

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①① N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 861 077

②① N° d'enregistrement national : **03 12257**

⑤① Int Cl⁷ : C 07 J 41/00, A 61 K 31/568, A 61 P 29/00, 11/06

①②

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 20.10.03.

③① Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 22.04.05 Bulletin 05/16.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥① Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : AVENTIS PHARMA SA Société ano-
nyme — FR.

⑦② Inventeur(s) : COLLADANT COLETTE, BILLOT
PASCAL, ELMALEH AGIT, GIULIANI ALEXANDRE,
PERRIN MARC ANTOINE et PRAT DENIS.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : CABINET PLASSERAUD.

⑤④ FORMES CRISTALLINES DU CHLORYDRATE DE 3-BETA-AMINO, 17-METHYLENE, ANDROSTANE-6-ALPHA,
7-BETA-DIOL.

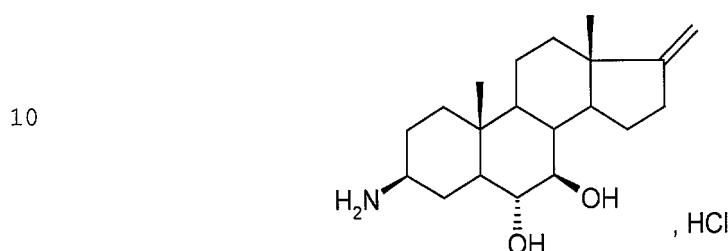
⑤⑦ L'invention a pour objet les nouvelles formes cristalli-
nes du chlorhydrate de 3-bêta-amino, 17-méthylène, an-
drostane-6-alpha, 7-bêta-diol appelées forme A, forme B, et
forme C, leur procédé de préparation, leur application à titre
de médicament et les compositions pharmaceutiques les
renfermant.

FR 2 861 077 - A1



**FORMES CRISTALLINES DU CHLORHYDRATE DE 3-BETA-AMINO,
17-METHYLENE, ANDROSTANE-6-ALPHA, 7-BETA-DIOL**

La présente invention a pour objet trois formes
5 cristallines du chlorhydrate de 3-bêta-amino, 17-méthylène,
androstane-6-alpha, 7-bêta-diol (composé de formule I),
représenté par la structure :



La demande de brevet WO0183512 décrit le 3-bêta-amino,
15 17-méthylène, androstane-6-alpha, 7-bêta-diol ainsi que ses
sels pharmaceutiquement acceptables pour le traitement de
maladies inflammatoires et notamment l'asthme :

Le composé 3-bêta-amino, 17-méthylène, androstane-6-
alpha, 7-bêta-diol tel que décrit et préparé dans cette
20 demande WO0183512 se trouve notamment sous forme de sel
d'acétate. Ce sel sous forme acétate est hygroscopique, ce
qui est un inconvénient majeur pour le développement
industriel.

L'invention a pour objet de trouver une ou plusieurs
25 nouvelles formes cristallines qui ne présentent pas les
inconvénients de la forme précédemment décrite.

Les formes solides, et notamment les produits
pharmaceutiques, peuvent présenter plus d'une forme
cristalline. C'est ce qu'on appelle le polymorphisme. On
30 entend par forme polymorphe toutes formes asolvatées d'une
molécule cristallisée et pseudo-polymorphe toutes formes
solvatées.

Les formes polymorphes et pseudo-polymorphes d'une même
molécule montrent en général des propriétés physiques

différentes telles que la solubilité, l'hygroscopicité et la stabilité. Il faut noter qu'il n'existe pas pour le moment de méthodes permettant de connaître (criblage expérimental) ou prédire (criblage théorique par modélisation moléculaire) avec certitude l'existence de tel ou tel polymorphe, de tel ou tel pseudopolymorphe, ni de prédire leurs propriétés physiques.

L'obtention de nouvelles formes polymorphes ou pseudopolymorphes de molécules ayant une activité thérapeutique présente un grand intérêt pour l'industrie pharmaceutique notamment du point de vue de leur préparation à une échelle industrielle, leur mise en oeuvre au sein de compositions pharmaceutiques, la recherche d'une meilleure stabilité.

La demanderesse a mis en évidence trois nouvelles formes cristallines du chlorhydrate de 3-bêta-amino, 17-méthylène, androstane-6-alpha, 7-bêta-diol (forme A, forme B et forme C). La forme A qui est anhydre, la forme B qui est dihydratée, et la forme C qui est mono-hydratée. La forme cristalline A présente, outre les avantages cités plus haut, une absence d'hygroscopicité.

L'invention a donc d'abord pour objet une nouvelle forme cristalline du chlorhydrate de 3-bêta-amino, 17-méthylène, androstane-6-alpha, 7-bêta-diol anhydre que l'on appelle forme A. La forme cristalline A du chlorhydrate de 3-bêta-amino, 17-méthylène, androstane-6-alpha, 7-bêta-diol, selon l'invention, se présente sous forme d'une poudre cristalline, elle est stable de 0 à 90 % Humidité Relative (HR) et commence à se dégrader chimiquement vers 240°C pour se décomposer totalement au-delà de 280°C. Elle a été définie par l'indexation de son diagramme de rayons X par les poudres décrit ci-après.

L'invention a également pour objet une nouvelle forme cristalline du chlorhydrate de 3-bêta-amino, 17-méthylène,

androstane-6- α , 7- β -diol hydraté que l'on appelle
forme B. Elle peut être utilisée comme intermédiaire pour
la préparation de la forme A. Il s'agit d'une forme di-
hydratée stable au-delà de 50 % HR. Elle est également
5 définie ci-après par l'indexation de son diagramme de
rayons X par les poudres.

L'invention a également pour objet une nouvelle forme
cristalline du chlorhydrate de 3- β -amino, 17-méthylène,
androstane-6- α , 7- β -diol hydraté que l'on appelle
10 forme C. La forme C est apparue en mélange avec d'autres
formes (formes anhydres D et E). La forme C a été obtenue
pure grâce à un traitement complémentaire par maintien
quelques jours en atmosphère humide à 97 % HR. Il s'agit
d'une forme mono-hydratée stable de 0 à 90 % HR. Elle se
15 transforme en anhydre D par chauffage au-delà de 60°C. Elle
est également définie ci-après par l'indexation de son
diagramme de rayons X par les poudres.

Les formes cristallines A, B ou C du composé de
formule (I) présentent des activités thérapeutiques
20 similaires que celles décrites pour le composé 3- β -
amino, 17-méthylène, androstane-6- α , 7- β -diol dans
la demande WO0183512.

Elles sont particulièrement utiles dans le traitement
des maladies inflammatoires, et de l'asthme.

25 Diffraction des rayons X par les poudres

Les analyses sont effectuées sur diffractomètre Philips
X'pert Pro possédant un tube à anticathode de cuivre équipé
d'un monochromateur avant (longueur d'onde de la raie $K_{\alpha 1}$ du
cuivre : 1,54060 Å). Le montage est de type Bragg-Brentano,
30 avec un détecteur Philips X'celerator. La plage angulaire
balayée s'étend de 2 à 40 degrés en 2° avec un pas de 0,02
degré en 2°. Le temps de comptage est de 300 secondes par
pas.

Forme A

La forme A cristallise dans un réseau monoclinique (groupe d'espace $P2_1$, $Z=2$) dont les paramètres de maille sont les suivants à $T = 295$ K :

$$\begin{aligned} a &= 16.058(2) \text{ \AA}, & \beta &= 90.24(2)^\circ \\ b &= 6.995(1) \text{ \AA}, & V &= 1012.2 \text{ \AA}^3 \\ c &= 9.011(2) \text{ \AA} & \text{densité} &= 1.168 \end{aligned}$$

- 5 L'unité asymétrique se compose d'une molécule de chlorhydrate de 3-bêta-amino, 17-méthylène, androstane-6-alpha, 7-bêta-diol.

Comme toutes les raies présentes sur le diagramme de diffraction sont indexées, la forme A, telle qu'obtenue
10 suivant le procédé de cristallisation décrit à l'exemple 1 ou l'exemple 2 décrits ci-dessous, est une forme physique pure.

L'indexation des 30 premières raies du diagramme de diffraction des rayons X par les poudres de la forme A du
15 chlorhydrate de 3-bêta-amino, 17-méthylène, androstane-6-alpha, 7-bêta-diol à $T = 295$ K, en distances interréticulaires, ainsi qu'en positions 2θ « $\lambda_{\text{Cu K}\alpha}$ moyen » donne le résultat suivant :

h	k	l	Distance interreticulaire (Å)	2-theta « $\lambda_{\text{Cu K}\alpha}$ moyen » 1,54184 Å
1	0	0	16.058	5.50
0	0	1	9.011	9.82
2	0	0	8.029	11.02
-1	0	1	7.872	11.24
1	0	1	7.844	11.28
1	1	0	6.413	13.81
-2	0	1	6.007	14.75
2	0	1	5.982	14.81
0	1	1	5.526	16.04
3	0	0	5.353	16.56
2	1	0	5.274	16.81
-1	1	1	5.229	16.96
1	1	1	5.221	16.98
-3	0	1	4.610	19.25
3	0	1	4.594	19.32

-2	1	1	4.557	19.48
2	1	1	4.546	19.53
0	0	2	4.506	19.70
-1	0	2	4.343	20.45
1	0	2	4.333	20.50
3	1	0	4.251	20.90
4	0	0	4.014	22.14
-2	0	2	3.936	22.59
2	0	2	3.922	22.67
-3	1	1	3.850	23.11
3	1	1	3.840	23.17
0	1	2	3.788	23.49
-1	1	2	3.690	24.12
1	1	2	3.684	24.16
-4	0	1	3.673	24.23

Forme B

La forme B peut être utilisée comme intermédiaire pour la préparation de la forme A.

- 5 La forme B est une forme di-hydrate qui cristallise dans un réseau triclinique (groupe d'espace $P1$, $Z=1$) dont les paramètres de maille sont les suivants à $T = 295$ K :

$$\begin{aligned}
 a &= 8.856(2) \text{ \AA}, & \alpha &= 100.76(1)^\circ \\
 b &= 18.482(1) \text{ \AA}, & \beta &= 90.06(1)^\circ \\
 c &= 6.904(2) \text{ \AA}, & \gamma &= 78.35(1)^\circ \\
 & & V &= 1086.5 \text{ \AA}^3 \\
 & & \text{densité} &= 1.198
 \end{aligned}$$

- 10 L'unité asymétrique se compose de deux molécules du chlorhydrate de 3-bêta-amino, 17-méthylène, androstane-6-alpha, 7-bêta-diol et de 4 molécules d'eau.

Comme toutes les raies présentes sur le diagramme de diffraction sont indexées, la forme B, telle qu'obtenue suivant le procédé de cristallisation décrit à l'exemple 3 décrit ci-dessous, est une forme physique pure.

- 15 L'indexation des 30 premières raies du diagramme de diffraction des rayons X par les poudres de la forme B du chlorhydrate de 3-bêta-amino, 17-méthylène, androstane-6-alpha, 7-bêta-diol à $T = 295$ K, en distance

interreticulaire, ainsi qu'en positions 2θ « $\lambda_{\text{Cu K}\alpha}$ moyen »
donne le résultat suivant :

h	k	l	Distance interreticulaire (Å)	2-theta « $\lambda_{\text{Cu K}\alpha}$ moyen » 1,54184 Å
0	1	0	17.770	4.97
0	2	0	8.885	9.96
1	0	0	8.667	10.21
1	1	0	8.509	10.40
-1	1	0	7.227	12.25
1	2	0	6.960	12.72
0	0	1	6.778	13.06
0	-1	1	6.777	13.06
0	1	1	5.966	14.85
0	-2	1	5.964	14.85
0	3	0	5.923	14.96
-1	2	0	5.651	15.68
-1	-1	1	5.446	16.28
1	0	1	5.441	16.29
1	3	0	5.438	16.30
-1	0	1	5.243	16.91
1	-1	1	5.238	16.93
-1	-2	1	5.172	17.15
1	1	1	5.168	17.16
0	2	1	4.953	17.91
0	-3	1	4.952	17.91
-1	1	1	4.695	18.90
1	-2	1	4.690	18.92
-1	-3	1	4.594	19.32
1	2	1	4.591	19.33
-1	3	0	4.481	19.82
0	4	0	4.443	19.99
2	1	0	4.425	20.07
2	0	0	4.334	20.49
1	4	0	4.331	20.51

Forme C

La forme C est une forme mono-hydrate qui cristallise dans
un réseau triclinique (groupe d'espace $P1$, $Z=1$) dont les
paramètres de maille sont les suivants à $T = 295 \text{ K}$:

$$\begin{aligned}
 a &= 7.2328(5) \text{ Å}, & \alpha &= 97.135(6)^\circ \\
 b &= 21.063(2) \text{ Å}, & \beta &= 102.653(5)^\circ \\
 c &= 7.1563(5) \text{ Å}, & \gamma &= 91.177(6)^\circ \\
 & & V &= 1054.2 \text{ Å}^3 \\
 & & \text{densité} &= 1.178
 \end{aligned}$$

L'unité asymétrique se compose de deux molécules de chlorhydrate de 3-bêta-amino, 17-méthylène, androstane-6-alpha, 7-bêta-diol et de 2 molécules d'eau.

Comme toutes les raies présentes sur le diagramme de diffraction sont indexées, la forme C, telle qu'obtenue
5 suivant le procédé de cristallisation décrit à l'exemple 4 décrit ci-dessous, est une forme physique pure.

L'indexation des 30 premières raies du diagramme de diffraction des rayons X par les poudres de la forme C du
10 chlorhydrate de 3-bêta-amino, 17-méthylène, androstane-6-alpha, 7-bêta-diol à $T = 295\text{ K}$, en distance interréticulaire, ainsi qu'en positions 2θ « $\lambda_{\text{Cu K}\alpha}$ moyen » donne le résultat suivant :

h	k	l	Distance interreticulaire (Å)	2-theta « $\lambda_{\text{Cu K}\alpha}$ moyen » 1,54184 Å
0	1	0	20.875	4.23
0	2	0	10.437	8.47
1	0	0	7.049	12.56
0	3	0	6.958	12.72
0	0	1	6.922	12.79
0	-1	1	6.845	12.93
-1	1	0	6.780	13.06
1	1	0	6.581	13.46
0	1	1	6.325	14.00
0	-2	1	6.155	14.39
-1	2	0	5.980	14.81
1	2	0	5.712	15.51
-1	0	1	5.604	15.81
-1	-1	1	5.506	16.10
0	2	1	5.447	16.27
-1	1	1	5.323	16.66
0	-3	1	5.267	16.83
0	4	0	5.219	16.99
-1	-2	1	5.083	17.45
-1	3	0	5.079	17.46
1	3	0	4.834	18.35
-1	2	1	4.804	18.47
0	3	1	4.612	19.24
-1	-3	1	4.516	19.66
1	-1	1	4.474	19.84
1	0	1	4.465	19.88

0	-4	1	4.459	19.91
-1	4	0	4.297	20.67
1	-2	1	4.290	20.71
1	1	1	4.266	20.82

L'invention a donc pour objet les formes cristallines A,B ou C telles que décrites précédemment à titre de médicament.

Les formes cristallines A, B ou C du chlorhydrate de
5 3-bêta-amino, 17-méthylène, androstane-6-alpha, 7-bêta-diol
peuvent être utilisées par voie orale, parentérale, topique
par inhalation, ou via implants. Ils peuvent être prescrits
sous forme de comprimés simples ou dragéifiés, de gélules,
de granulés, de suppositoires, d'ovules, de préparations
10 injectables, de pommades, de crèmes, de gels, de
microsphères, d'implants, de patches, lesquels sont
préparés selon les méthodes usuelles.

Les formes cristallines A,B ou C du chlorhydrate de 3-
bêta-amino, 17-méthylène, androstane-6-alpha, 7-bêta-diol
15 peuvent être mélangées avec les excipients, diluants et
tous véhicules connus de l'homme du métier pour la
fabrication de compositions pharmaceutiques. A titre
d'exemple d'excipients habituellement employés dans ces
compositions pharmaceutiques on peut citer le talc, la
20 gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de
magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non,
les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés
paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants,
dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

25 L'invention s'étend ainsi aux compositions
pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins
l'une des formes cristallines A, B ou C du chlorhydrate de
3-bêta-amino, 17-méthylène, androstane-6-alpha, 7-bêta-diol
telles que définies ci-dessus et un ou plusieurs
30 excipients, diluants ou supports pharmaceutiquement
acceptables.

L'invention a également pour objet l'application des formes cristallines A,B ou C du chlorhydrate de 3-bêta-amino, 17-méthylène, androstane-6-alpha, 7-bêta-diol telles que définies ci-dessus pour la préparation d'un médicament
5 destiné à traiter les maladies inflammatoires, telles que l'asthme.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation de la forme A, telle que définie plus haut, caractérisé en ce que la cristallisation s'effectue dans un
10 mélange d'alcool et d'éther et notamment dans le mélange méthanol/éther isopropylique.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

15 **EXEMPLE 1 :**

Chlorhydrate de 3-bêta-amino, 17-méthylène, androstane-6-alpha, 7-bêta-diol, Forme A.

250 mg de produit de formule I sont dissout à
20 température ambiante dans le minimum de méthanol. De l'éther isopropylique est ajouté jusqu'à début de précipitation. Après essorage, on obtient 195 mg de produit I forme A.

EXEMPLE 2 :

25 Chlorhydrate de 3-bêta-amino, 17-méthylène, androstane-6-alpha, 7-bêta-diol, Forme A.

250 mg du produit de formule I sont dissout à température ambiante dans le minimum d'éthanol. De l'eau est ajoutée jusqu'à début de cristallisation, on obtient le
30 produit de formule I polymorphe B.

Puis après évaporation sous courant d'azote à température ambiante, on obtient le produit de formule I forme A.

EXEMPLE 3 :

Chlorhydrate de 3-bêta-amino, 17-méthylène, androstane-6-alpha, 7-bêta-diol, Forme B.

5 Le produit de formule I forme A laissé, durant 3 jours, sous une humidité relative supérieure à 95 % se transforme en forme B.

EXEMPLE 4 :

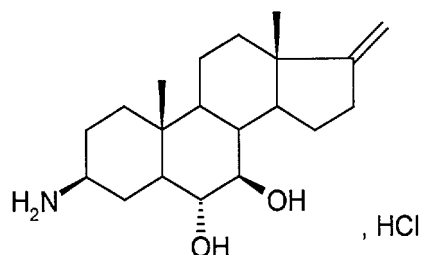
Chlorhydrate de 3-bêta-amino, 17-méthylène, androstane-6-alpha, 7-bêta-diol, Forme C.

10 250 mg de produit de formule I sont dissout à température ambiante dans le minimum de méthyléthylcétone. Après transfert dans l'eau par distillation azéotropique à volume constant et équilibrage sous une humidité relative supérieure à 97 %, on obtient le produit de formule I forme
15 C.

REVENDICATIONS

- 1) Forme cristalline A du chlorhydrate de 3-bêta-amino,
17-méthylène, androstane-6- α , 7-bêta-diol répondant à
5 la structure :

10



caractérisée en ce que l'indexation des raies du diagramme
de diffraction des rayons X par les poudres à 295 K donne
le résultat suivant pour les 30 premières raies :

h	k	l	Distance interreticulaire (Å)	2-theta « $\lambda_{\text{Cu K}\alpha}$ moyen » 1,54184 Å
1	0	0	16.058	5.50
0	0	1	9.011	9.82
2	0	0	8.029	11.02
-1	0	1	7.872	11.24
1	0	1	7.844	11.28
1	1	0	6.413	13.81
-2	0	1	6.007	14.75
2	0	1	5.982	14.81
0	1	1	5.526	16.04
3	0	0	5.353	16.56
2	1	0	5.274	16.81
-1	1	1	5.229	16.96
1	1	1	5.221	16.98
-3	0	1	4.610	19.25
3	0	1	4.594	19.32
-2	1	1	4.557	19.48
2	1	1	4.546	19.53
0	0	2	4.506	19.70
-1	0	2	4.343	20.45
1	0	2	4.333	20.50
3	1	0	4.251	20.90
4	0	0	4.014	22.14
-2	0	2	3.936	22.59
2	0	2	3.922	22.67
-3	1	1	3.850	23.11
3	1	1	3.840	23.17
0	1	2	3.788	23.49

-1	1	2	3.690	24.12
1	1	2	3.684	24.16
-4	0	1	3.673	24.23

2) Forme cristalline A du chlorhydrate de 3-bêta-amino, 17-méthylène, androstane-6-alpha, 7-bêta-diol caractérisée en ce qu'elle cristallise dans un réseau monoclinique (groupe d'espace $P2_1$, $Z=2$) dont les paramètres de maille $T = 295$ K sont:

$$\begin{aligned}
 a &= 16.058(2) \text{ \AA}, & \beta &= 90.24(2)^\circ \\
 b &= 6.995(1) \text{ \AA}, & V &= 1012.2 \text{ \AA}^3 \\
 c &= 9.011(2) \text{ \AA} & \text{densité} &= 1.168
 \end{aligned}$$

3) Forme cristalline B di-hydrate du chlorhydrate de 3-bêta-amino, 17-méthylène, androstane-6-alpha, 7-bêta-diol, caractérisée en ce que l'indexation des raies du diagramme de diffraction des rayons X par les poudres à 295 K donne le résultat suivant :

h	k	l	Distance interreticulaire (Å)	2-theta « $\lambda_{Cu_K\alpha}$ moyen » 1,54184 Å
0	1	0	17.770	4.97
0	2	0	8.885	9.96
1	0	0	8.667	10.21
1	1	0	8.509	10.40
-1	1	0	7.227	12.25
1	2	0	6.960	12.72
0	0	1	6.778	13.06
0	-1	1	6.777	13.06
0	1	1	5.966	14.85
0	-2	1	5.964	14.85
0	3	0	5.923	14.96
-1	2	0	5.651	15.68
-1	-1	1	5.446	16.28
1	0	1	5.441	16.29
1	3	0	5.438	16.30
-1	0	1	5.243	16.91
1	-1	1	5.238	16.93
-1	-2	1	5.172	17.15
1	1	1	5.168	17.16
0	2	1	4.953	17.91
0	-3	1	4.952	17.91

-1	1	1	4.695	18.90
1	-2	1	4.690	18.92
-1	-3	1	4.594	19.32
1	2	1	4.591	19.33
-1	3	0	4.481	19.82
0	4	0	4.443	19.99
2	1	0	4.425	20.07
2	0	0	4.334	20.49
1	4	0	4.331	20.51

- 4) Forme cristalline B di-hydrate du chlorhydrate de 3-bêta-amino, 17-méthylène, androstane-6-alpha, 7-bêta-diol
- 5) caractérisée en ce qu'elle cristallise dans un réseau triclinique (groupe d'espace $P1$, $Z=1$) dont les paramètres de maille à $T = 295$ K sont:

$$\begin{aligned}
 a &= 8.856(2) \text{ \AA}, & \alpha &= 100.76(1)^\circ \\
 b &= 18.482(1) \text{ \AA}, & \beta &= 90.06(1)^\circ \\
 c &= 6.904(2) \text{ \AA} & \gamma &= 78.35(1)^\circ \\
 V &= 1086.5 \text{ \AA}^3 \\
 \text{densité} &= 1.198
 \end{aligned}$$

- 5) Forme cristalline C mono-hydrate du chlorhydrate de 3-bêta-amino, 17-méthylène, androstane-6-alpha, 7-bêta-diol,
- 10) caractérisée en ce que l'indexation des raies du diagramme de diffraction des rayons X par les poudres à 295 K donne le résultat suivant pour les 30 premières raies:

h	k	l	Distance interreticulaire (Å)	2-theta « $\lambda_{Cu_K\alpha}$ moyen » 1,54184 Å
0	1	0	20.875	4.23
0	2	0	10.437	8.47
1	0	0	7.049	12.56
0	3	0	6.958	12.72
0	0	1	6.922	12.79
0	-1	1	6.845	12.93
-1	1	0	6.780	13.06
1	1	0	6.581	13.46
0	1	1	6.325	14.00
0	-2	1	6.155	14.39
-1	2	0	5.980	14.81
1	2	0	5.712	15.51
-1	0	1	5.604	15.81
-1	-1	1	5.506	16.10

0	2	1	5.447	16.27
-1	1	1	5.323	16.66
0	-3	1	5.267	16.83
0	4	0	5.219	16.99
-1	-2	1	5.083	17.45
-1	3	0	5.079	17.46
1	3	0	4.834	18.35
-1	2	1	4.804	18.47
0	3	1	4.612	19.24
-1	-3	1	4.516	19.66
1	-1	1	4.474	19.84
1	0	1	4.465	19.88
0	-4	1	4.459	19.91
-1	4	0	4.297	20.67
1	-2	1	4.290	20.71
1	1	1	4.266	20.82

6) Forme cristalline C mono-hydrate du chlorhydrate de 3-bêta-amino, 17-méthylène, androstane-6-alpha, 7-bêta-diol caractérisée en ce qu'elle cristallise dans un réseau triclinique (groupe d'espace $P1$, $Z=1$) dont les paramètres de maille à $T = 295$ K sont :

$$\begin{aligned}
 a &= 7.2328(5) \text{ \AA}, & \alpha &= 97.135(6)^\circ \\
 b &= 21.063(2) \text{ \AA}, & \beta &= 102.653(5)^\circ \\
 c &= 7.1563(5) \text{ \AA} & \gamma &= 91.177(6)^\circ \\
 & & V &= 1054.2 \text{ \AA}^3 \\
 & & \text{densité} &= 1.178
 \end{aligned}$$

7) Procédé de préparation de la forme A, selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que la cristallisation s'effectue dans un mélange d'alcool et d'éther et notamment dans le mélange méthanol/éther isopropylique.

8) Procédé de préparation de la forme C selon la revendication 5 ou 6, caractérisé en ce que 250 mg de produit de formule I sont dissout à température ambiante dans un solvant tel que le méthyléthylcétone, puis sont transférés dans l'eau par distillation azéotropique à volume constant et équilibrage sous une humidité relative

supérieure à 97 %.

9) A titre de médicament les formes cristallines A, B ou C telles que définies aux revendications 1 à 8.

5

10) Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend la forme A du chlorhydrate de 3-bêta-amino, 17-méthylène, androstane-6-alpha, 7-bêta-diol à l'état pur ou éventuellement en combinaison avec l'une et/ou l'autre des
10 autres formes cristallines B ou C et/ou sous forme de combinaison avec tout adjuvant ou diluant inerte, compatible et pharmaceutiquement acceptable.

11) Application des formes cristallines telles que définies
15 à l'une quelconque des revendications 1 à 8, pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les maladies inflammatoires.



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 645621
FR 0312257

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
D,X	WO 01/83512 A (INFLAZYME PHARMACEUTICALS LTD ; RAYMOND JEFFERY R (CA); SHEN YAPING (C) 8 novembre 2001 (2001-11-08) * revendications 1,11; exemples 53,54,89 * -----	1-11	C07J41/00 A61K31/568 A61P29/00 A61P11/06
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
			C07J
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
18 juin 2004		Samsam Bakhtiary, M	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0312257 FA 645621

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **18-06-2004**

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0183512 A	08-11-2001	AU 5208401 A	12-11-2001
		BG 107289 A	31-07-2003
		BR 0110419 A	25-02-2004
		WO 0183512 A1	08-11-2001
		CA 2418748 A1	08-11-2001
		CN 1430625 T	16-07-2003
		EE 200200613 A	15-04-2004
		EP 1278763 A1	29-01-2003
		HR 20020944 A2	29-02-2004
		HU 0300908 A2	28-07-2003
		JP 2003531916 T	28-10-2003
		MA 25808 A1	01-07-2003
		NO 20025106 A	18-12-2002
		SK 15692002 A3	04-11-2003
		US 2004034216 A1	19-02-2004
		US 2002072510 A1	13-06-2002
