

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **26.07.2005**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **26.07.2004 10.08.2004**
26.07.2005
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2004/590920 2004/599875**
2005/05000802
(33) Země priority: **US US IL**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **23.05.2007**
(Věstník č. 21/2007)
(86) PCT číslo: **PCT/IL2005/000802**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2006/011148**

(21) Číslo dokumentu:

2007-129

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

C07J 3/00 (2006.01)
C07J 31/00 (2006.01)
A61K 31/5685 (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)

(71) Přihlašovatel:

Chemagis Ltd., 51200 Bnei Brak, IL

(72) Původce:

Adin Itai, 84684 Beer-Sheva, IL
Iustain Carmen, 84750 Beer-Sheva, IL
Futerman Yuri, 84000 Beer-Sheva, IL

(74) Zástupce:

PATENTSERVIS Praha a.s., Jivenská 1273/1, Praha 4,
14021

(54) Název přihlášky vynálezu:

Nové krystalické formy 6alfa, 9alfa-difluor-11beta-hydroxy-16alfa-methyl-3-oxo-17alfa-propionyloxyandrosta-1,4-dien-17beta-karboxylové kyseliny a způsob její přípravy

(57) Anotace:

Zveřejněny jsou nové krystalické formy II, III, IV, V, VI, VII a VIII 6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 β -karboxylové kyseliny, chemického intermediátu užitečného při přípravě flutikasou-propionátu, a nové způsoby přípravy těchto v podstatě bezvodých forem. Flutikasou-propionátu je známé protizánětlivé a antiastmatické činidlo.

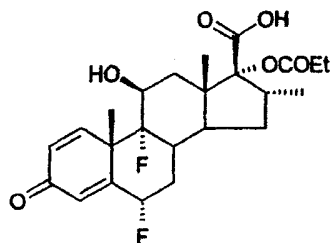
Nové krystalické formy 6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 β -karboxylové kyseliny a způsoby jejich přípravy

Oblast techniky

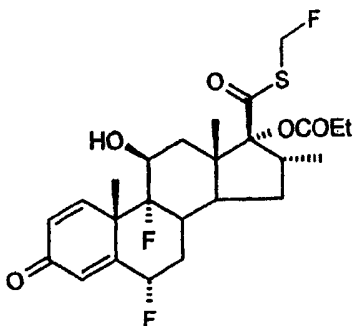
Předkládaný vynález se týká nových krystalických forem 6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 β -karboxylové kyseliny, chemického intermediátu užitečného při přípravě flutikason-propionátu, a jejich solvátů a způsobů jejich výroby.

Dosavadní stav techniky

6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 β -karboxylová kyselina (Sloučenina I):



je chemická sloučenina, o které je známo, že je užitečná při přípravě S-fluormethyl-6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 β -karbothioátu (flutikason-propionátu, Sloučenina II):

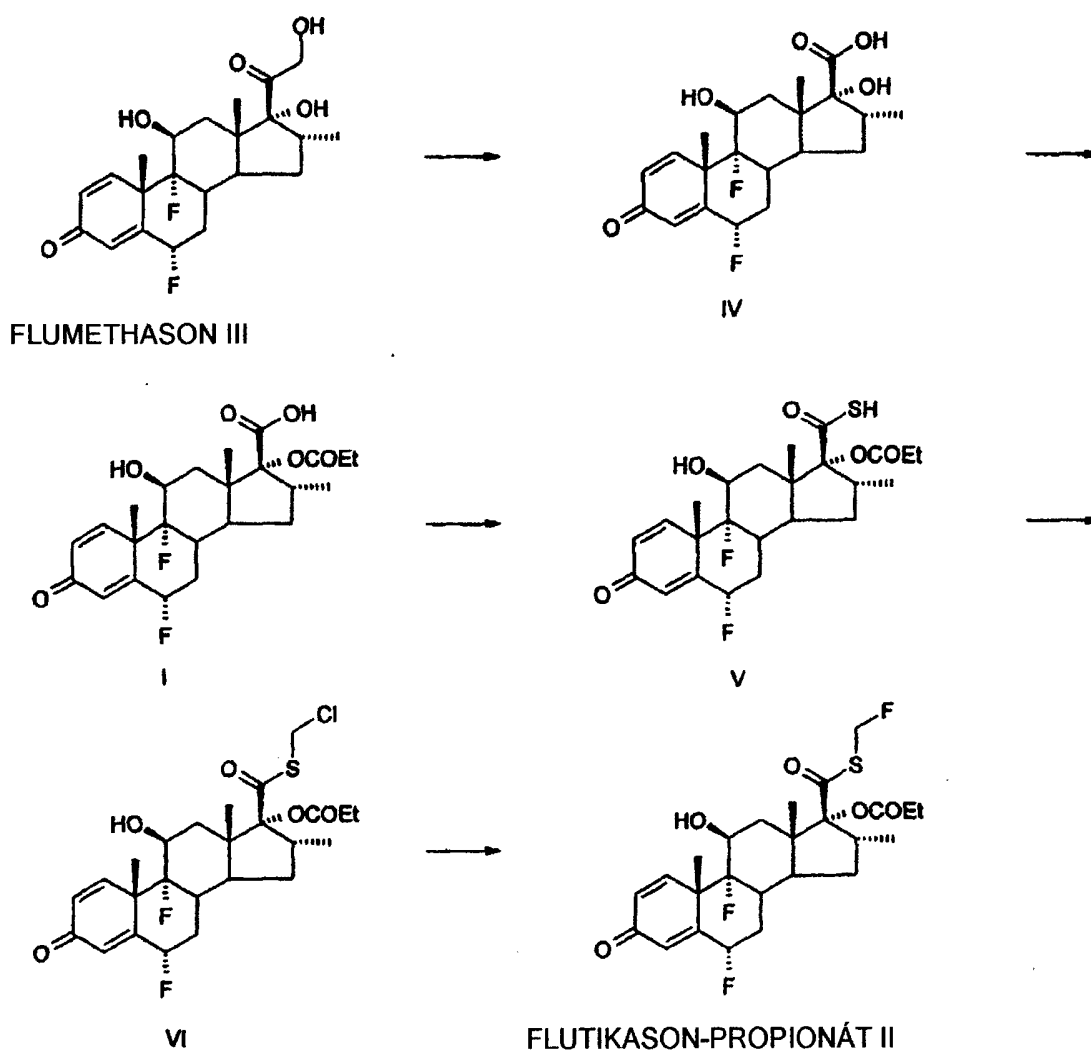


S-fluormethyl-6 α ,9 α -difluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 β -karbothioát, známý také jako flutikason-propionát, je steroidní protizánětlivé činidlo, užitečné zejména pro léčbu respiračních poruch, například astmatu. V současnosti je flutikason-propionát komerčně dostupný v USA pod obchodními názvy Flovent diskusTM, Advair discusTM, FlonaseTM a CutivateTM.

Různé syntetické postupy pro přípravu flutikason-propionátu a jeho intermediátů byly dříve popsány v U.S. patentech č. 4 335 121 a 6 747 163, v U.S. patentových přihláškách 09/513399 a 10/406310 publikovaných jako U.S. 2002/0133032 a 2004/0116396, PCT patentových přihláškách EP03/01116 a IN03/000219 publikovaných jako WO2003/066654, respektive WO2004/001369, britském patentu GB 2 088 877 a izraelském patentu IL 109 656, které jsou zde v plném znění zahrnuty odkazem.

Schéma 1 znázorňuje způsob přípravy flutikason-propionátu popsany v U.S. patentu č. 4 335 121.

Schéma 1



Způsob zahrnuje převedení 6 α ,9 α -difluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 α -methyl-3-oxoandrost-1,4-dien-17 β -karboxylové kyseliny (Sloučenina IV) na Sloučeninu I reakcí s propionylchloridem nebo propionylanhydridem v přítomnosti rozpouštědla neobsahujícího hydroxylovou skupinu, např. chloroformu, dichlormethanu a benzenu, následované vysrážením krystalického produktu obsahujícího Sloučeninu I z vodného roztoku kyseliny a následným sušením získané pevné látky. Kromě uvedení teploty tání v rozmezí 220 až 225 °C, U.S. patent č. 4 335 121 krystalický produkt obsahující Sloučeninu I dále necharakterizuje.

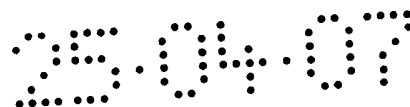


Autoři předkládaného vynálezu zopakovali způsob přípravy Sloučeniny I podle Schématu 1, uvedeného v U.S. patentu č. 4 335 121, dále označené jako forma I Sloučeniny I, (viz Příklad 1 v Příkladech provedení) a charakterizovali produkt pomocí práškové difrakce rentgenového záření (Obrázek 1), infračervené spektroskopie (Obrázek 2), diferenční skenovací kalorimetrie (DSC, Obrázek 3), termogravimetrické analýzy (TGA) a Karl-Fischerovy titrace. Bylo zjištěno, že Sloučenina I je hydrát s obsahem vody vyšším než 2,5 % hmotnostních. Důkladné vysušení hydrátu Sloučeniny I při 60 °C ve vakuu snížilo obsah vody v produktu na 1 % hmotnostní, jak bylo stanoveno termogravimetrickou analýzou (Obrázek 4).

Autoři předkládaného vynálezu zjistili, že přítomnost vody v krystalickém hydrátu Sloučeniny I způsobuje, že se Sloučenina I poměrně rychle rozkládá, což znemožňuje dlouhodobé skladování produktu. Vysoký obsah vody, který zvyšuje rychlost rozkladu Sloučeniny I, může výtěžek v následných syntetických krocích dále snižovat.

V PCT patentové přihlášce IN03/000219, publikované jako WO2004/001369, je popsána syntéza Sloučeniny I podobná výše uvedené, včetně převedení Sloučeniny IV na Sloučeninu I reakcí s propioanhydridem v přítomnosti acetonu, následovaného vysrážením produktu z vodného roztoku kyseliny a následného sušení získané pevné látky do snížení obsahu vody pod 5 % hmotnostních. Dá se očekávat, že takový produkt se bude také rychle rozkládat.

V U.S. patentové přihlášce 09/513 399, vydané jako U.S. 2002/0133032, je popsána syntéza Sloučeniny I podobná výše uvedené, včetně převedení Sloučeniny IV na Sloučeninu I reakcí s propionylchloridem v přítomnosti acetonu, následovaného vysrážením produktu z vodného roztoku kyseliny a následného sušení získané pevné látky 12 hodin při 60 °C. Takto sušený produkt je překrystalován ze směsi 3-pentanon:2-butanon:voda



90:10:1. Takto získaná Sloučenina I není dále charakterizovaná.

Solváty jsou v kontextu předkládaného vynálezu definovány jako agregáty, které se skládají z jedné nebo více molekul Sloučeniny s jednou nebo více molekulami rozpouštědla. Obvyklým typem solvátu je hydrát (např. hydrát Sloučeniny I), ve kterém je sloučenina agregovaná s vodou. Solváty mají často krystalickou strukturu, a tak jsou molekuly rozpouštědla i sloučeniny uspořádané a tvoří část krystalové mřížky.

Mnoho sloučenin a solvátů je polymorfních, což znamená, že mají schopnost krystalovat ve dvou nebo více formách s odlišnými strukturami. Každá taková struktura se nazývá polymorfem sloučeniny. Polymorfy mají stejné chemické složení, ale liší se v pakingu a geometrickém uspořádání a vykazují rozdílné fyzikální vlastnosti jako je teplota tání, tvar, barva, hustota, tvrdost, deformovatelnost, stabilita a rozpustnost (viz například Theory and Origin of Polymorphism v "Polymorphism in Pharmaceutical Solids" (1999) ISBN: 8247 0237). Jak je uvedeno výše, Sloučenina I popsaná v dosavadním stavu techniky je hydrát s vysokým obsahem vody, což nepříznivě ovlivňuje užitečnost a stabilitu produktu. Snahy odstranit vodu zahříváním ve vakuu vyžadují čas a energii, což tyto metody činí v průmyslovém měřítku ekonomicky nerealizovatelné.

Skutečně je tedy velmi zapotřebí a velmi výhodné mít Sloučeninu I jako nový krystalický polymorf nebo solvát zbavený výše uvedených omezení. Výhodně je Sloučenina I užitečná při přípravě flutikason-propionátu.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález poskytuje nové v podstatě bezvodé krystalické formy a nové solváty Sloučeniny I, které si zachovají svoji stabilitu během skladování a které jsou vhodné pro použití při přípravě flutikason-propionátu, a způsoby jejich přípravy.

V souhlase s popisem předkládaného vynálezu se poskytuje krystalická Sloučenina I (včetně jejího solvátu), kde obsah nečistot během doby skladování nepřesahuje 2 %, výhodně 1 % a výhodněji 0,5% z celkové hmotnosti produktu.

V souhlase s popisem předkládaného vynálezu se poskytuje krystalická Sloučenina I (včetně jejího solvátu) obsahující vodu v množství nižším než 2 % hmotnostní a výhodně nižším než 1 % hmotnostní a nejvýhodněji nižším než 0,5 % hmotnostních z celkové hmotnosti produktu.

Jak je uvedeno výše, Sloučenina I podle předkládaného vynálezu je užitečná jako intermediát při přípravě flutikason-propionátu, neboť má obsah vody nižší než 2% hmotnostní a výhodně nižší než 1 % hmotnostní a nejvýhodněji nižší než 0,5 % hmotnostních z celkové hmotnosti produktu.

V souhlase s popisem předkládaného vynálezu se tedy poskytuje způsob přípravy flutikason-propionátu, který zahrnuje poskytnutí krystalické Sloučeniny I (např. jejího solvátu) mající výše definovaný obsah vody a převedení krystalické Sloučeniny I na flutikason-propionát podle kteréhokoliv způsobu známého v oboru.

Jedno provedení předkládaného vynálezu se týká nových krystalických forem Sloučeniny I.

Další provedení předkládaného vynálezu se týká nových způsobů přípravy nových krystalických forem Sloučeniny I.

Další provedení předkládaného vynálezu se týká vylepšených způsobů čištění Sloučeniny I.

Další provedení předkládaného vynálezu se týká stabilní krystalické pevné látky obsahující formu II Sloučeniny I, nebo formu III, formu IV, formu V, formu VI, formu VII nebo formu VIII, nebo jejich libovolnou směs.

Další provedení předkládaného vynálezu se týká stabilní krystalické pevné látky obsahující formu II Sloučeniny I, nebo formu III, formu IV, formu V, formu VI, formu VII nebo formu VIII, nebo jejich libovolnou směs, která má obsah vody nižší než 2% hmotnostní a výhodně nižší než 1% hmotnostní a nejvýhodněji nižší než 0,5% hmotnostních, z celkové hmotnosti produktu.

Další provedení předkládaného vynálezu se týká stabilní krystalické pevné látky obsahující formu II Sloučeniny I, která je charakterizovaná specifickým práškovým rentgenogramem (Tabulka 1, Obrázek 5). Pro tuto formu jsou nejvíce charakteristické silné difrakční pásy při 7,3, 9,7, 13,6, 14,6 a $18,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$.

Další provedení předkládaného vynálezu se týká stabilní krystalické pevné látky obsahující formu II Sloučeniny I, která je dále charakterizovaná specifickým infračerveným spektrem (Obrázek 6). Pro tuto formu jsou nejvíce charakteristické absorpční pásy 3315, 3165, 2266 ($C\equiv N$ skupina, pocházející z acetonitrilu) a část spektra tvořená pásy při 1732 a $1749 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$.

Další provedení předkládaného vynálezu se týká způsobu přípravy stabilní krystalické pevné látky obsahující formu II Sloučeniny I zahrnujícího kroky (a) dispergování Sloučeniny I v acetonitrilu a (b) izolování formy II Sloučeniny I.

Další provedení předkládaného vynálezu se týká stabilní krystalické pevné látky obsahující formu II Sloučeniny I, kde forma II Sloučeniny I je acetonitril solvát formy II Sloučeniny I.

Další provedení předkládaného vynálezu se týká stabilní krystalické pevné látky obsahující formu II Sloučeniny I, kde

forma II Sloučeniny I obsahuje acetonitril v množství v rozmezí 5 až 7 % hmotnostních

Další provedení předkládaného vynálezu se týká způsobu přípravy stabilní krystalické pevné látky obsahující formu VIII Sloučeniny I, zahrnujícího krok zahřívání formy II Sloučeniny I na 150 °C.

Další provedení předkládaného vynálezu se týká stabilní krystalické pevné látky obsahující formu III Sloučeniny I, která je charakterizovaná specifickým práškovým rentgenogramem (Tabulka 2, Obrázek 9). Pro tuto formu jsou nejvíce charakteristické silné difrakční pásy při 13,9, 15,1, 23,6 a $28,4 \pm 0,2^\circ 2\theta$. Forma III Sloučeniny I je dále charakterizovaná teplotou tání 232-234 °C.

Další provedení předkládaného vynálezu se týká stabilní krystalické pevné látky obsahující formu III Sloučeniny I, která je charakterizovaná specifickým infračerveným spektrem (Obrázek 10). Pro tuto formu jsou nejvíce charakteristické silné absorpční pásy při 3547 a 1738 (rozlišený singlet) $\pm 4 \text{ cm}^{-1}$.

Další provedení předkládaného vynálezu se týká způsobu přípravy stabilní krystalické pevné látky obsahující formu III Sloučeniny I, zahrnujícího kroky (a) rozpuštění Sloučeniny I v toluenu nebo 1-propanolu za vzniku roztoku, (b) krystalizaci formy III Sloučeniny I z roztoku a (c) izolování formy III Sloučeniny I.

V dalším provedení předkládaného vynálezu se Sloučenina I přidá do míchaného toluenu nebo 1-propanolu za vzniku suspenze. Suspenze se zahřeje za vzniku roztoku. Výhodně se suspenze zahřeje až na teplotu refluxu, čímž se podstatně zvýší rozpustnost Sloučeniny I v rozpouštědle.

Další provedení předkládaného vynálezu se týká stabilní krystalické pevné látky obsahující formu IV Sloučeniny I, která je charakterizovaná specifickým práškovým rentgenogramem (Tabulka 3, Obrázek 13). Pro tuto formu jsou nejvíce

charakteristické difrakční pásy při 6,7, 7,6, 7,8, 13,9, 15,8 a $17,2 \pm 0,2^\circ 2\theta$. Forma IV Sloučeniny I je dále charakterizovaná teplotou tání 221-224 °C.

Další provedení předkládaného vynálezu se týká stabilní krystalické pevné látky obsahující formu IV Sloučeniny I, která je charakterizovaná specifickým infračerveným spektrem (Obrázek 14). Pro tuto formu jsou nejvíce charakteristické absorpční pásy při 3477, 3412, 3271, dublet při 1660-1670 a část spektra tvořená pásy při $1700-1750 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$.

Další provedení předkládaného vynálezu se týká způsobu přípravy stabilní krystalické pevné látky obsahující formu IV Sloučeniny I, zahrnujícího kroky (a) rozpuštění Sloučeniny I v isopropanolu nebo v ethyl-acetátu za vzniku roztoku, (b) krystalizaci formy IV Sloučeniny I z roztoku a (c) izolování formy IV Sloučeniny I.

V dalším provedení předkládaného vynálezu se Sloučenina I přidá do míchaného isopropanolu nebo ethyl-acetátu za vzniku suspenze. Suspenze se zahřeje za vzniku roztoku. Výhodně se suspenze zahřeje až na teplotu refluxu, čímž se podstatně zvýší rozpustnost Sloučeniny I v isopropanolu nebo v ethyl-acetátu .

Další provedení předkládaného vynálezu se týká stabilní krystalické pevné látky obsahující formu V Sloučeniny I, která je charakterizovaná specifickým práškovým rentgenogramem (Tabulka 4, obrázek 15). Pro tuto formu jsou nejvíce charakteristické difrakční pásy při 7,2, 9,6, 12,5, 13,6, 20 14,5 a $18,5 \pm 0,2^\circ 2\theta$.

Další provedení předkládaného vynálezu se týká stabilní krystalické pevné látky obsahující formu V Sloučeniny I, která je dále charakterizovaná specifickým infračerveným spektrem (Obrázek 16). Pro tuto formu jsou nejvíce charakteristické pásy při 3286, 1749, 1728 a singlet při $1612 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$.

Další provedení předkládaného vynálezu se týká způsobu přípravy stabilní krystalické pevné látky obsahující formu V

Sloučeniny I, zahrnujícího kroky (a) rozpuštění Sloučeniny I v acetonu za vzniku roztoku, (b) krystalizaci formy V Sloučeniny I z roztoku a (c) izolování formy V Sloučeniny I.

V dalším provedení předkládaného vynálezu se Sloučenina I přidá do míchaného acetonu za vzniku suspenze. Suspenze se zahřeje za vzniku roztoku. Výhodně se suspenze zahřeje až na teplotu refluxu, čímž se podstatně zvýší rozpustnost Sloučeniny I v acetonu.

Další provedení předkládaného vynálezu se týká stabilní krystalické pevné látky obsahující formu V Sloučeniny I, kde forma V Sloučeniny I je aceton solvát formy V Sloučeniny I.

Další provedení předkládaného vynálezu se týká stabilní krystalické pevné látky obsahující formu V Sloučeniny I, kde forma V Sloučeniny I obsahuje aceton v množství v rozmezí 10 až 12 % hmotnostních.

Další provedení předkládaného vynálezu se týká způsobu přípravy stabilní krystalické pevné látky obsahující formu VIII Sloučeniny I, zahrnujícího krok zahřívání formy V Sloučeniny I na teplotu v rozmezí 110 až 150 °C.

Další provedení předkládaného vynálezu se týká stabilní krystalické pevné látky obsahující formu VI Sloučeniny I, která je charakterizovaná specifickým práškovým rentgenogramem (Tabulka 5, Obrázek 19). Pro tuto formu jsou nejvíce charakteristické difrakční pásy při 6,6, 7,7, 12,6, 13,9, 15,1 a $18,8 \pm 0,2^\circ 2\theta$.

Další provedení předkládaného vynálezu se týká stabilní krystalické pevné látky obsahující formu VI Sloučeniny I, která je dále charakterizovaná specifickým infračerveným spektrem (Obrázek 20). Pro tuto formu jsou nejvíce charakteristické absorpční pásy při 3547, 3388, 3290 a 1738 (široký) $\pm 4 \text{ cm}^{-1}$.

Další provedení předkládaného vynálezu se týká způsobu přípravy stabilní krystalické pevné látky obsahující formu VI Sloučeniny I, zahrnujícího kroky (a) rozpuštění Sloučeniny I v

isopropanolu za vzniku roztoku, (b) krystalizaci formy VI Sloučeniny I z roztoku rychlým odstraněním rozpouštědla a (c) izolování formy VI Sloučeniny I.

V dalším provedení předkládaného vynálezu se Sloučenina I přidá do míchaného isopropanolu za vzniku suspenze. Suspenze se zahřeje za vzniku roztoku. Výhodně se suspenze zahřeje až na teplotu refluxu, čímž se podstatně zvýší rozpustnost Sloučeniny I v isopropanolu.

Rychlým odstraněním rozpouštědla je v kontextu tohoto vynálezu míněno odstranění organických těkavých látek jednou z technologií sušení známých v oboru, včetně vakuových pecí, závěsových pecí, rotačních pecí, rotačních odparek a sušáren s fluidním ložem.

Další provedení předkládaného vynálezu se týká druhého způsobu přípravy formy VI Sloučeniny I, zahrnujícího kroky (a) rozpuštění Sloučeniny I ve směsi isopropanolu a nepolárního srážedla, výhodně cyklohexanu, za vzniku roztoku, (b) krystalizaci formy VI Sloučeniny I z roztoku a (c) izolování formy VI Sloučeniny I.

V dalším provedení předkládaného vynálezu se Sloučenina I přidá do míchané směsi isopropanolu a nepolárního srážedla za vzniku suspenze. Suspenze se zahřeje za vzniku roztoku. Výhodně se suspenze zahřeje na teplotu refluxu, čímž se podstatně zvýší rozpustnost Sloučeniny I ve směsi isopropanolu a nepolárního srážedla.

Další provedení předkládaného vynálezu se týká stabilní krystalické pevné látky obsahující formu VI Sloučeniny I, kde forma VI Sloučeniny I je isopropanol solvát formy VI Sloučeniny I.

Další provedení předkládaného vynálezu se týká stabilní krystalické pevné látky obsahující formu VI Sloučeniny I, kde forma VI Sloučeniny I obsahuje isopropanol v množství v rozmezí 6 až 8 % hmotnostních.

Další provedení předkládaného vynálezu se týká způsobu přípravy formy VIII Sloučeniny I, zahrnujícího krok zahřívání formy VI Sloučeniny I na teplotu v rozmezí 150 až 160 °C.

Další provedení předkládaného vynálezu se týká stabilní krystalické pevné látky obsahující formu VII Sloučeniny I, která je charakterizovaná specifickým práškovým rentgenogramem (Tabulka 6, Obrázek 23). Pro tuto formu jsou nejvíce charakteristické difrakční pásy při 10,6, 11,0, 12,4, 14,9, 22,3 a $23,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$.

Další provedení předkládaného vynálezu se týká stabilní krystalické pevné látky obsahující formu VII Sloučeniny I, která je dále charakterizovaná specifickým infračerveným spektrem (Obrázek 24). Pro tuto formu jsou nejvíce charakteristické absorpční pásy při 3468, 1740, 1703, 1063 a $1032 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$.

Další provedení předkládaného vynálezu se týká způsobu přípravy stabilní krystalické pevné látky obsahující formu VII Sloučeniny I, zahrnujícího kroky (a) rozpuštění Sloučeniny I v ethyl-acetátu za vzniku roztoku, (b) krystalizaci formy VII Sloučeniny I z roztoku rychlým odstraněním rozpouštědla a (c) izolování formy VII Sloučeniny I.

V dalším provedení předkládaného vynálezu se Sloučenina I přidá do míchaného ethyl-acetátu za vzniku suspenze. Suspenze se zahřeje za vzniku roztoku. Výhodně se suspenze zahřeje až na teplotu refluxu, čímž se podstatně zvýší rozpustnost Sloučeniny I v ethyl-acetátu.

Další provedení předkládaného vynálezu se týká stabilní krystalické pevné látky obsahující formu VII Sloučeniny I, kde forma VII Sloučeniny I je ethyl-acetát solvát formy VII Sloučeniny I.

Další provedení předkládaného vynálezu se týká stabilní krystalické pevné látky obsahující formu VII Sloučeniny I, kde forma VII Sloučeniny I obsahuje ethyl-acetát v množství v rozmezí 8 až 14 % hmotnostních.

Další provedení předkládaného vynálezu se týká způsobu přípravy stabilní krystalické pevné látky obsahující formu VIII Sloučeniny I, zahrnujícího krok zahřívání formy VII Sloučeniny I na 100 až 160 °C.

Další provedení předkládaného vynálezu se týká stabilní krystalické pevné látky obsahující formu VIII Sloučeniny I, která je charakterizovaná specifickým práškovým rentgenogramem (Tabulka 7, Obrázek 27). Pro tuto formu jsou nejvíce charakteristické difrakční pásy při 7,4, 10,0, 13,2, 13,9 a 15,4 ± 0,2° 2θ. Forma VIII Sloučeniny I je dále charakterizovaná teplotou tání 223-225 °C.

Další provedení předkládaného vynálezu se týká stabilní krystalické pevné látky obsahující formu VIII Sloučeniny I, která je dále charakterizovaná specifickým infračerveným spektrem (Obrázek 28). Pro tuto formu jsou nejvíce charakteristické absorpční pásy při 3288, 1743, 1702, 1664 (singlet) a dublet při 895 ± 4 cm⁻¹.

Další provedení předkládaného vynálezu se týká způsobu přípravy stabilní krystalické pevné látky obsahující formu VIII Sloučeniny I, zahrnujícího krok zahřátí formy II, formy V, formy VI nebo formy VII Sloučeniny I.

Další provedení předkládaného vynálezu se týká stabilní krystalické pevné látky obsahující formu II, formu III, formu IV, formu V, formu VI, formu VII nebo formu VIII Sloučeniny I, nebo jejich libovolnou směs, která je stabilní během skladování .

Stabilní při skladování v kontextu předkládaného vynálezu znamená, že krystalická forma Sloučeniny I má vylepšený skladovací čas aniž vykazuje významnou změnu ve fyzikálně chemických vlastnostech aktivní složky.

Stabilní při skladování se v kontextu předkládaného vynálezu vztahuje na zachování původních fyzikálně chemických vlastností krystalické formy Sloučeniny I podle předkládaného vynálezu po dobu nejméně jednoho měsíce, výhodně po dobu 6

měsíců a výhodněji po dobu přesahující jeden rok. Obsah nečistot v krystalické formě Sloučeniny I během doby skladování nepřesahuje 2 %, výhodně 1 % a výhodněji 0,5 % z celkové hmotnosti produktu.

V testu stability, který byl prováděn na vzorku formy II Sloučeniny I, bylo zjištěno, že čistota látky (jak bylo stanoveno pomocí HPLC) se neměnila během doby skladování 1 měsíc, 6 měsíců a dokonce doby skladování přesahující jeden rok v uzavřené nádobě při vlhkosti odpovídající podmínkám skladování a při pokojové teplotě.

Další provedení předkládaného vynálezu se týká způsobu čištění Sloučeniny I krystalizací.

Zde používaný výraz surová Sloučenina I se vztahuje ke Sloučenině I izolované jakýmkoliv způsobem běžně známým v oboru, nebo který bude v budoucnu vyvinut.

Stručný popis obrázků

Obrázek 1 ukazuje práškovou rentgenovou difrakci formy I Sloučeniny I. Obrázek 2 ukazuje infračervené spektrum formy I Sloučeniny I. Obrázek 3 ukazuje DSC křivku formy I Sloučeniny I. Obrázek 4 ukazuje TGA křivku formy I Sloučeniny I. Obrázek 5 ukazuje práškovou rentgenovou difrakci formy II Sloučeniny I. Obrázek 6 ukazuje infračervené spektrum formy II Sloučeniny I. Obrázek 7 ukazuje DSC křivku formy II Sloučeniny I. Obrázek 8 ukazuje TGA křivku formy II Sloučeniny I. Obrázek 9 ukazuje práškovou rentgenovou difrakci formy III Sloučeniny I. Obrázek 10 ukazuje infračervené spektrum formy III Sloučeniny I. Obrázek 11 ukazuje DSC křivku formy III Sloučeniny I. Obrázek 12 ukazuje TGA křivku formy III Sloučeniny I. Obrázek 13 ukazuje práškovou rentgenovou difrakci formy IV Sloučeniny I. Obrázek 14 ukazuje infračervené spektrum formy IV Sloučeniny I. Obrázek 15 ukazuje práškovou rentgenovou difrakci formy V Sloučeniny I. Obrázek 16 ukazuje infračervené spektrum formy V

Sloučeniny I. Obrázek 17 ukazuje DSC křivku formy V Sloučeniny I. Obrázek 18 ukazuje TGA křivku formy V Sloučeniny I. Obrázek 19 ukazuje práškovou rentgenovou difrakci formy VI Sloučeniny I. Obrázek 20 ukazuje infračervené spektrum formy VI Sloučeniny I. Obrázek 21 ukazuje DSC křivku formy VI Sloučeniny I. Obrázek 22 ukazuje TGA křivku formy VI Sloučeniny I. Obrázek 23 ukazuje práškovou rentgenovou difrakci formy VII Sloučeniny I. Obrázek 24 ukazuje infračervené spektrum formy VII Sloučeniny I. Obrázek 25 ukazuje DSC křivku formy VII Sloučeniny I. Obrázek 26 ukazuje TGA křivku formy VII Sloučeniny I. Obrázek 27 ukazuje práškovou rentgenovou difrakci formy VIII Sloučeniny I. Obrázek 28 ukazuje infračervené spektrum formy VIII Sloučeniny I. Obrázek 29 ukazuje DSC křivku formy VIII Sloučeniny I. Obrázek 30 ukazuje TGA křivku formy VIII Sloučeniny I.

Popis výhodných provedení

Následující detailní popis je poskytnut jako pomoc pro odborníky v oboru při provádění předkládaného vynálezu. Přesto by tento detailní popis neměl být vykládán jako příliš omezující předkládaný vynález, protože odborníci v oboru mohou dělat modifikace a variace ve zde popisovaných provedeních, aniž by se přitom odchýlili od ducha nebo rozsahu předkládaného vynálezu.

Předkládaný vynález poskytuje nové polymorfy 6 α ,9 α -difluor-11 β hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxy-androsta-1,4-dien-17 β -karboxylové kyseliny ("Sloučenina I") a nové způsoby jejich přípravy.

Předkládaný vynález dále poskytuje nové polymorfy Sloučeniny I, které mají vylepšený skladovací čas a nevykazují významnou změnu ve fyzikálně chemických vlastnostech aktivní složky.

Předkládaný vynález dále poskytuje nové způsoby čištění Sloučeniny I, výhodně krystalizací.

Sloučenina I použitá jako výchozí látka v dále popisovaných provedeních, je známá a lze ji připravit běžnými způsoby v oboru známými.

V provedení předkládaného vynálezu se poskytuje stabilní krystalická pevná látka obsahující Sloučeninu I, označená jako forma II Sloučeniny I.

Stabilní krystalická pevná látka obsahující formu II Sloučeniny I je charakterizovaná specifickým práškovým rentgenogramem (Tabulka 1, Obrázek 5). Pro tuto formu jsou nejvíce charakteristické silné difrakční pásy při 7,3, 9,7, 13,6, 14,6 a $18,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$. Dále je charakterizovaná specifickým infračerveným spektrem (Obrázek 6). Pro tuto formu jsou nejvíce charakteristické absorpční pásy při 3315, 3165, 2266 ($C\equiv N$ skupina, pocházející z acetonitrilu) a část spektra tvořená pásy při 1732 a $1749 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$.

Stabilní krystalická pevná látka obsahující formu II Sloučeniny I je dále charakterizovaná diferenční skenovací kalorimetrií (DSC). DSC křivka formy II Sloučeniny I (Obrázek 7) ukazuje endotermní pás při 150°C .

V dalším provedení předkládaného vynálezu se poskytuje způsob přípravy formy II Sloučeniny I. Způsob zahrnuje kroky (a) dispergování Sloučeniny I v acetonitrilu a (b) izolování formy II Sloučeniny I.

V dalším provedení předkládaného vynálezu se disperze udržuje při teplotě v rozmezí 10 až 50°C , výhodněji 15 až 30°C , nejvýhodněji při pokojové teplotě.

V dalším provedení předkládaného vynálezu se disperze míchá. Disperzi lze míchat způsoby v oboru dobře známými, například magnetickým nebo mechanickým míchadlem.

V dalším provedení předkládaného vynálezu se disperze míchá po dobu několika hodin až několika dní, výhodně se disperze míchá přes noc.

V dalším provedení předkládaného vynálezu se stabilní krystalická pevná látka obsahující formu II Sloučeniny I izoluje technikami v oboru dobře známými. Nelimitující příklady izolačních metod použitelných v kontextu předkládaného vynálezu zahrnují filtraci, vakuovou filtraci, dekantaci a centrifugaci, nejvýhodnější způsob je filtrace.

V dalším provedení předkládaného vynálezu se izolované stabilní krystalické pevné látky obsahující formu II Sloučeniny I suší s použitím běžně známých metod.

Sušení se provádí zvyšováním teploty nebo snížením tlaku nebo kombinací obojího. Nelimitující příklady technologií a zařízení pro sušení použitelných v kontextu předkládaného vynálezu zahrnují vakuové pece, závěsové pece, rotační pece, rotační odparky a sušárny s fluidním ložem.

V dalším provedení předkládaného vynálezu je stabilní krystalická pevná látka obsahující formu II Sloučeniny I, získaná výše popsaným způsobem, acetonitril solvát.

V dalším provedení předkládaného vynálezu obsahuje stabilní krystalická pevná látka obsahující formu II Sloučeniny I, získaná výše popsaným způsobem, acetonitril v množství v rozmezí 5 až 7% hmotnostních. Při termogravimetrické analýze (TGA) byla pozorována ztráta hmotnosti v rozsahu 5 až 7 % hmotnostních (Obrázek 8) a identita uvolněného rozpouštědla byla nezávisle stanovena s použitím H-S GC analýzy.

Tabulka 1

Forma II - polohy a intenzity práškových rentgenových difrakčních pásů

Relativní intenzita (%)	Poloha pásu ($^{\circ} 2\theta$)	Relativní intenzita (%)	Poloha pásu ($^{\circ} 2\theta$)
57	7,3	8	20,8
69	9,7	18	21,8
7	10,7	46	22,6
8	11,1	19	23,0
49	12,7	18	23,4
100	13,6	10	24,1
22	14,0	14	25,0
78	14,6	13	25,2
49	15,0	25	26,6
32	15,9	9	27,4
37	17,1	10	28,1
77	18,7	14	29,0
14	19,3	16	30,2
17	20,4		

V dalším provedení předkládaného vynálezu se poskytuje stabilní krystalická pevná látka obsahující Sloučeninu I, označená jako forma III Sloučeniny I.

Stabilní krystalická pevná látka obsahující formu III Sloučeniny I je charakterizovaná specifickým práškovým rentgenogramem (Tabulka 2, Obrázek 9). Pro tuto formu jsou nejvíce charakteristické silné difrakční pásy při 13,9, 15,1, 23,6 a $28,4 \pm 0,2^{\circ} 2\theta$. Stabilní krystalická pevná látka obsahující formu III Sloučeniny I je dále charakterizovaná teplotou tání 232-234 $^{\circ}\text{C}$ a specifickým infračerveným spektrem

(Obrázek 10). Pro tuto formu jsou nejvíce charakteristické silné absorpční pásy při 3547 a 1738 (rozlišený singlet) ± 4 cm^{-1} .

DSC křivka stabilní krystalické pevné látky obsahující formu III Sloučeniny I (Obrázek 11) ukazuje pouze endotermní pás při 230°C odpovídající jejímu tání a rozkladu.

V dalším provedení předkládaného vynálezu se poskytuje způsob přípravy stabilní krystalické pevné látky obsahující formu III Sloučeniny I. Způsob zahrnuje kroky (a) rozpuštění Sloučeniny I v rozpouštědle vybraném ze skupiny skládající se z toluenu a 1-propanolu za vzniku roztoku, (b) krystalizaci formy III Sloučeniny I z roztoku Sloučeniny I a (c) izolování formy III Sloučeniny I.

V dalším provedení předkládaného vynálezu se Sloučenina I přidá do míchaného toluenu nebo 1-propanolu za vzniku suspenze. Suspenze se zahřeje za vzniku roztoku. Výhodně se suspenze zahřeje až na teplotu refluxu, čímž se podstatně zvýší rozpustnost Sloučeniny I v rozpouštědle.

V dalším provedení předkládaného vynálezu je rozpouštědlo toluen nebo 1-propanol.

V dalším provedení předkládaného vynálezu se roztok udržuje při refluxu po dobu několika minut až několika hodin. Výhodně se roztok udržuje při refluxu po dobu několika minut.

V dalším provedení předkládaného vynálezu se roztok ochladí na pokojovou teplotu.

V dalším provedení předkládaného vynálezu se ochlazený roztok udržuje při pokojové teplotě, dokud nedojde k precipitaci.

V dalším provedení předkládaného vynálezu se forma III Sloučeniny I izoluje technikami dobře známými v oboru.

V dalším provedení předkládaného vynálezu se izolovaná forma III Sloučeniny I suší s použitím běžně známých metod, výhodně se izolovaná forma III Sloučeniny I suší v digestoři.

Tabulka 2

Forma III - polohy a intenzity práškových rentgenových difrakčních pásů

Relativní intenzita (%)	Poloha pásu ($^{\circ} 2\theta$)	Relativní intenzita (%)	Poloha pásu ($^{\circ} 2\theta$)
18	10,5	30	23,6
17	11,4	5	24,4
33	12,5	7	25,0
30	13,0	8	25,4
69	13,9	15	26,1
28	14,5	3	26,7
100	15,1	3	27,4
16	15,8	9	28,0
22	17,0	20	28,4
7	17,9	6	28,7
28	18,8	6	29,1
16	19,2	5	29,9
8	19,9	4	30,3
20	20,9		
9	21,8		
3	22,1		

V dalším provedení předkládaného vynálezu se poskytuje stabilní krystalická pevná látka obsahující Sloučeninu I, označená jako forma IV Sloučeniny I.

Stabilní krystalická pevná látka obsahující formu IV Sloučeniny I je charakterizovaná specifickým práškovým rentgenogramem (Tabulka 3, Obrázek 13). Pro tuto formu jsou nejvíce charakteristické difrakční pásy při 6,7, 7,6, 7,8, 13,9, 15,8 a $17,2 \pm 0,2^{\circ} 2\theta$.

Stabilní krystalická pevná látka obsahující formu IV Sloučeniny I je dále charakterizovaná teplotou tání 221-224 °C a specifickým infračerveným spektrem (Obrázek 14). Pro tuto formu jsou nejvíce charakteristické absorpční pásy při 3477, 3412, 3271, dublet při 1660-1670 a část spektra tvořená pásy při 1700-1750 ± 4 cm⁻¹.

DSC křivka stabilní krystalické pevné látky obsahující formu IV Sloučeniny I (data nejsou uvedena) ukazuje pouze endotermní pás při 220 °C, odpovídající jejímu tání a rozkladu.

V dalším provedení předkládaného vynálezu se poskytuje způsob přípravy stabilní krystalické pevné látky obsahující formu IV Sloučeniny I. Způsob zahrnuje kroky (a) rozpuštění Sloučeniny I v isopropanolu nebo v ethyl-acetátu za vzniku roztoku, (b) krystalizaci formy IV Sloučeniny I z roztoku a (c) izolování formy IV Sloučeniny I.

V dalším provedení předkládaného vynálezu se Sloučenina I přidá do míchaného isopropanolu nebo ethyl-acetátu za vzniku suspenze. Suspenze se zahřeje za vzniku roztoku. Výhodně se suspenze zahřeje až na teplotu refluxu, čímž se podstatně zvýší rozpustnost Sloučeniny I v isopropanolu nebo v ethyl-acetátu.

V dalším provedení předkládaného vynálezu se roztok udržuje při refluxu po dobu několika minut až několika hodin. Výhodně se roztok udržuje při refluxu po dobu několika minut.

V dalším provedení předkládaného vynálezu se roztok ochladí na pokojovou teplotu.

V dalším provedení předkládaného vynálezu se ochlazený roztok udržuje při pokojové teplotě, dokud nedojde k precipitaci.

V dalším provedení předkládaného vynálezu se forma IV Sloučeniny I izoluje technikami dobře známými v oboru.

V dalším provedení předkládaného vynálezu se izolovaná forma IV Sloučeniny I suší s použitím běžně známých metod. Výhodně se izolovaná forma IV Sloučeniny I suší v digestoři.

Tabulka 3

Forma IV - polohy a intenzity práškových rentgenových difrakčních pásů

Relativní intenzita (%)	Poloha pásu ($^{\circ} 2\theta$)	Relativní intenzita (%)	Poloha pásu ($^{\circ} 2\theta$)
5	4,9	33	18,7
18	6,7	36	19,1
15	7,6	12	19,6
13	7,8	25	20,8
41	9,8	15	21,7
42	10,7	18	22,4
36	11,2	14	22,9
22	12,1	17	23,5
23	12,6	21	24,6
52	13,5	13	25,1
100	13,9	12	26,0
23	14,7	7	26,6
36	15,2	20	27,4
74	15,8	13	28,1
14	16,1	15	28,6
57	17,2	11	29,2
20	18,2	12	29,8

V dalším provedení předkládaného vynálezu se poskytuje stabilní krystalická pevná látka obsahující Sloučeninu I, označená jako forma V Sloučeniny I.

Stabilní krystalická pevná látka obsahující formu V Sloučeniny I je charakterizovaná specifickým práškovým

rentgenogramem (Tabulka 4, Obrázek 15). Pro tuto formu jsou nejvíce charakteristické difrakční pásy při 7,2, 9,6, 12,5, 13,6, 14,5 a $18,5 \pm 0,2^\circ 2\theta$. Dále je charakterizovaná specifickým infračerveným spektrem (Obrázek 16). Pro tuto formu jsou nejvíce charakteristické pásy při 3286, 1749, 1728 a singlet při $1612 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$.

Stabilní krystalická pevná látka obsahující formu V Sloučeniny I je dále charakterizovaná diferenční skenovací kalorimetrií (DSC). DSC analýza stabilní krystalické pevné látky obsahující formu V Sloučeniny I (Obrázek 17) ukazuje endotermní pás při teplotách v rozmezí 100 až 160 °C.

V dalším provedení předkládaného vynálezu se poskytuje způsob přípravy stabilní krystalické pevné látky obsahující formu V Sloučeniny I. Způsob zahrnuje kroky (a) rozpuštění Sloučeniny I v acetonu za vzniku roztoku, (b) krystalizaci formy V Sloučeniny I z roztoku a (c) izolování formy V Sloučeniny I.

V dalším provedení předkládaného vynálezu se Sloučenina I přidá do míchaného acetonu za vzniku suspenze. Suspenze se zahřeje za vzniku roztoku. Výhodně se suspenze zahřeje až na teplotu refluxu, čímž se podstatně zvýší rozpustnost Sloučeniny I v acetonu.

V dalším provedení předkládaného vynálezu se roztok udržuje při refluxu po dobu několika minut až několika hodin. Výhodně se roztok udržuje při refluxu po dobu několika minut.

V dalším provedení předkládaného vynálezu se roztok ochladí na pokojovou teplotu.

V dalším provedení předkládaného vynálezu se ochlazený roztok udržuje při pokojové teplotě, dokud nedojde k precipitaci.

V dalším provedení předkládaného vynálezu se forma V Sloučeniny I izoluje technikami dobře známými v oboru.

V dalším provedení předkládaného vynálezu se izolovaná forma V Sloučeniny I suší s použitím běžně známých metod. Výhodně se izolovaná forma V Sloučeniny I suší v digestoři.

V dalším provedení předkládaného vynálezu je stabilní krystalická pevná látka obsahující formu V Sloučeniny I, získaná výše popsáním způsobem, aceton solvát.

V dalším provedení předkládaného vynálezu obsahuje stabilní krystalická pevná látka obsahující formu V Sloučeniny I, získaná výše popsáním způsobem, aceton v množství v rozmezí 10 až 12 % hmotnostních. Při termogravimetrické analýze (TGA) se pozoruje ztráta hmotnosti v rozsahu 10 až 12 % hmotnostních (Obrázek 18), totožnost uvolněného rozpouštědla byla nezávisle stanovena s použitím H-S GC analýzy.

Tabulka 4

Forma IV - polohy a intenzity práškových rentgenových difrakčních pásů

Relativní intenzita (%)	Poloha pásu ($^{\circ} 2\theta$)	Relativní intenzita (%)	Poloha pásu ($^{\circ} 2\theta$)
50	7,2	19	21,5
100	9,6	22	21,8
4	10,4	21	22,0
7	11,5	46	22,4
61	12,5	13	23,2
16	13,1	13	23,8
78	13,6	10	24,6
100	14,5	12	25,0
52	15,0	17	25,2
14	15,8	25	26,3
12	16,6	8	27,5
35	17,1	8	27,7

12	17,4	9	28,1
69	18,5	10	28,7
21	19,2	13	29,9
17	20,2	8	30,3

V dalším provedení předkládaného vynálezu se poskytuje stabilní krystalická pevná látka obsahující Sloučeninu I, označená jako forma VI Sloučeniny I.

Stabilní krystalická pevná látka obsahující formu VI Sloučeniny I je charakterizovaná specifickým práškovým rentgenogramem (Tabulka 5, Obrázek 19). Pro tuto formu jsou nejvíce charakteristické difrakční pásy při 6,6, 7,7, 12,6, 13,9, 15,1 a $18,8 \pm 0,2^\circ 2\theta$. Dále je charakterizovaná specifickým infračerveným spektrem (Obrázek 20). Pro tuto formu jsou nejvíce charakteristické absorpční pásy při 3547, 3388, 3290 a 1738 (široký) $\pm 4 \text{ cm}^{-1}$.

Stabilní krystalická pevná látka obsahující formu VI Sloučeniny I je dále charakterizovaná diferenční skenovací kalorimetrií (DSC). DSC analýza formy VI Sloučeniny I (Obrázek 21) ukazuje endotermní pás při teplotách v rozmezí 150 až 160 $^\circ\text{C}$.

V dalším provedení předkládaného vynálezu se poskytuje způsob přípravy stabilní krystalické pevné látky obsahující formu VI Sloučeniny I. Způsob zahrnuje kroky (a) rozpuštění Sloučeniny I v isopropanolu za vzniku roztoku, (b) krystalizaci formy VI Sloučeniny I z roztoku rychlým odstraněním rozpouštědla a (c) izolování formy VI Sloučeniny I.

V dalším provedení předkládaného vynálezu se Sloučenina I přidá do míchaného isopropanolu za vzniku suspenze. Suspenze se zahřeje za vzniku roztoku. Výhodně se suspenze zahřeje až na teplotu refluxu, čímž se podstatně zvýší rozpustnost Sloučeniny I v isopropanolu.

Po několika minutách při refluxu se rozpouštědlo rychle odstraní s použitím jedné z technologií sušení nebo zařízení známých v oboru, včetně rotačního odpařování, vakuových pecí, závěsných pecí, rotačních pecí a sušáren s fluidním ložem, výhodně s použitím rotačního odpařování. Odpařování se provádí za sníženého tlaku při zvýšené teplotě, výhodně při 40 °C, za vzniku formy VI Sloučeniny I.

V dalším provedení předkládaného vynálezu se poskytuje druhý způsob přípravy stabilní krystalické pevné látky obsahující formu VI Sloučeniny I. Způsob zahrnuje kroky (a) rozpuštění Sloučeniny I ve směsi obsahující isopropanol a nepolární srážedlo za vzniku roztoku, (b) krystalizaci formy VI Sloučeniny I z roztoku a (c) izolování formy VI Sloučeniny I.

V dalším provedení předkládaného vynálezu se Sloučenina I přidá do míchané směsi isopropanolu a nepolárního srážedla za vzniku suspenze. Suspenze se zahřeje za vzniku roztoku. Výhodně se suspenze zahřeje na teplotu refluxu, čímž se podstatně zvýší rozpustnost Sloučeniny I ve směsi isopropanolu a nepolárního srážedla.

Výraz "nepolární srážedlo" je definovaný jako libovolné rozpouštědlo, ve kterém je Sloučenina I špatně rozpustná. Výhodná nepolární srážedla, používaná v kontextu předkládaného vynálezu, jsou uhlovodíky mající 5 až 10 atomů uhlíku nebo jejich směsi, výhodněji je nepolární srážedlo cyklohexan.

V dalším provedení předkládaného vynálezu se roztok udržuje při refluxu po dobu několika minut až několika hodin. Výhodně se roztok udržuje při refluxu po dobu několika minut.

V dalším provedení předkládaného vynálezu se roztok ochladí na pokojovou teplotu.

V dalším provedení předkládaného vynálezu se ochlazený roztok udržuje při pokojové teplotě, dokud nedojde k precipitaci.

V dalším provedení předkládaného vynálezu se forma VI Sloučeniny I izoluje technikami dobře známými v oboru.

V dalším provedení předkládaného vynálezu se izolovaná forma VI Sloučeniny I suší s použitím běžně známých metod, výhodně se izolovaná forma VI Sloučeniny I suší v digestoři nebo odpařením rozpouštědla s použitím rotačního odpařování při 40 °C ve vakuu.

V dalším provedení předkládaného vynálezu je stabilní krystalická pevná látka obsahující formu VI Sloučeniny I, získaná výše uvedenými způsoby, isopropanol solvát.

V dalším provedení předkládaného vynálezu obsahuje stabilní krystalická pevná látka obsahující formu VI Sloučeniny I, získaná výše popsaným způsobem, isopropanol v množství v rozmezí 6 až 8% hmotnostních. Při termogravimetrické analýze (TGA) se pozoruje ztráta hmotnosti v rozsahu 6 až 8 % hmotnostních (Obrázek 22), totožnost uvolněného rozpouštědla byla nezávisle stanovena s použitím H-S GC analýzy.

Tabulka 5

Forma VI - polohy a intenzity práškových rentgenových difrakčních pásů

Relativní intenzita (%)	Poloha pásu (° 2θ)	Relativní intenzita (%)	Poloha pásu (° 2θ)
3	6,6	18	20,9
3	7,7	7	21,8
11	9,6	7	22,2
9	9,8	32	23,6
15	10,5	6	24,4
12	11,1	8	25,0
12	11,4	7	25,4
46	12,6	9	26,2

28	13,1	5	26,7
73	13,9	6	27,5
16	14,5	9	28,0
100	15,1	12	28,4
21	15,8	7	28,7
28	17,0	4	29,2
35	18,8	5	29,9
18	19,3	5	30,3
7	20,0		

V dalším provedení předkládaného vynálezu se poskytuje stabilní krystalická pevná látka obsahující Sloučeninu I, označená jako forma VII Sloučeniny I.

Stabilní krystalická pevná látka obsahující formu VII Sloučeniny I je charakterizovaná specifickým práškovým rentgenogramem (Tabulka 6, Obrázek 23). Pro tuto formu jsou nejvíce charakteristické difrakční pásy při 10,6, 11,0, 12,4, 14,9, 22,3 a $23,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$. Dále je charakterizovaná specifickým infračerveným spektrem (Obrázek 24). Pro tuto formu jsou nejvíce charakteristické absorpční pásy při 3468, 1740, 1703, 1063 a $1032 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$.

Stabilní krystalická pevná látka obsahující formu VII Sloučeniny I je dále charakterizovaná diferenční skenovací kalorimetrií (DSC). DSC analýza formy VII (obrázek 25) ukazuje endotermní pás při 100°C .

V dalším provedení předkládaného vynálezu se poskytuje způsob přípravy stabilní krystalické pevné látky obsahující formu VII Sloučeniny I. Způsob zahrnuje kroky (a) rozpuštění Sloučeniny I v ethyl-acetátu za vzniku roztoku, (b) krystalizaci formy VII Sloučeniny I z roztoku rychlým odstraněním rozpouštědla a (c) formy VII Sloučeniny I.

V dalším provedení předkládaného vynálezu se Sloučenina I přidá do míchaného ethyl-acetátu za vzniku suspenze. Suspenze

se zahřeje za vzniku roztoku. Výhodně se suspenze zahřeje až na teplotu refluxu, čímž se podstatně zvýší rozpustnost Sloučeniny I v ethyl-acetátu.

Po několika minutách při refluxu se rozpouštědlo rychle odstraní odpařením, které se provádí za sníženého tlaku při zvýšené teplotě, výhodně při 40 °C, za vzniku formy VII Sloučeniny I.

V dalším provedení předkládaného vynálezu je stabilní krystalická pevná látka obsahující formu VII Sloučeniny I, získaná výše popsáním způsobem, ethyl-acetát solvát.

V dalším provedení předkládaného vynálezu obsahuje stabilní krystalická pevná látka obsahující formu VII Sloučeniny I, získaná výše popsáním způsobem, isopropanol v množství v rozmezí 8 až 14% hmotnostních. Při termogravimetrické analýze (TGA) se pozoruje ztráta hmotnosti v rozsahu 8 až 14 % hmotnostních (Obrázek 26), totožnost uvolněného rozpouštědla byla nezávisle stanovena s použitím H-S GC analýzy.

Tabulka 6

Forma VII - polohy a intenzity práškových rentgenových difrakčních pásů

Relativní intenzita (%)	Poloha pásu (° 2θ)	Relativní intenzita (%)	Poloha pásu (° 2θ)
6	7,2	18	17,3
5	8,3	22	17,7
14	9,5	12	18,2
16	9,9	17	18,6
40	10,6	10	19,2
51	11,0	20	20,0
11	11,7	23	22,3
54	12,4	27	23,0

21	13,1	10	24,0
25	13,6	9	24,8
21	13,8	7	25,2
16	14,1	9	26,4
100	14,9	10	27,1
51	15,3	7	27,7
34	16,6	7	29,3
28	16,9	12	30,2

V dalším provedení předkládaného vynálezu se poskytuje stabilní krystalická pevná látka obsahující Sloučeninu I, označená jako forma VIII Sloučeniny I.

Stabilní krystalická pevná látka obsahující formu VIII Sloučeniny I je charakterizovaná specifickým práškovým rentgenogramem (Tabulka 7, Obrázek 27). Pro tuto formu jsou nejvíce charakteristické difrakční pásy při 7,4, 10,0, 13,2, 13,9 a $15,4 \pm 0,2^\circ 2\theta$. Dále je charakterizovaná specifickým infračerveným spektrem (Obrázek 28). Pro tuto formu jsou nejvíce charakteristické absorpční pásy při 3288, 1743, 1702, 1664 (singlet) a dublet při $895 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$.

Stabilní krystalická pevná látka obsahující formu VIII Sloučeniny I je dále charakterizovaná teplotou tání 223-225 °C.

Stabilní krystalická pevná látka obsahující formu VIII Sloučeniny I je dále charakterizovaná diferenční skenovací kalorimetrií (DSC). DSC křivka formy VIII Sloučeniny I (Obrázek 29) ukazuje jediné maximum při teplotě tání 223°C s následným rozkladem.

V dalším provedení předkládaného vynálezu se poskytuje způsob přípravy stabilní krystalické pevné látky obsahující formu VIII Sloučeniny I. Způsob zahrnuje krok zahřívání formy II, formy V, formy VI nebo formy VII Sloučeniny I.

V dalším provedení předkládaného vynálezu se stabilní krystalická pevná látka obsahující formu VIII Sloučeniny I připraví zahřátím formy II Sloučeniny I s použitím běžně známých metod po dobu několika minut až několika hodin, výhodně se forma II Sloučeniny I zahřeje v peci po dobu několika minut, výhodněji se forma II Sloučeniny I zahřeje v peci 15 minut a nejvýhodněji se forma II Sloučeniny I zahřeje v peci na 150 °C po dobu 15 minut.

V dalším provedení předkládaného vynálezu se stabilní krystalická pevná látka obsahující formu VIII Sloučeniny I připraví zahřátím formy V Sloučeniny I s použitím běžně známých metod po dobu několika minut až několika hodin, výhodně se forma V Sloučeniny I zahřeje v peci po dobu několika minut, výhodněji se forma V Sloučeniny I zahřeje v peci 15 minut, výhodněji se forma V Sloučeniny I zahřeje v peci na teplotu v rozmezí 110 až 150 °C po dobu 15 minut a nejvýhodněji se forma V Sloučeniny I zahřeje v peci 15 minut na 150 °C.

V dalším provedení předkládaného vynálezu se stabilní krystalická pevná látka obsahující formu VIII Sloučeniny I připraví zahřátím formy VI Sloučeniny I s použitím běžně známých metod po dobu několika minut až několika hodin, výhodně se forma VI Sloučeniny I zahřeje v peci po dobu několika minut, výhodněji se forma VI Sloučeniny I zahřeje v peci 15 minut, výhodněji se forma VI Sloučeniny I zahřeje v peci na teplotu v rozmezí 150 až 160 °C po dobu 15 minut a nejvýhodněji se forma VI Sloučeniny I zahřeje v peci 15 minut na 150 °C.

V dalším provedení předkládaného vynálezu se stabilní krystalická pevná látka obsahující formu VIII Sloučeniny I připraví zahřátím formy VII Sloučeniny I s použitím běžně známých metod po dobu několika minut až několika hodin, výhodně se forma VII Sloučeniny I zahřeje v peci po dobu několika minut, výhodněji se forma VII Sloučeniny I zahřeje v

peci 15 minut, výhodněji se forma VII Sloučeniny I zahřeje v peci na teplotu v rozmezí 100 až 150 °C po dobu 15 minut a nejvýhodněji se forma VII Sloučeniny I zahřeje v peci 15 minut na 150 °C.

Tabulka 7

Forma VIII - polohy a intenzity práškových rentgenových difrakčních pásů

Relativní intenzita (%)	Poloha pásu (° 2θ)	Relativní intenzita (%)	Poloha pásu (° 2θ)
28	7,4	25	20,0
82	10,0	11	20,2
6	10,5	11	20,9
5	11,5	6	22,3
53	12,6	9	22,7
100	13,2	7	23,2
63	13,9	15	23,7
40	14,8	8	25,0
54	15,4	6	26,1
23	16,6	5	27,1
9	17,0	8	28,0
9	17,8	5	28,4
16	19,0	5	29,1
24	19,4	5	30,2

V dalším provedení předkládaného vynálezu se poskytuje nová stabilní krystalická pevná látka obsahující formu II Sloučeniny I, nebo formu III, formu IV, formu V, formu VI, formu VII nebo formu VIII, nebo jejich směs, která je stabilní během skladování.

V dalším provedení předkládaného vynálezu má nová stabilní krystalická pevná látka obsahující formu II Sloučeniny I, nebo

formu III, formu IV, formu V, formu VI, formu VII nebo formu VIII, nebo jejich směs, připravená jakýmkoliv z výše uvedených způsobů, vylepšenou dobu skladování aniž vykazuje podstatnou změnu ve fyzikálně chemických vlastnostech aktivní složky.

V dalším provedení předkládaného vynálezu si nová stabilní krystalická pevná látka obsahující formu II Sloučeniny I, nebo formu III, formu IV, formu V, formu VI, formu VII nebo formu VIII, nebo jejich směs, připravená jakýmkoliv z výše uvedených způsobů, zachovává původní fyzikálně chemické vlastnosti po dobu nejméně jednoho měsíce, výhodněji po dobu 6 měsíců a ještě výhodněji po dobu přesahující jeden rok.

V dalším provedení předkládaného vynálezu nepřesahuje obsah nečistot v nové stabilní krystalické pevné látce obsahující formu II Sloučeniny I, nebo formu III, formu IV, formu V, formu VI, formu VII nebo formu VIII, nebo jejich směs, připravené jakýmkoliv z výše uvedených způsobů, během doby skladování 2 %, výhodně 1 % a výhodněji 0,5 % z celkové hmotnosti produktu.

V dalším provedení předkládaného vynálezu se poskytuje způsob čištění Sloučeniny I. Čištění lze provádět všemi výše popsanými způsoby.

Surová Sloučenina I zde znamená Sloučeninu I izolovanou při kterémkoliv způsobu běžně známém v oboru, nebo který bude v budoucnu vyvinut.

V dalším provedení předkládaného vynálezu se kterákoliv z nových stabilních krystalických pevných látek obsahujících formu II Sloučeniny I, nebo formu III, formu IV, formu V, formu VI, formu VII nebo formu VIII, nebo jejich směs, připravených jakýmkoliv z výše uvedených způsobů, dále použije podle obecného způsobu popsaného výše ve Schématu nebo libovolným způsobem běžně známým v oboru pro přípravu vysoce čistého flutikason-propionátu.

Ačkoliv následující příklady ilustrují provádění předkládaného vynálezu v některých provedeních, neměly by být

chápany jako limitující rozsah vynálezu. Odborníku v oboru budou po uvážení popisu a příkladů jasná další provedení. Popis včetně příkladů je zamýšlen pouze jako ilustrativní a rozsah a duch vynálezu je naznačen nároky, které poté následují.

Příklady provedení vynálezu

Nové krystalické formy Sloučeniny I byly charakterizovány práškovou rentgenovou difrakcí, která poskytuje charakteristický obraz konkrétní krystalické formy. Hodnoty 2θ jsou typicky měřeny s přesností $\pm 0,2^\circ 2\theta$.

Data pro rentgenovou difrakci data byla získána s použitím PHILIPS rentgenového difraktometru modelu PW10S0-70. Popis systému: Kal=1.54178A, napětí 40kV, proud 28 mA, rozdělovací štěrba = 1° , přijímací štěrba = 0,2 mm, rozptylová štěrba = 1° s grafitovým monochromátorem. Experimentální parametry: spektrum měřeno v rozmezí $2\theta = 4^\circ$ a $2\theta = 30^\circ$ s inkrementy $0,05^\circ$, čas čítání byl $0,5$ sekund krok^{-1} .

Nové krystalické formy Sloučeniny I byly dále charakterizované infračervenou spektroskopií měřenou na Nicolet Avator 360.

Nové krystalické formy Sloučeniny I byly dále charakterizované diferenční skenovací kalorimetrií (DSC), měřenou na přístroji TA model Q1000, se softwarovou verzí Universal 3.88. Vzorky byly analyzované uvnitř krimpovaných 40 μ l misek Aluminum. Rychlost zahřívání pro všechny vzorky byla $10^\circ\text{C}/\text{min}$.

Nové krystalické formy Sloučeniny I byly dále charakterizované termogravimetrickou analýzou prováděnou na přístroji TA model Q500, se softwarovou verzí Universal 3.88. Vzorky byly analyzované uvnitř platinových košíčků při rychlosti zahřívání $10^\circ\text{C}/\text{min}$.

Nové krystalické formy Sloučeniny I byly dále charakterizované Karl-Fischerovou analýzou s použitím Titrátoru Mettler Toledo model DL55.

Analýzy rozpouštědla byly prováděné s použitím Agilent 6890 Series GC systému, vybaveného FID detektorem a injektorem se split mode a PAL H-S zařízením. Kolona: DB-624, 30 m, ID = 0,53 mm, tloušťka filmu 3 μm (byl použit J&W CN 125-1334).

Testy stability byly prováděné s použitím TSP HFLC systému, včetně P4000 kvarterní gradientové pumpy, maximálního tlaku 420 bar, s přesností toku $\pm 0,5 \%$ při 1 ml/min s vodou a detektoru UV 1000, s přesností vlnové délky $\pm 1 \text{ nm}$, Autosampleru AS 3000 a Komunikačního centra SN4000.

Referenční příklad 1

Příprava $6\alpha, 9\alpha$ -difluor- 11β -hydroxy- 16α -methyl-3-oxo- 17α -propionyloxyandrosta-1,4-dien- 17β -karboxylové kyseliny (hydrát Sloučeniny I)
podle příkladu z U.S. patentu č. 4 335 121

Hydrát Sloučeniny I se připravil způsobem popsáním v Přípravě VI v U.S. patentu č. 4 335 121.

Roztok $6\alpha, 9\alpha$ -difluor- 11β -hydroxy- 16α -methyl-3-oxo- 17α -propionyloxyandrosta-1,4-dien- 17β -karboxylové kyseliny (4 gramy) a triethylaminu (5 ml) v dichlormethanu (120 ml) se ochladil na $0 \text{ }^\circ\text{C}$. Za míchání se do roztoku přidal propionylchlorid (3,75 ml). Po 1 hodině se k roztoku přidal dichlormethan (50 ml) a roztok se postupně promyl 100 ml 3% hydrogenuhličitanu sodného, vodou, 2N chlorovodíkovou kyselinou, vodou a nasycenou solankou. Rozpouštědlo z takto promyté organické fáze se odpařilo s použitím rotační odparky při $40 \text{ }^\circ\text{C}$ ve vakuu 1 mm Hg. Pevný zbytek se rozpustil v acetonu (100 ml) a přidal se diethylamin (5 ml). Po 1 hodině při $22 \text{ }^\circ\text{C}$ se rozpouštědlo odpařilo a zbylá hmota se rozpustila

ve vodě (60 ml). Po okyselení na pH 1 2N chlorovodíkovou kyselinou se vysrážela pevná látka, která se oddělila, promyla vodou a sušila. Pevná látka se hřála v laboratorní peci 48 hodin na 60 °C ve vakuu 1 mm Hg.

Takto připravený hydrát formy I Sloučeniny I se analyzoval s použitím práškové rentgenové difrakce (výsledky jsou znázorněny na Obrázku 1), infračervené spektrometrie (výsledky jsou znázorněny na Obrázku 2), diferenční skenovací kalorimetrie (výsledky jsou znázorněny na Obrázku 3) a termogravimetrické analýzy (výsledky jsou znázorněny na Obrázku 4). Obsah vody ve vysušeném produktu stanovený termogravimetrickou analýzou byl 1 % hmotnostní.

Příklad 1

Příprava $6\alpha,9\alpha$ -difluor- 11β -hydroxy- 16α -methyl-3-oxo- 17α -propionyloxyandrost-1,4-dien- 17β -karboxylové kyseliny v krystalické formě II

Sloučenina I (5 gramů) se rozsuspendovala v 250ml Erlenmeyerově baňce vybavené magnetickým míchadlem ve 100 ml acetonitrilu. Suspenze se míchala přes noc a zfiltrovala (5,5 gramů). Obsah vody byl 0,1 %. Při stabilitním testu provedeném na vzorku formy II Sloučeniny I bylo zjištěno, že čistota látky (stanovená HPLC) se nezměnila během doby skladování 1 měsíc, 6 měsíců a dokonce ani během doby skladování přesahující jeden rok, v uzavřené nádobě při vlhkosti za podmínek skladování a pokojové teplotě.

Příklad 2

Příprava $6\alpha, 9\alpha$ -difluor- 11β -hydroxy- 16α -methyl-3-oxo- 17α -propionyloxyandrosta-1,4-dien- 17β -karboxylové kyseliny, forma III

V 500ml trojhrdlé baňce s kulatým dnem vybavené refluxním chladičem, teploměrem a magnetickým míchadlem se Sloučenina I (1 gram) rozsuspendovala ve 160 ml toluenu. Suspenze se zahřála k refluxu za vzniku roztoku, udržovala při teplotě refluxu několik minut a poté se nechala ochladit na pokojovou teplotu. Výsledné krystaly (0,83 gramu) se zfiltrovaly a sušily v digestoři.

Příklad 3

Příprava $6\alpha, 9\alpha$ -difluor- 11β -hydroxy- 16α -methyl-3-oxo- 17α -propionyloxyandrosta-1,4-dien- 17β -karboxylové kyseliny, forma III

Ve 100ml trojhrdlé baňce s kulatým dnem vybavené refluxním chladičem, teploměrem a magnetickým míchadlem, se Sloučenina I (1 gram) rozsuspendovala ve 20 ml 1-propanolu. Suspenze se zahřála k refluxu za vzniku roztoku, udržovala při teplotě refluxu několik minut a poté se nechala ochladit na pokojovou teplotu. Výsledné krystaly (0,54 gramu) se zfiltrovaly a sušily v digestoři.

Příklad 4

Příprava $6\alpha, 9\alpha$ -difluor- 11β -hydroxy- 16α -methyl-3-oxo- 17α -propionyloxyandrosta-1,4-dien- 17β -karboxylové kyseliny, forma IV

Ve 100ml trojhrdlé baňce s kulatým dnem vybavené refluxním chladičem, teploměrem a magnetickým míchadlem se Sloučenina I (2 gramy) rozsuspendovala ve 12 ml isopropanolu. Suspenze se zahřála k refluxu za vzniku roztoku, udržovala při teplotě refluxu několik minut a ponechala ochladit na pokojovou teplotu. Výsledné krystaly (0,75 gramu) se zfiltrovaly a sušily v digestoři.

Příklad 5

Příprava $6\alpha, 9\alpha$ -difluor- 11β -hydroxy- 16α -methyl-3-oxo- 17α -propionyloxyandrosta-1,4-dien- 17β -karboxylové kyseliny, forma IV

V 500ml trojhrdlé baňce s kulatým dnem vybavené refluxním chladičem, teploměrem a magnetickým míchadlem se Sloučenina I (2 gramy) rozsuspendovala ve 170 ml ethyl-acetátu. Suspenze se zahřála k refluxu za vzniku roztoku, udržovala při teplotě refluxu několik minut a ponechala ochladit na pokojovou teplotu. Výsledné krystaly (0,6 gramu) se zfiltrovaly a sušily v digestoři.

Příklad 6

Příprava $6\alpha, 9\alpha$ -difluor- 11β -hydroxy- 16α -methyl-3-oxo- 17α -propionyloxyandrosta-1,4-dien- 17β -karboxylové kyseliny, forma V

Ve 100ml trojhrdlé baňce s kulatým dnem vybavené refluxním chladičem, teploměrem a magnetickým míchadlem se Sloučenina I (2 gramy) rozsuspendovala ve 140 ml acetonu. Suspenze se zahřála k refluxu za vzniku roztoku, udržovala při teplotě refluxu několik minut a ponechala ochladit na pokojovou

teplotu. Výsledné krystaly (0,7 gramu) se po několika dnech zfiltrovaly a sušily v digestoři.

Příklad 7

Příprava $6\alpha, 9\alpha$ -difluor- 11β -hydroxy- 16α -methyl-3-oxo- 17α -propionyloxyandrosta-1,4-dien- 17β -karboxylové kyseliny, forma VI

Ve 100ml trojhrdlé baňce s kulatým dnem vybavené refluxním chladičem, teploměrem a magnetickým míchadlem se Sloučenina I (2 gramy) rozsuspendovala ve 12 ml isopropanolu. Suspenze se zahřála k refluxu za vzniku roztoku a odpařila s použitím rotačního odpařování při 40 °C ve vakuu.

Příklad 8

Příprava $6\alpha, 9\alpha$ -difluor- 11β -hydroxy- 16α -methyl-3-oxo- 17α -propionyloxyandrosta-1,4-dien- 17β -karboxylové kyseliny, forma VI

Ve 100ml trojhrdlé baňce s kulatým dnem vybavené refluxním chladičem, teploměrem a magnetickým míchadlem se Sloučenina I (1 gram) rozsuspendovala v 60 ml směsi isopropanol:cyklohexan (1:5). Suspenze se zahřála k refluxu za vzniku roztoku. Po ochlazení na pokojovou teplotu se vzniklé krystaly (0,65 gramu) zfiltrovaly a sušily na vzduchu v digestoři.

Příklad 9

Příprava $6\alpha, 9\alpha$ -difluor- 11β -hydroxy- 16α -methyl-3-oxo- 17α -propionyloxyandrosta-1,4-dien- 17β -karboxylové kyseliny, forma VII

V 500ml trojhrdlé baňce s kulatým dnem vybavené refluxním chladičem, teploměrem a magnetickým míchadlem se Sloučenina I (2 gramy) rozsuspendovala ve 170 ml ethyl-acetátu. Suspenze se zahřála k refluxu za vzniku roztoku a odpařila s použitím rotačního odpařování při 40 °C ve vakuu.

Příklad 10

Příprava $6\alpha, 9\alpha$ -difluor- 11β -hydroxy- 16α -methyl-3-oxo- 17α -
-propionyloxyandrosta-1,4-dien- 17β -karboxylové kyseliny, forma
VIII

1 gram formy II Sloučeniny I se zahříval v laboratorní peci na 150 °C po dobu 15 minut.

Příklad 11

Příprava $6\alpha, 9\alpha$ -difluor- 11β -hydroxy- 16α -methyl-3-oxo- 17α -
-propionyloxyandrosta-1,4-dien- 17β -karboxylové kyseliny, forma
VIII

1 gram formy V Sloučeniny I se zahříval v laboratorní peci na 150 °C po dobu 15 minut.

Příklad 12

Příprava $6\alpha, 9\alpha$ -difluor- 11β -hydroxy- 16α -methyl-3-oxo- 17α -
-propionyloxyandrosta-1,4-dien- 17β -karboxylové kyseliny, forma
VIII

1 gram formy VI Sloučeniny I se zahříval v laboratorní peci na 150 °C po dobu 15 minut.

Příklad 13

Příprava $6\alpha, 9\alpha$ -difluor- 11β -hydroxy- 16α -methyl-3-oxo- 17α -
-propionyloxyandrosta-1,4-dien- 17β -karboxylové kyseliny, forma
VIII

1 gram formy VII Sloučeniny I se zahřival v laboratorní
peci na $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 15 minut.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Stabilní krystalická pevná látka obsahující $6\alpha,9\alpha$ -difluor- -11β -hydroxy- 16α -methyl-3-oxo- 17α -propionyloxyandrost- $-1,4$ -dien- 17β -karboxylovou kyselinu formu II Sloučeniny I, nebo formu III, formu IV, formu V, formu VI, formu VII nebo formu VIII, nebo jejich směs, která obsahuje vodu v množství nižším než 2 % hmotnostní a výhodně nižším než 1 % hmotnostní a nejvýhodněji nižším než 0,5 % hmotnostní z celkové hmotnosti produktu.
2. Stabilní krystalická pevná látka obsahující formu II Sloučeniny I, nebo formu III, formu IV, formu V, formu VI, formu VII nebo formu VIII, nebo jejich směs, podle nároku 1, která si zachovává původní fyzikálně chemické vlastnosti během doby skladování nejméně jeden měsíc, výhodněji po dobu nejméně 6 měsíců a výhodněji po dobu přesahující jeden rok.
3. Stabilní krystalická pevná látka obsahující formu II Sloučeniny I, nebo formu III, formu IV, formu V, formu VI, formu VII nebo formu VIII, nebo jejich směs, podle nároku 2, u které obsah nečistot během doby skladování nepřesahuje 2 %, výhodně nepřesahuje 1 % a výhodněji nepřesahuje 0,5 % z celkové hmotnosti produktu.
4. Stabilní krystalická pevná látka obsahující $6\alpha,9\alpha$ -difluor- -11β -hydroxy- 16α -methyl-3-oxo- 17α -propionyloxyandrost- $-1,4$ -dien- 17β -karboxylovou kyselinu formu II Sloučeniny I podle nároku 3, která je charakterizovaná specifickým práškovým rentgenogramem, uvedeném v Tabulce 1 a na Obr. 5, se silnými difrakčními pásy při 7,3, 9,7, 13,6, 14,6 a $18,6 \pm 0,2^\circ 2\theta$.

5. Stabilní krystalická pevná látka obsahující formu II Sloučeniny I podle nároku 4, která je dále charakterizovaná specifickým infračerveným spektrem, znázorněným na Obr. 6, s charakteristickými absorpčními pásy při 3315, 3165, 2266, 1732 a $1749 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$.
6. Stabilní krystalická pevná látka obsahující formu II Sloučeniny I podle nároku 4, která je dále charakterizovaná diferenční skenovací kalorimetrickou křivkou s endotermním pásem při $150 \text{ }^\circ\text{C}$.
7. Způsob přípravy stabilní krystalické pevné látky obsahující formu II Sloučeniny I, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se:
 - a) Sloučenina I disperguje v acetonitrilu a
 - b) izoluje se forma II Sloučeniny I.
8. Stabilní krystalická pevná látka obsahující formu II Sloučeniny I podle nároků 4 a 7, kde forma II Sloučeniny I je ve formě acetonitril solvátu.
9. Krystalická pevná látka obsahující formu II Sloučeniny I podle nároku 8, kde forma II Sloučeniny I obsahuje acetonitril v množství v rozmezí 5 až 7% hmotnostních, jak bylo definováno ze ztráty hmotnosti při termogravimetrické analýze TGA.
10. Stabilní krystalická pevná látka obsahující formu III Sloučeniny I podle nároku 3, která je charakterizovaná specifickým práškovým rentgenogramem, uvedeném v Tabulce 2 a na Obr. 9, se silnými difrakčními pásy při 13,9, 15,1, 23,6 a $28,4 \pm 0,2^\circ 2\theta$.

11. Stabilní krystalická pevná látka obsahující formu III Sloučeniny I, která je dále charakterizovaná specifickým infračerveným spektrem, znázorněným na Obr. 10, s charakteristickými absorpčními pásy při 1738 a 3547 ± 4 cm^{-1} .
12. Stabilní krystalická pevná látka obsahující formu III Sloučeniny I podle nároku 10, která je dále charakterizovaná diferenční skenovací kalorimetrickou křivkou s endotermním pásem při 230 $^{\circ}\text{C}$, odpovídajícím jejímu tání a rozkladu, a teplotou tání $232-234$ $^{\circ}\text{C}$.
13. Způsob přípravy stabilní krystalické pevné látky obsahující formu III Sloučeniny I, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se:
 - a) Sloučenina I rozpustí v rozpouštědle vybraném ze skupiny skládající se z toluenu a 1-propanolu za vzniku roztoku,
 - b) forma III Sloučeniny I krystalizuje z roztoku a
 - c) izoluje se forma III Sloučeniny I.
14. Způsob podle nároku 13 v y z n a č u j í c í s e t í m, že se Sloučenina I přidá v rozpouštědle vybraném ze skupiny skládající se z toluenu a 1-propanolu a následně se suspenze zahřeje k refluxu za vzniku roztoku.
15. Stabilní krystalická pevná látka obsahující formu IV Sloučeniny I podle nároku 3, která je charakterizovaná specifickým práškovým rentgenogramem se silnými difrakčními pásy při $6,7$, $7,6$, $7,8$, $13,9$, $15,8$ a $17,2 \pm 0,2^{\circ} 2\theta$, jak je uvedeno v Tabulce 3 a na Obr. 13.
16. Stabilní krystalická pevná látka obsahující formu IV Sloučeniny I podle nároku 15, která je dále

- charakterizovaná specifickým infračerveným spektrem s charakteristickými absorpčními pásy při 3477, 3412, 3271, dubletem při 1660-1670 a oblastí spektra tvořenou pásy při $1700-1750 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$, jak je znázorněno na Obr. 14.
17. Stabilní forma IV Sloučeniny I podle nároku 15, která je dále charakterizovaná diferenční skenovací kalorimetrickou křivkou s endotermním pásem při $220 \text{ }^\circ\text{C}$, odpovídajícím jejímu tání a rozkladu a teplotou tání $221-224 \text{ }^\circ\text{C}$.
18. Způsob přípravy stabilní krystalické pevné látky obsahující formu IV Sloučeniny I, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se:
- Sloučenina I rozpustí v rozpouštědle vybraném ze skupiny skládající se z isopropanolu a ethyl-acetátu za vzniku roztoku,
 - forma IV Sloučeniny I krystalizuje z roztoku a
 - izoluje se forma IV Sloučeniny I.
19. Způsob podle nároku 18 v y z n a č u j í c í s e t í m, že se Sloučenina I přidá v rozpouštědle vybraném ze skupiny skládající se z isopropanolu a ethyl-acetátu a následně se suspenze zahřeje k refluxu za vzniku roztoku.
20. Stabilní krystalická pevná látka obsahující formu V Sloučeniny I podle nároku 3, která je charakterizovaná specifickým práškovým rentgenogramem se silnými difrakčními pásy při 7,2, 9,6, 12,5, 13,6, 14,5 a $18,5 \pm 0,2^\circ 2\theta$, jak je uvedeno v Tabulce 4 a na Obr. 15.
21. Stabilní krystalická pevná látka obsahující formu V Sloučeniny I podle nároku 20, která je dále charakterizovaná specifickým infračerveným spektrem s charakteristickými absorpčními pásy při 3286, 1749, 1728

- a singletem při $1612 \pm 4 \text{ cm}^{-1}$, jak je znázorněno na Obr. 16.
22. Stabilní krystalická pevná látka obsahující formu V Sloučeniny I podle nároku 20, která je dále charakterizovaná diferenční skenovací kalorimetrickou křivkou s endotermním pásem při teplotách v rozmezí 100 až $160 \text{ }^\circ\text{C}$.
23. Způsob přípravy stabilní krystalické pevné látky obsahující formu V Sloučeniny I, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se:
- Sloučenina I rozpustí v acetonu za vzniku roztoku,
 - forma V Sloučeniny I krystalizuje z roztoku a
 - izoluje se forma V Sloučeniny I.
24. Způsob podle nároku 23 v y z n a č u j í c í s e t í m, že se Sloučenina I přidá do rozpouštědla acetonu a suspenze se následně zahřeje k refluxu za vzniku roztoku.
25. Stabilní krystalická pevná látka obsahující formu V Sloučeniny I podle nároků 20 a 24, kde forma V Sloučeniny I je ve formě aceton solvátu, kde solvát obsahuje aceton v množství v rozmezí 10 až 12 % hmotnostních, jak bylo pozorováno při termogravimetrické analýze TGA.
26. Stabilní krystalická pevná látka obsahující formu VI Sloučeniny I podle nároku 3, která je charakterizovaná specifickým práškovým rentgenogramem se silnými difrakčními pásy při 6,6, 7,7, 12,6, 13,9, 15,1 a $18,8 \pm 0,2^\circ 2\theta$, jak je uvedeno v Tabulce 5 a na Obr. 19.

27. Stabilní krystalická pevná látka obsahující formu VI Sloučeniny I podle nároku 26, která je dále charakterizovaná specifickým infračerveným spektrem s charakteristickými absorpčními pásy při 3547, 3388, 3290 a 1738 (široký) $\pm 4 \text{ cm}^{-1}$, jak je znázorněno na Obr. 20.
28. Stabilní krystalická pevná látka obsahující formu VI Sloučeniny I podle nároku 26, která je dále charakterizovaná diferenční skenovací kalorimetrickou křivkou s endotermním pásem při teplotách v rozmezí 150 až 160 °C.
29. Způsob přípravy stabilní krystalické pevné látky obsahující formu VI Sloučeniny I, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se:
- Sloučenina I rozpustí v isopropanolu za vzniku roztoku,
 - forma VI Sloučeniny I krystalizuje z roztoku rychlým odstraněním isopropanolu a
 - izoluje se forma VI Sloučeniny I.
30. Způsob podle nároku 29 v y z n a č u j í c í s e t í m, že se Sloučenina I přidá do rozpouštědla isopropanolu a suspenze se následně zahřeje k refluxu za vzniku roztoku.
31. Způsob přípravy stabilní krystalické pevné látky obsahující formu VI Sloučeniny I, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se:
- Sloučenina I rozpustí ve směsi obsahující isopropanol a nepolární srážedlo, výhodně cyklohexan, za vzniku roztoku,
 - forma VI Sloučeniny I krystalizuje z roztoku a
 - izoluje se forma VI Sloučeniny I.

32. Způsob podle nároku 31 v y z n a č u j í c í s e t í m, že se roztok Sloučeniny I získá rozsuspendováním Sloučeniny I ve směsi obsahující isopropanol a nepolární srážedlo a následně se suspenze zahřeje k refluxu za vzniku roztoku.
33. Stabilní krystalická pevná látka obsahující formu VI Sloučeniny I podle nároků 29 a 31, kde forma VI Sloučeniny I je ve formě isopropanol solvátu, obsahující isopropanol v množství v rozmezí 6 až 8% hmotnostních, jak bylo pozorováno při termogravimetrické analýze TGA.
34. Stabilní krystalická pevná látka obsahující formu VII Sloučeniny I podle nároku 3, která je charakterizovaná specifickým práškovým rentgenogramem se silnými difrakčními pásy při 10,6, 11,0, 12,4, 14,9, 22,3 a 23,0 ± 0,2° 2θ, jak je uvedeno v Tabulce 6 a na Obr. 23.
35. Stabilní krystalická pevná látka obsahující formu VII Sloučeniny I podle nároku 34, která je dále charakterizovaná specifickým infračerveným spektrem s charakteristickými absorpčními pásy při 3468, 1740, 1703, 1063 a 1032 ± 4 cm⁻¹, jak je znázorněno na Obr. 24.
36. Stabilní krystalická pevná látka obsahující formu VII Sloučeniny I podle nároku 34, která je dále charakterizovaná diferenční skenovací kalorimetrickou křivkou s endotermním pásem při teplotě 100 °C.
37. Způsob přípravy stabilní krystalické pevné látky obsahující formu VII Sloučeniny I, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se:
a) Sloučenina I rozpustí v ethyl-acetátu za vzniku roztoku,

- b) forma VII Sloučeniny I krystalizuje z roztoku rychlým odstraněním ethyl-acetátu a
- c) izoluje se forma VII Sloučeniny I.
38. Způsob podle nároku 37 v y z n a č u j í c í s e t í m, že se roztok Sloučeniny I získá rozsuspendováním Sloučeniny I v ethyl-acetátu a následně se suspenze zahřeje k refluxu za vzniku roztoku.
39. Stabilní krystalická pevná látka obsahující formu VIII Sloučeniny I podle nároku 3, která je charakterizovaná specifickým práškovým rentgenogramem se silnými difrakční pásy při 7,4, 10,0, 13,2, 13,9 a 15,4 ± 0,2° 2θ, jak je uvedeno v Tabulce 7 a na Obr. 27.
40. Stabilní krystalická pevná látka obsahující formu VIII Sloučeniny I podle nároku 39, která je dále charakterizovaná specifickým infračerveným spektrem s charakteristickými absorpčními pásy při 3288, 1743, 1702, 1664 singlet a dubletem při 895 ± 4 cm⁻¹, jak je znázorněno na Obr. 28.
41. Stabilní krystalická pevná látka obsahující formu VIII Sloučeniny I podle nároku 39, která je dále charakterizovaná diferenční skenovací kalorimetrickou křivkou s endotermním pásem při teplotě 223 °C odpovídajícím jejímu tání a rozkladu, a teplotou tání 223-225 °C.
42. Způsob přípravy stabilní krystalické pevné látky obsahující formu VIII Sloučeniny I v y z n a č u j í c í s e t í m, že se zahřívá forma II, forma V, forma VI nebo forma VII Sloučeniny I.

43. Způsob podle nároku 42, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se zahřívá stabilní krystalická pevná látka obsahující formu II Sloučeniny I s použitím běžně známých způsobů po dobu v rozmezí několika minut až několika hodin, výhodně se zahřívá forma II Sloučeniny I v peci po dobu několika minut, výhodněji se zahřívá forma II Sloučeniny I v peci 15 minut a nejvýhodněji se zahřívá forma II Sloučeniny I v peci 15 minut při 150 °C.
44. Způsob podle nároku 42, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se zahřívá stabilní krystalické pevná látka obsahující formu V Sloučeniny I s použitím běžně známých metod po dobu v rozmezí několika minut až několika hodin, výhodně se zahřívá forma V Sloučeniny I v peci po dobu několika minut, výhodněji se zahřívá forma V Sloučeniny I v peci 15 minut, ještě výhodněji se zahřívá forma V Sloučeniny I v peci při teplotě v rozmezí 110 až 150 °C 15 minut a nejvýhodněji se zahřívá forma V Sloučeniny I v peci při 150 °C 15 minut.
45. Způsob podle nároku 42, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se zahřívá stabilní krystalické pevná látka obsahující formu VI Sloučeniny I s použitím běžně známých metod po dobu v rozmezí několika minut až několika hodin, výhodně se zahřeje forma VI Sloučeniny I v peci po dobu několika minut, výhodněji se zahřívá forma VI Sloučeniny I v peci 15 minut, ještě výhodněji se zahřívá forma VI Sloučeniny I v peci při teplotě v rozmezí 150 až 160 °C 15 minut a nejvýhodněji se zahřívá forma VI Sloučeniny I v peci 15 minut při 150 °C.
46. Způsob podle nároku 42, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se zahřívá stabilní krystalická pevná látka obsahující formu VII Sloučeniny I s použitím běžně

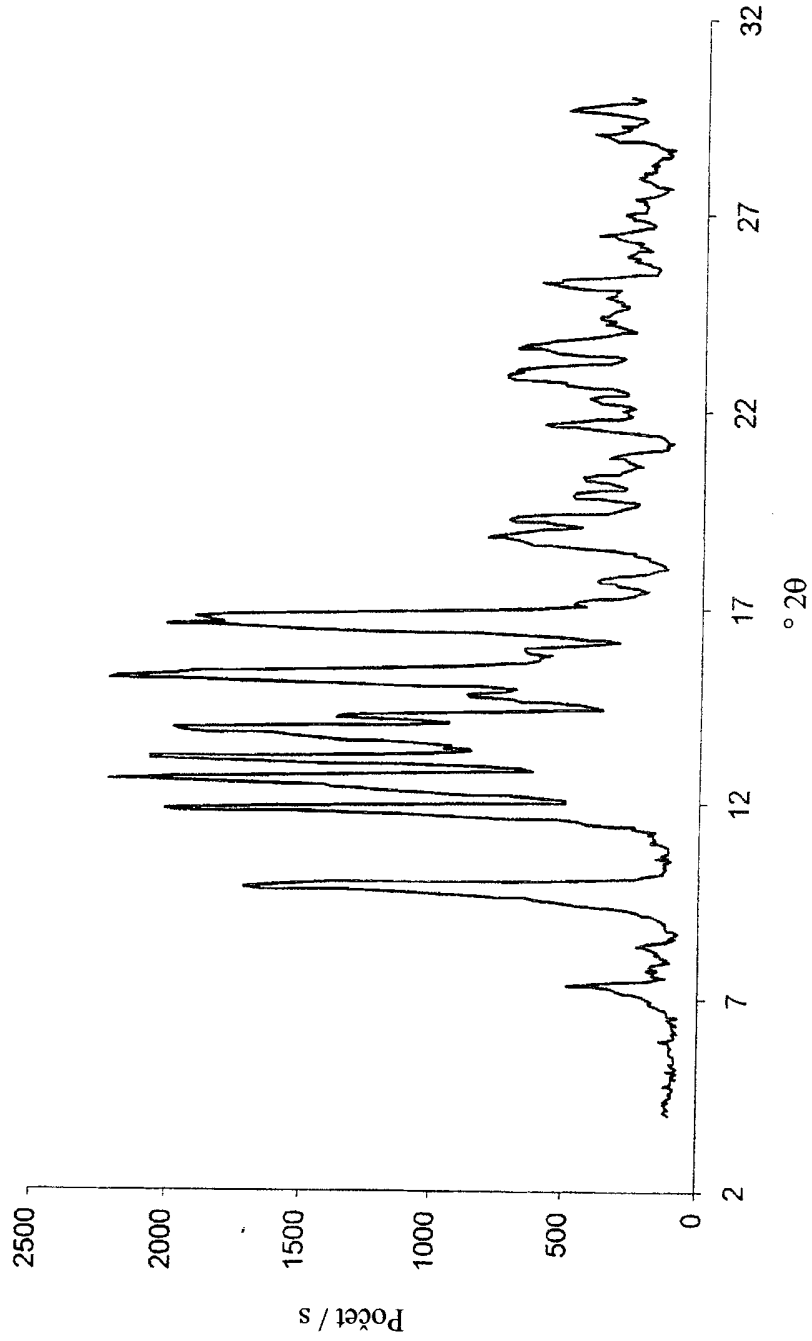
známých metod po dobu v rozmezí několika minut až několika hodin, výhodně se zahřívá forma VII Sloučeniny I v peci po dobu několika minut, výhodněji se zahřívá forma VII Sloučeniny I v peci 15 minut, ještě výhodněji se zahřívá forma VII Sloučeniny I v peci při teplotě v rozmezí 100 až 150 °C 15 minut a nejvýhodněji se zahřívá forma VII Sloučeniny I v peci 15 minut při 150 °C.

47. Vysoce čistý flutikason-propionát připravený ze stabilní krystalické pevné látky obsahující formu II Sloučeniny I, nebo formu III, formu IV, formu V, formu VI, formu VII nebo formu VIII nebo jejich směs, připravené a izolované zde popsáním způsobem.

25.04.07

2007-129

1/30

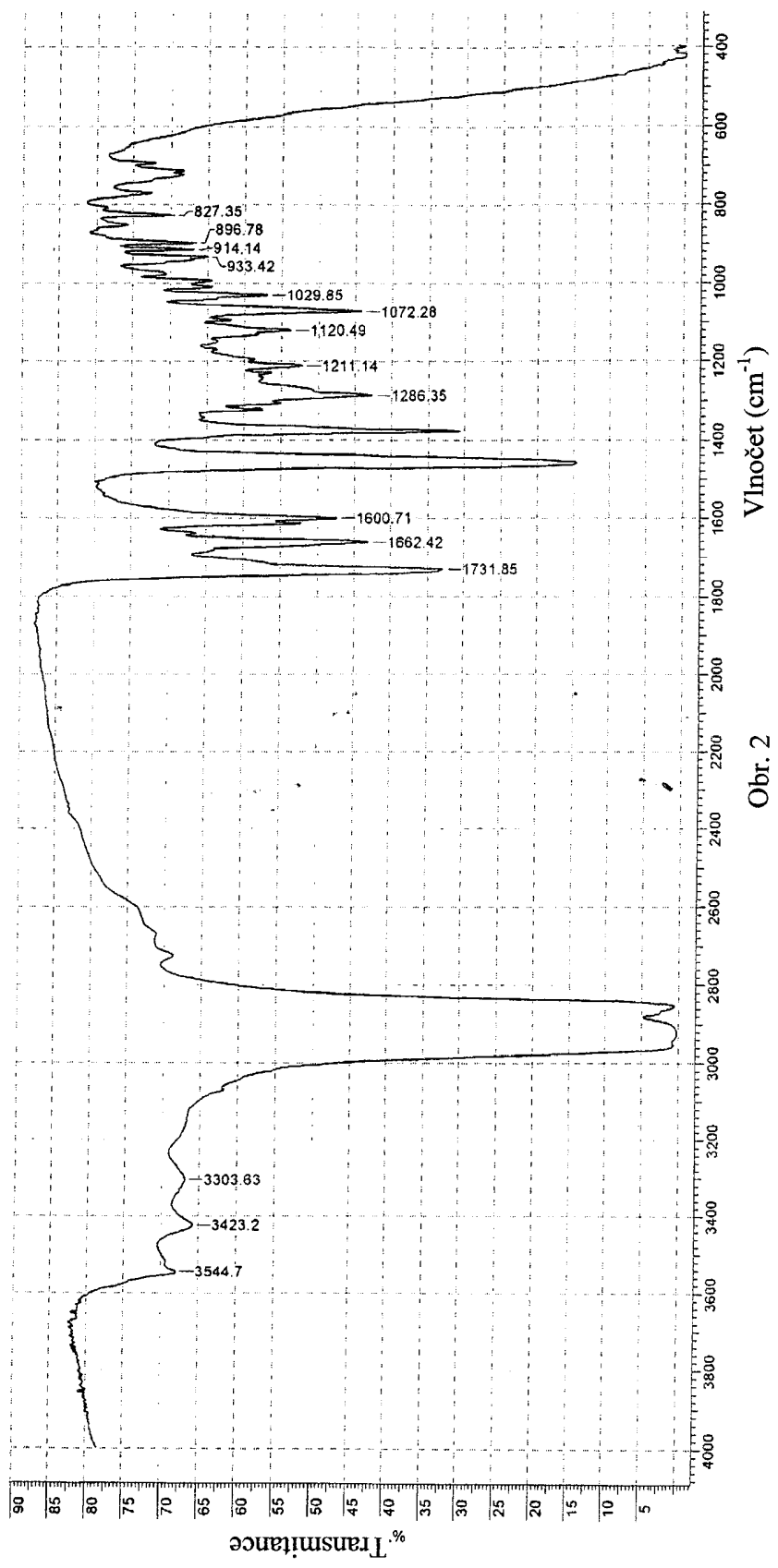


Obr. 1

250407

2007-129

2/30

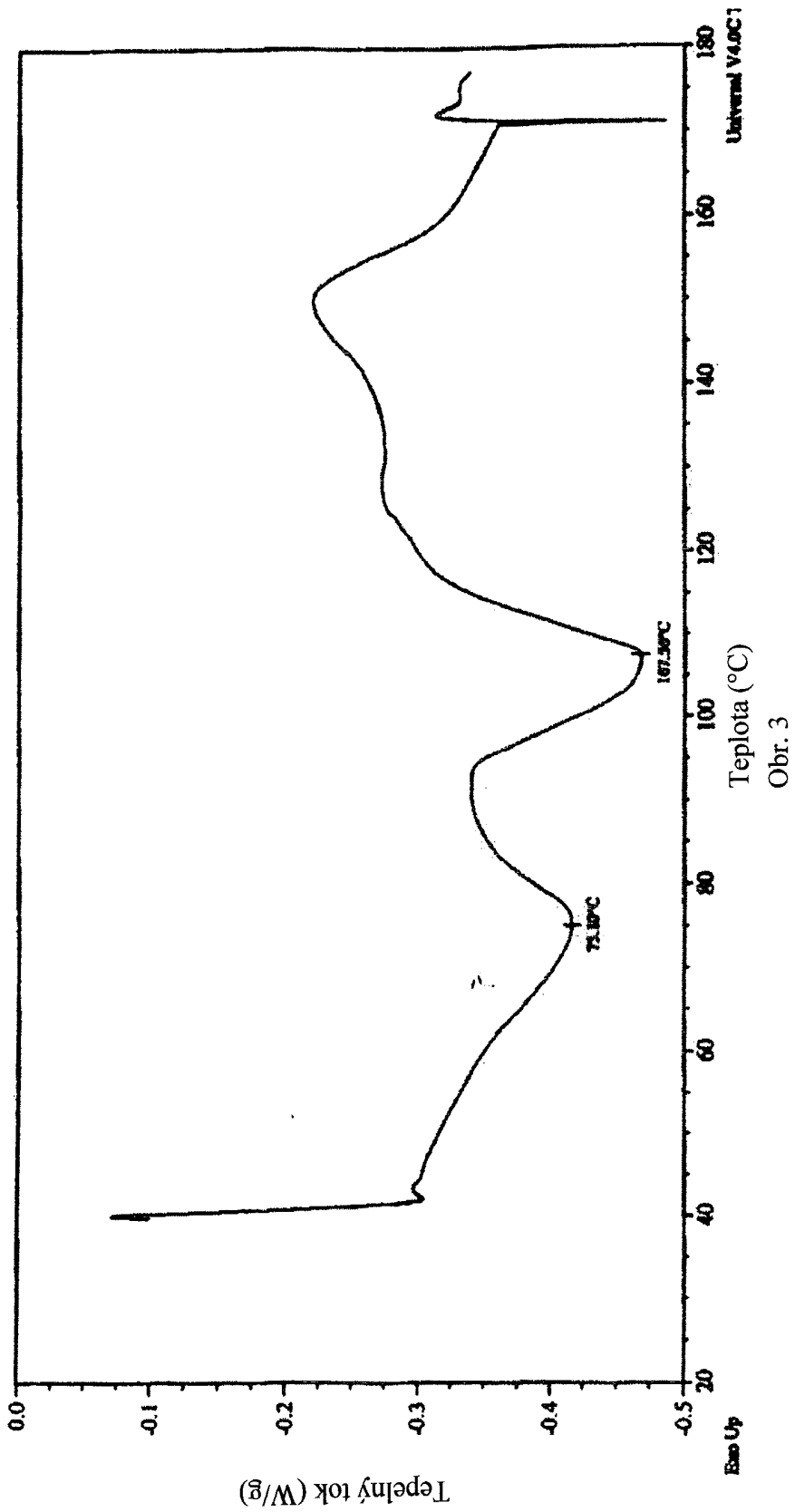


Obr. 2

25.04.07

2007-129

3/30

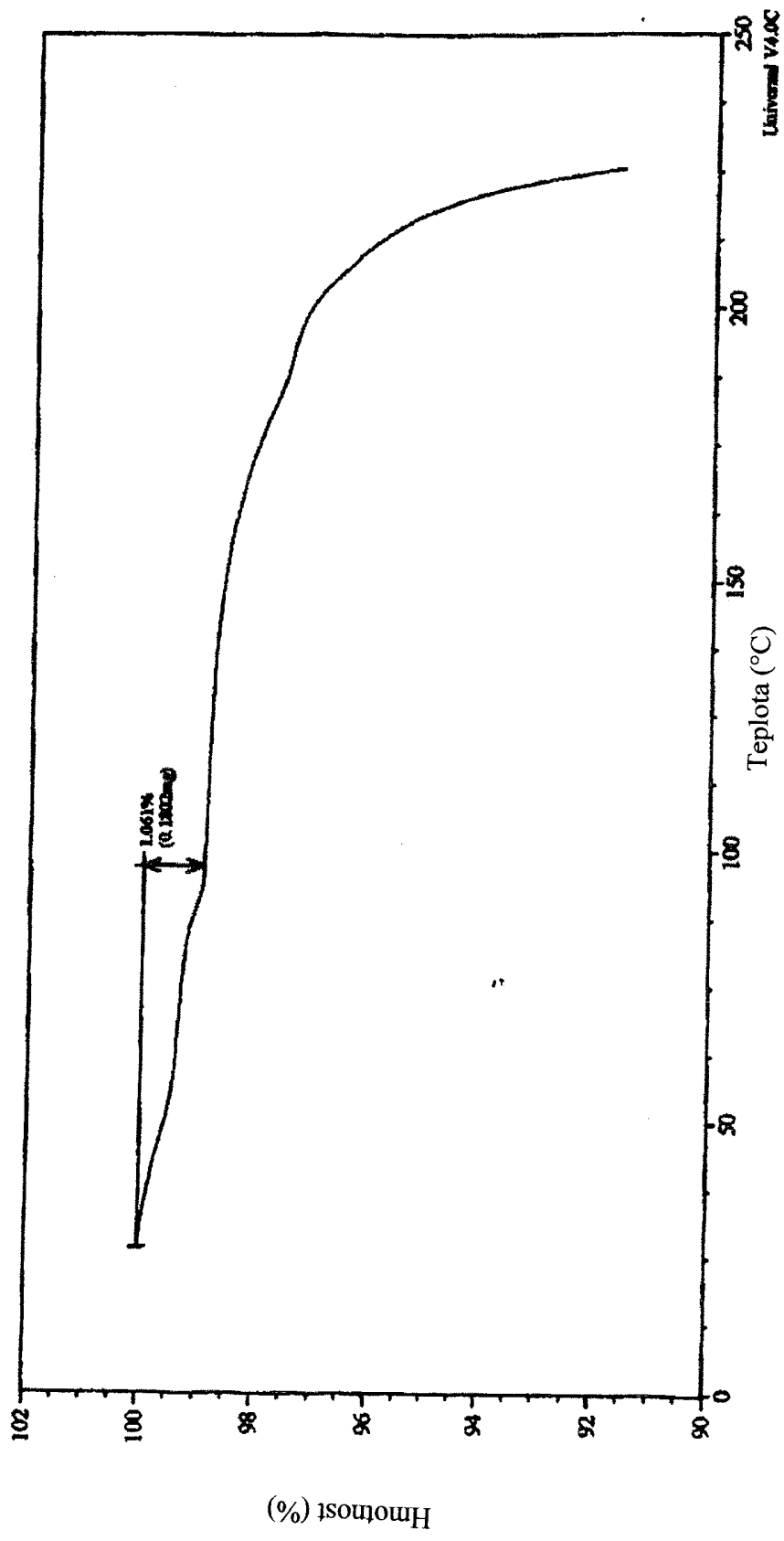


Obr. 3

25.04.07

2007-129

4/30

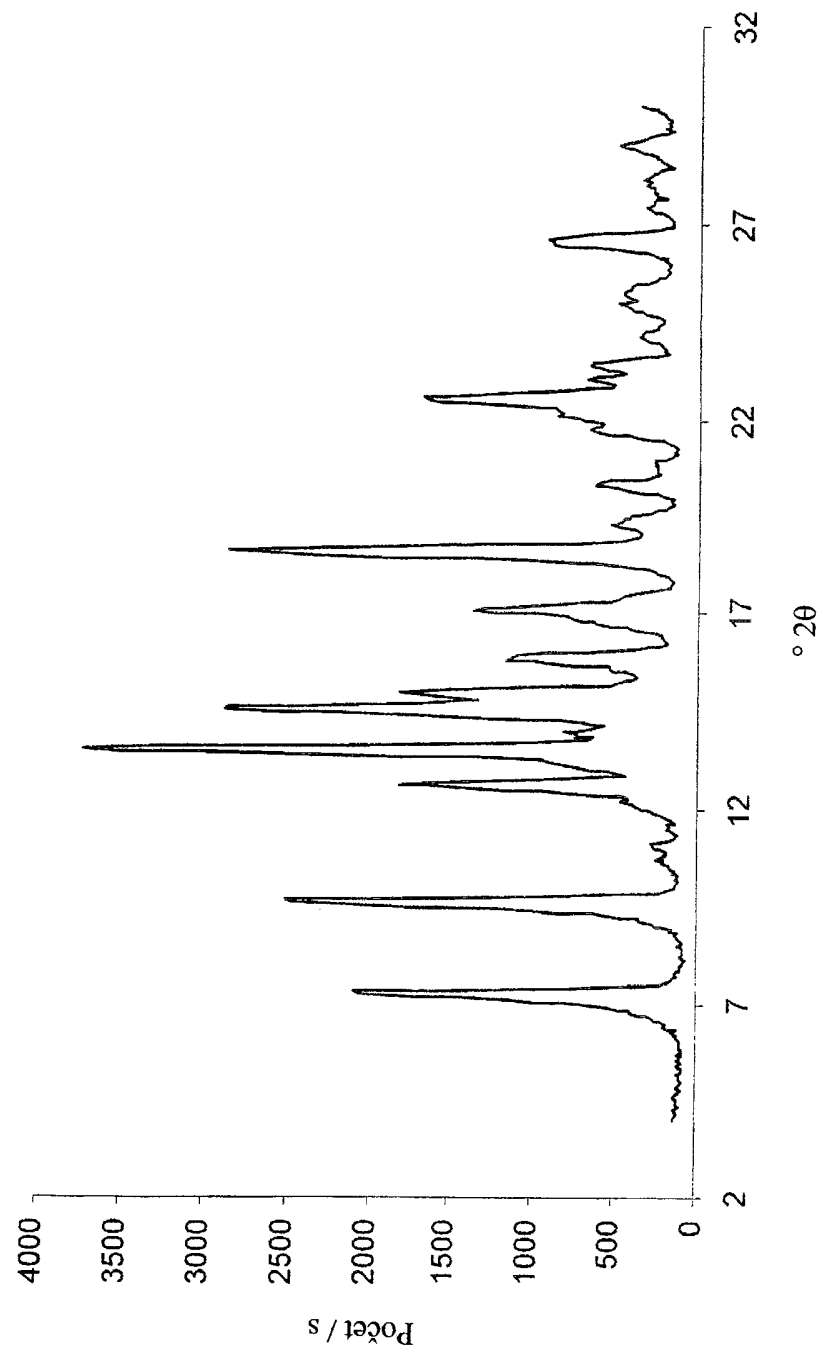


Obr. 4

250407

2007-129

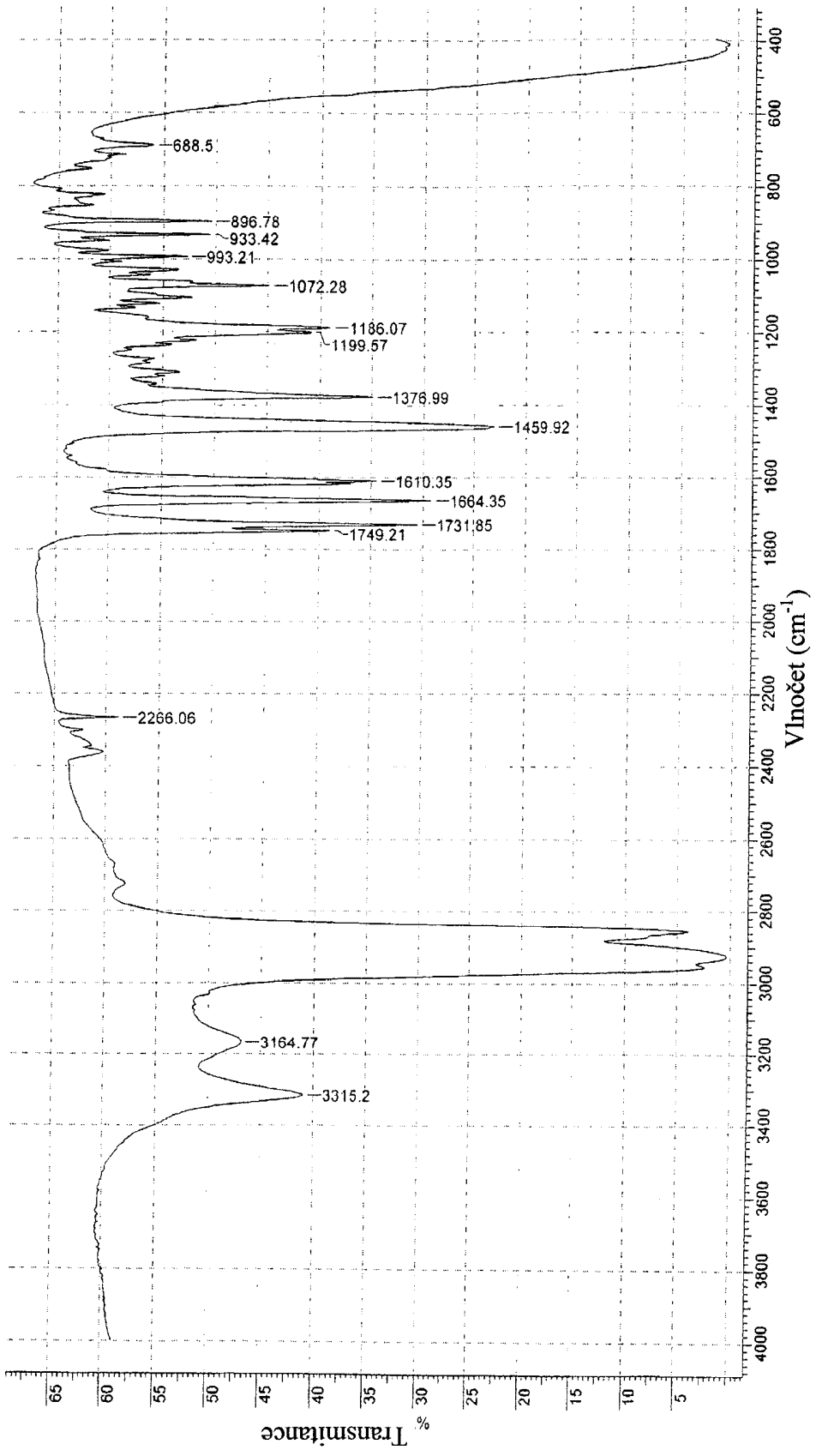
5/30



Obr. 5

250407
2007-129

6/30

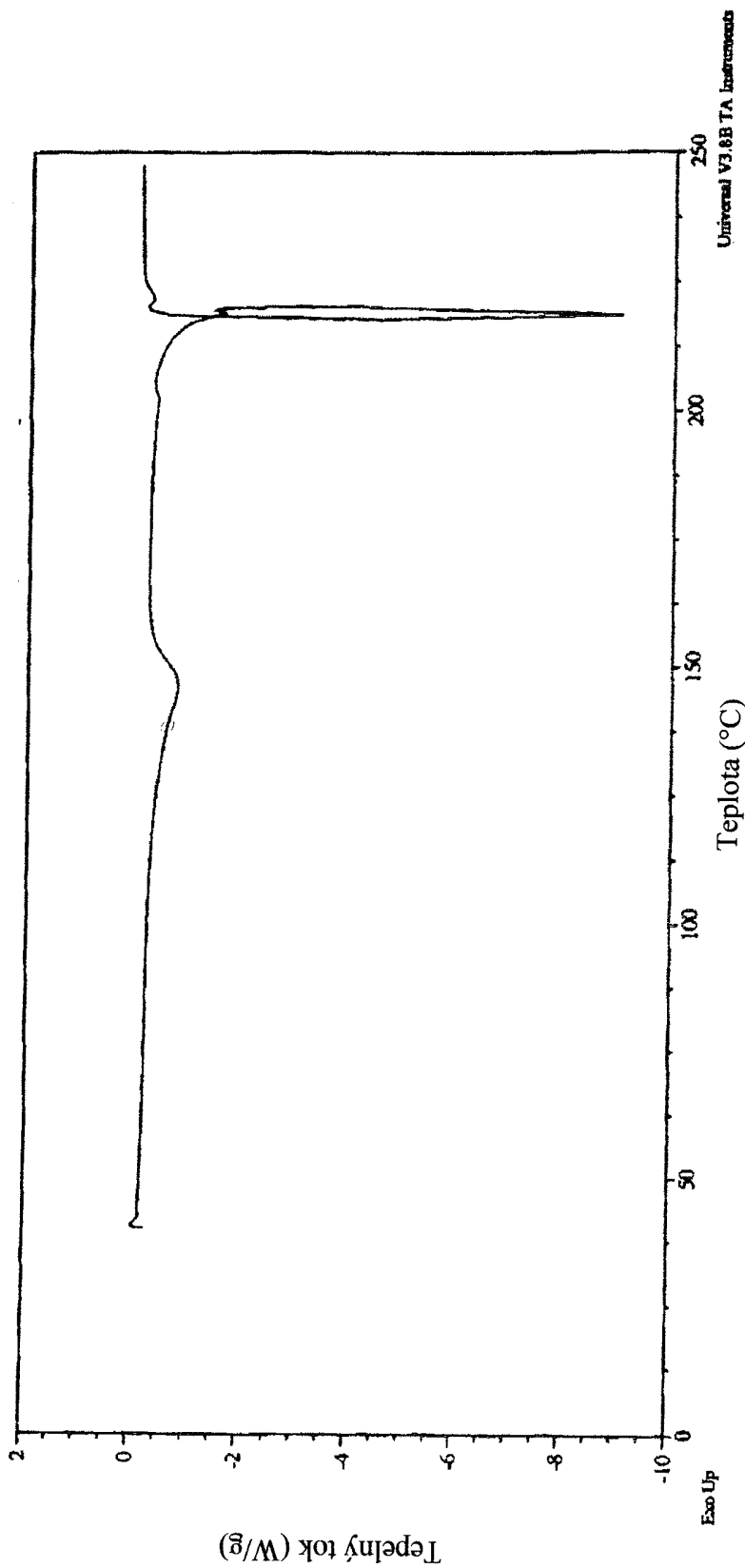


Obr. 6

25.04.07

007-129

7/30

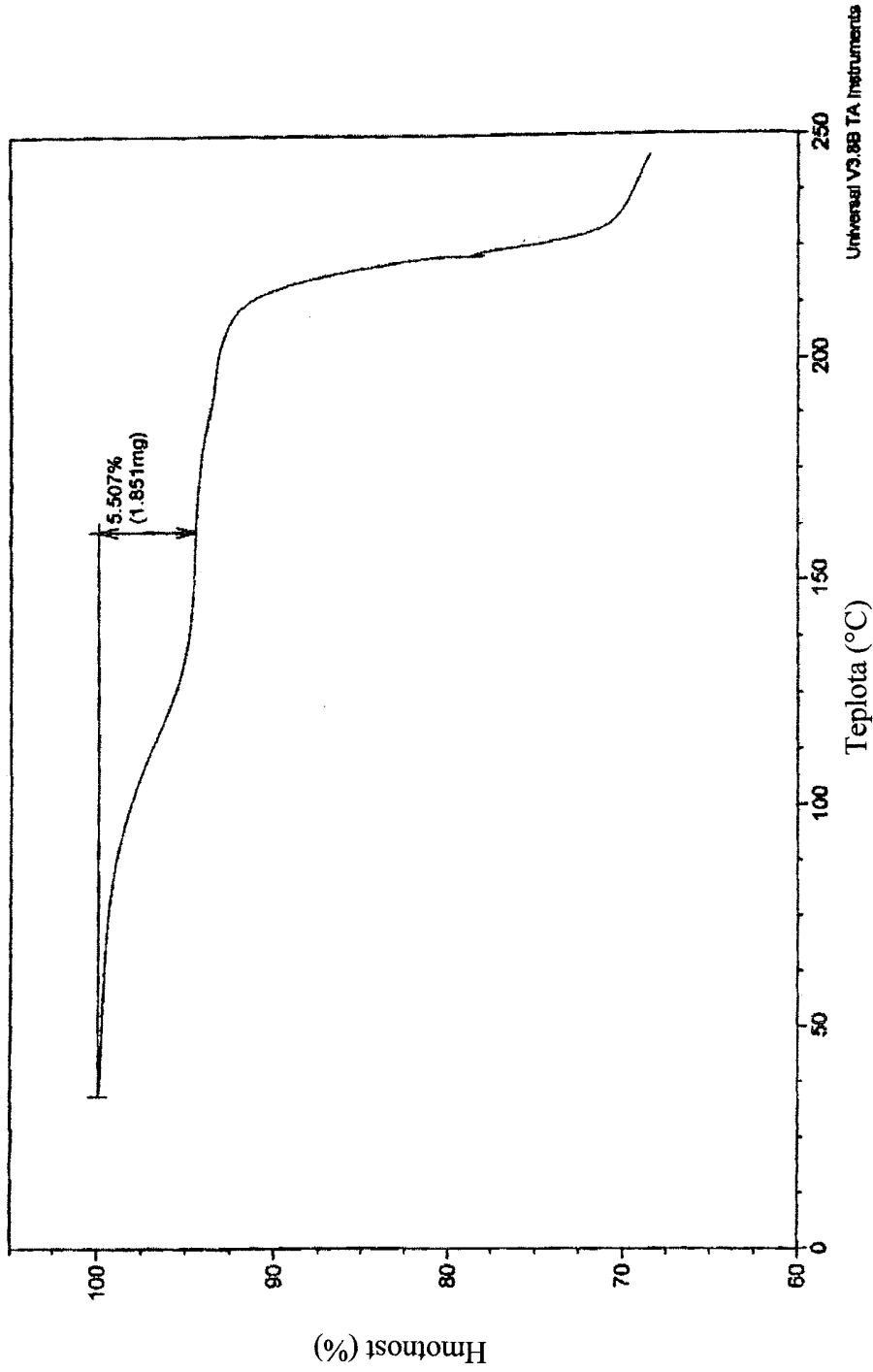


Obr. 7

25.04.07

2007-129

8/30

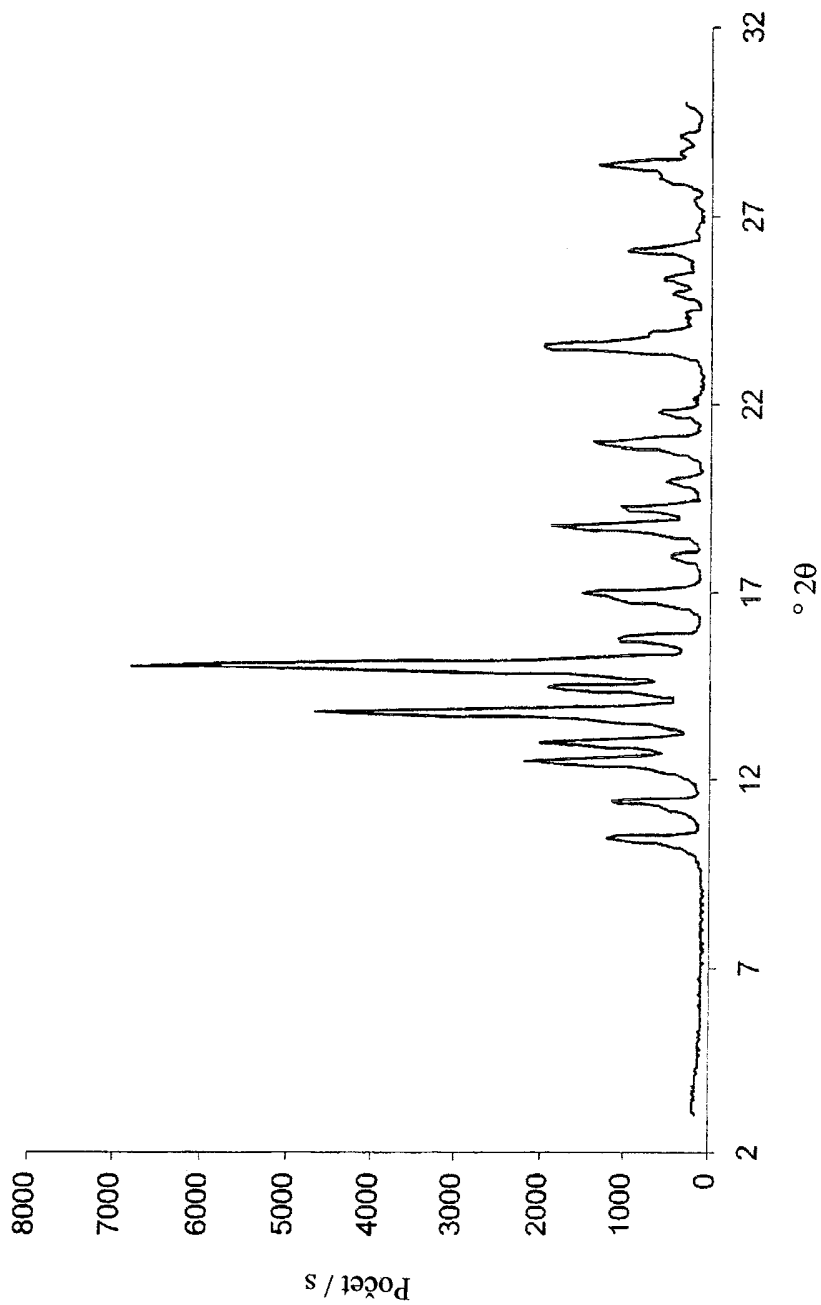


Obr. 8

25.04.07

2007-129

9/30

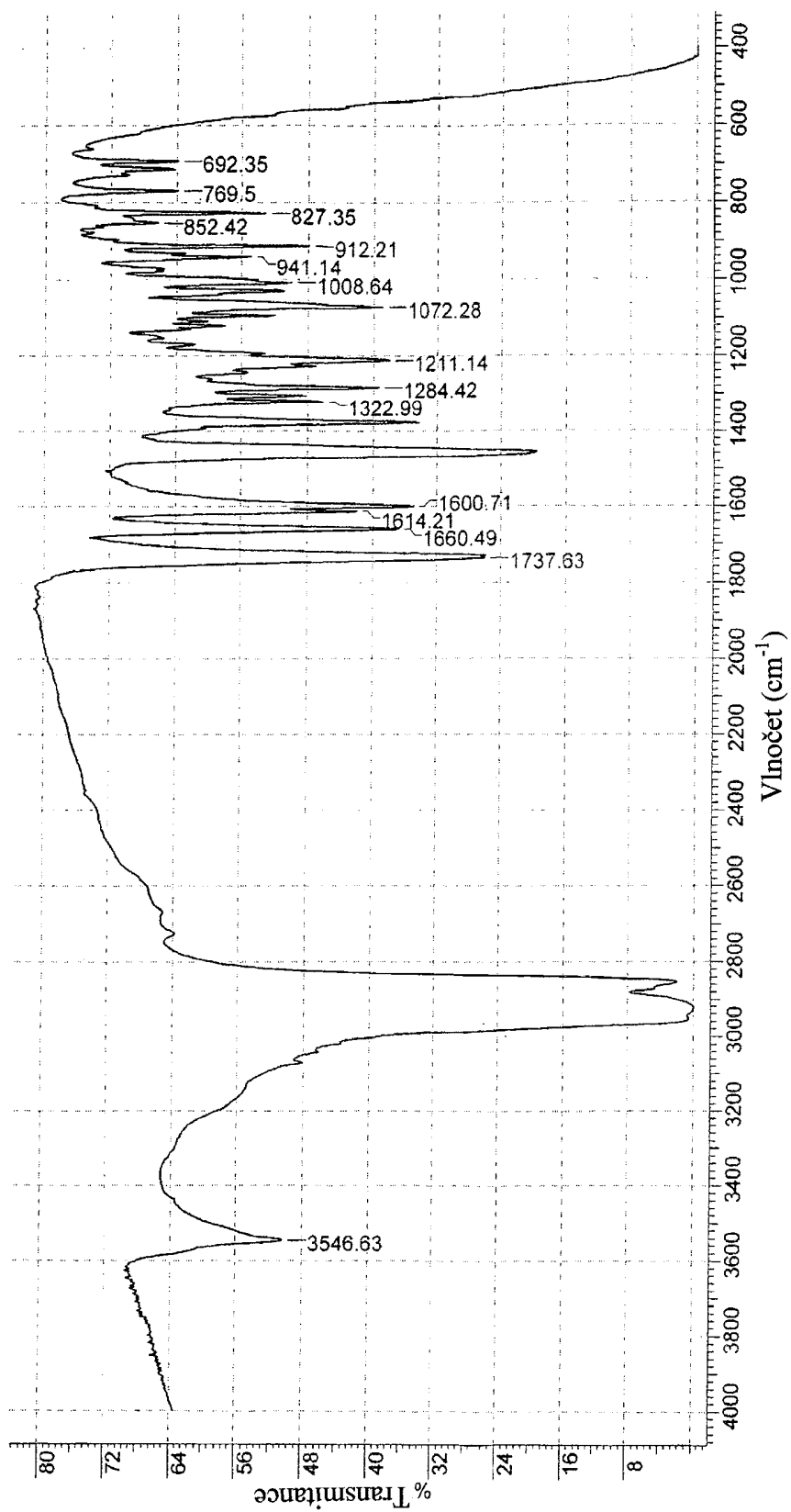


Obr. 9

250407

2007-129

10/30

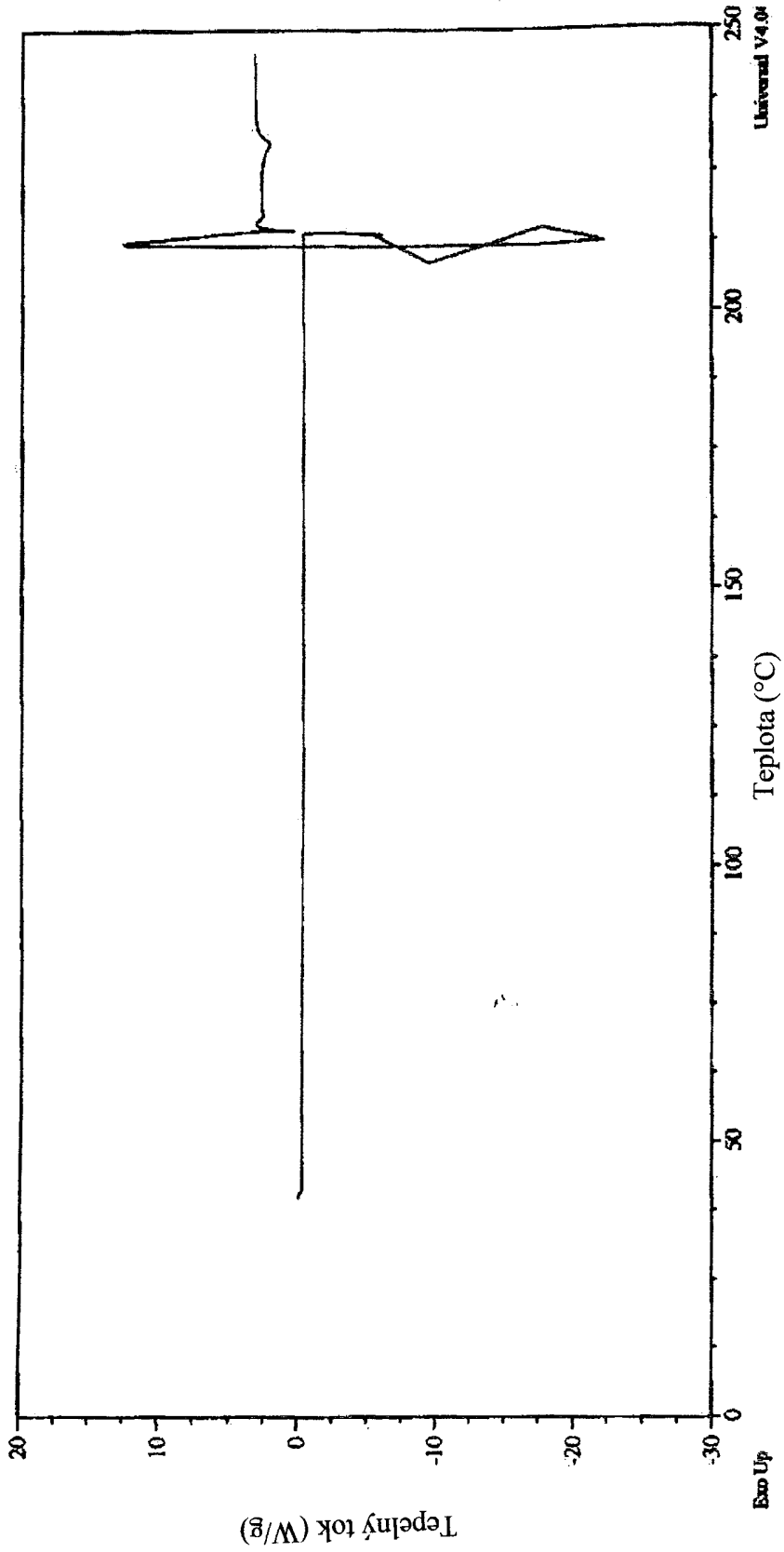


Obr. 10

2507

1007-129

11/30

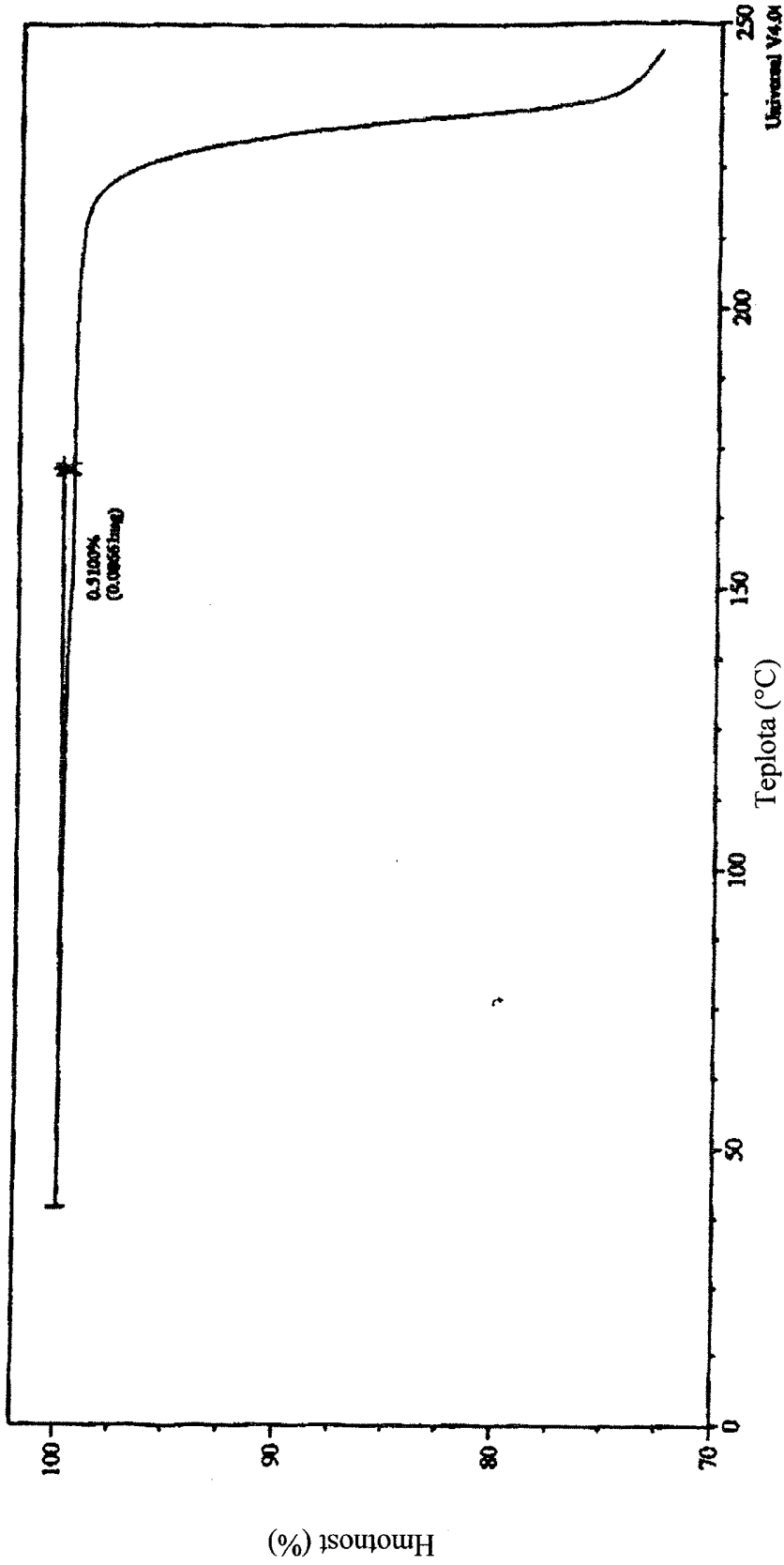


Obr. 11

25.04.07

2007-129

12/30

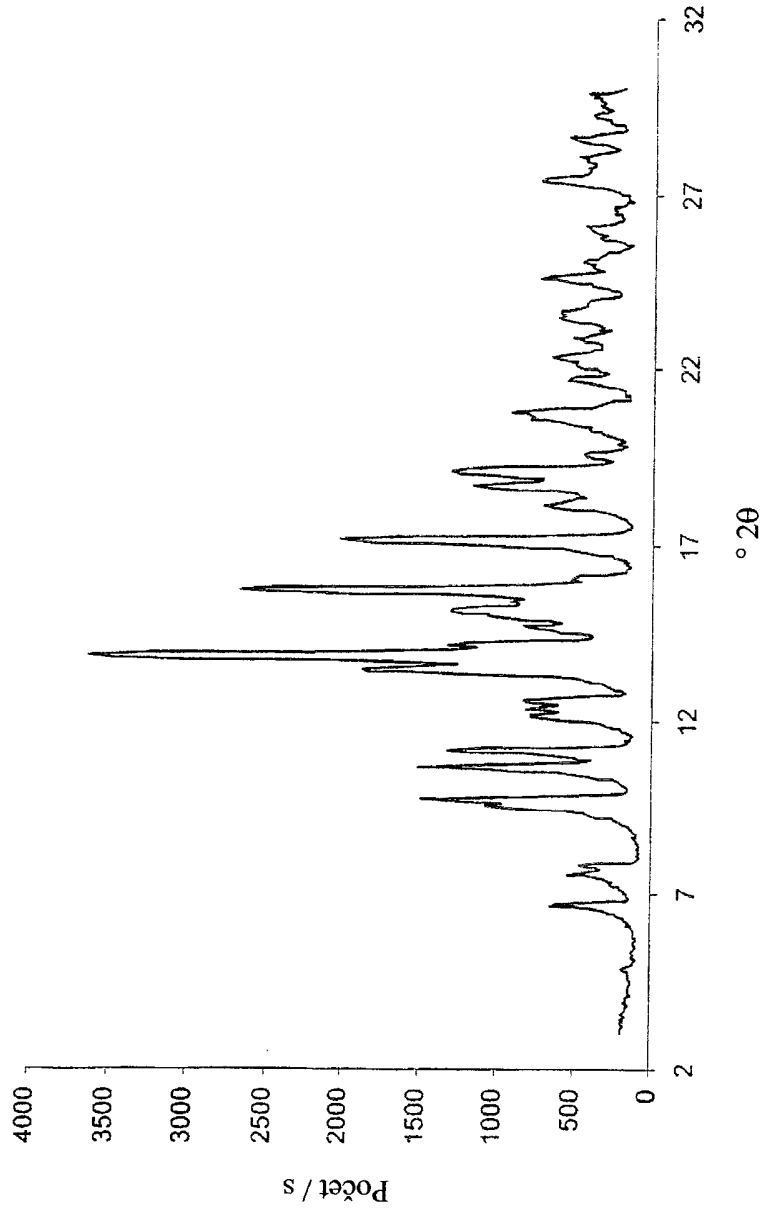


Obr. 12

25.04.07

2007-129

13/30

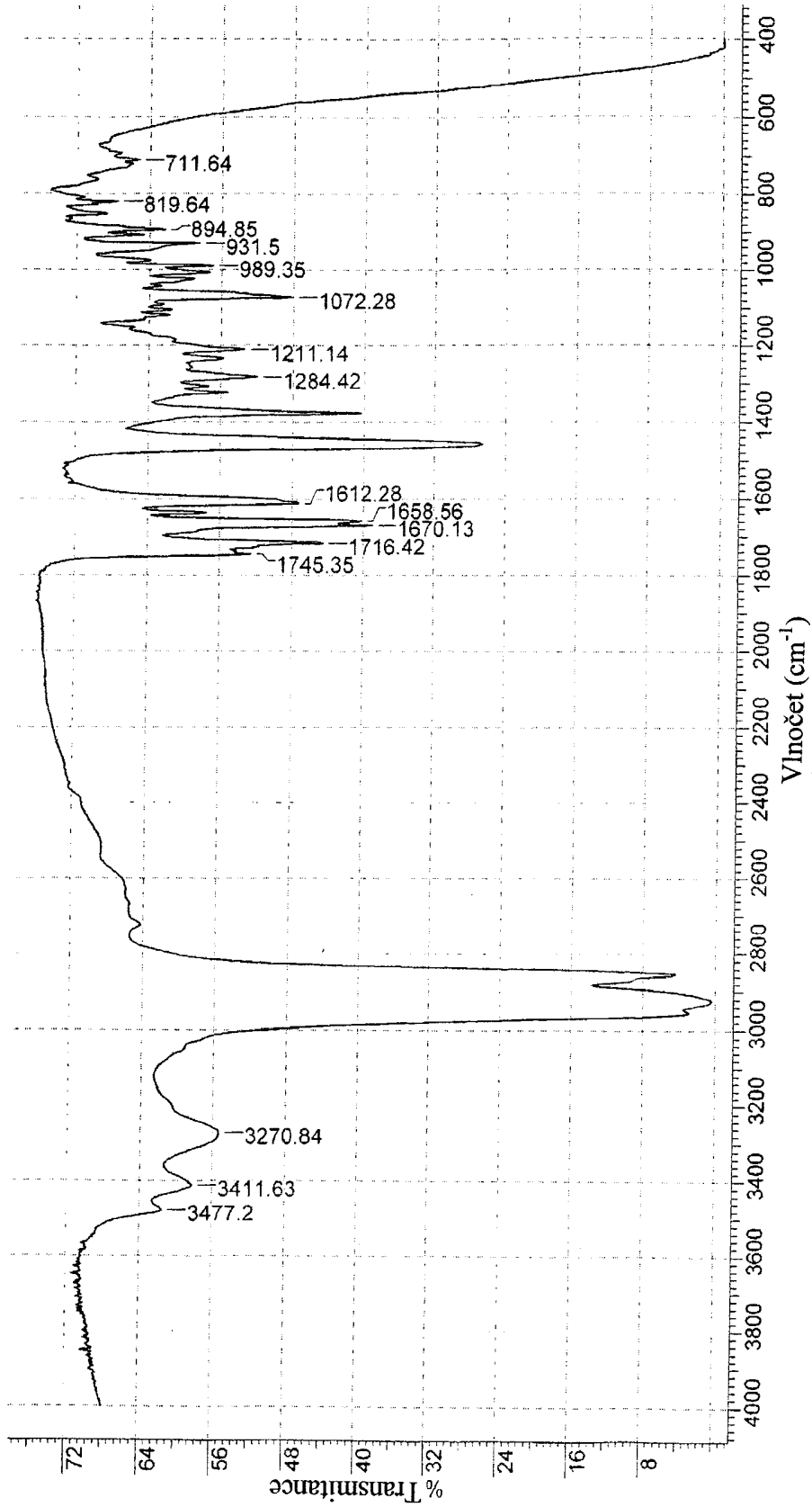


Obr. 13

2507

2007-129

14/30

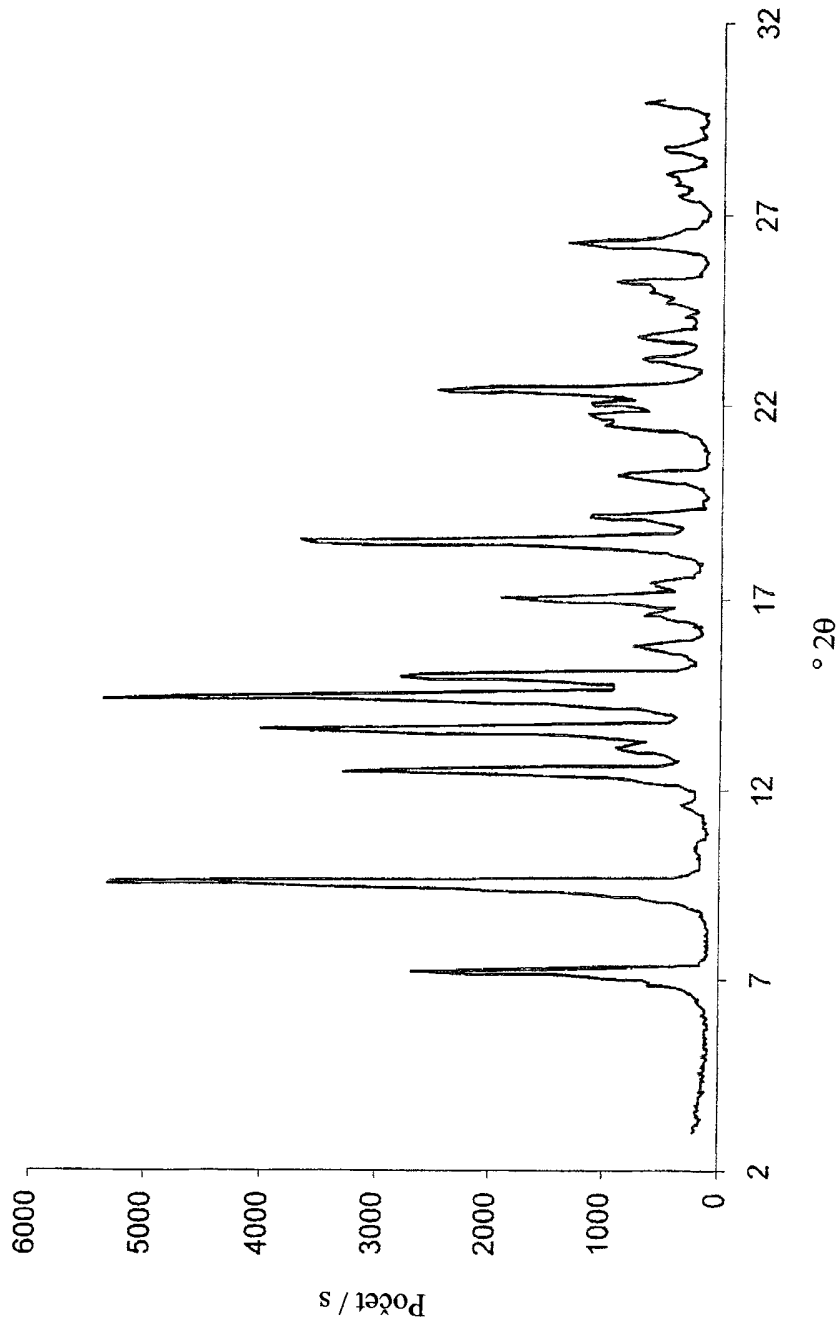


Obr. 14

25.04.07

2007-129

15/30

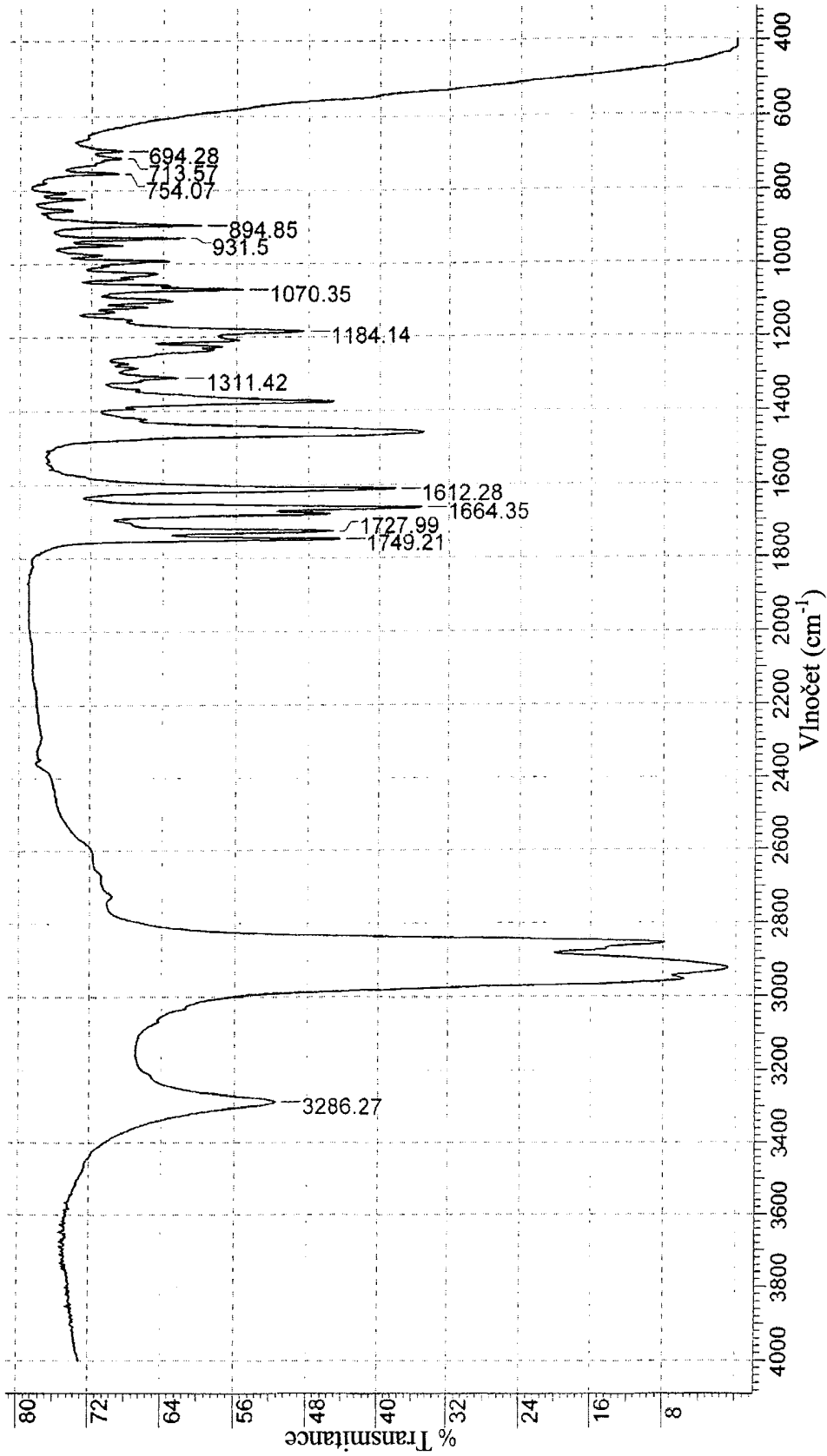


Obr. 15

25.04.07

2007-129

16/30

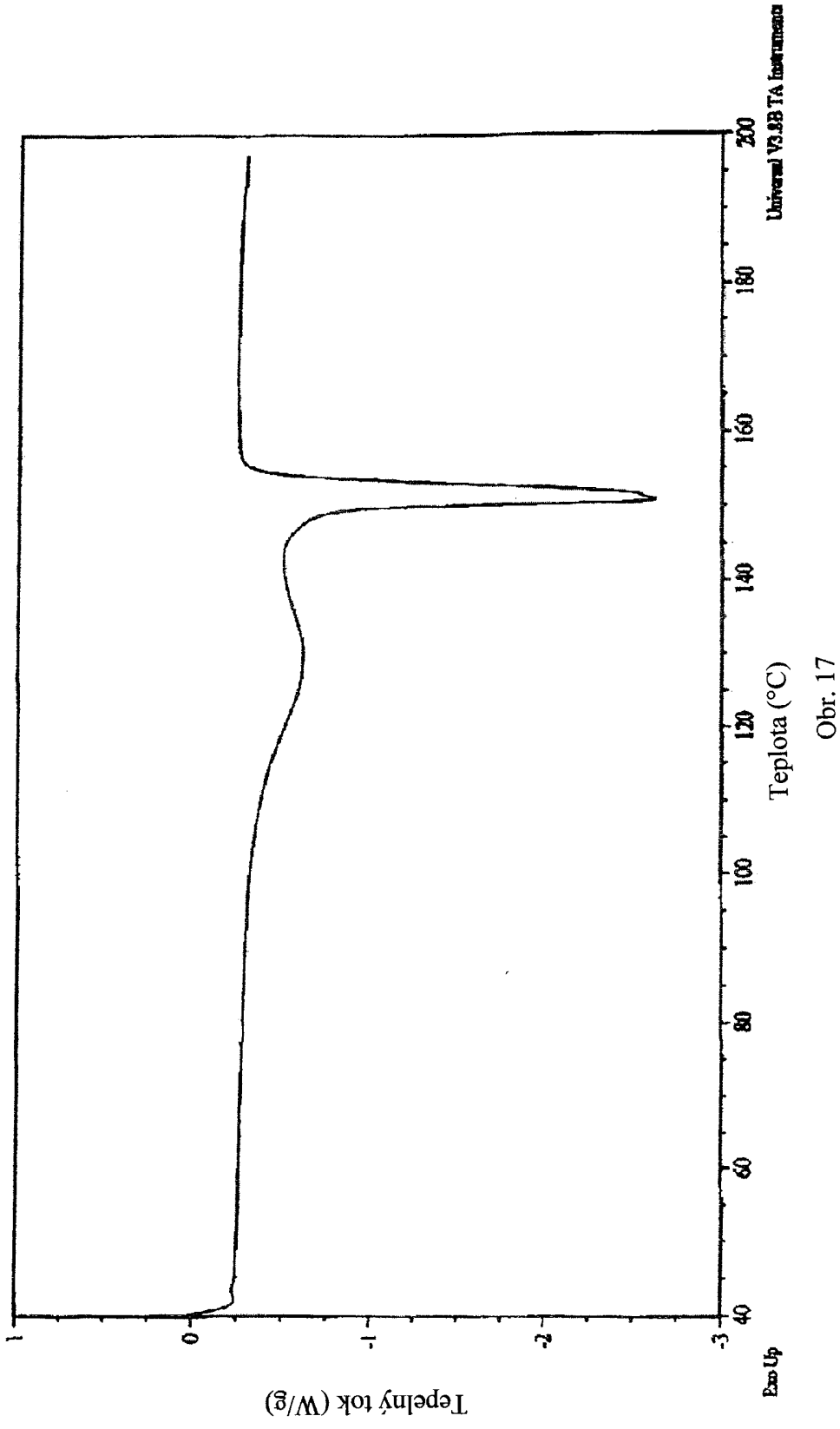


Obr. 16

25.04.07

2007-129

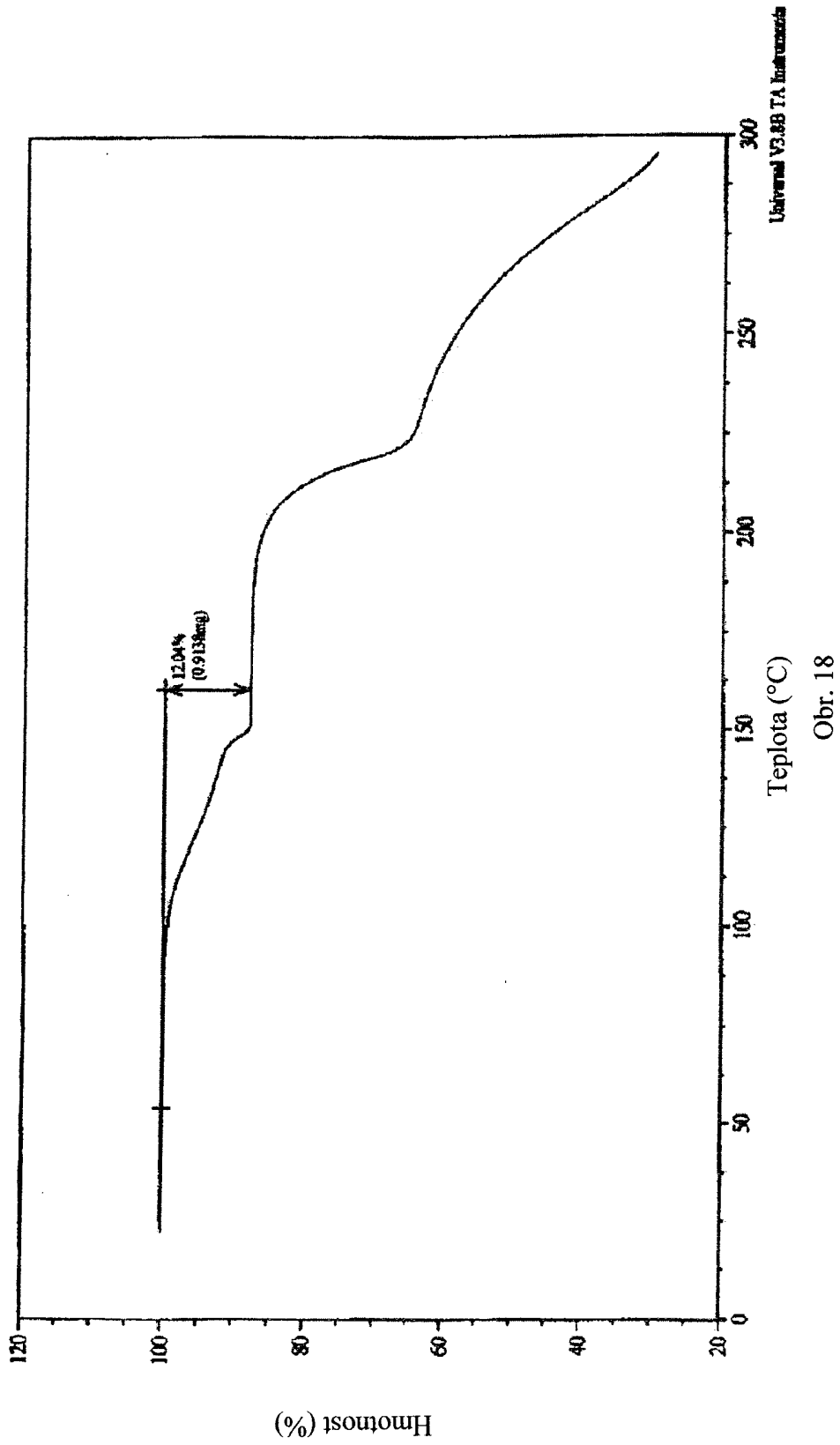
17/30



25.04.07

2007-129

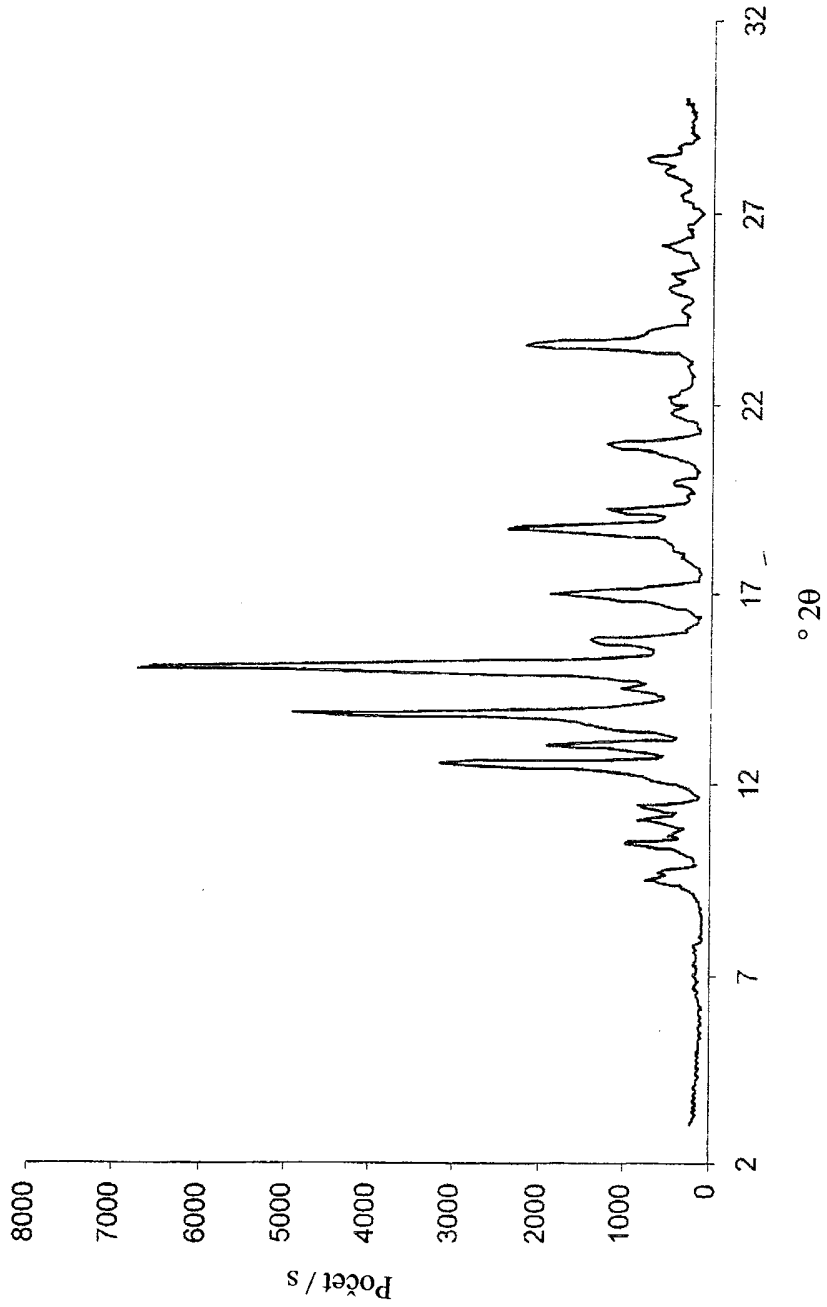
18/30



25.04.07

2007-129

19/30

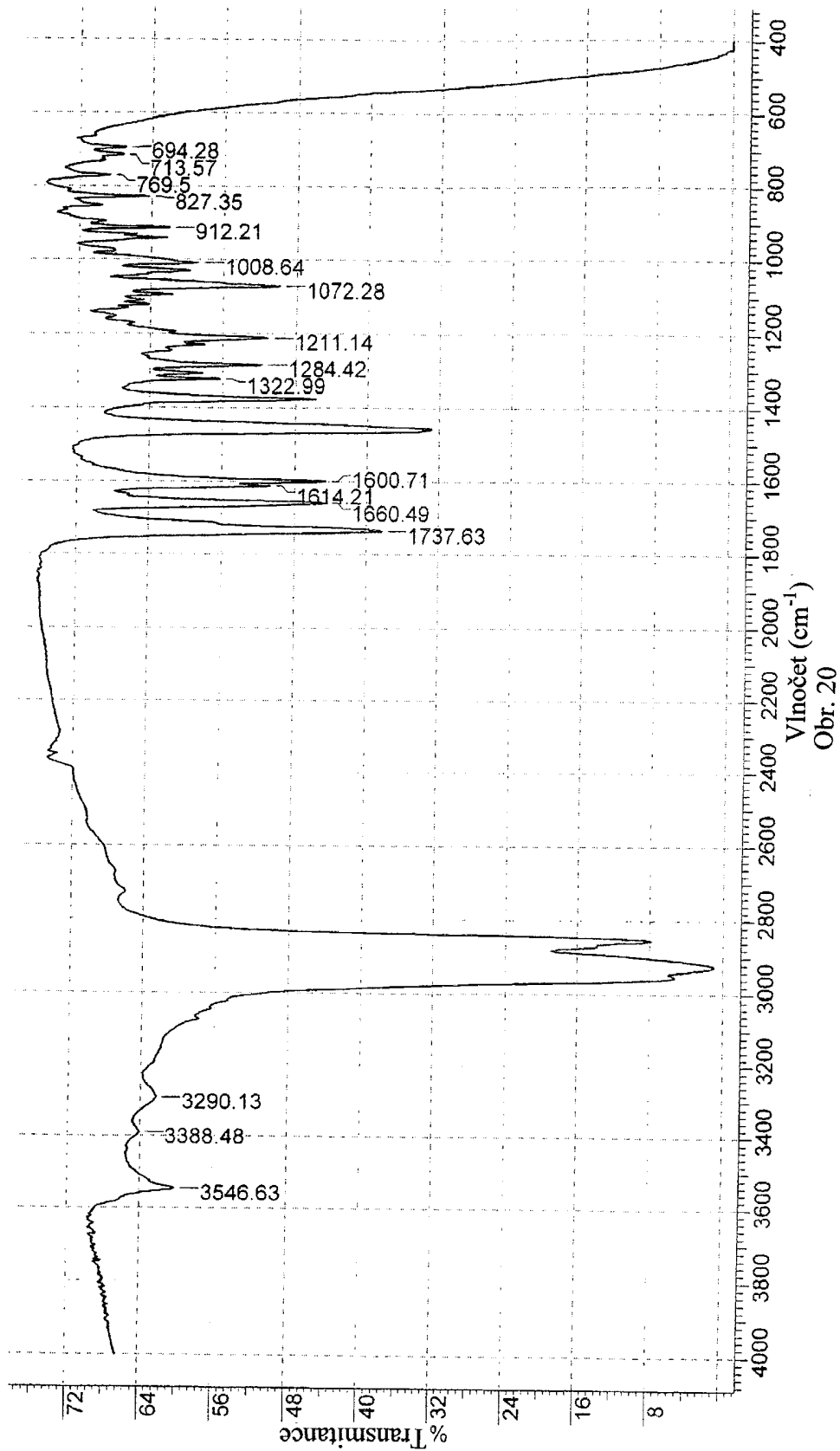


Obr. 19

25.04.07

2007-129

20/30

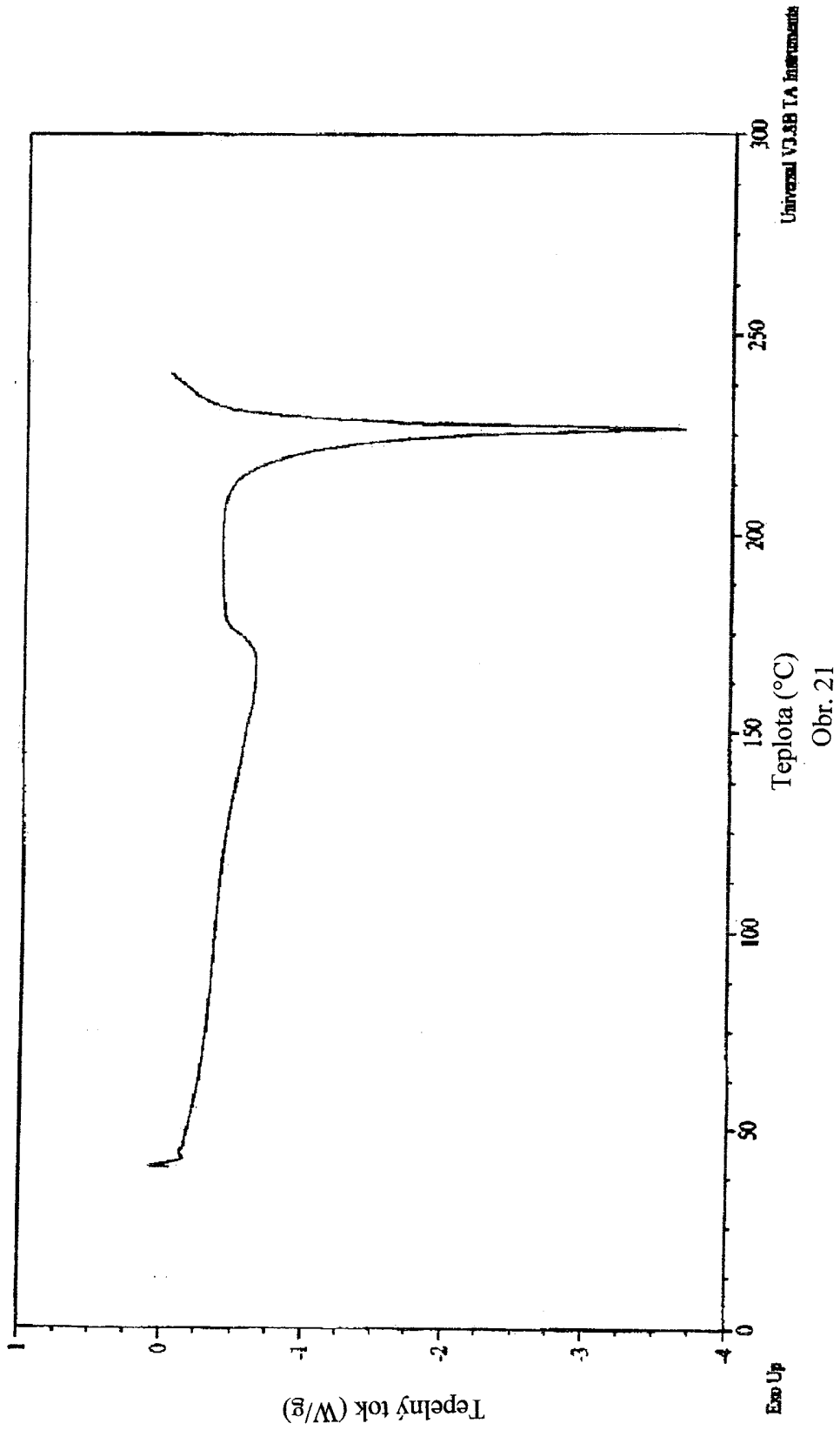


Obr. 20

25.04.07

2007-129

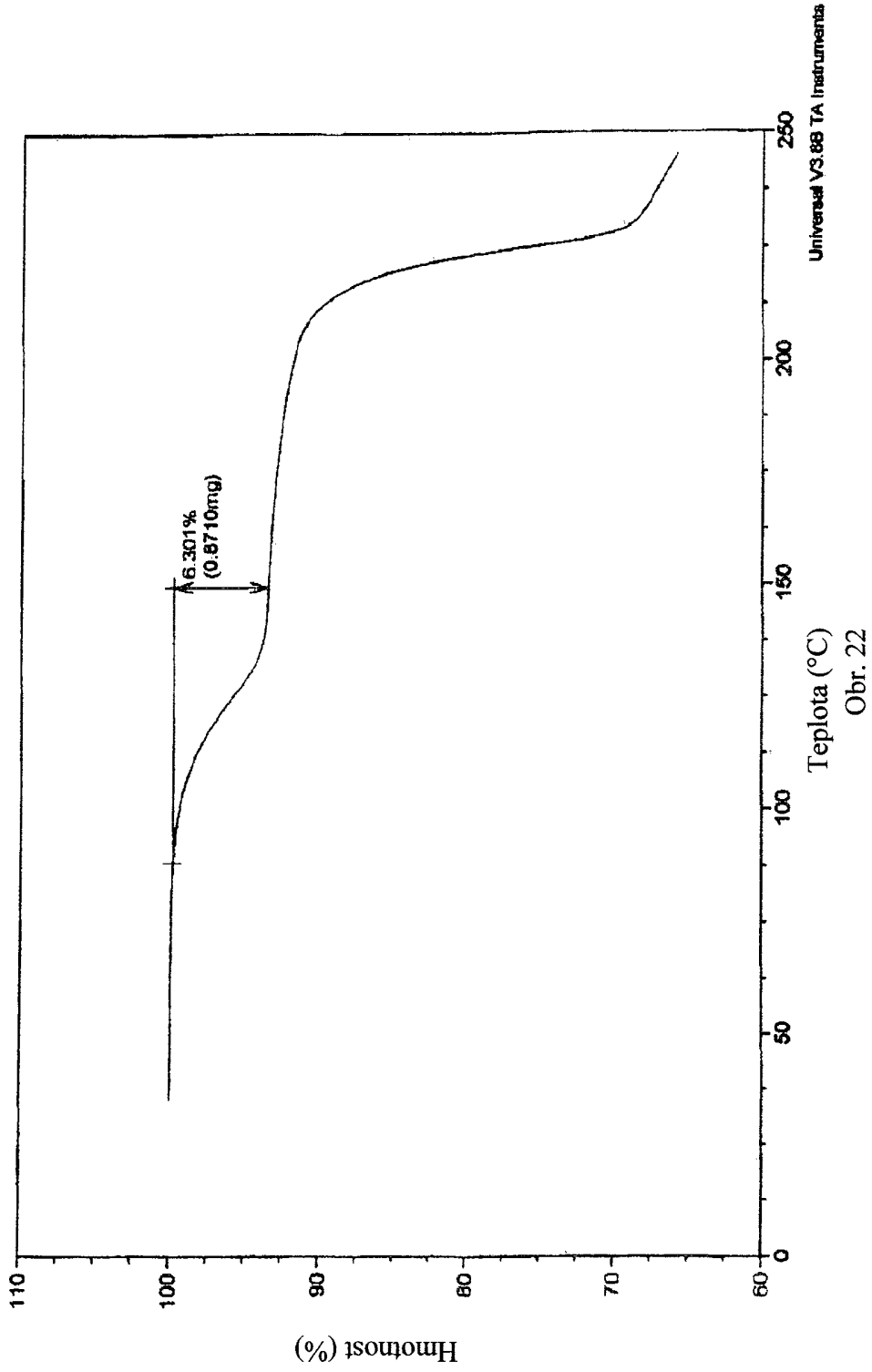
21/30



25.04.07

2007-129

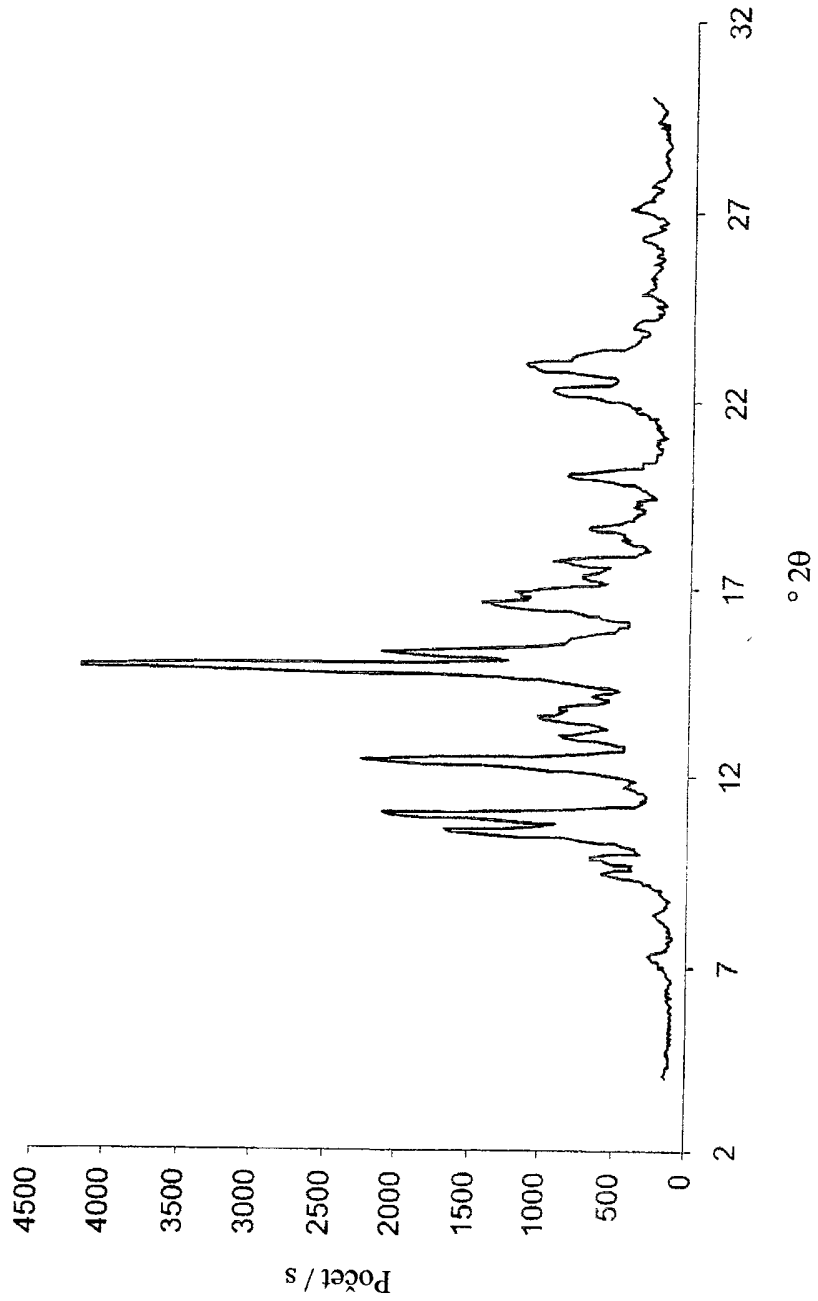
22/30



23.04.07

2007-129

23/30

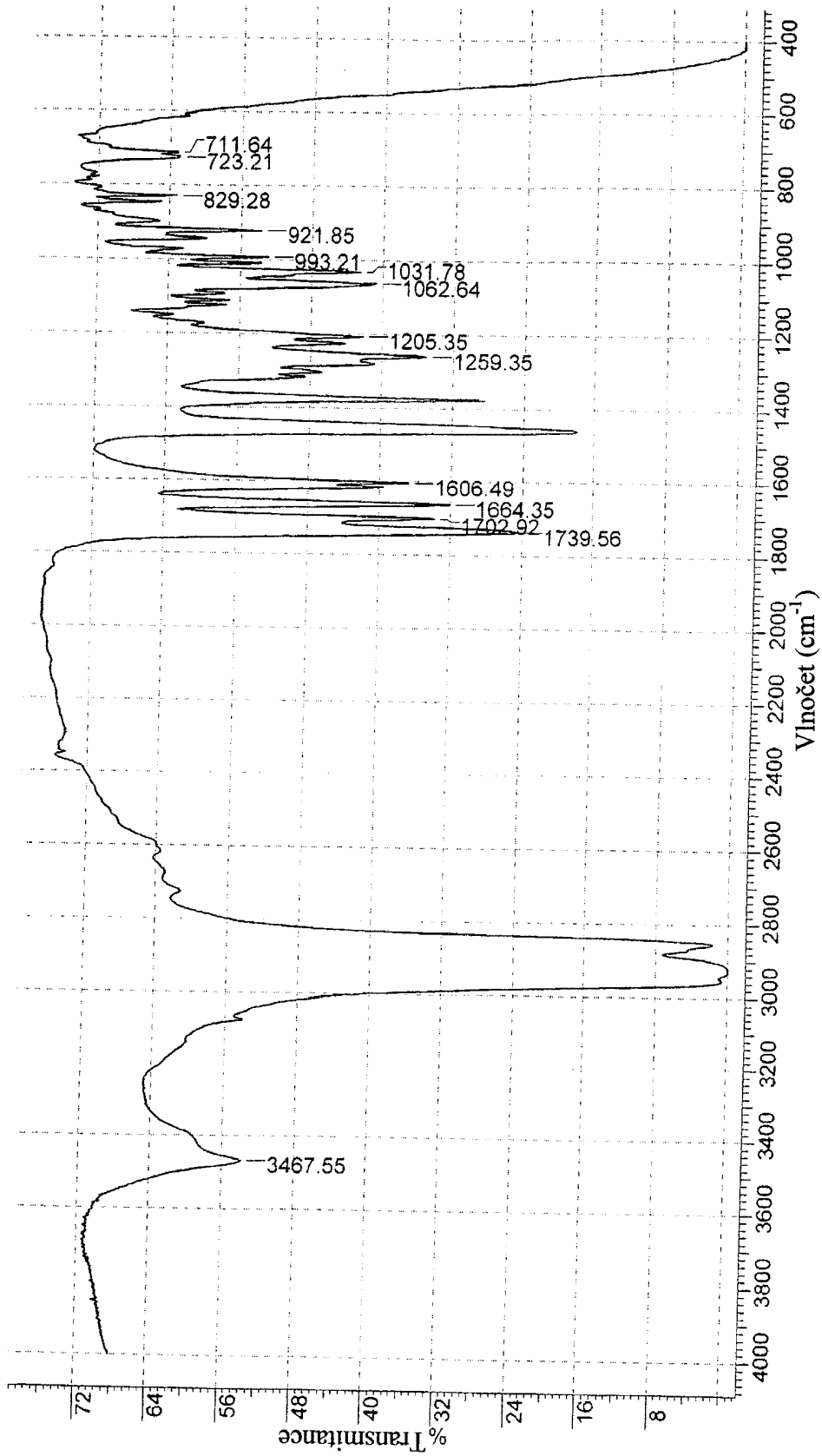


Obr. 23

25.04.07

2007-129

24/30



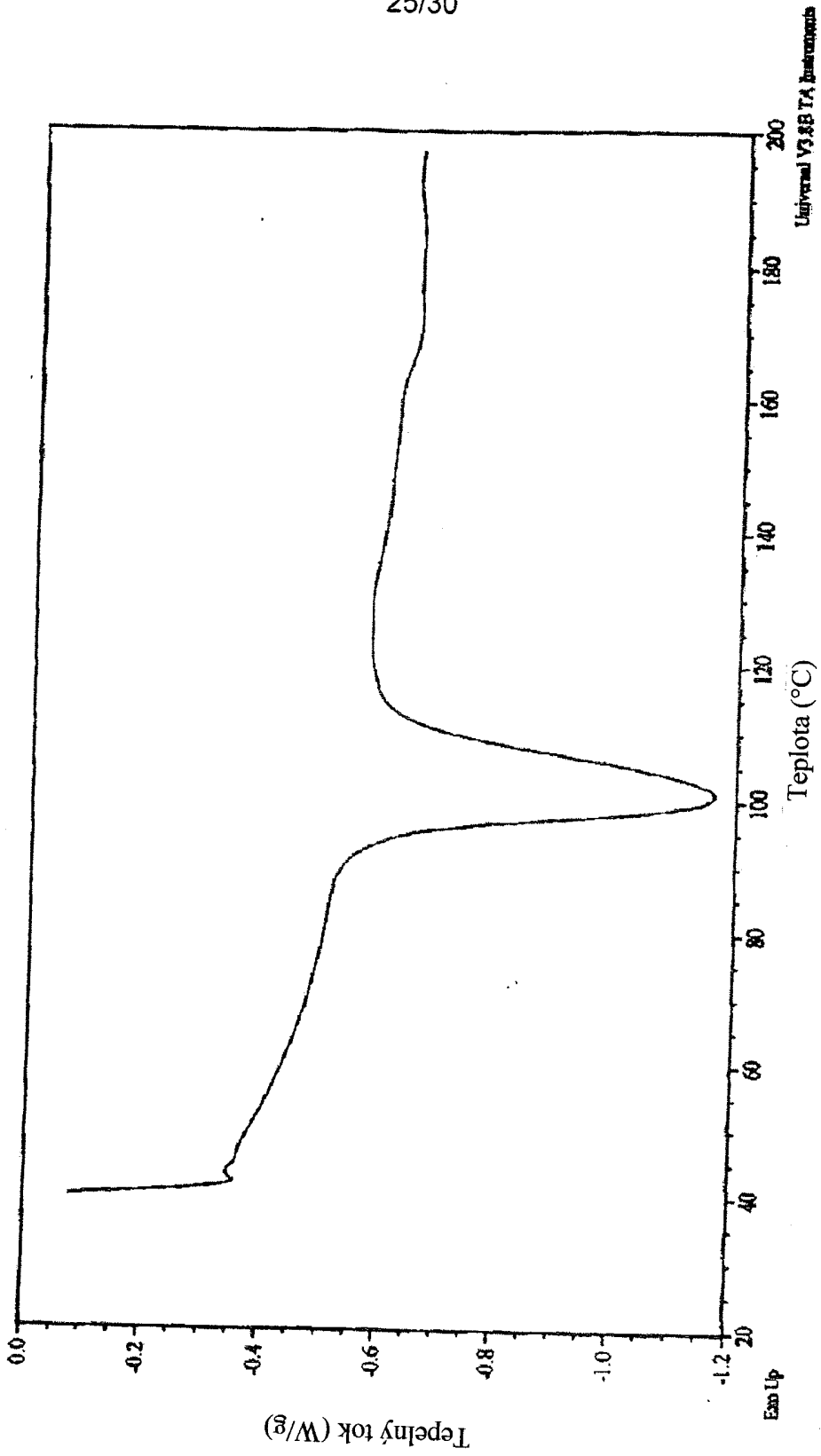
Obr. 24

25.04.07

PCT/IL2005/000802

2007-129

25/30



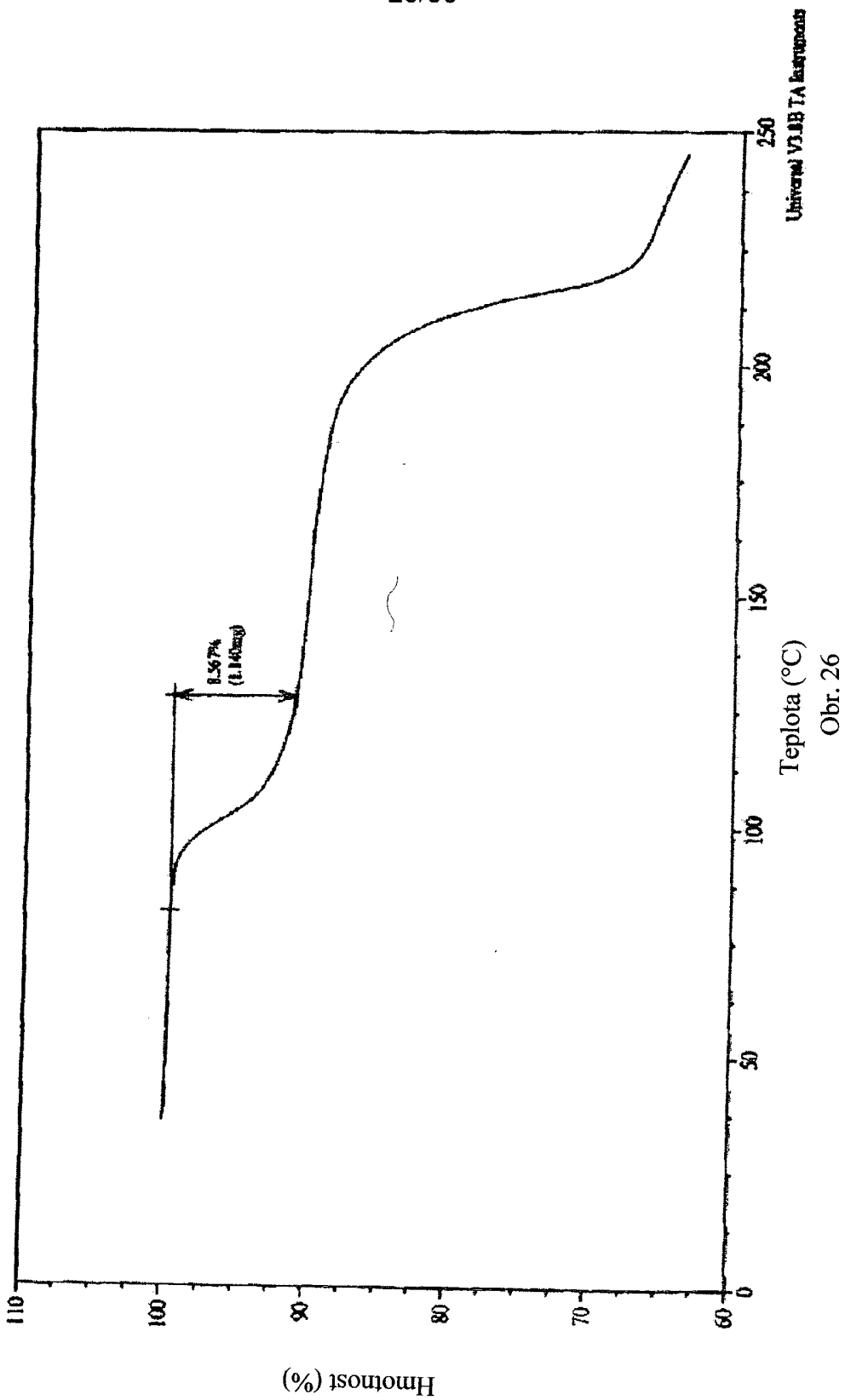
Universal V9.5B TA Instruments

Obr. 25

25.04.07

2007-129

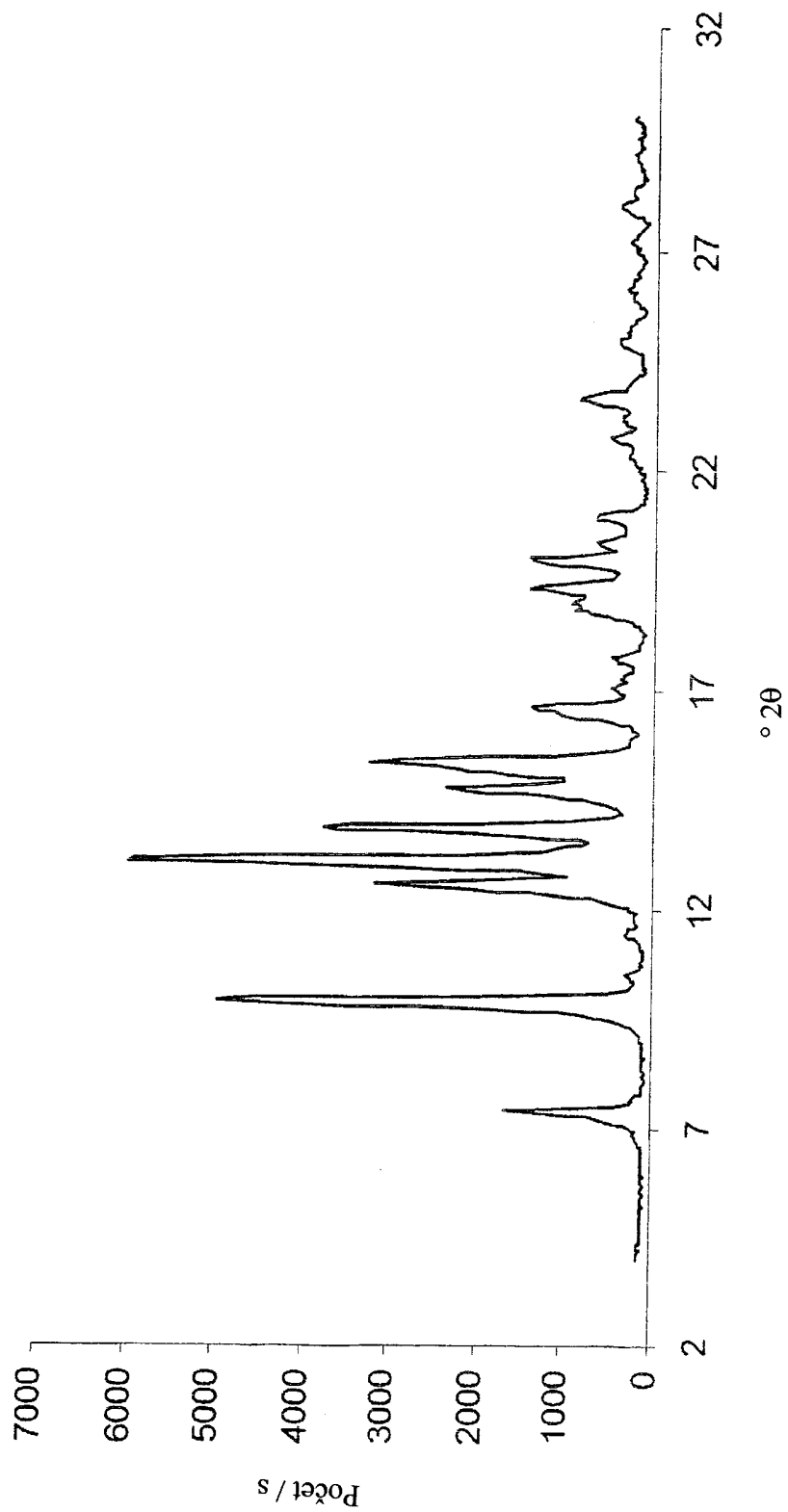
26/30



25.04.07

2007-129

27/30

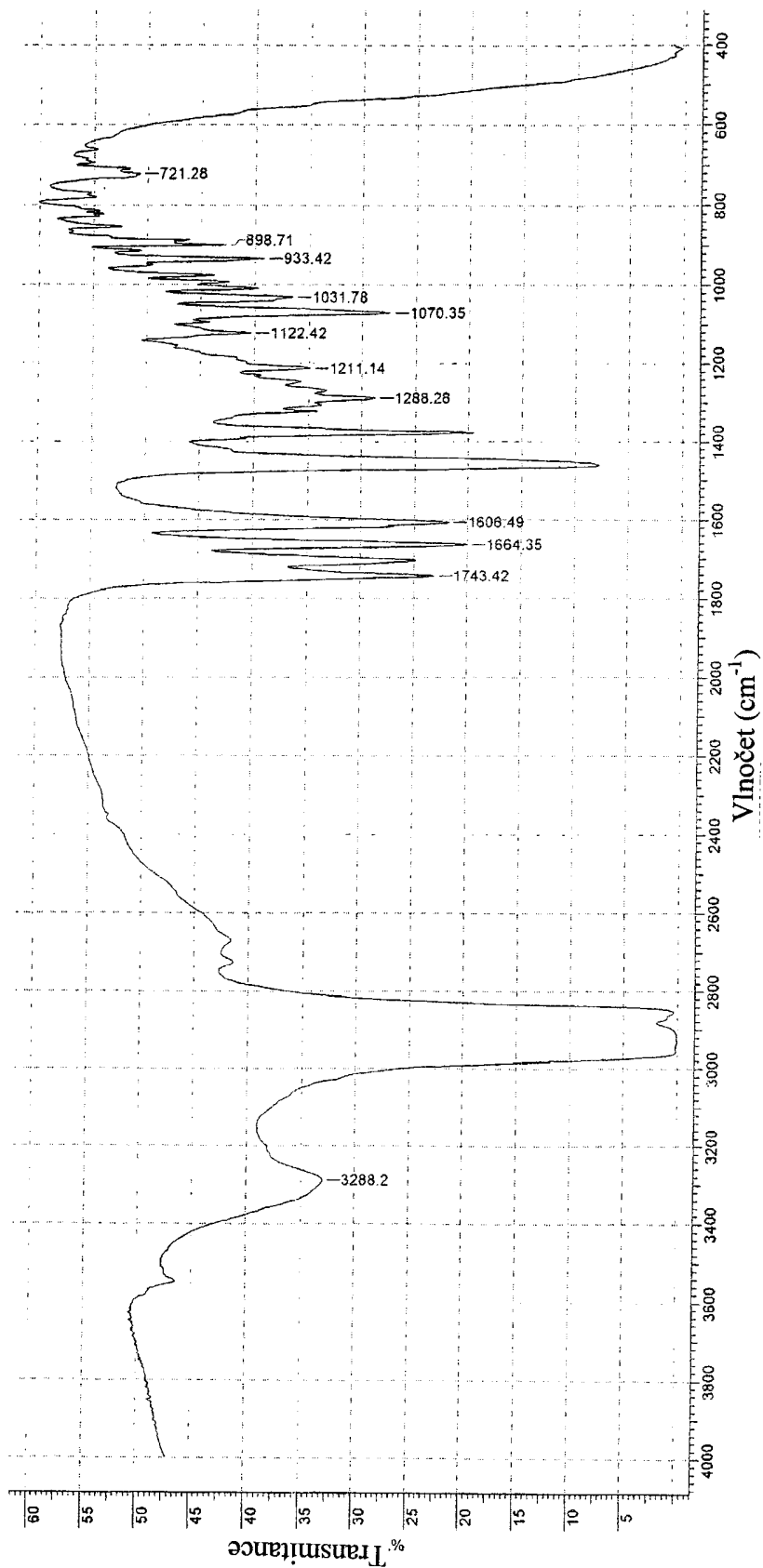


Obr. 27

25.04.07

2007-129

28/30

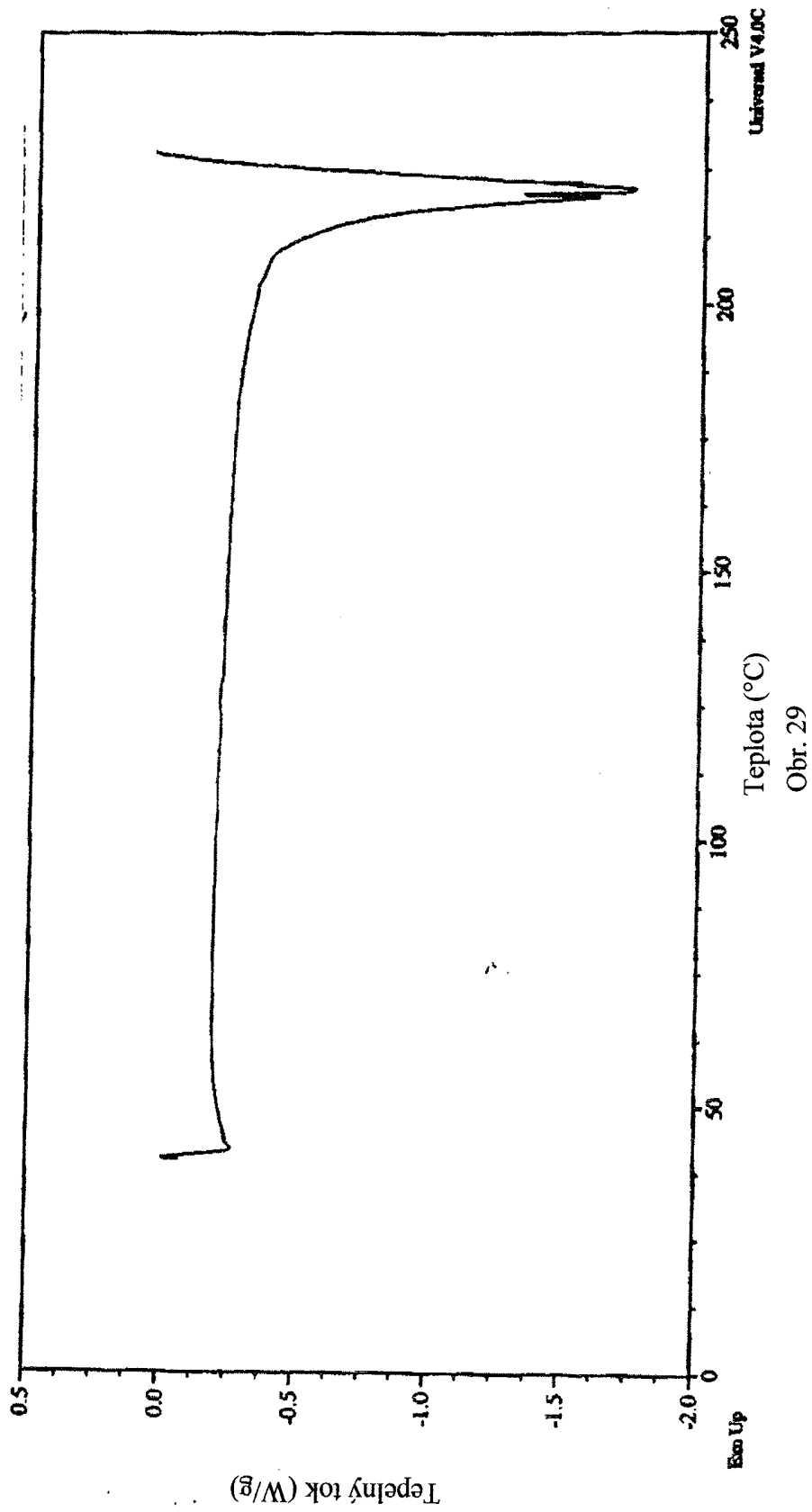


Obr. 28

25.04.07

2007-129

29/30



25.04.07

2007-129

30/30

