

(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]; Stieleichenstrasse 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, SL, 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 β -(4-ACETYLPHENYL)-20,20,21,21,21-PENTAFLUOR-17-HYDROXY-19-NOR-17 α -PREGNA-4,9-DIEN-3-ONE

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

(57) Abstract: The present invention relates to crystalline forms of 11 β -(4-acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,9-dien-3-one. In particular, the invention relates to two crystalline ansovlate/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 β -(4-acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 α -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 ansovlate formation can take place, on the basis of the differences in the purification ratios of the individual solvates of 11 β -(4-acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 α -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 β -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,9-dien-3-on. Insbesondere betrifft die Erfindung zwei kristalline Ansovat-/Anhydratformen dieser Verbindung, die Polymorphe I und II. Die vorliegende Erfindung betrifft aber auch kristalline Solvate, zum Beispiel Methanol- und Ethanol-solvate von 11 β -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 α -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 Ansovatbildung kann anhand der Unterschiede im Aufreinigungsverhalten der einzelnen Solvate von 11 β -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,9-dien-3-on erfolgen. Das erfindungsgemäße Polymorph I ist besonders geeignet zur Herstellung von Arzneimitteln.

WO 2007/140917 A2

Kristalline Formen von 11 β -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,9-dien-3-on

Die vorliegende Erfindung betrifft kristalline Formen von 11 β -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 α -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 β -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 α -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 β -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 α -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.

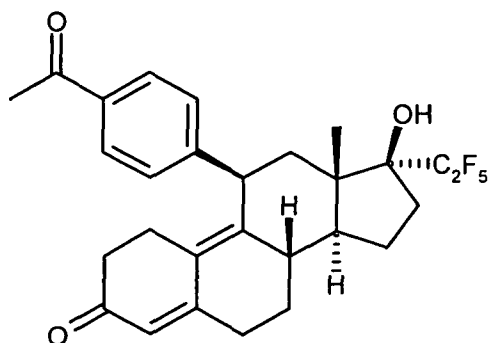
Es ist bekannt, dass eine Reihe von physikalisch-chemischen Eigenschaften durch die jeweilige Festkörperform bestimmt werden. Derartige Eigenschaften von pharmazeutischer Relevanz sind zum Beispiel die chemische Stabilität des Wirkstoffes, seine Stabilität gegenüber pharmazeutischen Hilfsstoffen, seine 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 einem 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 β -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,9-dien-3-on hat die Strukturformel:



11 β -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 α -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. 11β -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 α -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 vorhersehbar 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 11β -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 α -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_{α1}-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 cm^{-1} , 1680 cm^{-1} , 1628 cm^{-1} und 1215 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 \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 β -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 α -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 ϑ	rel. Luftfeuchte 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 β -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 α -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 β -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 α -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 β -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-9,10-epoxy-19-nor-10 α ,17 α -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 β -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 α -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 β -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 α -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 β -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 α -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 β -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 α -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 β -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 α -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 β -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 α -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 β -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 α -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 β -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 α -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 β -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 α -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 β -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 α -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 β -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 α -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 β -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 α -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 β -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 α -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 α 1-Strahlung, 20 – 25°C). Polymorph II zeigt eine charakteristische XRPD-Linie $d = 5,1 \text{ \AA}$. Weitere XRPD-Linien liegen bei $7,1 \text{ \AA}$ und $5,6 \text{ \AA}$. 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 β -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 α -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 β -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 α -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 β -(4-Acetylphenyl)-17 β -hydroxy-17 α -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 β -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 α -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 Nm³/h vermahlen. Die gezielte Dosierung des Mahlgutes verläuft mangels elektrostatischer Aufladung problemlos. Das erhaltene Produkt weist Korngrößensummenverteilung ($x_{50,3}$ -Wert) von 3 μ m auf. Der Gehalt an Restlösemittel ist auf 0,35 % gesunken.

Beispiel 7: Herstellung von Polymorph II

1,2 g 11 β -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 α -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 β -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,9-dien-3-on.
2. Kristallines Ansolvat von 11 β -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,9-dien-3-on nach Anspruch 1.
3. Kristallines Solvat von 11 β -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,9-dien-3-on nach Anspruch 1.
4. Kristallines Methanolsolvat von 11 β -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,9-dien-3-on nach Anspruch 3.
5. Kristallines Ethanolsolvat von 11 β -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,9-dien-3-on nach Anspruch 3.
6. Kristallines MEK-solvat von 11 β -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 α -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 cm^{-1} , 1680 cm^{-1} , 1628 cm^{-1} und 1215 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 cm^{-1} , 1682 cm^{-1} , 1601 cm^{-1} und 1209 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 Partikelgrößenverteilung) kleiner als 5 μm , vorzugsweise kleiner 5 μm und größer 1 μm ist.
16. Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend ein kristallines 11 β -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 α -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 β -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-9,10-epoxy-19-nor-10 α ,17 α -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 β -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 α -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 β -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 α -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 β -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,9-dien-3-on mit einer Exothermie zwischen 173°C und 185°C bei einer Heizrate von 5 K/min.

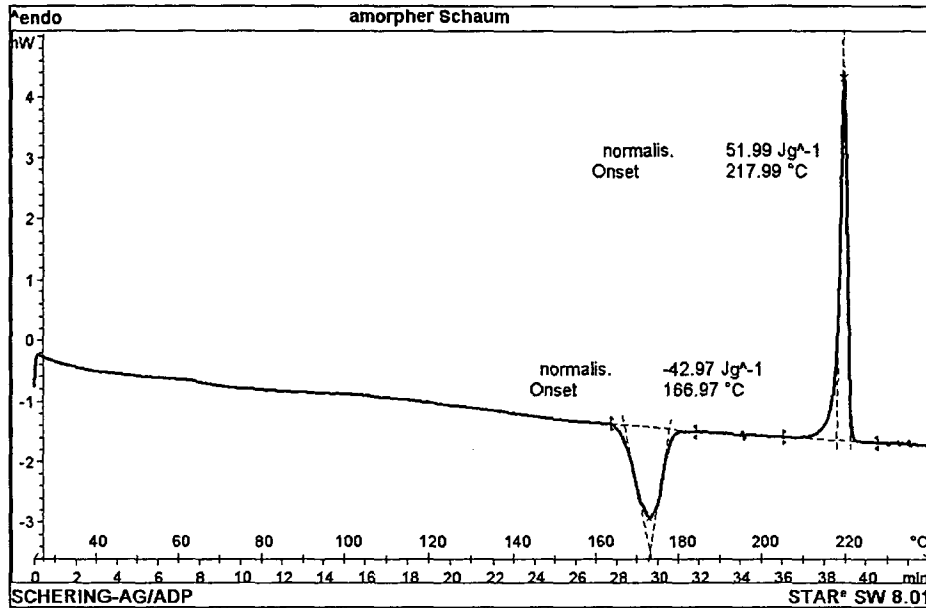


Abb. 2: Röntgenpulverdiffraktogramm des amorphen Schaums von 11 β -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,9-dien-3-on (CuK α ₁-Strahlung)

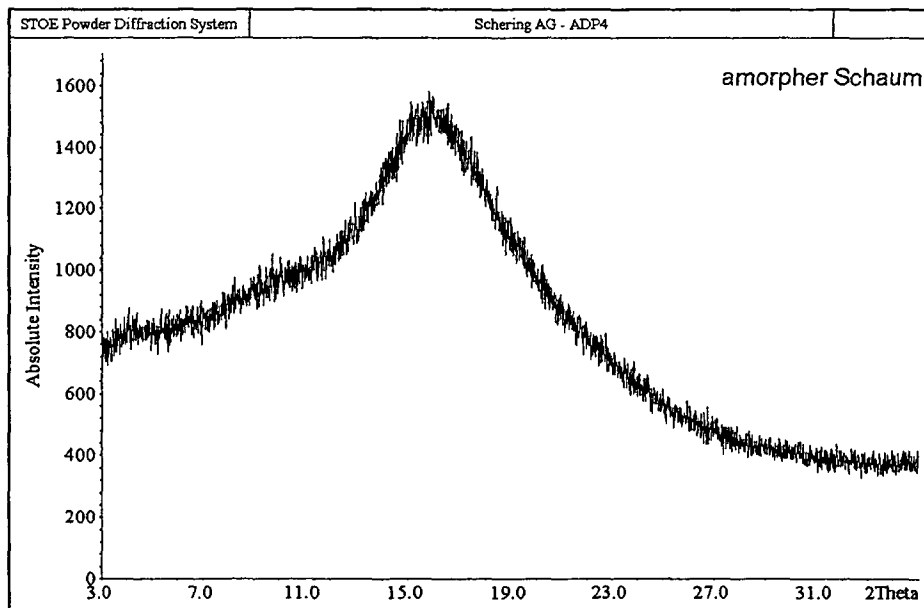


Abb. 3: Röntgenpulverdiffraktogramm von Polymorph I (CuK α ₁-Strahlung)

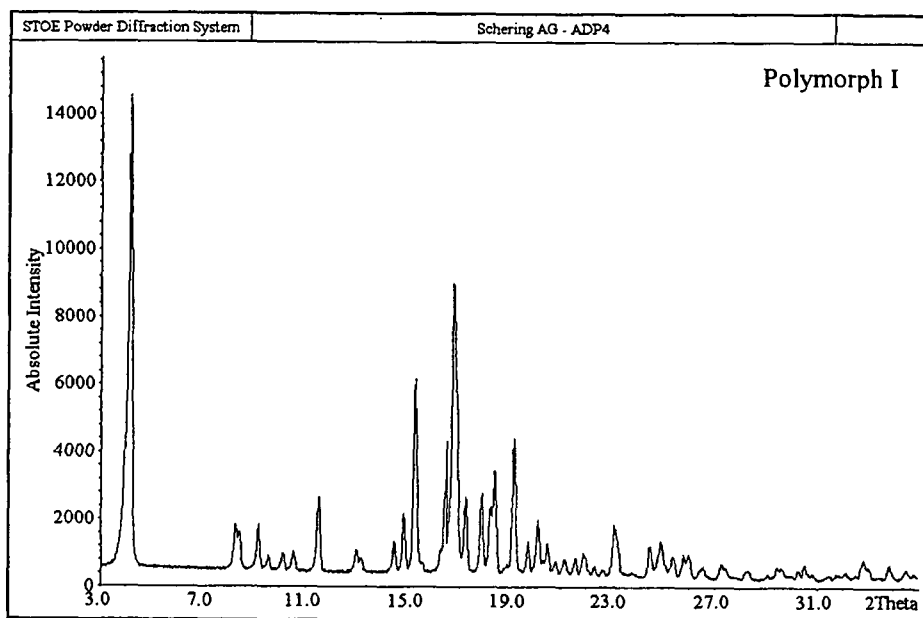


Abb. 4: DSC-Kurve von Polymorph I

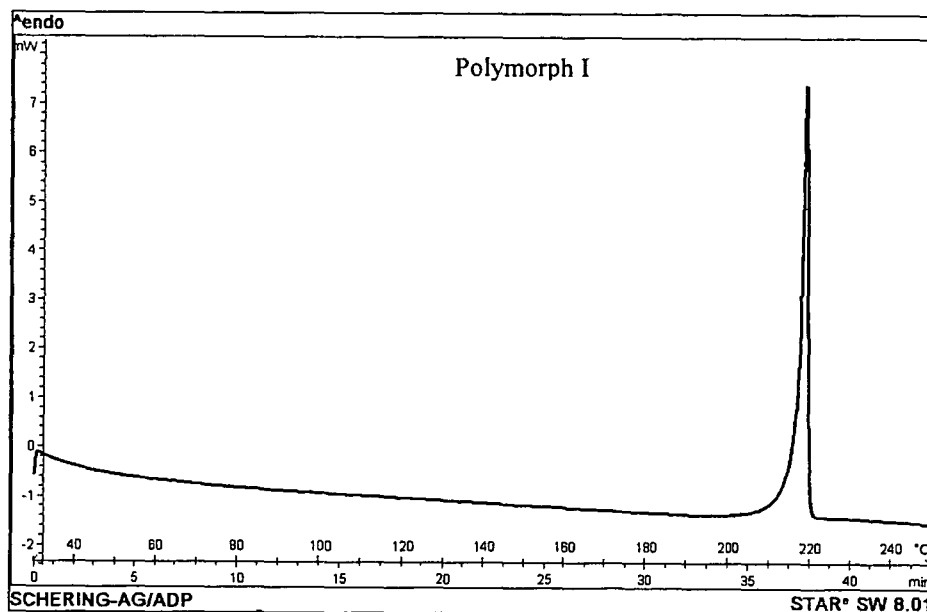


Abb. 5: IR Spektrum von Polymorph I (single-bounce ATR-IR)

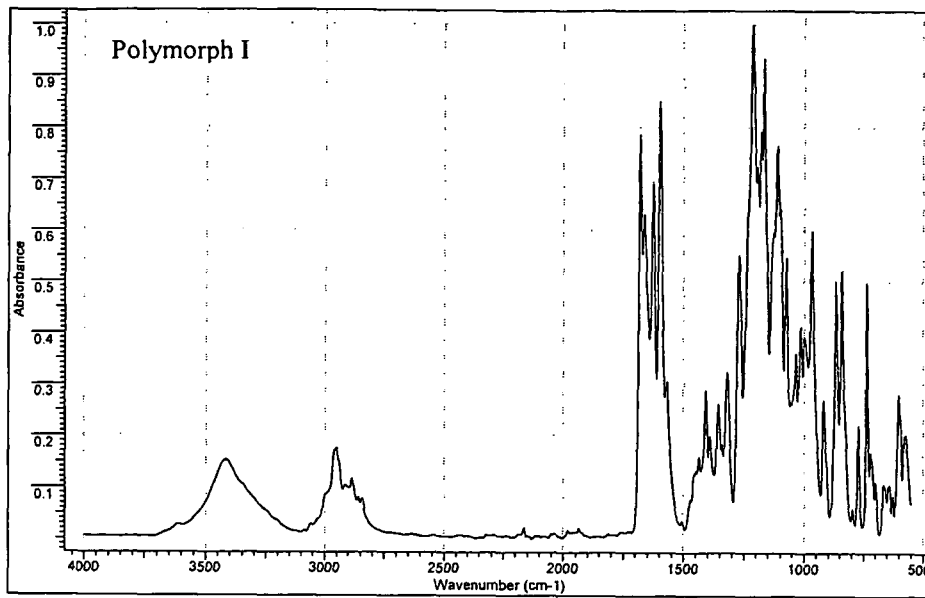


Abb. 6: Typische Korngrößenverteilung von Polymorph I nach der Vermahlung in einer Luftstrahlmühle.

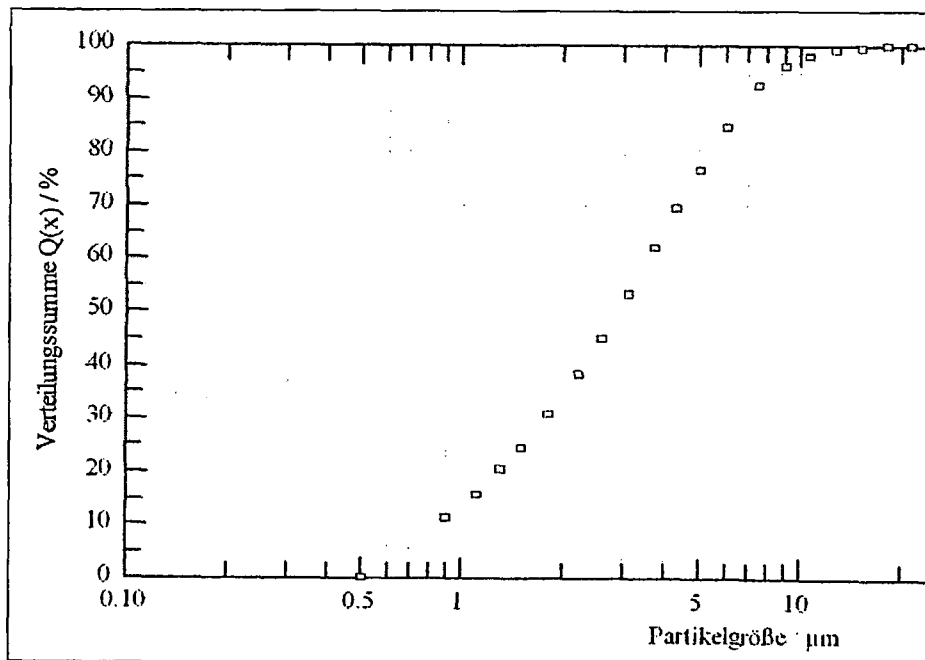


Abb. 7: Löslichkeit von kristallinem 11 β -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,9-dien-3-on in Abhängigkeit des Wasseranteils des als Lösungsmittel verwendeten Wasser-Ethanol-Gemisches

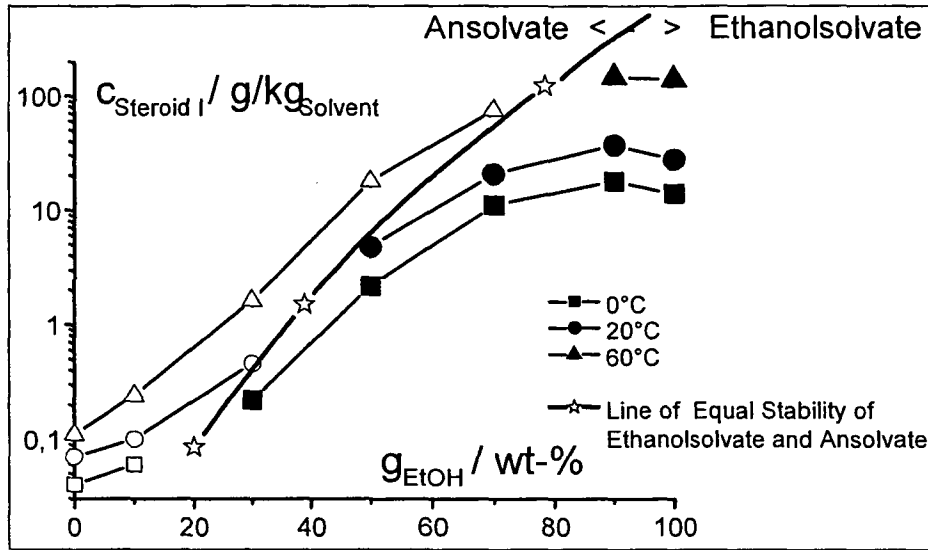


Abb. 8: Röntgenpulverdiffraktogramm des Methanolsolvats von 11 β -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,9-dien-3-on (CuK $_{\alpha 1}$ -Strahlung)

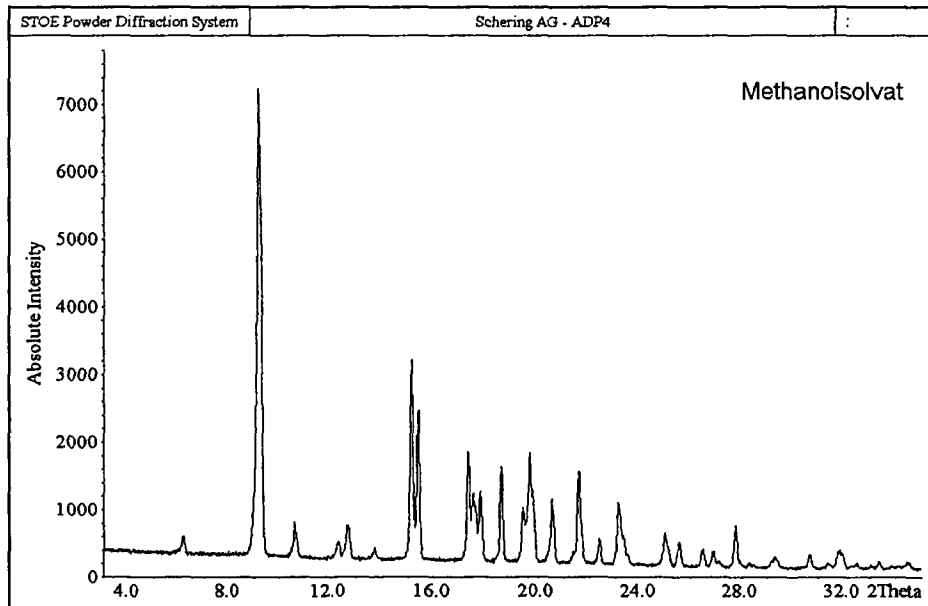


Abb. 9: Röntgenpulverdiffraktogramm des Ethanolsolvates von 11 β -(4-Acetylphenyl)-20,20,21,21,21-pentafluor-17-hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,9-dien-3-on (CuK $_{\alpha 1}$ -Strahlung)

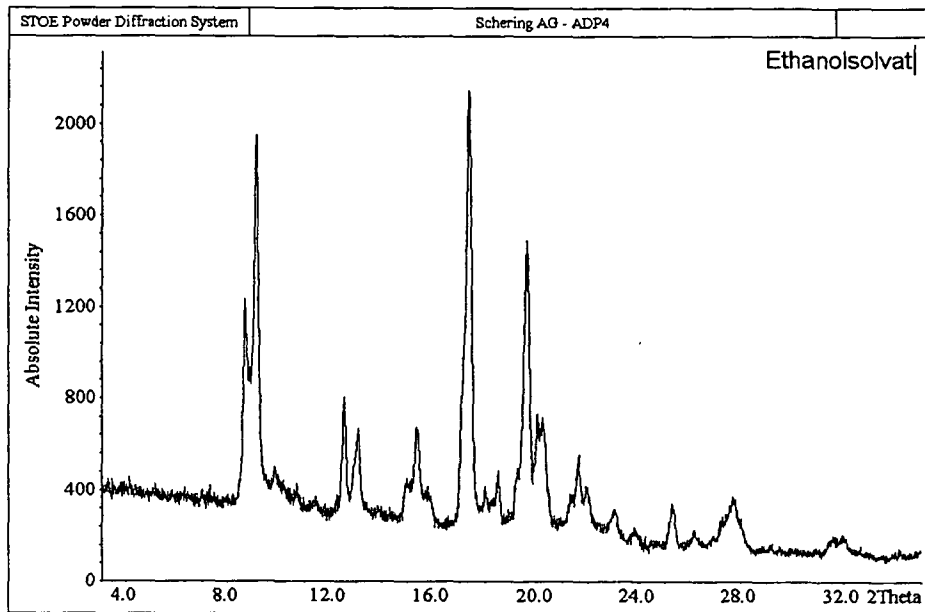


Abb. 10: Röntgenpulverdiffraktogramm von Polymorph II (CuK $_{\alpha 1}$ -Strahlung)

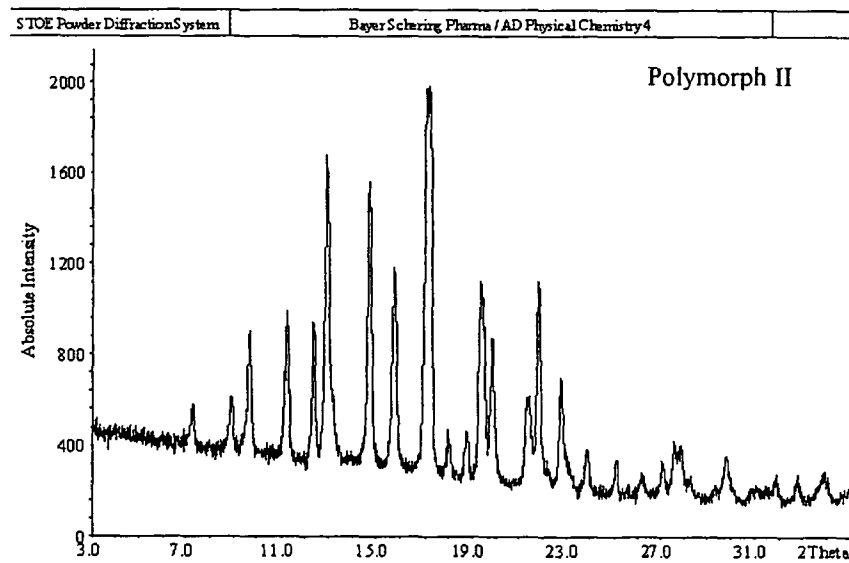


Abb. 11: DSC-Kurve von Polymorph II

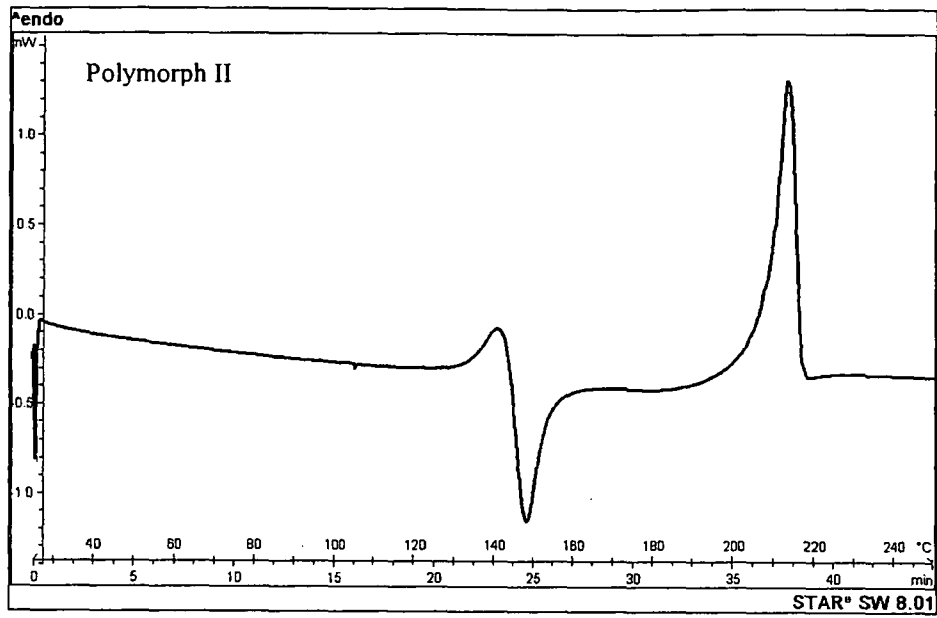


Abb. 12: IR Spektrum von Polymorph II (single-bounce ATR-IR)

