólido amorfo de  $11\beta$ -(4-acetilfenil)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxi-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-ona, fue posible hallar una cantidad creciente de esta impureza durante un almacenamiento bajo condiciones de estrés (temperatura y humedad elevada) e iluminación. Por lo tanto, el sólido no resulta apropiado para emplearlo en un medicamento sin estabilización. Sin embargo, la formación de esta impureza crítica es casi nula para la forma polimórfica I. Por ende, para utilizar la forma polimórfica I, no es necesario someterla a una estabilización exhaustiva. Durante el almacenamiento de la  $11\beta$ -(4-acetilfenil)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxi-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-ona amorfa a una temperatura de 70°C, se observa un 0,6% de la impureza de epóxido mencionada previamente a los 15 días, y a los 30 días ya hay un 1,1%. Por el contrario, cuando se almacena la forma polimórfica I a la misma temperatura durante 30 días, solamente se observa 0,1% de la impureza de epóxido. En la Tabla 4 se indica el incremento de la cantidad de impureza de epóxido durante el almacenamiento de  $11\beta$ -(4-acetilfenil)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxi-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-ona amorfa bajo condiciones de estrés o iluminación. En comparación, para la forma polimórfica I de acuerdo con la invención, estas impurezas presentan un incremento menor que 0,2%.

Tabla 4: Incremento de la proporción de la impureza de epóxido durante el almacenamiento de 11β-(4-acetilfenil)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxi-19-nor-17α-pregna-4,9-dien-3-ona amorfa y la forma polimórfica I bajo condiciones de iluminación.

| Condiciones |          | Forma amorfa | Forma polimórfica I |
|-------------|----------|--------------|---------------------|
| 20 kLux     | 42 horas | 8,4%         | 0,1%                |
| 20 kLux     | 66 horas | 11,2%        | 0,1%                |

bajo condiciones de estrés, para la forma amorfa del principio activo se observó una recristalización parcial hacia la forma polimórfica I (15 d, 90°C/75 de humedad relativa). Por lo tanto, es válido concluir que también se verificará una recristalización de este tipo cuando la fase amorfa se almacene por un período de tiempo más prolongado a temperaturas más bajas. Sin embargo, una transformación de este tipo resulta indeseable para el medicamento terminado, ya que esto resulta en una liberación alterada e irreproducible del principio activo, y también puede afectar la dureza del medicamento.

La forma polimórfica I de acuerdo con la invención puede emplearse en formulaciones farmacéuticas que pueden utilizarse en el tratamiento de miomas o carcinomas de mama. Puede utilizarse como principio activo en la anticoncepción femenina, y también para el tratamiento de trastornos ginecológicos, tales como la dismenorrea o la endometriosis,

como terapia hormonal, para la activación menstrual y la inducción del parto. Debido a su fuerte actividad antitumoral, también puede usarse en combinación (simultánea o consecutiva) con un antiestrógeno, en preparaciones para el tratamiento de tumores dependientes de hormonas (EP0310542). También es concebible su uso en el tratamiento de tumores que afecten el intestino, la próstata, los ovarios y el endometrio, y de meningiomas.

La 11 $\beta$ -(4-acetilfenil)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxi-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-ona forma solvatos con los solventes con las que suele mezclársela. Para preparar la forma polimórfica I de acuerdo con la invención es posible usar dos procedimientos: Por un lado, es posible realizar un desplazamiento con agua, por el otro, puede preparársela mediante una remoción por agitación.

La forma polimórfica I de acuerdo con la invención puede obtenerse por medio de una cristalización con desplazamiento a partir de un solvente orgánico. En este caso, la 11 $\beta$ -(4-acetilfenil)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxi-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-ona no debe formar solvato alguno con los antisolventes usados para el desplazamiento. Como solventes primarios es posible emplear aquellos que forman solvatos con la 11 $\beta$ -(4-acetilfenil)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxi-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-ona, pero luego es necesario separar la fracción del solvente

primario durante el desplazamiento para que el solvato resulte inestable. Un antisolvente posible es el agua, ya que la 11 $\beta$ -(4-acetilfenil)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidrox-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-ona no forma hidratos. La cantidad apropiada de agua apropiada para evitar la formación del solvato depende del solvente primario y de la temperatura a la que se efectúa la cristalización. En la Tabla 5 se indican las proporciones mínimas del solvente primario etanol, en función de la temperatura, apropiadas para llevar a cabo una cristalización segura de la forma polimórfica I a partir de etanol. Por ejemplo, a temperatura ambiente (20°C) se necesita 40% en peso de agua. En este caso, 40% en peso es igual a 40 por ciento en peso de agua, es decir, a cada gramo de mezcla de solventes le corresponden 0,4 g de agua.

Tabla 5: Para una cristalización con desplazamiento segura de la forma polimórfica I se necesitan las proporciones mínimas de agua indicadas a continuación, y estas cantidades se hallan en función de la temperatura

| Temperatura | Cantidad de agua |
|-------------|------------------|
| 0°C         | 20% en peso      |
| 20°C        | 40% en peso      |
| 60°C        | 80% en peso      |

La solubilidad de la 11 $\beta$ -(4-acetilfenil)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidrox-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-

dien-3-ona en una mezcla de agua y etanol depende en gran medida de la proporción de agua. Esta dependencia se ilustra en la Figura 7. La solubilidad de la 11 $\beta$ -(4-acetilfenil)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxi-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-ona en presencia de 20% en peso de agua es de solamente un centésimo de su solubilidad en etanol puro. Por lo tanto, el desplazamiento descrito tiene sentido para la 11 $\beta$ -(4-acetilfenil)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxi-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-ona desde un punto de vista económico. Para otros sistemas, la cantidad apropiada de agua es claramente mayor, por lo que el desplazamiento ha de realizarse con una dilución elevada y produce rendimientos insuficientes.

La forma polimórfica I de acuerdo con la invención también puede obtenerse mediante una remoción por agitación. Es sabido que una remoción por agitación en un solvente con una capacidad de disolución baja puede resultar en el cambio de fases entre distintas formas sólidas. En este sentido, el cambio siempre resulta en el sólido que resulta más estable bajo las condiciones concretas empleadas. Cuando se someten solvatos a una remoción por agitación, es posible eliminar los solventes usados para la solvatación. Para tal fin, es necesario abandonar el dominio de estabilidad del solvato. Como se describió con anterioridad, para esto se necesita 40% en peso de agua en etanol a temperatura ambiente. La

solubilidad de la 11 $\beta$ -(4-acetilfenil)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxi-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-ona en una mezcla como esta ya es lo suficientemente baja, véase la Figura 7, de modo que el proceso puede realizarse sin una pérdida importante de sustancia. Es imposible predecir desde el punto de vista teórico si una remoción por agitación de este tipo resultará en una nueva fase amorfa o cristalina. De acuerdo con la invención, la remoción por agitación descripta resulta en la forma polimórfica I.

En la Tabla 6 se indica el contenido de solvente residual para tres solventes, después de la remoción por agitación en agua y la conversión en una forma de ansolvato. En todos los casos, después de la desolvatación se obtiene la forma polimórfica I.

Tabla 6: Contenido de solvente residual después de la remoción por agitación en agua

| Material inicial   | Contenido de solvente residual | Forma               |
|--------------------|--------------------------------|---------------------|
| Solvato de MEK     | 0,07-0,11% de MEK              | Forma polimórfica I |
| Solvato de metanol | < 0,01% de metanol             | Forma polimórfica I |
| Solvato de acetona | 0,01% de acetona               | Forma polimórfica I |
| Solvato de MTBE    | 0,02% de MTBE                  | Forma polimórfica I |

En este procedimiento es posible utilizar una cantidad de solvatos como materiales iniciales para la preparación de la forma de ansolvato. La elección puede realizarse en fun-

ción del objetivo. Como se ha descubierto, durante la preparación de los distintos solvatos se eliminan distintas impurezas en gran medida. Por lo tanto, la elección puede mejorar la purificación. Para comparar la efectividad de la eliminación de las impurezas en el proceso de cambio por solvatación/cristalización, puede comprobarse la suma de las impurezas y las impurezas específicas. En la Tabla 7 se comparan dos solventes efectivos (metiletilcetona [MEK], acetona) con el MTBE, que resulta en una purificación insuficiente. Se indica el cambio en la suma de las impurezas y la reducción de la primera y la segunda impureza más importante. El factor de remoción se halla en el rango de entre 7:1 y 2:1. Los solventes efectivos para la remoción también actúan de forma diferente en función de la impureza que se desea eliminar, en este caso, las impurezas más importantes. En todas las remociones por agitación, los rendimientos son de 85-90%.

Tabla 7: Reducción de la suma de las impurezas y la proporción de las dos impurezas más importantes en el cambio por solvatación de solvatos de MEK, acetona y MTBE. Se indican los contenidos de impurezas en el material inicial (AM) y en tres productos

| Solvente<br>usado para<br>la remoción<br>por agita- | Suma<br>de impurezas | Impureza<br>más importante | Segunda<br>impureza más<br>importante |
|-----------------------------------------------------|----------------------|----------------------------|---------------------------------------|
|-----------------------------------------------------|----------------------|----------------------------|---------------------------------------|

| ción    |    |              |      |              |      |          |
|---------|----|--------------|------|--------------|------|----------|
|         | AM | Product<br>o | AM   | Product<br>o | AM   | Producto |
| MEK     | 9% | 2,2%         | 1,7% | 0,24%        | 0,8% | 0,15%    |
| Acetona | 9% | 2,0%         | 1,7% | 0,67%        | 0,8% | 0,15%    |
| MTBE    | 9% | 5,9%         | 1,7% | 1,2%         | 0,8% | 0,55%    |

La purificación por solvatación/cristalización puede realizarse de acuerdo con el Ejemplo 8.

Junto con la forma polimórfica I mencionada con anterioridad, es posible obtener otra forma polimórfica II (véase el Ejemplo 7). Con este fin, se disolvió 11β-(4-acetilfenil)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxi-19-nor-17α-pregna-4,9-dien-3-ona en etanol tibio. Después de enfriar la solución de etanol, fue posible extraer el solvato de etanol por cristalización. La forma polimórfica II se obtiene después de realizar la desolvatación térmica del solvato de etanol. De esto puede deducirse que la forma polimórfica II es más estable que la forma amorfa. Sin embargo, es menos estable que la forma polimórfica I, por lo que solamente será una segunda elección a la hora de seleccionar un principio activo para medicamentos sólidos.

En la Figura 10 se ilustra el difractograma de rayos X en polvo de la forma polimórfica II (irradiación con CuKα1, 20-25°C). La forma polimórfica II presenta una línea de XRPD característica en d = 5,1 Å. Pueden hallarse otras líneas de

XRPD en 7,1 Å y 5,6 Å. En la Figura 11 se ilustra la curva de DSC de la forma polimórfica II, que se funde a aproximadamente 135°C. La fusión de la forma polimórfica II se recristaliza como la forma polimórfica I, que se funde a aproximadamente 218°C. El espectro infrarrojo (ATR-IR de un solo rebote) de la forma polimórfica II presenta bandas en 3653  $\text{cm}^{-1}$ , 1682  $\text{cm}^{-1}$ , 1601  $\text{cm}^{-1}$  y 1209  $\text{cm}^{-1}$  (véase la Figura 12).

**Ejemplo 1: Recristalización bajo estrés térmico**

Se calentaron entre 2 mg y 10 mg de material amorfo en una DSC, con una velocidad de calentamiento de entre 1 K/minuto y 20 K/minuto, en una cápsula AI bajo nitrógeno. El termograma exhibe una exotermia de recristalización, seguida por una endotermia de fusión con una temperatura de inicio de 218°C (véase la Figura 1).

**Ejemplo 2: Cristalización con desplazamiento**

A una solución de 12,5 kg de 11 $\beta$ -(4-acetilfenil)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxi-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-ona en 120 l de etanol a 60°C se le agregan 115 kg de agua durante 10 minutos, y se co-destila a una temperatura de manto de 60°C al vacío. La co-destilación se repite con frecuencia, hasta que el contenido de etanol en el vapor es menor que 1%. Luego se enfría a 20°C, y después se agita por 30 minutos. Después de separar el solvente y secar, se obtienen 11,9 kg de la forma polimórfica I.

**Ejemplo 3: Cristalización con desplazamiento y purificación**

A una solución de 7,6 kg de 11 $\beta$ -(4-acetilfenil)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxi-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-ona en 33 l de etanol se le agregan 58 kg de agua, con calentamiento a ebullición durante 5 minutos. Luego se enfría a 2°C y se agita por una hora. Después de separar el solvente y secar, se obtienen 6,2 kg de la forma polimórfica I.

Al realizar el desplazamiento, se obtiene un rendimiento de 93% y la remoción de determinadas impurezas en un factor de aproximadamente 3. De este modo, la proporción de 11 $\beta$ -(4-acetilfenil)-17 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -metilestra-4,9-dien-3-ona se reduce desde 1,1% hasta 0,38%, un valor menor al especificado. En el licor madre, esta impureza se halla presente en una proporción de 63%.

**Ejemplo 4: Remoción por agitación .**

Se agitan 15,6 kg del solvato de etanol (difrac-tograma de rayos X en polvo: véase la Figura 9, preparación análoga al Ejemplo 5) en 217 kg de agua por una hora, a una temperatura interna de 85°C. Después se enfría a 25°C. Después de aislar y secar, se obtienen 12,7 kg de la forma polimórfica I.

**Ejemplo 5: Remoción por agitación**

Se disuelven 585 mg de 11 $\beta$ -(4-acetilfenil)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxi-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-ona en metanol a 64°C, y se obtiene un producto de

solvato de metanol por medio de un enfriamiento a temperatura ambiente. Después de aislar y secar, se obtienen 463 mg de solvato de metanol. En la Figura 8 se ilustra el difractograma de rayos X en polvo del solvato de metanol.

Se agitan 102 mg de este solvato de metanol en 5 ml de agua a 70°C por 245 minutos. Después de 31 minutos, se toma una muestra y se seca a temperatura ambiente. El difractograma de rayos X en polvo obtenido corresponde al difractograma de rayos X en polvo de la forma polimórfica I (véase la Figura 3). El producto contiene menos de 0,02% de metanol.

#### **Ejemplo 6: Micronización**

Se trituran 10 kg de la forma polimórfica I de acuerdo con la invención, con un contenido de solvente residual ligeramente superior a 1% de etanol (obsérvese la Tabla 1), con un molino de chorro de aire, con una corriente de masa de 4 kg/h y una presión de trituración de 5 bares a aproximadamente 220 Nm<sup>3</sup>/h. La dosificación deseada del material de molienda se obtiene sin problemas, merced a la ausencia de carga electrostática. El producto obtenido presenta una distribución de tamaños de partícula (valor de  $x_{50,3}$ ) de 3 µm. El contenido de solvente residual se reduce hasta 0,35%.

#### **Ejemplo 7: Preparación de la forma polimórfica II**

Se disuelven 1,2 g de 11β-(4-acetilfenil)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxi-19-nor-17α-pregna-4,9-

dien-3-ona en 6,12 g de etanol a 70°C, y se cristaliza con un enfriamiento a -10°C por 2 horas. Después de agitar a -10°C durante la noche, se aísla el cristalizado a -10°C. Después de un secado de 16 horas en un horno de secado bajo nitrógeno a 40°C, se obtienen 1,09 g de la forma polimórfica II.

**Ejemplo 8: Purificación por solvatación/cristalización**

Se suspenden 1000 mg de solvato de etanol en 5 ml de metiletilcetona (MEK). Se agita por 30 minutos a 90°C, después se enfría a -15°C por 60 minutos, y luego se agita a esta temperatura durante 60 minutos. La suspensión se vierte en un filtro frío a -15°C y se extrae por succión. Para incrementar el rendimiento, la mezcla de reacción se lava con 1 ml de metiletilcetona a -15°C, y la suspensión de lavado también se vierte en el filtro.

El sólido se seca en un horno de secado a 40°C. Se suspenden 0,244 g del solvato de MEK preparado de este modo en 2,05 ml de agua, a 70°C durante 2 horas. Después del enfriamiento, el aislamiento y el secado, se obtienen 0,177 g de la forma polimórfica I.

### REIVINDICACIONES

1. Forma cristalina de  $11\beta$ -(4-acetilfenil)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxi-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-ona.

2. Ansolvato cristalino de  $11\beta$ -(4-acetilfenil)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxi-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-ona de acuerdo con la reivindicación 1.

3. Solvato cristalino de  $11\beta$ -(4-acetilfenil)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxi-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-ona de acuerdo con la reivindicación 1.

4. Solvato de metanol cristalino de  $11\beta$ -(4-acetilfenil)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxi-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-ona de acuerdo con la reivindicación 3.

5. Solvato de etanol cristalino de  $11\beta$ -(4-acetilfenil)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxi-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-ona de acuerdo con la reivindicación 3.

6. Solvato de MEK cristalino de  $11\beta$ -(4-acetilfenil)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxi-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-ona de acuerdo con la reivindicación 3.

7. La Forma polimórfica I de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizada porque su difractograma de rayos X en polvo presenta líneas en  $d = 21,4 \text{ \AA}$ .

8. La forma polimórfica I de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizada porque su difractograma de rayos X en polvo presenta líneas en  $d = 21,4 \text{ \AA}$ ,  $d = 7,7 \text{ \AA}$ ,  $d = 5,8 \text{ \AA}$  y  $d = 5,3 \text{ \AA}$ .

9. La forma polimórfica I de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizada porque su espectro IR presenta bandas en  $3416 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1680 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1628 \text{ cm}^{-1}$  y  $1215 \text{ cm}^{-1}$ .

10. La forma polimórfica II de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizada porque su difractograma de rayos X en polvo presenta líneas en  $d = 5,1 \text{ \AA}$ .

11. La forma polimórfica II de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizada porque su difractograma de rayos X en polvo presenta líneas en  $d = 5,1 \text{ \AA}$ ,  $d = 7,1 \text{ \AA}$  y  $d = 5,6 \text{ \AA}$ .

12. La forma polimórfica II de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizada porque su espectro IR presenta bandas en  $3653 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1682 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1601 \text{ cm}^{-1}$  y  $1209 \text{ cm}^{-1}$ .

13. Un ansolvato cristalino micronizado según alguna de las reivindicaciones 2, 7, 8 ó 9.

14. Un ansolvato cristalino micronizado de acuerdo con la reivindicación 13, caracterizado porque tiene un contenido de solvente residual menor que 0,5% en peso.

15. Un ansolvato cristalino micronizado de acuerdo con la reivindicación 13 ó 14, caracterizado porque su valor de  $x_{50,3}$  (distribución de tamaños de partícula en volumen) es

menor que 5  $\mu\text{m}$ , preferiblemente menor que 5  $\mu\text{m}$  y mayor que 1  $\mu\text{m}$ .

16. Una preparación farmacéutica que contiene una  $11\beta$ -(4-acetilfenil)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxi-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-ona cristalina de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 15.

17. Una preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16, para el tratamiento de miomas.

18. Una preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16, para el tratamiento del cáncer de mama.

19. Una preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16, que contiene menos de 0,2% de  $11\beta$ -(4-acetilfenil)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxi-9,10-epoxi-19-nor-10 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -pregna-1,4-dien-3-ona.

20. Un procedimiento para preparar la forma polimórfica I de acuerdo con la reivindicación 7, 8 ó 9, caracterizada porque comprende una cristalización con desplazamiento a partir de un solvente orgánico, con un antisolvente con el que la  $11\beta$ -(4-acetilfenil)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxi-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-ona no produce ningún solvato.

21. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 20, donde el solvente orgánico es etanol y el antisolvente es agua.

22. Un procedimiento de acuerdo con la reivindi-

cación 21, donde la proporción de agua es superior a 50% en peso y la temperatura es inferior a 50°C.

23. Un procedimiento para la preparación de la forma polimórfica I de acuerdo con la reivindicación 7, 8 ó 9, caracterizada porque comprende la remoción por agitación de un solvato orgánico, en un solvente con el que la 11 $\beta$ -(4-acetilfenil)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxi-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-ona no produce ningún solvato.

24. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 23, donde el solvato es el solvato de etanol y el solvente es agua.

25. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 24, donde la remoción por agitación se realiza a una temperatura de entre 50 y 100°C.

26. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 25, donde la remoción por agitación se realiza a una temperatura de aproximadamente entre 80 y 90°C.

27. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 23, donde el solvato se selecciona de modo tal que durante su preparación se elimina gran parte de las impurezas.

62

FORMAS CRISTALINAS DE 11 $\beta$ -(4-ACETILFENIL)-20,20,21,21,21-  
PENTAFLUORO-17-HIDROXI-19-NOR-17 $\alpha$ -PREGNA-4,9-DIEN-3-ONA

RESUMEN

Formas cristalinas de 11 $\beta$ -(4-acetilfenil)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxi-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-ona. En particular, dos formas cristalinas de ansolvato/anhidrato de este compuesto, las formas polimórficas I y II. Solvatos cristalinos, por ejemplo, los solvatos de metanol y etanol de 11 $\beta$ -(4-acetilfenil)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxi-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-ona, como precursores para la preparación de ambas formas polimórficas I y II. Se describen procesos para la preparación de la forma polimórfica I, por medio de cristalización con desplazamiento o remoción por agitación. La elección del solvente se realiza en función de las diferencias en el comportamiento de purificación de los solvatos individuales de la 11 $\beta$ -(4-acetilfenil)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxi-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-ona. La forma polimórfica I de acuerdo con la invención es apropiada para preparar medicamentos.

Figura 1: Curva de DSC de la espuma amorfa de 11 $\beta$ -(4-acetilfenil)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxi-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-ona, con una exotermia entre 173°C y 185°C, a una velocidad de calentamiento de 5 K/minuto

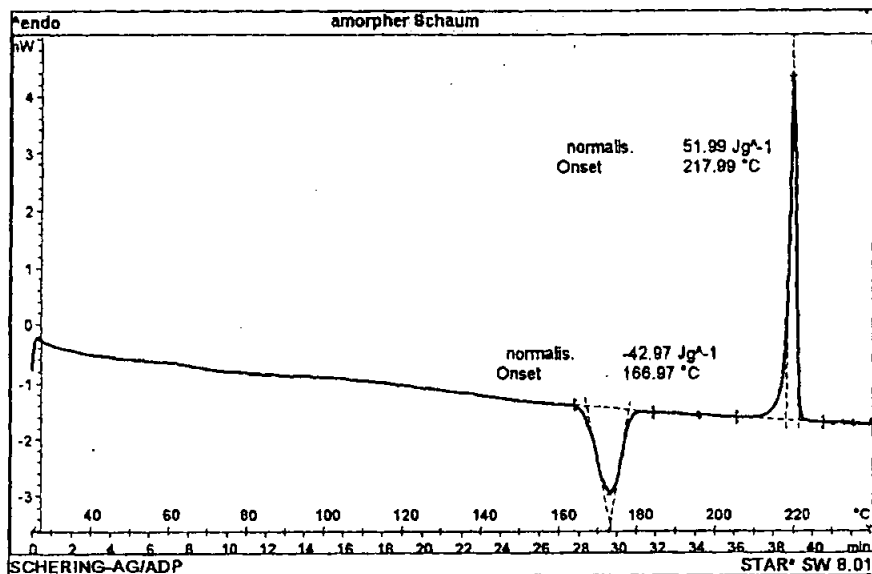


Figura 2: Difractograma de rayos X en polvo de la espuma amorfa de 11 $\beta$ -(4-acetilfenil)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxi-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-ona (irradiación con CuK $\alpha_1$ )

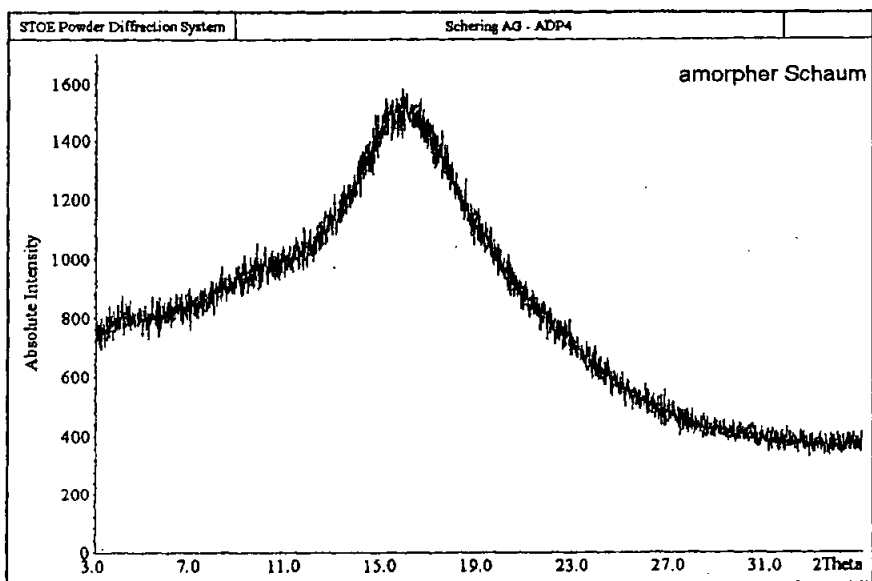


Figura 3: Difractograma de rayos X en polvo de la forma polimórfica I (irradiación con  $\text{CuK}\alpha_1$ )

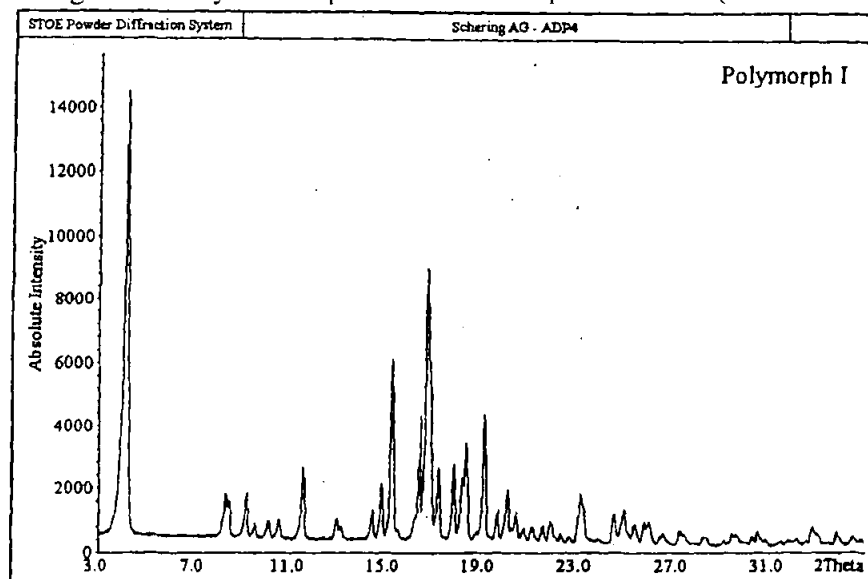


Figura 4: Curva de DSC de la forma polimórfica I

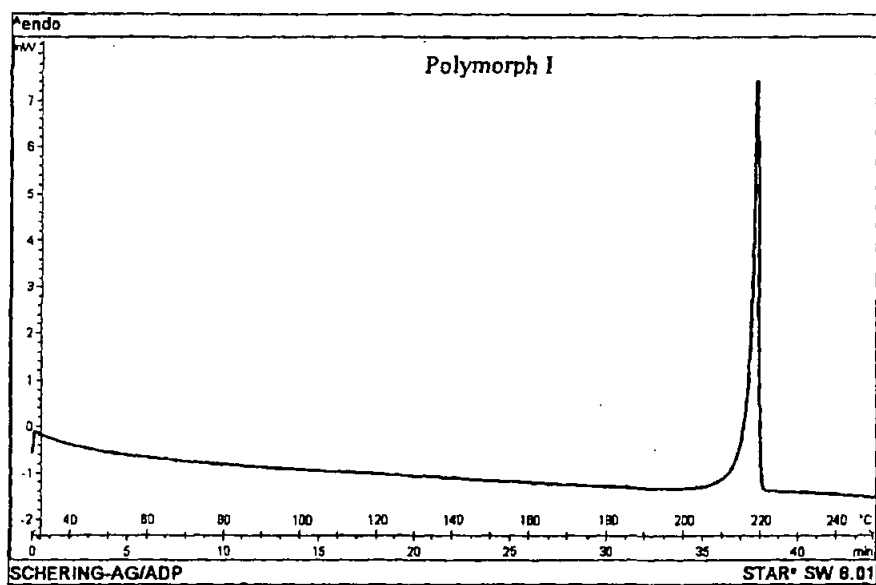


Figura 5: Espectro IR de la forma polimórfica I (ATR-IR de un solo rebote)

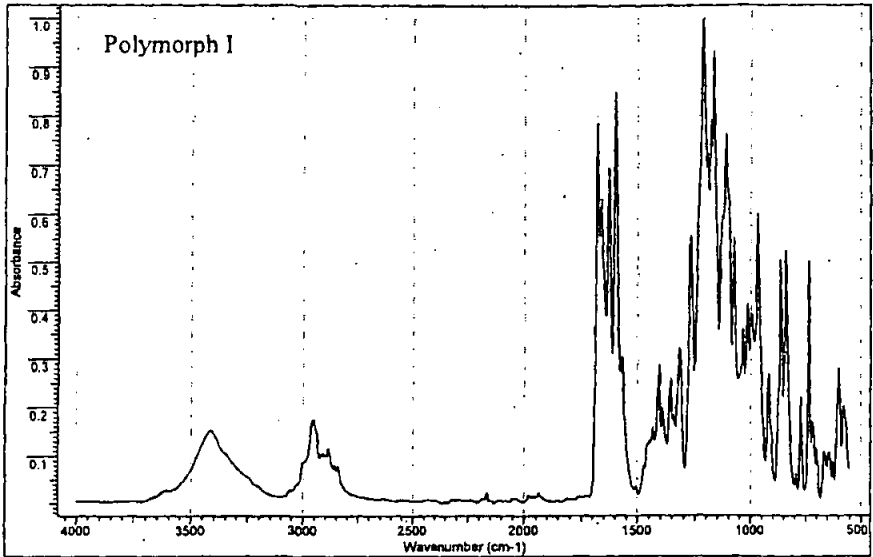


Figura 6: Distribución de tamaños de partícula típica de la forma polimórfica I después de una tritución en un molino de chorro de aire

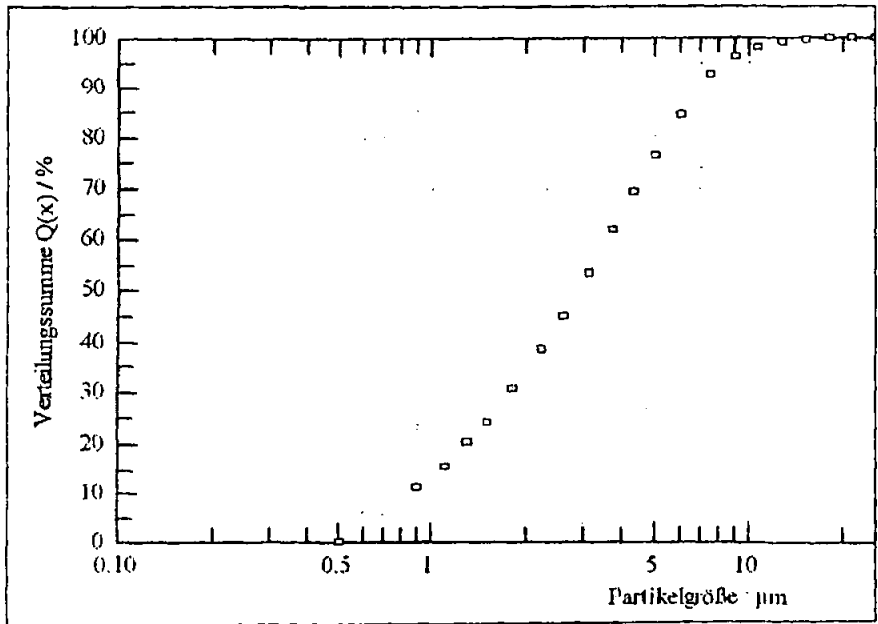


Figura 7: Solubilidad de la 11 $\beta$ -(4-acetilfenil)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxi-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-ona cristalina en función de la proporción de agua en la mezcla de agua-etanol usada como solvente

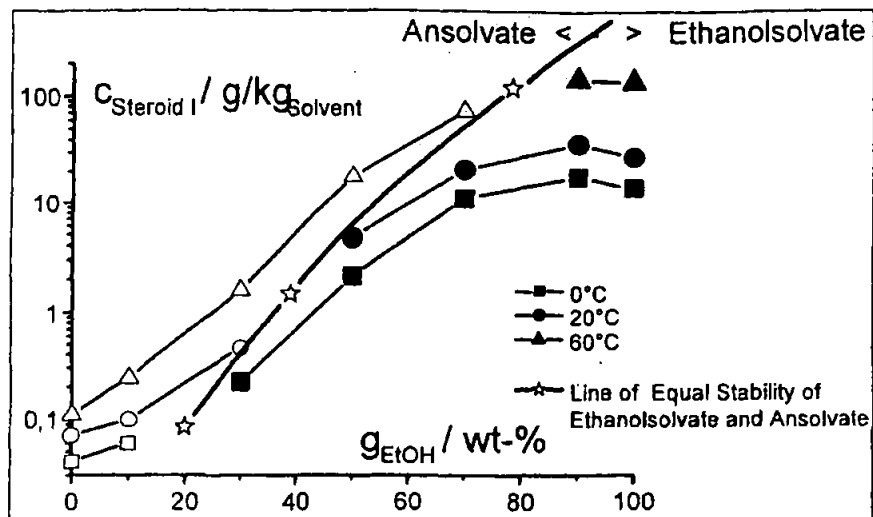


Figura 8: Difractograma de rayos X en polvo del solvato de metanol de 11 $\beta$ -(4-acetilfenil)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxi-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-ona (irradiación con  $\text{CuK}\alpha_1$ )

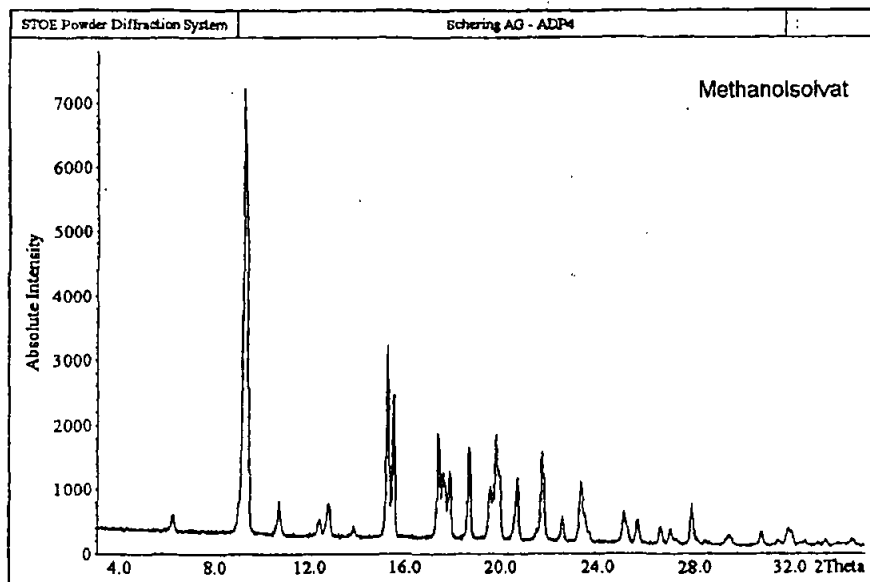


Figura 9: Difractograma de rayos X en polvo del solvato de etanol de 11 $\beta$ -(4-acetilfenil)-20,20,21,21,21-pentaflüor-17-hidroxi-19-nor-17 $\alpha$ -pregna 4,9-dien-3-ona (irradiación con CuK $_{\alpha 1}$ ).

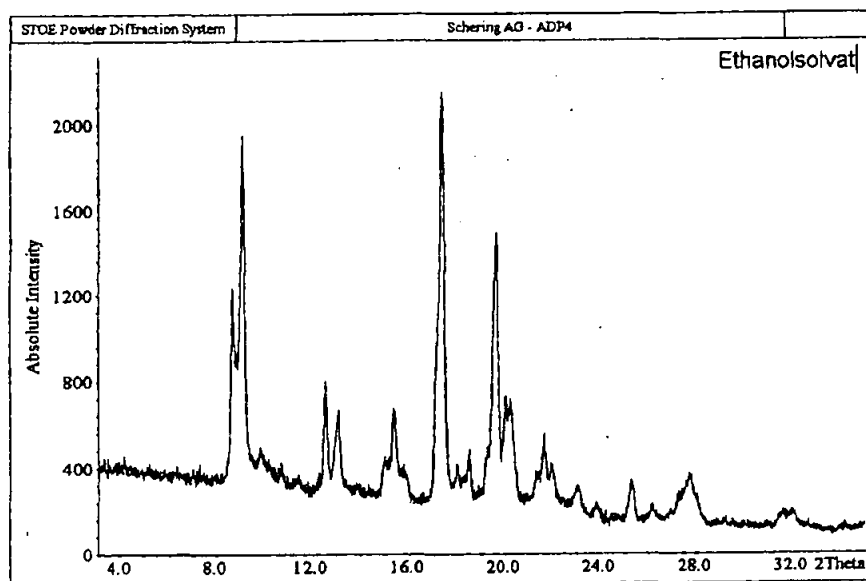


Figura 10: Difractograma de rayos X en polvo de la forma polimórfica II (irradiación con CuK $_{\alpha 1}$ )

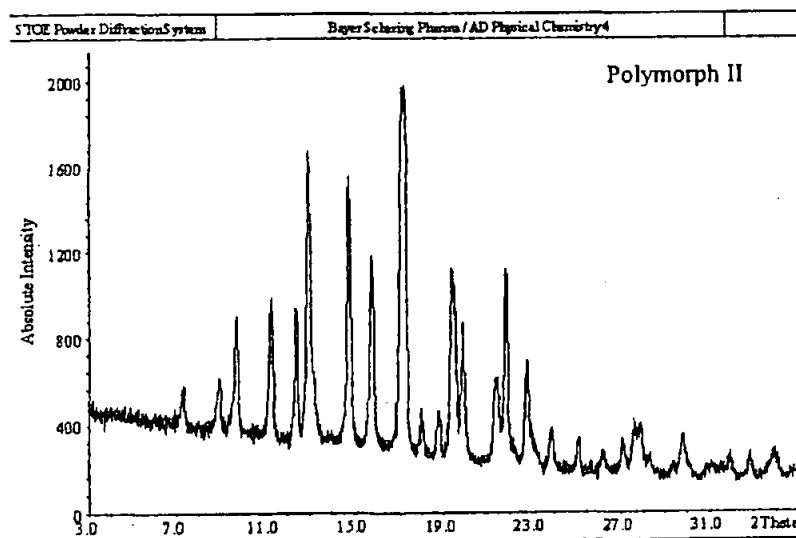


Figura 11: Curva de DSC de la forma polimórfica II

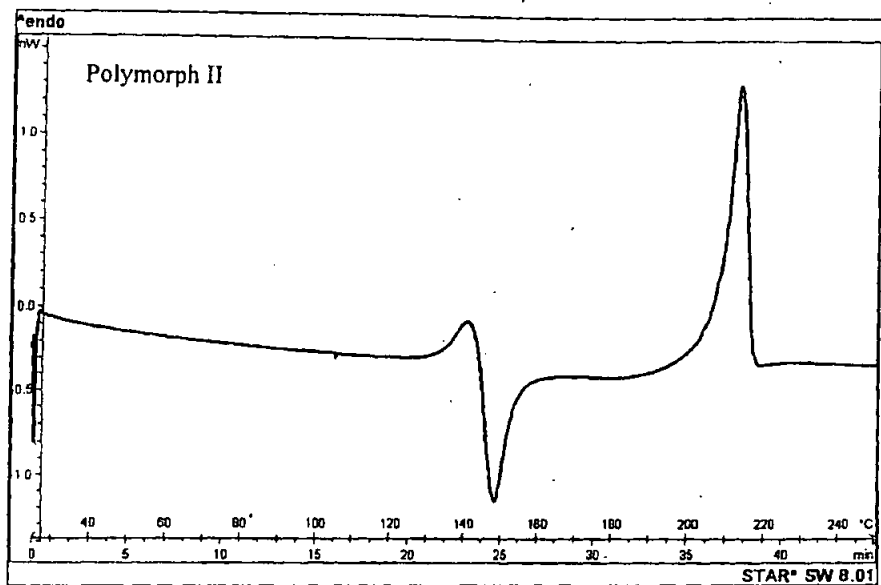
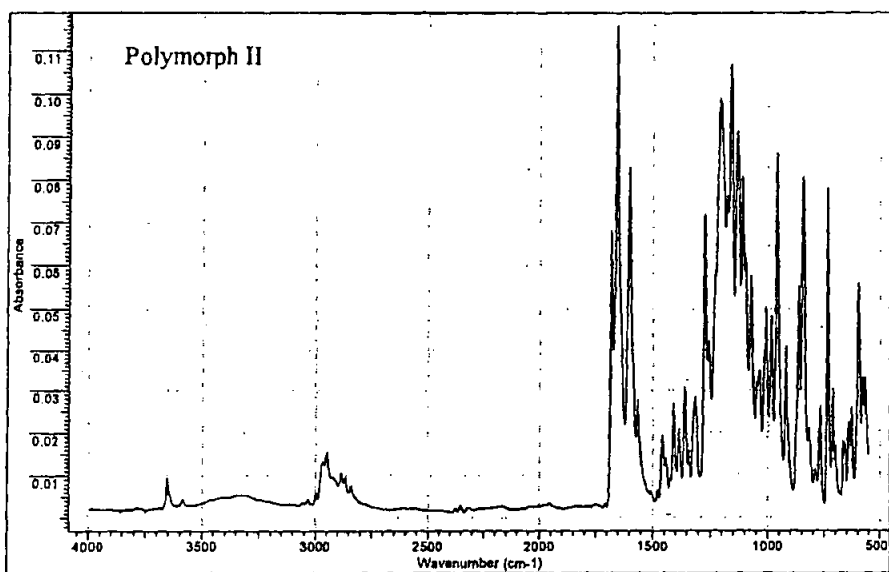


Figura 12: Espectro IR de la forma polimórfica II (ATR-IR de un solo rebote)



## TRADUCCION REIVS IPRP

## REIVINDICACIONES

1. La Forma polimórfica I de  $11\beta$ -(4-acetilfenil)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxi-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-ona, caracterizada porque su difractograma de rayos X en polvo presenta líneas en  $d = 21,4 \text{ \AA}$ .

2. La forma polimórfica I de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque su difractograma de rayos X en polvo presenta líneas en  $d = 21,4 \text{ \AA}$ ,  $d = 7,7 \text{ \AA}$ ,  $d = 5,8 \text{ \AA}$  y  $d = 5,3 \text{ \AA}$ .

3. La forma polimórfica I de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque su espectro IR presenta bandas en  $3416 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1680 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1628 \text{ cm}^{-1}$  y  $1215 \text{ cm}^{-1}$ .

4. La forma polimórfica II de acuerdo con  $11\beta$ -(4-acetilfenil)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxi-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-ona, caracterizada porque su difractograma de rayos X en polvo presenta líneas en  $d = 5,1 \text{ \AA}$ .

5. La forma polimórfica II de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizada porque su difractograma de rayos X en polvo presenta líneas en  $d = 5,1 \text{ \AA}$ ,  $d = 7,1 \text{ \AA}$  y  $d = 5,6 \text{ \AA}$ .

6. La forma polimórfica II de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizada porque su espectro IR presenta bandas en  $3653 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1682 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1601 \text{ cm}^{-1}$  y  $1209 \text{ cm}^{-1}$ .

7. Un polimorfo micronizado según alguna de las reivindicaciones 1 a 6.

8. Un polimorfo micronizado de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado porque tiene un contenido de solvente residual menor que 0,5% en peso.

9. Un polimorfo micronizado de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, caracterizado porque su valor de  $x_{50,3}$  (distribución de tamaños de partícula en volumen) es menor que 5  $\mu\text{m}$ , preferiblemente menor que 5  $\mu\text{m}$  y mayor que 1  $\mu\text{m}$ .

10. Una preparación farmacéutica que contiene un polimorfo según alguna de las reivindicaciones 1 a 6.

11. Una preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, para el tratamiento de miomas.

12. Una preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, para el tratamiento del cáncer de mama.

13. Una preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, que contiene menos de 0,2% de  $11\beta$ -(4-acetilfenil)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxio-9,10-epoxi-19-nor-10a,17 $\alpha$ -pregna-1,4-dien-3-ona.

14. Un procedimiento para preparar la forma polimórfica I de acuerdo con la reivindicación 1 a 3, caracterizada porque comprende una cristalización con desplazamiento a partir de un solvente orgánico, con un antisolvente con el que la  $11\beta$ -(4-acetilfenil)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxio-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-

dien-3-ona no produce ningún solvato.

15. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 14, donde el solvente orgánico es etanol y el antisolvente es agua.

16. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 15, donde la proporción de agua es superior a 50% en peso y la temperatura es inferior a 50°C.

17. Un procedimiento para la preparación de la forma polimórfica I de acuerdo con la reivindicación 1 a 3, caracterizada porque comprende la remoción por agitación de un solvato orgánico, en un solvente con el que la 11 $\beta$ -(4-acetilfenil)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxi-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-ona no produce ningún solvato.

18. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 17, donde el solvato es el solvato de etanol y el solvente es agua.

19. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 18, donde la remoción por agitación se realiza a una temperatura de entre 50 y 100°C.

20. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 19, donde la remoción por agitación se realiza a una temperatura de aproximadamente entre 80 y 90°C.

21. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 20, donde el solvato se selecciona de modo tal que durante su preparación se elimina gran parte de las

impurezas.

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

(Kapitel II des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                           |                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts<br>BSP53450-WO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Formblatt PCT/PEA/416                      |                                                |
| Internationales Aktenzeichen<br>PCT/EP2007/004805                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)<br>31.05.2007               | Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)<br>02.06.2006 |
| Internationale Patentklassifikation (IPC) oder nationale Klassifikation und IPC<br>INV. C07J100                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                           |                                                |
| Anmelder<br>Bayer Schering Pharma AG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                           |                                                |
| <p>1. Bei diesem Bericht handelt es sich um den internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, der von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde nach Artikel 35 erstellt wurde und dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt wird.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt <u>6</u> Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p>3. Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; diese umfassen</p> <p>a. <input checked="" type="checkbox"/> (an den Anmelder und das Internationale Büro gesandt) insgesamt <u>2</u> Blätter; dabei handelt es sich um</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Blätter mit der Beschreibung, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit Berichtigungen, denen die Behörde zugestimmt hat (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsvorschriften).</p> <p><input type="checkbox"/> Blätter, die frühere Blätter ersetzen, die aber aus den in Feld Nr. 1, Punkt 4 und im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde eine Änderung enthalten, die über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgeht.</p> <p>b. <input type="checkbox"/> (nur an das Internationale Büro gesandt) insgesamt (bitte Art und Anzahl der/des elektronischen Datenträger(s) angeben), der/die ein Sequenzprotokoll und/oder die dazugehörigen Tabellen enthält/enthalten, nur in elektronischer Form, wie im Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll angegeben (siehe Abschnitt 802 der Verwaltungsvorschriften).</p> |                                                                           |                                                |
| <p>4. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. I Grundlage des Berichts</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. II Priorität</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                           |                                                |
| Datum der Einreichung des Antrags<br><br>2008-03-17                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Datum der Fertigstellung dieses Berichts<br><br>09.10.2008                |                                                |
| Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde<br><br> Europäisches Patentamt - P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas<br>Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl<br>Fax: +31 70 340 - 3016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Bevollmächtigter Bediensteter<br><br>Bourghida, E<br>Tel. +31 70 340-9517 |                                                |



# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2007/004805

## Feld Nr. I Grundlage des Berichts

### 1. Hinsichtlich der **Sprache** beruht der Bescheid auf

- ☒ der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde.
- ☐ einer Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für folgenden Zweck eingereicht worden ist:
  - ☐ internationale Recherche (nach Regeln 12.3 a) und 23.1 b))
  - ☐ Veröffentlichung der internationalen Anmeldung (nach Regel 12.4 a))
  - ☐ internationale vorläufige Prüfung (nach Regeln 55.2 a) und/oder 55.3 a))

### 2. Hinsichtlich der **Bestandteile**\* der internationalen Anmeldung beruht der Bericht auf *(Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt)*:

#### Beschreibung, Seiten

1-14 in der ursprünglich eingereichten Fassung

#### Ansprüche, Nr.

1-21 eingegangen am 17.03.2008 mit Schreiben vom 14.03.2008

#### Zeichnungen, Blätter

1-6 in der ursprünglich eingereichten Fassung

- ☐ einem Sequenzprotokoll und/oder etwaigen dazugehörigen Tabellen - siehe Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll

### 3. ☐ Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung: Seite
- ☐ Ansprüche: Nr.
- ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
- ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
- ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):

### 4. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der diesem Bericht beigelegten und nachstehend aufgelisteten Änderungen erstellt worden, da diese aus den im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2 c)).

- ☐ Beschreibung: Seite
- ☐ Ansprüche: Nr.
- ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
- ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
- ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):

### 5. ☐ Dieser Bescheid wurde erstellt unter Berücksichtigung der **Berichtigung eines offensichtlichen Fehlers**, die nach Regel 91 von dieser Behörde genehmigt wurde bzw. dieser Behörde mitgeteilt wurde (Regel 70.2 e)).

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT  
ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT**

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2007/004805

---

**Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35 (2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

---

1. Feststellung

|                                |                             |
|--------------------------------|-----------------------------|
| Neuheit (N)                    | Ja: Ansprüche               |
|                                | Nein: Ansprüche <u>1-21</u> |
| Erfinderische Tätigkeit (IS)   | Ja: Ansprüche               |
|                                | Nein: Ansprüche <u>1-21</u> |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche: <u>1-21</u>  |
|                                | Nein: Ansprüche:            |

2. Unterlagen und Erklärungen (Regel 70.7):

siehe Beiblatt

---

**Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung**

---

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:

siehe Beiblatt

Zu Punkt V

**Begründete Feststellung hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

1.1 Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

- D1: FUHRMANN U ET AL: "SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF A NOVEL, HIGHLY POTENT PROGESTERONE RECEPTOR ANTAGONIST" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, Bd. 43, Nr. 26, 2000, Seiten 5010-5016, XP001064233 ISSN: 0022-2623
- D2: EP-B-0 970 103 (SCHERING AG [DE]) 17. April 2002 (2002-04-17) in der Anmeldung erwähnt

Neuheit:

- 2.1 D1 und D2 offenbaren die Verbindung 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-20, 20, 21,21, 21-pentafluor-17- hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-on (eingeschlossen ZK 230211 in D1) als farblosen Schaum (D1: Seite 5014, Verbindung 2; D2: Seite 9, Beispiel 3b).
- 2.2 Es wird weiter festgestellt in D1 daß die Verbindung 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-20, 20, 21,21, 21-pentafluor-17- hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-on aus Isopropyläther kristallisiert wird (D1: Seite 5013, Absatz 3).

Das heißt, dass Verbindung 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-20, 20, 21,21, 21-pentafluor-17- hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-on von D1 eine kristalline Verbindung ist.

- 2.3 Da es nicht möglich ist festzustellen, ob die kristalline Verbindung aus D1 und aus der vorliegenden Anmeldung (Polymorph I und II) die gleichen sind, nimmt der Prüfer an, dass es sich bei der kristallinen Verbindung in D1 und in der vorliegenden Anmeldung um die gleichen Verbindungen handelt.

2.4 Der Gegenstand der Ansprüche 1-21 ist daher nicht neu (Artikel 33(2) PCT).

Erfinderische Tätigkeit:

- 3.1 D1 wird als nächstliegender Stand der Technik angesehen.  
D1 offenbart die Verbindung 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-20, 20, 21,21, 21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-on (eingeschlossen ZK 230211) als farblosen Schaum (D1: Seite 5013-14, Verbindung 2, Absatz). Es wird weiter festgestellt daß die Verbindung 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-20, 20, 21,21, 21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-on aus einem organischen Lösungsmittel (isopropyläther) kristallisiert wird.
- 3.2 Die Polymorphen I und II von Ansprüche 1-6 unterscheiden sich von den in D1 beschriebenen kristallinen Verbindungen dadurch, daß sie durch Röntgenpulverdiffraktogramme beschrieben werde.
- 3.3 Aufgabe der vorliegenden Anmeldung war es, weitere Kristalline Verbindungen von 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-20, 20, 21,21, 21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-on zu beschreiben.
- 3.4 Die in Ansprüchen 1-21 der vorliegenden Anmeldung vorgeschlagene Lösung kann aus folgenden Gründen nicht als erfinderisch betrachtet werden (Artikel 33(3) PCT): Polymorphism von Organische Verbindung sind im Stand der Technik bekannte Phänomene. Ein solches Phänomen kann jedoch nur dann als erfinderisch angesehen werden, wenn die kristallinen Verbindungen der Ansprüche 1-6 unerwartete Wirkungen oder Eigenschaften gegenüber D1 zeigen.

Derartige Wirkungen oder Eigenschaften sind jedoch in der Anmeldung nicht angegeben.

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER  
BERICHT ZUR PATENTIERBARKEIT  
(BEIBLATT)**

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2007/004805

- 3.5 Dem Gegenstand des Anspruchs 1-21 liegt daher keine erfinderische Tätigkeit zugrunde.

Gewerbliche Anwendbarkeit:

- 4.1 Die Verbindungen, Verwendung und Arzneimittel gemäss Ansprüche 1-21 können in der Pharmaindustrie eingesetzt werden (Artikel 33(4) PCT).

**Zu Punkt VIII**

**Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung**

- 5.1 Der in dem Anspruch 26 benutzte relative Begriff "etwa" hat keine allgemein anerkannte Bedeutung und läßt den Leser über die Bedeutung des betreffenden technischen Merkmals im Ungewissen. Dies hat zur Folge, daß die Definition des Gegenstands dieses Anspruchs nicht klar ist (Artikel 6 PCT).

**Patentansprüche**

1. Polymorph I von 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-on, dadurch gekennzeichnet, dass dessen Röntgen-Pulver-Diffraktogramm Linien bei  $d = 21,4 \text{ \AA}$  zeigt.
2. Polymorph I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass dessen Röntgen-Pulver-Diffraktogramm Linien bei  $d = 21,4 \text{ \AA}$ ,  $d = 7,7 \text{ \AA}$ ,  $d = 5,8 \text{ \AA}$ , und  $d = 5,3 \text{ \AA}$  zeigt.
3. Polymorph I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass dessen IR-Spektrum Banden bei  $3416 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1680 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1628 \text{ cm}^{-1}$  und  $1215 \text{ cm}^{-1}$  zeigt.
4. Polymorph II von 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-on, dadurch gekennzeichnet, dass dessen Röntgen-Pulver-Diffraktogramm Linien bei  $d = 5,1 \text{ \AA}$  zeigt.
5. Polymorph II nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass dessen Röntgen-Pulver-Diffraktogramm Linien bei  $d = 5,1 \text{ \AA}$ ,  $d = 7,1 \text{ \AA}$ , und  $d = 5,6 \text{ \AA}$  zeigt.
6. Polymorph II nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass dessen IR-Spektrum Banden bei  $3653 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1682 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1601 \text{ cm}^{-1}$  und  $1209 \text{ cm}^{-1}$  zeigt.
7. Mikronisiertes Polymorph gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6.
8. Mikronisiertes Polymorph nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass es einen Restlösemittelgehalt von unter 0,5 wt-% hat.
9. Mikronisiertes Polymorph nach Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, dass dessen  $x_{50,3}$ -Wert (volumenbezogene Partikelgrößensummenverteilung) kleiner als  $5 \text{ \mu m}$ , vorzugsweise kleiner  $5 \text{ \mu m}$  und größer  $1 \text{ \mu m}$  ist.
10. Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend ein Polymorph gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6.
11. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 10 zur Behandlung von Myomen.

12. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 10 zur Behandlung von Brustkrebs.
13. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 10 enthaltend weniger als 0,2 % 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-9,10-epoxy-19-nor-10 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -pregna-1,4-dien-3-on.
14. Verfahren zur Herstellung von Polymorph I gemäß Anspruch 1 bis 3 durch Verdrängungskristallisation aus organischen Lösemitteln mit einem Antisolvent, mit dem 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-on kein Solvat bildet.
15. Verfahren nach Anspruch 14, wobei das organische Lösungsmittel Ethanol und das Antisolvent Wasser ist.
16. Verfahren nach Anspruch 15, wobei der Wasseranteil oberhalb von 50 wt-% und die Temperatur unterhalb von 50°C liegt.
17. Verfahren zur Herstellung von Polymorph I gemäß Anspruch 1 bis 3 durch Ausrühren eines organischen Solvats in einem Lösemittel mit dem 11 $\beta$ -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-on kein Solvat bildet.
18. Verfahren nach Anspruch 17, wobei das Solvat das Ethanolsolvat und das Lösungsmittel Wasser ist.
19. Verfahren nach Anspruch 18, wobei das Ausrühren bei einer Temperatur von 50 – 100°C durchgeführt wird.
20. Verfahren nach Anspruch 19, wobei das Ausrühren bei einer Temperatur von etwa 80 – 90°C durchgeführt wird.
21. Verfahren nach Anspruch 20, wobei das Solvat so gewählt ist, dass bei dessen Herstellung die Abreicherung von Verunreinigungen hoch ist.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
13. Dezember 2007 (13.12.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2007/140917 A2**

(51) Internationale Patentklassifikation:  
Nicht klassifiziert

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2007/004805

(22) Internationales Anmeldedatum:  
31. Mai 2007 (31.05.2007)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
60/810.127 2. Juni 2006 (02.06.2006) US  
06090095.8 2. Juni 2006 (02.06.2006) EP

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BECKMANN, Wolfgang [DE/DE]; Forstweg 326, 13465 Berlin (DE). WINTER, Gabriele [DE/DE]; Stieleschenstrasse 15, 16567 Schönfließ (DE). KRÄMER, Edda [DE/DE]; Ihnestr. 89, 14195 Berlin (DE). GINKO, Thomas [DE/DE]; Weissenburger Str. 23, 13595 Berlin (DE). AMOULONG, Evelin [DE/DE]; Rohrbecker Weg 58, 14612 Falkensee (DE). CLEVE, Arwed [DE/DE]; Konstanzer Str. 8, 10707 Berlin (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT; Patents and Licensing, Müllerstrasse 178, 13353 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: CRYSTALLINE FORMS OF 11 B-(4-ACETYLPHENYL)-20,20,21,21,21-PENTAFLUOR-17-HYDROXY-19-NOR-17 $\alpha$ -PREGNA-4,9-DIEN-3-ONE

(54) Bezeichnung: KRISTALLINE FORMEN VON 11 B-(4-ACETYLPHENYL)-20, 20, 21,21, 21-PENTAFLUOR-17-HYDROXY-19-NOR-17 $\alpha$ -PREGNA-4,9-DIEN-3-ON

(57) Abstract: The present invention relates to crystalline forms of 11 B-(4-acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-one. In particular, the invention relates to two crystalline anhydrate forms of this compound, polymorphs I and II. However, the present invention also relates to crystalline solvates, for example, methanol and ethanol solvates of 11 B-(4-acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-one, as precursors for the preparation of these two polymorphs I and II. Processes are described for the preparation of polymorph I by means of displacement crystallization or by means of extraction. The choice of the last solvent, before the anhydrate formation can take place, on the basis of the differences in the purification ratios of the individual solvates of 11 B-(4-acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-one is described. Polymorph I, according to the invention, is particularly suitable for the preparation of drugs.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft kristalline Formen von 11 B-(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-on. Insbesondere betrifft die Erfindung zwei kristalline Anhydrat-/Anhydridformen dieser Verbindung, die Polymorphe I und II. Die vorliegende Erfindung betrifft aber auch kristalline Solvate, zum Beispiel Methanol- und Ethanol-solvate von 11 B-(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-on als Vorstufen zur Herstellung dieser beiden Polymorphe I und II. Es werden Verfahren zur Herstellung des Polymorphs I mittels Verdrängungskristallisation oder mittels Ausrühren beschrieben. Die Auswahl des letzten Lösemittels vor der Anhydratbildung kann anhand der Unterschiede im Aufreinigungsverhalten der einzelnen Solvate von 11 B-(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,9-dien-3-on erfolgen. Das erfindungsgemäße Polymorph I ist besonders geeignet zur Herstellung von Arzneimitteln.

WO 2007/140917 A2

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2007/004805

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07J1/00 A61K31/567 A61P5/36

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07J A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                           | Relevant to claim No. |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | FUHRMANN U ET AL: "SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF A NOVEL, HIGHLY POTENT PROGESTERONE RECEPTOR ANTAGONIST" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 43, no. 26, 2000, pages 5010-5016, XP001064233<br>ISSN: 0022-2623<br>pages 5013-14, paragraph 3; compound 2 | 1-27                  |
| X         | EP 0 970 103 B (SCHERING AG [DE])<br>17 April 2002 (2002-04-17)<br>cited in the application<br>page 9; example 3b                                                                                                                                                                                            | 1-27                  |



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 Februar 2008

Date of mailing of the international search report

27/02/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

BOURGHIDA, E

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/004805

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 0970103                                | B                   | 17-04-2002                 |                     |
|                                           |                     | AT 216397 T                | 15-05-2002          |
|                                           |                     | AU 742834 B2               | 10-01-2002          |
|                                           |                     | AU 6100598 A               | 26-08-1998          |
|                                           |                     | BG 63875 B1                | 30-04-2003          |
|                                           |                     | BG 103603 A                | 30-06-2000          |
|                                           |                     | BR 9807667 A               | 15-02-2000          |
|                                           |                     | CA 2280041 A1              | 13-08-1998          |
|                                           |                     | CN 1324802 A               | 05-12-2001          |
|                                           |                     | CN 1246865 A               | 08-03-2000          |
|                                           |                     | CZ 9902805 A3              | 12-01-2000          |
|                                           |                     | DE 19706061 A1             | 13-08-1998          |
|                                           |                     | DK 970103 T3               | 22-07-2002          |
|                                           |                     | EA 3092 B1                 | 26-12-2002          |
|                                           |                     | EE 9900339 A               | 15-02-2000          |
|                                           |                     | WO 9834947 A1              | 13-08-1998          |
|                                           |                     | EP 0970103 A1              | 12-01-2000          |
|                                           |                     | ES 2175673 T3              | 16-11-2002          |
|                                           |                     | HK 1040718 A1              | 09-12-2005          |
|                                           |                     | HU 0000968 A2              | 28-10-2000          |
|                                           |                     | ID 22643 A                 | 02-12-1999          |
|                                           |                     | IL 131226 A                | 15-12-2004          |
|                                           |                     | IS 5147 A                  | 04-08-1999          |
|                                           |                     | JP 2001510479 T            | 31-07-2001          |
|                                           |                     | NO 993811 A                | 04-10-1999          |
|                                           |                     | NZ 336989 A                | 27-04-2001          |
|                                           |                     | PL 334878 A1               | 27-03-2000          |
|                                           |                     | PT 970103 T                | 30-09-2002          |
|                                           |                     | SK 103899 A3               | 16-05-2000          |
|                                           |                     | TR 9901855 T2              | 21-04-2000          |
|                                           |                     | TW 499434 B                | 21-08-2002          |
|                                           |                     | UA 66783 C2                | 15-06-2004          |
|                                           |                     | ZA 9800985 A               | 03-08-1999          |

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2007/004805

## A. KLASSTIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. C07J1/00 A61K31/567 A61P5/36

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

C07J A61K A61P

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile                                                                                                                                                                                                           | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| X          | FUHRMANN U ET AL: "SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF A NOVEL, HIGHLY POTENT PROGESTERONE RECEPTOR ANTAGONIST" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, Bd. 43, Nr. 26, 2000, Seiten 5010-5016, XP001064233<br>ISSN: 0022-2623<br>Seiten 5013-14, Absatz 3; Verbindung 2 | 1-27               |
| X          | EP 0 970 103 B (SCHERING AG [DE])<br>17. April 2002 (2002-04-17)<br>in der Anmeldung erwähnt<br>Seite 9; Beispiel 3b                                                                                                                                                                                         | 1-27               |



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

21. Februar 2008

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

27/02/2008

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

BOURGHIDA, E

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2007/004805

| Im Recherchenbericht<br>angeführtes Patentdokument | Datum der<br>Veröffentlichung | Mitglied(er) der<br>Patentfamilie | Datum der<br>Veröffentlichung |
|----------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| EP 0970103                                         | B                             | 17-04-2002                        | AT 216397 T 15-05-2002        |
|                                                    |                               | AU 742834 B2 10-01-2002           |                               |
|                                                    |                               | AU 6100598 A 26-08-1998           |                               |
|                                                    |                               | BG 63875 B1 30-04-2003            |                               |
|                                                    |                               | BG 103603 A 30-06-2000            |                               |
|                                                    |                               | BR 9807667 A 15-02-2000           |                               |
|                                                    |                               | CA 2280041 A1 13-08-1998          |                               |
|                                                    |                               | CN 1324802 A 05-12-2001           |                               |
|                                                    |                               | CN 1246865 A 08-03-2000           |                               |
|                                                    |                               | CZ 9902805 A3 12-01-2000          |                               |
|                                                    |                               | DE 19706061 A1 13-08-1998         |                               |
|                                                    |                               | DK 970103 T3 22-07-2002           |                               |
|                                                    |                               | EA 3092 B1 26-12-2002             |                               |
|                                                    |                               | EE 9900339 A 15-02-2000           |                               |
|                                                    |                               | WO 9834947 A1 13-08-1998          |                               |
|                                                    |                               | EP 0970103 A1 12-01-2000          |                               |
|                                                    |                               | ES 2175673 T3 16-11-2002          |                               |
|                                                    |                               | HK 1040718 A1 09-12-2005          |                               |
|                                                    |                               | HU 0000968 A2 28-10-2000          |                               |
|                                                    |                               | ID 22643 A 02-12-1999             |                               |
|                                                    |                               | IL 131226 A 15-12-2004            |                               |
|                                                    |                               | IS 5147 A 04-08-1999              |                               |
|                                                    |                               | JP 2001510479 T 31-07-2001        |                               |
|                                                    |                               | NO 993811 A 04-10-1999            |                               |
|                                                    |                               | NZ 336989 A 27-04-2001            |                               |
|                                                    |                               | PL 334878 A1 27-03-2000           |                               |
|                                                    |                               | PT 970103 T 30-09-2002            |                               |
|                                                    |                               | SK 103899 A3 16-05-2000           |                               |
|                                                    |                               | TR 9901855 T2 21-04-2000          |                               |
|                                                    |                               | TW 499434 B 21-08-2002            |                               |
|                                                    |                               | UA 66783 C2 15-06-2004            |                               |
|                                                    |                               | ZA 9800985 A 03-08-1999           |                               |

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-127741-00000-0000

Fecha: 2008-12-01 16:26:10 Dep. 2020 NUECREACION  
Tra 11 PATENTE/II Eje 379 FASENACIONAL/II  
Act 411 PRESENTACION Folios 85



Superintendencia de Industria y Comercio  
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PCT

PATENTE DE INVENCION

MODELO DE UTILIDAD [ ]

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [ ]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- ◆ Descripción de la invención [ ]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ]

INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ]

INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ]

INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

*Marta Bz*

Fecha

*21 Dic 08*

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10  
Conmutador: 3 82 08 40  
Fax: 350 52 20  
E-mail: [info@sic.gov.co](mailto:info@sic.gov.co)  
[www.sic.gov.co](http://www.sic.gov.co)  
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 87

2020  
Bogotá D.C.,

Doctor(a)  
RAISBECK J. IAN  
Apoderado(a) y/o Representante de  
BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

|            |                            |                   |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 8 127741          |
|            | Solicitud internacional    | PCT/EP2007/004805 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 02/01/2009        |
|            | Trámite                    | 11                |
|            | Evento                     | 379               |
|            | Actuación                  | 416               |
|            | Oficio No.                 | 7440              |
|            | Folios                     | 1                 |

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase  
Dado en Bogotá DC,

20 ENE. 2009

ALIX CARMENZA CESPEDÉS DE VERGEL  
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpall