



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2173891 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C12P 33/00 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61P 5/28 (2006.01)
C07J 5/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.07.07
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.02.12
(86)	Europeisk søknadsnr	08775319.0
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.07.24
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2010.04.14
(30)	Prioritet	2007.08.03, IT, MI20071616
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
	Utpekte samarbeidende stater	AL BA MK RS
(73)	Innehaver	COSMO DERMATOS SRL, Via C. Colombo, 1, 20020 Lainate (MI), IT-Italia
(72)	Oppfinner	AJANI, Mauro, Via C. Colombo 1, I-20020 Lainate, IT-Italia MORO, Luigi, Via C. Colombo 1, I-20020 Lainate, IT-Italia
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua, 0306 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Enzymatisk fremgangsmåte for oppnåelse av corteksolon-17-alfa-propionat i krystallinsk form III
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A-03/014141 DE-A1- 19 653 730 US-A- 3 530 038 DATABASE WPI Week 197710 Thomson Scientific, London, GB; AN 1977-17268Y XP002512996 -& JP 52 010489 A (TAISHO PHARM CO LTD) 26 January 1977 (1977-01-26) -& DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; JP52010489 1977, KAMANO ET AL.: "Pregnane 17-esters" XP002512994 Database accession no. 1977:187695 CELASCO GIUSEPPE ET AL: "Biological profile of cortexolone 17alpha-propionate (CB-03-01), a new topical and peripherally selective androgen antagonist." ARZNEIMITTEL-FORSCHUNG, vol. 54, no. 12, 2004, pages 881-886, XP008108154 ISSN: 0004-4172 CHEUNG Y W ET AL: "Resistance to enzymic hydrolysis as a parameter in drug potency" INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, ELSEVIER BV, NL, vol. 27, no. 2-3, 1 December 1985 (1985-12-01), pages 325-333, XP023724497 ISSN: 0378-5173 [retrieved on 1985-12-01] DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1982, MISAKI ET AL.: "Enzymic hydrolysis of hydrocortisone diesters in skin" XP002512995 Database accession no. 1982:575431 FERRABOSCHI P ET AL: "Lipase-catalyzed preparation of corticosteroid 17alpha-esters endowed with antiandrogenic activity" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, vol. 49, no. 31, 28 July 2008 (2008-07-28), pages 4610-4612, XP022757401 ISSN: 0040-4039

[retrieved on 2008-05-23]

CAIRA M R: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 163-208, XP001156954, ISSN: 0340-1022, DOI: 10.1007/3-540-69178-2_5 ISBN: 978-3-540-36760-4

GARDI R ET AL: "Derivati di condensazione nella catena laterale di corticosteroidi. - Nota III. Preparazione e reazioni dei 17-monoesteri", GAZETTA CHIMICA ITALIANA, vol. 93, 1963, pages 431-450,

Ford J L and Timmins P: "Pharmaceutical thermal analysis - Techniques and applications", 1989, Ellis Horwood Limited, Halsted Press, John Wiley & Sons pages 139-140,

TULADHAR M D ET AL: "Thermal behaviour and dissolution properties of phenylbutazone polymorphs.", THE JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACOLOGY APR 1983 LNKD-PUBMED:6133928, vol. 35, no. 4, April 1983 (1983-04), pages 208-214, ISSN: 0022-3573

Hilfiker R: "Polymorphism in the pharmaceutical industry", Wiley-VCH pages 46-48,

SCHINZER W C ET AL: "Characterization and interconversion of premarloxacin, a new quinolone antibiotic", JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION, WASHINGTON, US, vol. 86, no. 12, 1 January 1997 (1997-01-01), pages 1426-1431, XP000909869, ISSN: 0022-3549, DOI: 10.1021/JS970063O

Beskrivelse

Corteksolonderivater hvor hydroksylgruppen ved posisjon C-17 α er esterifisert med kortkjedede alifatiske eller aromatiske syrer, og derivatene av det tilsvarende 9,11-dehydroderivatet, er kjent å ha en antiandrogen effekt.

EP 1421099 beskriver corteksolon 17 α -propionat og 9,11-dehydro-corteksolon-17- α -butanoat som angår en høy antiandrogen biologisk aktivitet vist både «in vitro» og «in vivo» på dyret.

10

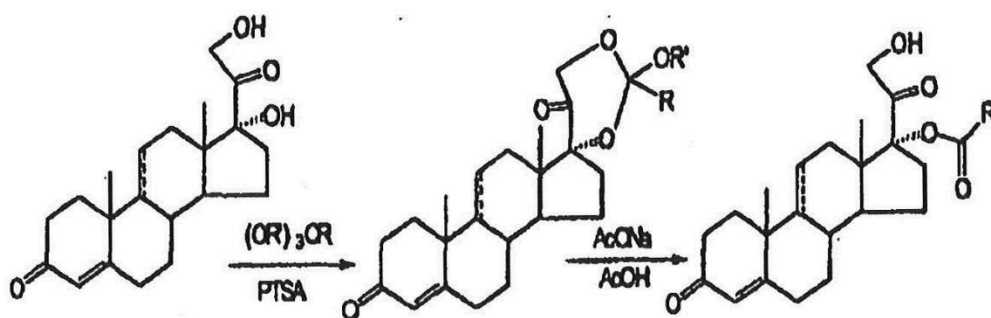
US 3530038 beskriver fremstillingen av en krystallinsk form av corteksolon-17 α -propionat som har et smeltepunkt på 126-129°C og et IR-spektrum med bånd ved (cm⁻¹): 3500, 1732, 1713, 1655 og 1617.

En fremgangsmåte for oppnåelse av de ovennevnte derivatene er beskrevet av Gardi et al. (Gazz. Chim. It. 63, 43 1, 1963) og i US 3152154 som sørger for transformasjonen av corteksolon, eller transformasjon av 9,11-dehydrocorteksolon, i den intermediære ortoesteren som anvender ortoestere tilgjengelige i markedet som en blanding av aprotiske løsemidler slik som cycloheksan og DMF, i nærvær av syrekatalyse (eks. PTSA.H₂O). Den intermediære ortoesteren som således blir oppnådd kan anvendes som den er eller ved rensing ved suspensjon i et løsemiddel som er i stand til å oppløse urenheter, fortrinnsvis i alkoholer. Den påfølgende hydrolysen i en hydroalkoholisk oppløsning, bufret til pH 4-5 fortrinnsvis i acetatbuffer, gir den ønskede monoesteren.

25

En slik syntese er vist i diagram 1 under:

Diagram 1



R=CH₃, CH₃CH₂, CH₃CH₂CH₂, CH₃CH₂CH₂CH₂
 R=CH₃, CH₃CH₂

Imidlertid var de således oppnådde monoesterene, i reaksjonsbetingelsene, ustabile og, følgelig vanskelig å manipulere og isolere (R. Gardi et al Tetrahedron Letters, 448, 1961). Ustabiliteten skyldes fremfor alt den sekundære migreringsreaksjonen av den esterifiserende acylgruppen fra posisjon 17 til posisjon 21.

5

Det er således kjent at for å oppnå de ovennevnte monoesterene med en kjemisk renhet på en slik måte at man er i stand til å gå videre til de biologiske testene, er det nødvendig å anvende, på slutten av syntesen, en renseprosess som generelt utføres ved hjelp av kolonnekromatografi.

10

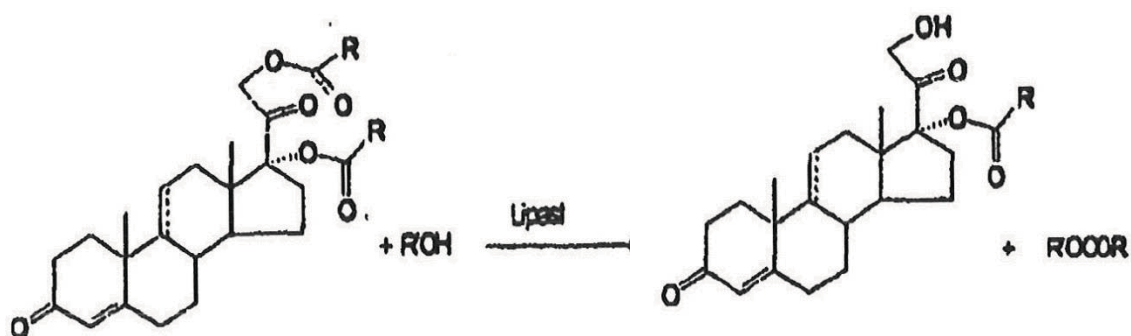
Videre beskriver US3152154 hvordan hydrolysen av diesteren i et basisk miljø ikke er hensiktsmessig på grunn av dannelsen av en blanding av 17 α ,21-diol, av 17- og 21-monoestere, sammen med det opprinnelige ikke-reagerte produktet. Det er nå overraskende blitt oppdaget at en alkoholysereaksjon som anvender en lipase fra *Candida* som en biokatalysator kan nyttig anvendes under fremstillingen av 17 α -monoestere av corteksolon, eller dens 9,11-dehydroderivater.

15

Faktisk har det blitt oppdaget at en slik enzymatisk alkoholyse av 17,21-diesteren av corteksolon, eller av dets derivativ 9,11-dehydro, selektivt skjer i posisjon 21 som beveger seg til den tilsvarende monoesteren i posisjon 17, som vist i diagram 2 under:

20

Diagram 2



25

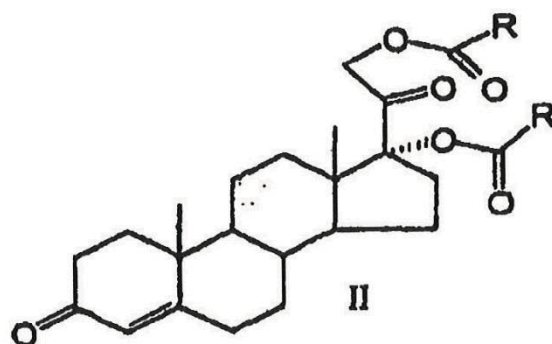
Kjemoselektiviteten av den spesielle enzymatiske reaksjonen under alkoholysebetingelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen, åpner opp for nye perspektiver for fremstilling, på industrinivå med høyere utbytter, av 17 α -monoestere med hensyn til fremgangsmåtene som allerede er angitt i litteraturen.

30

Diesterene tjener til at et substrat for reaksjon av oppfinnelsen kan fremstilles ifølge teknikkens stand, for eksempel ved å følge den ene beskrevet i B.Turner, (Journal of American Chemical Society, 75, 3489, 1953) som sørger for esterifiseringen av kortikosteroider med en lineær karboksylsyre i nærvær av dens anhydrid
 5 og PTSA-monohydrat.

Derfor er et formål med den foreliggende oppfinnelsen en fremgangsmåte for fremstilling av corteksolon-17 α -propionat I krystallinsk form III karakterisert ved at en forbindelse med formel II

10



hvor R er CH₃-CH₂, reageres med en forbindelse som har formelen R'OH, hvor R' er
 15 en lineær alifatisk kjede inneholdende 1 til 10 karbonatomer, fortrinnsvis en C₁-C₈ alkyl, i nærvær av en lipase fra *Candida*.

Lipasen fra *Candida* anvendt for å katalysere fremgangsmåten ifølge den foreliggende oppfinnelsen er fortrinnsvis valgt mellom lipase fra *Candida*
 20 *cylindracea* (CCL) og lipase fra *Candida antarctica* av type B (CALB).

Lipase fra *Candida*, og særlig de fra *Candida cylindracea* og *Candida antarctica* er tilveiebrakt å være i stand til selektivt å hydrolysere esterfunksjonen i posisjon 21, i motsetning til porsinpankreatinlipasen (PPL) og til én fra *Pseudomonas fluorescens*
 25 (PFL), som har vist seg å være nesten inaktiv.

Mengden av nevnte enzym, beregnet med hensyn til det opprinnelige substratet, kan variere avhengig av den anvendte enzymtypen. Særlig er nevnte enzym fortrinnsvis anvendt i en mengde i området 100 til 1,000,000 U/mmol; mer
 30 foretrukket i området på 1,000 til 1,000,000 U/mmol i tilfelle av CCL og i området på 100 til 100,000 U/mmol i tilfelle av CALB. Enda mer foretrukket er nevnte

enzym til stede i en mengde på ca. 60,000 U/mmol i tilfelle av CCL og ca. 5,000 U/mmol i tilfelle CALB.

Videre, fra et økonomisk/industrielt synspunkt, ble muligheten til å gjenbruke slike
5 enzymer i flere sykluser uten å miste den katalytiske aktiviteten, bevist.

Konsentrasjonen av de opprinnelige diesterene med formel II er fortrinnsvis i området på ca. 0.01 to 0.15 molar, mer foretrukket ca. 0.025 molar.

10 Fremgangsmåte ifølge oppfinnelsen skjer i nærværet av et organisk løsemiddel, fortrinnsvis et aprotisk organisk løsemiddel.

Nevnte løsemiddel velges deretter fortrinnsvis fra bl.a. toluen, acetonitril, tetrahydrofuran, diklormetan og/eller kloroform.

15 R'OH-alkoholen ifølge oppfinnelsen velges fortrinnsvis fra bl.a. metanol, etanol, butanol og/eller oktanol.

Nevnte alkohol er fortrinnsvis til stede i en mengde på ca. 0.5 til ca. 50 mol per mol
20 opprinnelig substrat, mer foretrukket 5 mol per mol substrat.

Fremgangsmåten ifølge den foreliggende oppfinnelsen skjer fortrinnsvis under konstant røring inntil den opprinnelige diesteren med formel II er oppløst. Deretter fjernes det anvendte enzymet for filtrering, fortrinnsvis filtrering på Celitt, og
25 monoesteren med formel I oppnås ved fordampning av løsemiddelet under lavt trykk.

Fremgangsmåtens reaksjonstid er vanligvis i området på 20 til 150 timer, fortrinnsvis i området på 24 til 72 timer og reaksjonstemperaturen er fortrinnsvis I
30 området på ca. 10 til 48°C, mer foretrukket i området på 20 til 32°C.

Tabell 1 under oppsummerer reaksjonsbetingelsene og resultatene av den enzymatiske alkoholsen som inkluderer det ifølge den foreliggende oppfinnelsen.

TABELL 1

<i>Enzymatisk alkoholysereaksjoner av 17α,21-diestere av corteksolon for å fremstille den tilsvarende 17α-monoesteren</i>					
Forbindelse med formel II (diester)	Enzym	Alkohol	Løsemiddel	Reaksjonstid (timer)	Utbytte av monoesteren med formel I*
Diacetat	CCL	Oktanol	Toluen	51	97%
	CALB	Etanol	Toluen	96	67%
	CALB	Oktanol	Acetonitril	51	88%
Dipropionat	CCL	Etanol	Toluen	120	73%
	CCL	Butanol	Toluen	24	100%
	CCL	Oktanol	Toluen	28	100%
	CCL	Butanol	Acetonitril	96	91%
	CCL	Butanol	Tetrahydrofuran	96	86%
	CCL	Butanol	Kloroform	96	10%
	PPL	Oktanol	Toluen	120	13%
	PFL	Metanol	Kloroform	24	0%
Dibutanoat	CALB	Oktanol	Acetonitril	76	91%
	CCL	Toluen	Butanol	74	98%
	CCL	Toluen	Oktanol	24	98%
Divalerat	CCL	Toluen	Butanol	74	81%
	CCL	Toluen	Oktanol	48	97%
*omdannelsesprosentene ble evaluert fra ^1H -NMR-spekteret fra integrasjonene av signaler som skyldes hydrogenene i posisjon 21 av de tilsvarende diesterene og monoesterene.					

- Den enzymatiske fremgangsmåten viste seg også å være nyttig ikke bare for omdannelse av 17 α -21-diestere av corteksolon eller av 9,11-dehydro-corteksolon: særlig 17 α -butanoat av 9,11-dehydrocorteksolon ble oppnådd ved å starte fra det tilsvarende dibutanoat fortrinnsvis ved anvendelse av CCL-enzymet og metanol som en akseptoralkohol av acylgruppen.
- Konsentrasjonen av de opprinnelige 9,11-dehydroderivatene er fortrinnsvis i området på 0.01 til 0.15 molar, mer foretrukket 0.025 molar.

I dette tilfellet er reaksjonstiden fortrinnsvis i området på 45 til 55 timer, fortrinnsvis 53 timer.

Også i dette tilfellet er reaksjonstemperaturen fortrinnsvis i området på 10 til 48°C, mer foretrukket i området på 20 til 32°C.

Tabell 2 under viser reaksjonsbetingelsene av den enzymatiske alkoholysen av 17 α ,21-dibutanoat av 9,11-dehydrocorteksolon og det relaterte sluttutbyttet av den respektive monoesteren.

TABELL 2

<i>Enzymatisk alkoholysereaksjon av 17α,21-diestere av 9,11-dehydro-corteksolon for å fremstille den tilsvarende 17α -monoesteren.</i>					
Forbindelse med formel II (diester)	Enzym	Alkohol	Løsemiddel	Reaksjonstid (timer)	Utbytte av monoesteren med formel I*
Dibutanoat	CCL	Metanol	Toluen	53	79%
Dibutanoat	CCL	Etanol	Toluen	53	28%
Dibutanoat	CCL	Butanol	Toluen	53	100%
Dibutanoat	CCL	Oktanol	Toluen	53	100%
*omdannelsesprosentene ble evaluert fra ¹ H-NMR-spekteret fra integrasjonene av signaler som skyldes hydrogenene I posisjon 21 av de tilsvarende diesterene og monoesterene.					

Videre omfatter fremgangsmåten ifølge den foreliggende oppfinnelsen et sluttrinn for krystallisering.

Løsemiddelet av nevnte krystalliseringstrinn velges fra blant annet en blanding av diklormetan/n-heksan, eller en blanding av aceton/n-heksan, eller en blanding av etanol/vann ved ethvert blandingsforhold.

Således er et ytterligere formål med den foreliggende oppfinnelsen de krystallinske formene III av corteksolon 17 α -propionat som angitt i kravene.

Den krystallinske formen I av 17 α -propionat oppnås fortrinnsvis ved krystallisering fra tert-butylmetyleter. Konsentrasjonen av 17 α -propionat i nevnte løsemiddel er i området på 0.9 til 1.1 g i 9-11 ml av tert-butylmetyleter fortrinnsvis 1 g i 10 ml. Nevnte krystallinske form I er karakterisert ved et smeltepunkt i området på ca. 133 til 135°C og/eller en DRX som i Fig. 1 og/eller en DSC som vist i Fig. 2 og/eller en IR som vist i Fig. 3.

Den krystallinske formen II av 17 α -propionat oppnås fortrinnsvis ved krystallisering fra diisopropyleter. Konsentrasjonen i nevnte løsemiddel er fortrinnsvis i området på 0.9 til 1.1 g i 54-66 ml av diisopropyleter. Nevnte krystallinske form II er karakterisert ved et smeltepunkt i området på ca. 114 til 116°C og/eller en DRX som i Fig. 4 og/eller en DSC som vist i Fig. 5 og/eller en IR som vist i Fig. 6.

Den krystallinske formen III av 17 α -propionat oppnås fortrinnsvis ved krystallisering fra en blanding av diklormetan/n-heksan fortrinnsvis i et forhold på ca. 1/30, aceton/n-heksan fortrinnsvis i et forhold på ca. 1/8, eller etanol/vann-blanding fortrinnsvis i et forhold på ca. 1/2.

Smeltepunktet til nevnte krystallinske former III kan ikke bestemmes. Den krystallinske formen III oppnådd fra diklormetan/n-heksan har en DRX som vist i Fig. 7 og/eller en DSC som vist i Fig. 8 og/eller en IR som vist i Fig. 9. Den krystallinske formen III oppnådd fra aceton/n-heksan har en DRX som vist i Fig. 10 og/eller en DSC som vist i Fig. 11 og/eller en IR som vist i Fig. 12. Den krystallinske formen III oppnådd fra etanol/vann har en DRX som vist i Fig. 13 og/eller en DSC som vist i Fig. 14 og/eller en IR som vist i Fig. 15. Den krystallinske formen I av 9,11-dehydro-17 α -corteksolon oppnås fortrinnsvis fra tert-butylmetyleter, diisopropyleter, en diklorometan/n-heksan-blanding fortrinnsvis i et forhold på 1/15, eller en aceton/n-heksan-blanding fortrinnsvis i et forhold på 1/5.

Den krystallinske formen I oppnådd fra tert-butylmetyleter har en DRX som vist i Fig. 16 og/eller en DSC som vist i Fig. 17 og/eller en IR som vist i Fig. 18. Den krystallinske formen I oppnådd fra diisopropyleter har en DRX som vist i Fig. 19 og/eller en DSC som vist i Fig. 20 og/eller en IR som vist i Fig. 21.

Den krystallinske formen I oppnådd fra diklormetan/n-heksan har en DRX som vist i Fig. 22 og/eller en DSC som vist i Fig. 23 og/eller en IR som vist i Fig. 24.

Den krystallinske formen I oppnådd fra aceton/n-heksan har en DRX som vist i Fig. 25 og/eller en DSC som vist i Fig. 26 og/eller en IR som vist i Fig. 27.

Forskjellene som kan observeres i DRX-diagrammene som angår formen III av 17 α -propionat og som angår formen I av 9,11-dehydroderivat er ansett å være irrelevante ved at de skyldes krystalldeorienteringsfenomenet. På samme måte skal

forskjellene observert i IR og DSC anses å være irrelevante ved at de skyldes variasjoner ved fremstilling av prøven og/eller ved utførelse av analysen.

Tabell 3 viser noen identifikasjonsparametre og betingelser for oppnåelse av de ovennevnte krystallinske formene.

TABELL 3

Forbindelse med formel I (monoester)	Fast form	Løsemidler	Konsentr. (g forbindelse/ml løsemiddel)	Smeltepunkt (°C)	DRX	DSC	IR
Corteksolon 17 α -propionat	Krystallinsk form I	<i>Tert-butylmetyleter</i>	1g/10ml	133-135	Fig. 1	134.90°C ($\Delta H=40.68$ J/g) Fig. 2	Fig. 3
	Krystallinsk form II	Diisopropyleter	1g/60ml	114-116	Fig. 4	115.85°C ($\Delta H=46.61$ J/g) Fig. 5	Fig. 6
	Krystallinsk form III	Diklormetan/n-heksan	1g/15.5ml (diklormetan/n-heksan 1/30)	i.b.	Fig. 7	134.90°C ($\Delta H=42.45$ J/g) Fig. 8	Fig. 8
	Krystallinsk form III	Aceton/n-heksan	1g/9ml (aceton/n-heksan 1/8)	i.b.	Fig. 10	134.18°C ($\Delta H=43.83$ J/g) Fig. 11	Fig. 2
	Krystallinsk form III	Etanol/vann	1g/24ml (etanol/vann 1/2)	i.b.	Fig. 13	134.29°C ($\Delta H=43.34$ J/g) Fig. 14	Fig. 15
9,11-dehydro 17 α -corteksolon	Krystallinsk form I	<i>Tert-butylmetyleter</i>	1g/24ml	i.b.	Fig. 16	137.45°C ($\Delta H=62.63$ J/g) Fig. 17	Fig. 18
	Krystallinsk form I	Diisopropyleter	1g/96ml	136	Fig. 19	136.76°C ($\Delta H=60.48$ J/g) Fig. 20	Fig. 21
	Krystallinsk form I	Diklormetan/n-heksan	1g/16ml (diklormetan/n-heksan 1/15)	i.b.	Fig. 22	136.65°C ($\Delta H=66.66$ J/g) Fig. 23	Fig. 24
	Krystallinsk form I	Aceton/n-heksan	1g/21ml (aceton/n-heksan 1/5)	i.b.	Fig. 25	136.49°C ($\Delta H=67.64$ J/g) Fig. 26	Fig. 27

Eksistensen av en pseudopolymorf krystallinsk form av 17 α -propionat, karakterisert ved nærværet av et krystalliseringsvannmolekyl og definert som solvatform IV ble bestemt.

Den solvatkrystallinske formen IV av 17 α -propionat oppnås fortrinnsvis ved krystallisering fra en organisk/vannløsemiddel-blanding i et forhold som generelt er i området på 1/2 til 2/1, fortrinnsvis fra propylenglykol/vann i et forhold på 1/1 eller polyetylenglykol/vann i et forhold på 1/1.

5

Den solvatkrystallinske formen IV oppnådd fra propylenglykol/vann 1/1 har en DRX som vist i Fig. 28 og/eller en IR som vist i Fig. 29.

10

Krystalliseringen av 17 α -propionat i solvatform kan skje under formuleringsprosessene av den ferdige farmasøytiske formen, hvor fremstillingsprosessen av den farmasøytiske formen sørger for oppløsningen av den aktive ingrediensen i et organisk løsemiddel, slik som for propylenglykol, polyetylenglykol eller kortkjedede alifatiske alkoholer, fulgt av tilsetning av vann i et forhold på 1/3 til 3/1 med hensyn til de organiske løsemidlene anvendt for oppløsningen av den aktive ingrediensen.

15

Videre er et formål med den foreliggende oppfinnelsen en farmasøytisk sammensetning inneholdende de krystallinske formene III av corteksolon-17 α -propionat i forbindelse med minst en fysiologisk akseptierbar eksipiens.

20

Sammensetningene ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan være av fast, halvfast, pastaliknende form og de er fortrinnsvis valgt fra blant annet tabletter, kapsler, pulvere, pellets, suspensjoner, emulsjoner, kremer, gel, salve, eller pastaer som både er klar til bruk eller som kan formes på nytt før bruk.

25

Til slutt er et formål med den foreliggende oppfinnelsen anvendelsen, fortrinnsvis for mennesker, av de krystallinske formene III av corteksolon-17 α -propionat for fremstillingen av et medikament for behandling av patologier som påvirker urogenitalsystemet, endokrinsystemet, hud- og/eller de kutane vedhengene.

30

Særlig er et formål med den foreliggende oppfinnelsen anvendelsen av en flytende eller halvflytende formulering for topisk administrering, slik som for eksempel krem, gel, salve, emulsjon eller dispersjon inneholdende corteksolon-17 α -propionat i området på 0.1 til 2% vektprosent, fortrinnsvis i området på 0.2 til 1%, i krystallinsk form III både i oppløsning og krystallinske dispersjonstilstander, hvor den sistnevnte er mulig å oppnå også på en ekstemperert måte ved utfelling av den krystallinske aktive ingrediensen ved tilsetning av vann eller vandig oppløsning til

35

en oppløsning inneholdende den samme aktive ingrediensen i et organisk løsemiddel eller en blanding av organiske løsemidler, for fremstillingen av et medikament for behandling av patologier som påvirker urogenitalsystemet, endokrinsystemet, huden og/eller hudvedhengene.

5

De følgende eksemplene er inkludert for å øke forståelsen av den foreliggende oppfinnelsen uten å begrense den på noen som helst måte.

10 EKSEMPLER

Eksempel 1

Alkoholyse med CCL av corteksolon 17 α , 21-dipropionat

Tilsette butanol (0.4 g, 5.45 mmol) og CCL (17.4 g, 3.86 U/mg, FLUKA) til en
15 oppløsning av corteksolon-17 α ,21-dipropionat (0.5 g, 1.09 mmol) i toluen (50 ml).
Opprettholde blandingen under røring, ved 30°C, som følger forløpet av reaksjonen
i TLC (Toluen/etylacetat 6/4) inntil det opprinnelige materialet er oppløst (24 h).
Fjerne enzymet ved hjelp av filtrering ved anvendelse av et Celitt-lag. Gjenvinne
corteksolon 17 α -propionatet (0.437, 99%) etter fordampning under lavt trykk. Ved
20 krystallisering oppnås fra diisopropyleter et produkt med en renhet >99% i HPLC.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) relevante signaler δ (ppm) 5.78 (br s, 1H, H-4), 4.32
(dd, 1H, H-21), 4.25 (dd, 1H, H-21), 1.22 (s, 3H, CH₃-19), 1.17 (t, 3H, CH₃), 0.72
(s, 3H, CH₃-18). P.f. 114°C.

25

Eksempel 2 (sammenligning)

Ifølge fremgangsmåten beskrevet i eksempel 1 fremstille corteksolon-17 α -butanoat

30 ¹H-NMR relevante signaler δ (ppm) 5.78 (br s, 1H, H-4), 4.32 (dd, 1H, H-21), 4.26
(dd, 1H, H-21), 1.23 (s, 3H, CH₃-19), 0.97 (t, 3H, CH₃), 0.73 (s, 3H, CH₃-18). P.f.
134-136°C.

Eksempel 3 (sammenligning)

Ifølge fremgangsmåten beskrevet i eksempelet fremstille corteksolon-17 α -valerat

- 5 ^1H -NMR relevante signaler δ (ppm) 5.77 (br s, 1H, H-4), 4.32 (dd, 1H, H-21), 4.26 (dd, 1H, H-21), 1.22 (s, 3H, CH₃-19), 0.95 (t, 3H, CH₃), 0.72 (s, 3H, CH₃-18). P.f. 114°C (diisopropyleter).

Eksempel 4 (sammenligning)

10

Ifølge fremgangsmåten beskrevet i eksempelet fremstille 9,11-dehydro-corteksolon-17 α -butanoat

- 15 ^1H -NMR relevante signaler δ (ppm) 5.77 (br s, 1H, H-4), 5.54 (m, 1H, H-9), 4.29 (dd, 1H, H-21), 4.24 (dd, 1H, H-21), 1.32 (s, 3H, CH₃-19), 0.94 (t, 3H, CH₃), 0.68 (s, 3H, CH₃-18). P.f. 135-136°C (acetone/heksan).

Eksempel 5

- 20 Alkoholyse med CALB av corteksolon-17 α , 21-dipropionat

- Oppløse corteksolon, 17 α , 2-dipropionat (0.5 g, 1.09 mmol) i acetonitril (40ml), tilsette CALB (2.3 g, 2.5 U/mg Fluka) og oktanol (0.875 ml). Etterlate blandingen under røring, ved 30°C, i 76 h. Fjerne enzymet ved hjelp av filtrering ved
25 anvendelse av et papirfilter. Straks løsemidlene fordamper, utvinne et faststoff (0.4758) som ved analyse ^1H -NMR skal fremkomme og utgjøres av corteksolon-17 α -propionat ved 91%.

Eksempel 6

30

Krystallisering

- Tilsette løsemiddelet (t-butylmetyleter eller diisopropyleter) til prøven ifølge forholdene angitt i Tabell 3. Oppvarme blandingen til løsemiddelets kokepunkts-
35 temperatur, under røring, inntil prøven oppløses fullstendig. Kjøling til romtemperatur og etterlate den ved denne temperaturen, under røring, i 6 timer. Filtrere ved anvendelse av en buchnertrakt og opprettholde det oppnådde fast-

stoffet, under lavt trykk, ved en romtemperatur i 15 timer og deretter, ved 40°C, i 5 timer.

Eksempel 7

5

Utfelling

Oppløse prøven i det egnede løsemiddelet (diklormetan, aceton, etylacetat eller etanol) ifølge forholdene angitt i Tabell 3 og deretter tilsette løsemiddelet, heksanet
10 eller vannet, ifølge forholdene angitt i Tabell 3, ved opprettholdelse av blandingen, under røring, ved romtemperatur. Utvinne bunnfallet ved filtrering ved anvendelse av en buchnertrakt og tørke som i Eksempel 6.

Eksempel 8

15

Oppnåelse av en farmasøytisk form inneholdende medikamentet i en definert krystallinsk form.

Fremstille en flytende krem inneholdende 2% cetylisk alkohol, 16% glyceryl-
20 monostearat, 10% vaselinolje, 13% propylenglykol, 10% polyetylglykol med lav polymerisasjon 1.5% polysorbat 80 og 47.5% renset vann. Tilsette 1 g av corteksolon 17 α -propionat av krystallinsk form III til 100 g av denne kremen og utsette blandingen for homogenisering ved hjelp av en turbinrører inntil homogenitet oppnås. Det oppnås en krem inneholdende en fraksjon av en aktiv
25 ingrediens oppløst i formuleringsvehikkelen og en ikke-oppløst fraksjon av en aktiv ingrediens til stede som en krystall av krystallinsk form III. Denne fremstillingen er egnet til bruk som en formuleringsvehikkel for hudpenetreringstester på Franz-celler, hvor en penetreringskoeffisient i området på 0.04 til 0.03 cm/h observeres på preparatet.

30

Eksempel 9 (sammenligning)

Oppnåelse av den farmasøytiske formen inneholdende medikamentet i solvatform IV for å erstatte løsemiddelet under den galeniske formuleringsprosedyren.

35

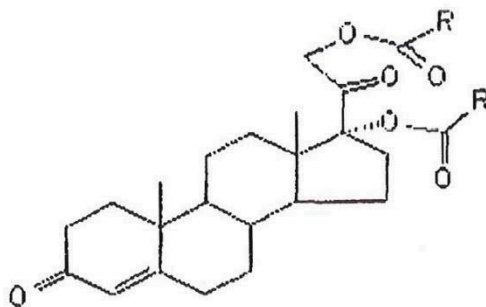
Oppløse 100 g av corteksolon 17 α -propionat av krystallinsk form III i 2500 g propylenglykol under røring ved romtemperatur. Separat fremstille, ved anvendelse

av en turboemulgator som hever temperaturen opp til ca. 70°C, en emulsjon med 250 g cetylisk alkohol, 1500 g glycerylmonostearat, 1000 g flytende parafin, 5 g blandede tokoferoler, 100 g polysorbat 80 og 4650 g vann. Etter kjøling av emulsjonen opp til ca. 30°C, tilsette – under røring og under undertrykk –
5 corteksolon 17 α -propionatopløsningen i propylenglykol. Opprettholde den emulsjonerte kremen under røring inntil homogenitet oppnås, for å sikre at temperaturen forblir lav ved hjelp av sirkulasjonen av et kjølemiddel.

Kremen inneholder en dispergert krystallinsk fraksjon, som utgjøres av en aktiv
10 ingrediens i solvatkrystallinsk form IV, dannet på grunn av utfellingen av selve den aktive ingrediensen fra den glykoliske oppløsningen som inneholdt den når sistnevnte ble tilsatt til den hovedsakelige vandige formuleringen. DRX-spektrene av den krystallinske formen til stede i kremen er vist i Fig. 30.

PATENTKRAV

1. Fremgangsmåte for fremstilling av corteksolon-17 α -propionat i krystallinsk form III, hvor nevnte krystallinske form III er **karakterisert ved** et DRX-spektrum som representert i Figur 7 eller 10 eller 13 og ved et DSC spektrum som representert i Figur 8 eller 11 eller 14 og ved et IR spektrum som representert i Figur 9 eller 12 eller 15, nevnte fremgangsmåte omfatter å reagere en forbindelse med formel II



- i et organisk løsemiddel med en forbindelse med formel III



- i nærværet av en lipase fra *Candida*, hvor R er $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ og R' er en lineær alifatisk kjede inneholdende 1-10 karbonatomer for å gi corteksolon-17 α -propionat, og krystallisering av nevnte corteksolon-17 α -propionat fra en blanding av diklorometan/n-heksan, eller en blanding av aceton/n-heksan eller en blanding av etanol/vann, for å gi corteksolon-17 α -propionat i krystallinsk form III.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1 **karakterisert ved at** nevnte blanding av diklormetan/n-heksan er i et forhold på ca. 1/30, nevnte blanding av aceton/n-heksan er i et forhold på ca. 1/8, eller nevnte blanding av etanol/vann er i et forhold på ca. 1/2.
3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 **karakterisert ved at** R' er en alifatisk kjede inneholdende 1-8 karbonatomer.
4. Fremgangsmåte ifølge krav 1 **karakterisert ved at** nevnte organiske løsemiddel er aprotisk.

5. Fremgangsmåte ifølge krav 4 hvor nevnte organiske aprotiske løsemiddel er valgt fra blant annet toluen, acetonitril, tetrahydrofuran, diklorometan og/eller kloroform.
- 5 6. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor nevnte forbindelse med formel II er til stede ved en mengde i området på ca. 0.01 to 0.15 molar, fortrinnsvis på 0.025 molar.
7. Fremgangsmåte ifølge krav 1 hvor nevnte forbindelse med formel III er valgt fra blant annet metanol, etanol, butanol og/eller oktanol.
- 10 8. Fremgangsmåte ifølge krav 1 hvor nevnte forbindelse med formel III er til stede ved en mengde som varierer fra ca. 0.5 til ca. 50 mol per mol forbindelse med formel II.
- 15 9. Fremgangsmåte ifølge krav 8 hvor nevnte forbindelse med formel III er til stede ved en mengde på 5 mol per mol av forbindelse med formel II.
10. Fremgangsmåte ifølge krav 1 hvor nevnte lipase fra *Candida* er *Candida cylandracea* (CCL) eller *Candida antartica* av type B (CALB).
- 20 11. Fremgangsmåte ifølge krav 1 hvor nevnte lipase fra *Candida* er til stede i en mengde som varierer fra ca. 100 to 1,000,000 U/mmol.
12. Fremgangsmåte ifølge krav 11 hvor nevnte lipase fra *Candida* er til stede i en
25 mengde som går fra ca. 1,000 to 1,000.000 U/mmol for *Candida cylandracea* (CCL), og som går fra ca. 100 to 100,000 U/mmol for *Candida antartica* av type B (CALB).
13. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av de foregående krav **karakterisert**
30 **ved at** reaksjonen av en forbindelse med formel II med en forbindelse med formel III utføres ved en temperatur i området på 10 til 48°C.
14. Fremgangsmåte ifølge krav 13 **karakterisert ved at** temperaturen er i området på 20 til 32°C
- 35 15. Corteksolon-17 α -propionat i krystallinsk form III **karakterisert ved** et DRX spektrum som representert i Figur 7 eller 10 eller 13 og ved et DSC spektrum som

representert i Figur 8 og ved et IR spektrum som representert i Figur 9 eller 12 eller 15.

16. Corteksolon-17 α -propionat i krystallinsk form III ifølge krav 15, **karakterisert**
5 **ved** et DRX spektrum som representert i Figur 7 og et DSC spektrum som representert i Figur 8 og ved et IR spektrum som representert i Figur 9.

17. Corteksolon-17 α -propionat i krystallinsk form III ifølge krav 15, **karakterisert**
ved et DRX spektrum som representert i Figur 10 og et DSC spektrum som
10 representert i Figur 11 og ved et IR spektrum som representert i Figur 12.

18. Corteksolon-17 α -propionat i krystallinsk form III ifølge krav 15, **karakterisert**
ved et DRX spektrum som representert i Figur 13 og et DSC spektrum som representert i Figur 14 og ved et IR spektrum som representert i Figur 15.

15

19. Farmasøytisk sammensetning inneholdende corteksolon-17 α -propionat i krystallinsk form III ifølge hvilket som helst av krav 15 til 18 i forbindelse med minst en fysiologisk akseptierbar eksipiens.

20. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 19 i fast, halvfast eller pastaliknende form.

21. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 19 hvor sammensetningen er i formen av en tablett, kapsel, pulver, pellets, suspensjon, emulsjon, krem, gel, salve eller
25 pasta.

22. Corteksolon-17 α -propionat i krystallinsk form III ifølge et hvilket som helst av kravene 15 til 18 for anvendelse i behandlingspatologiene som påvirker urogenitalsystemet, endokrinsystemet, huden, og/eller de kutane vedhengene.

30

23. Corteksolon-17 α -propionat i krystallinsk form III ifølge et hvilket som helst av kravene 15 til 18 for anvendelse i behandlingen av akne, seboréisk dermatitt, androgen alopecia, hirsutisme, benign prostatisk hyperplasia, former av prostatakreft, mannlig prevensjon, polycystisk ovarialsyndrom, tidlig utviklet pubertet, og
35 kontroll av aggressiv eller avvikende seksualforhold.

1/30

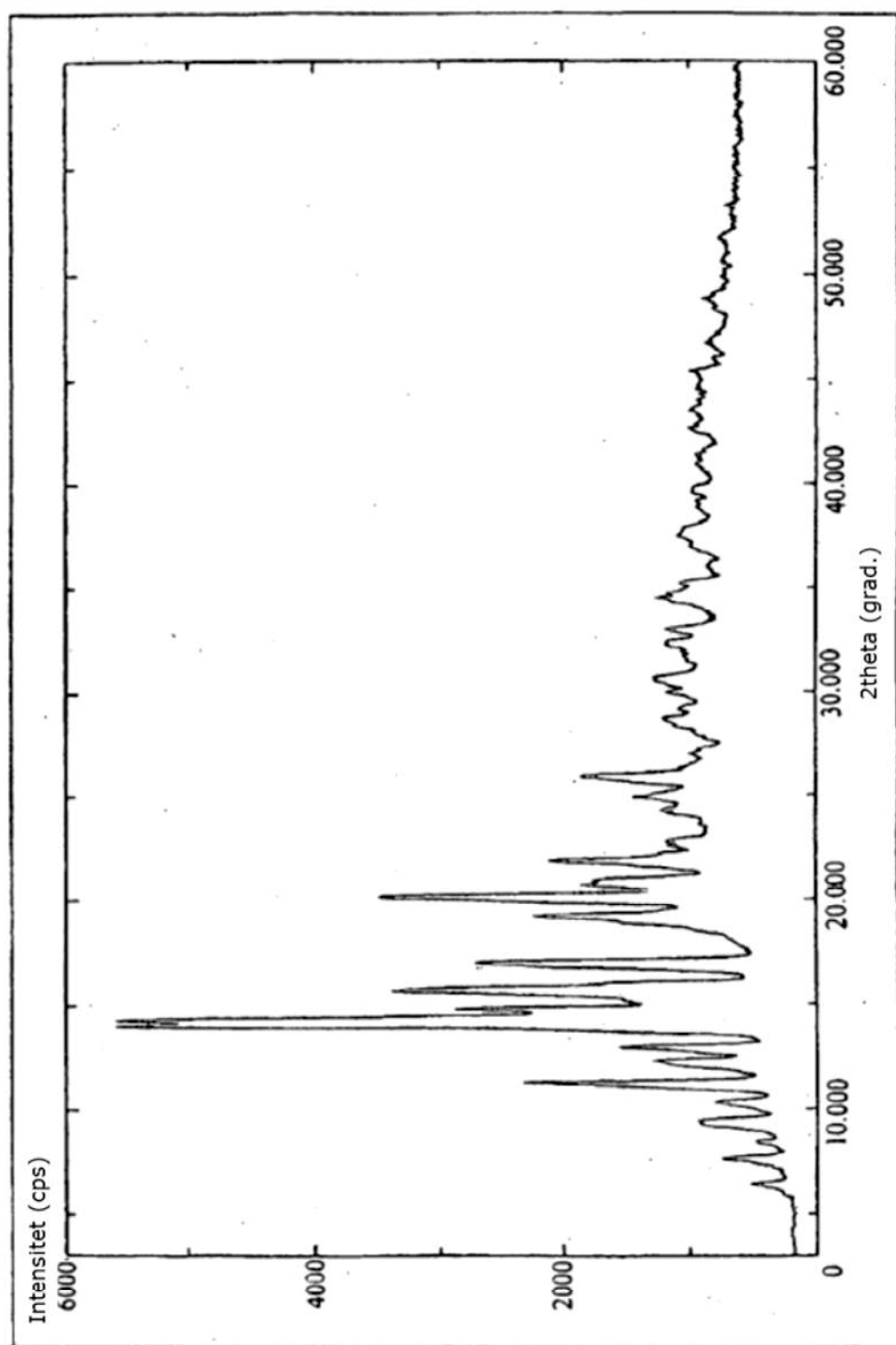


Fig. 1

2/30

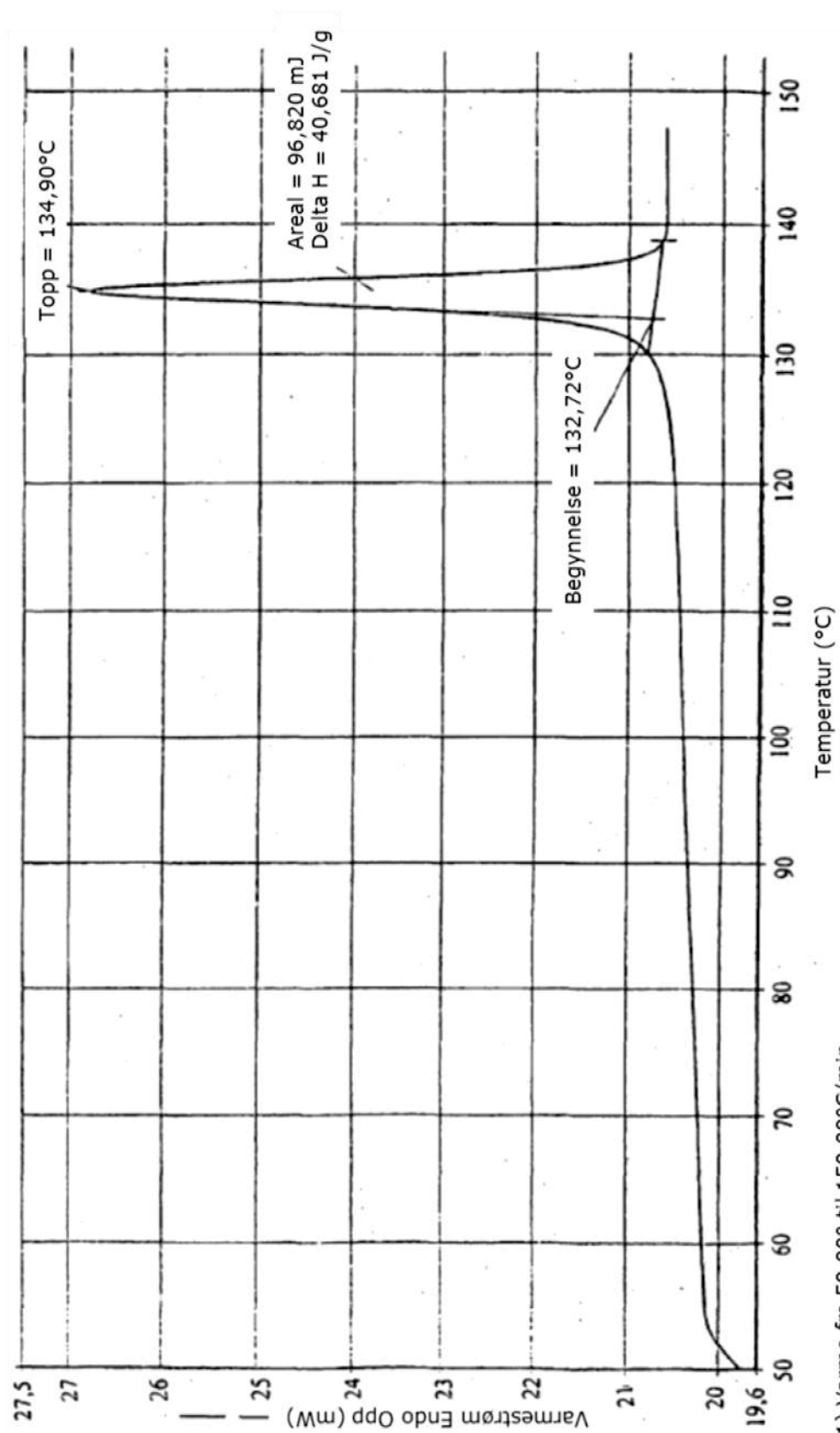
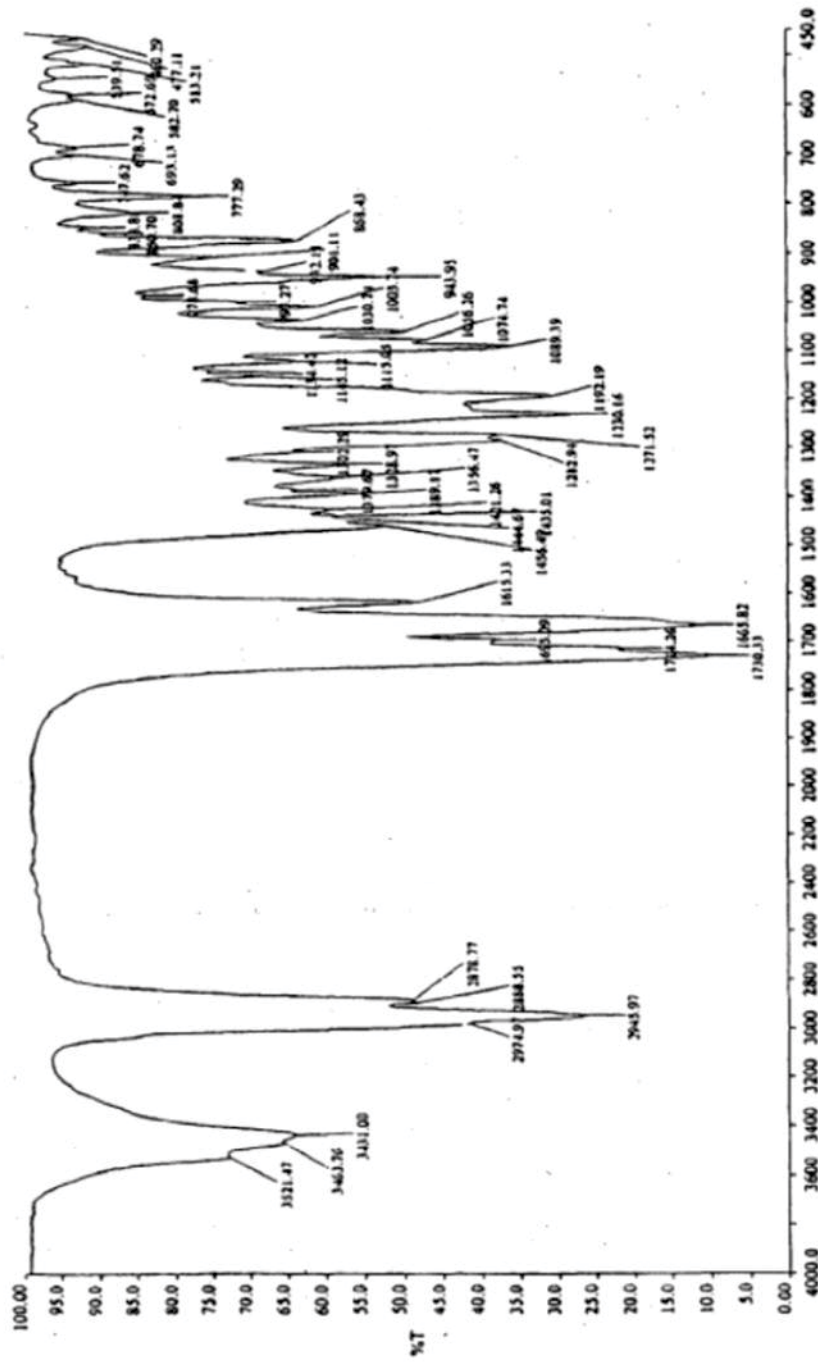


Fig. 2

3/30



Beskrivelse: Cortexolon 17-alfa-propionat CB-03-01-metylterbutyleter
 Kommentarer: Tablett i KBr uten vakuum

Fig. 3

4/30

CORTEXOLON 17-ALFA-PROPIONAT CB-03-01 DIISOPROPYLETER (OPPMALT AV MORTER)

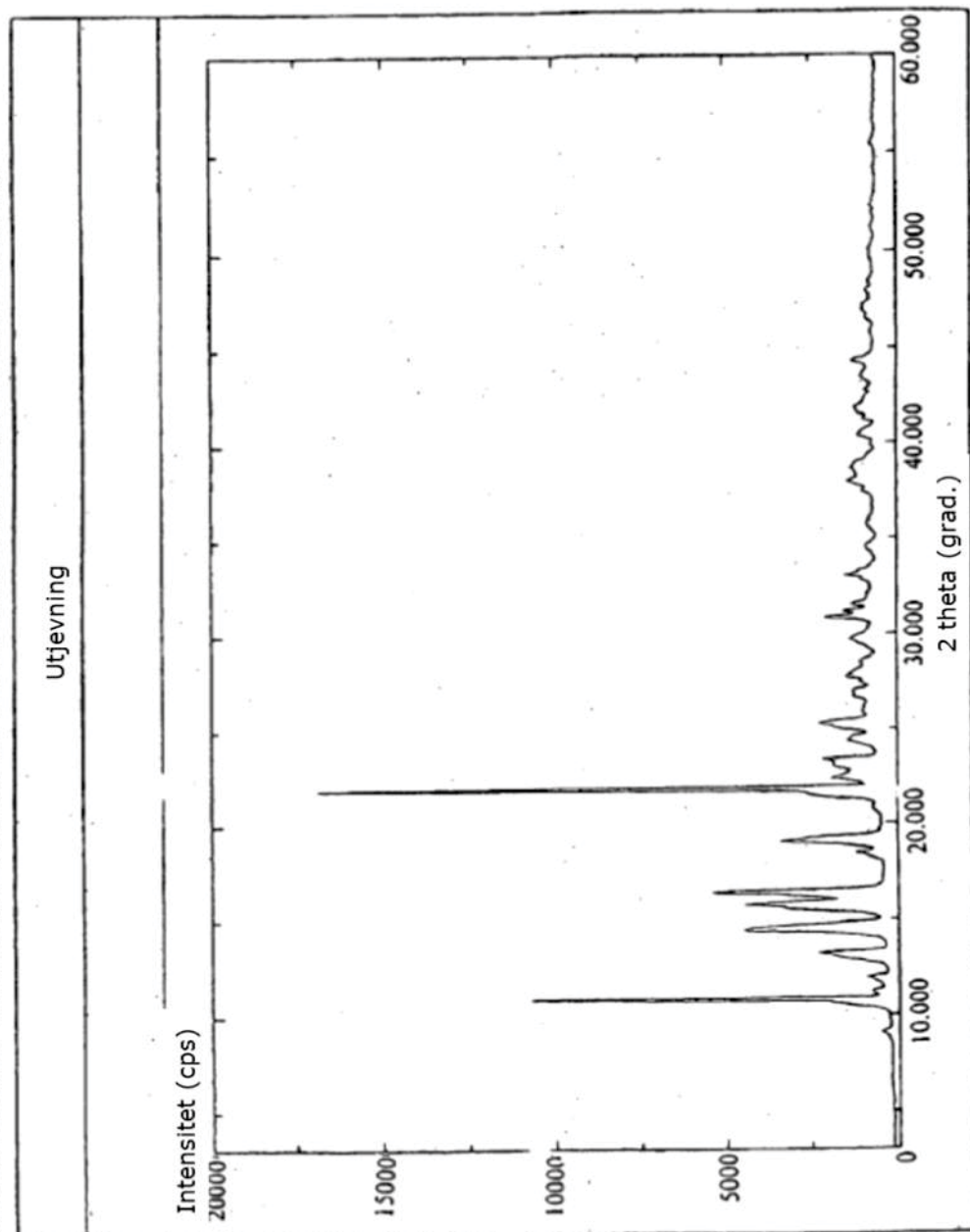
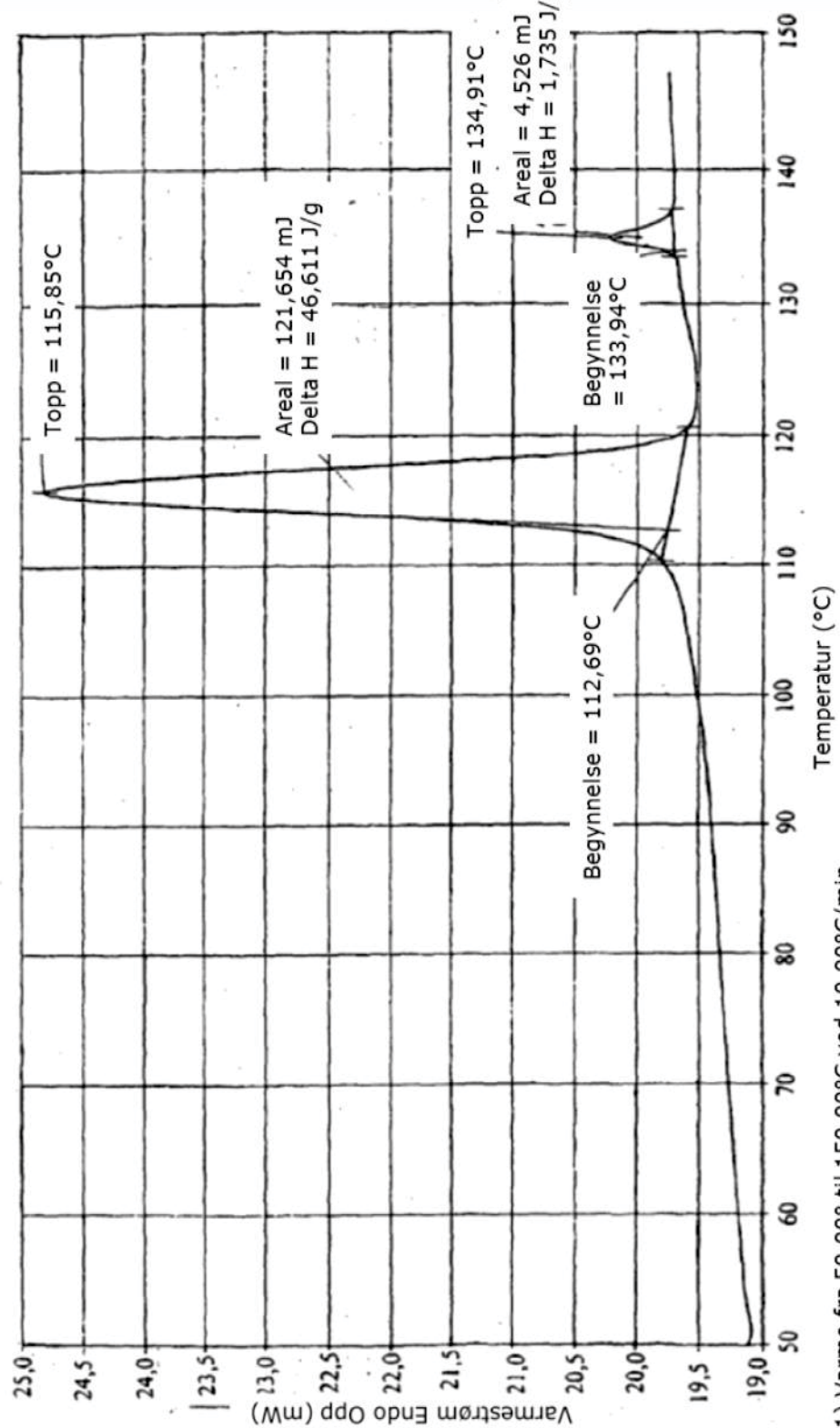


Fig. 4

5/30

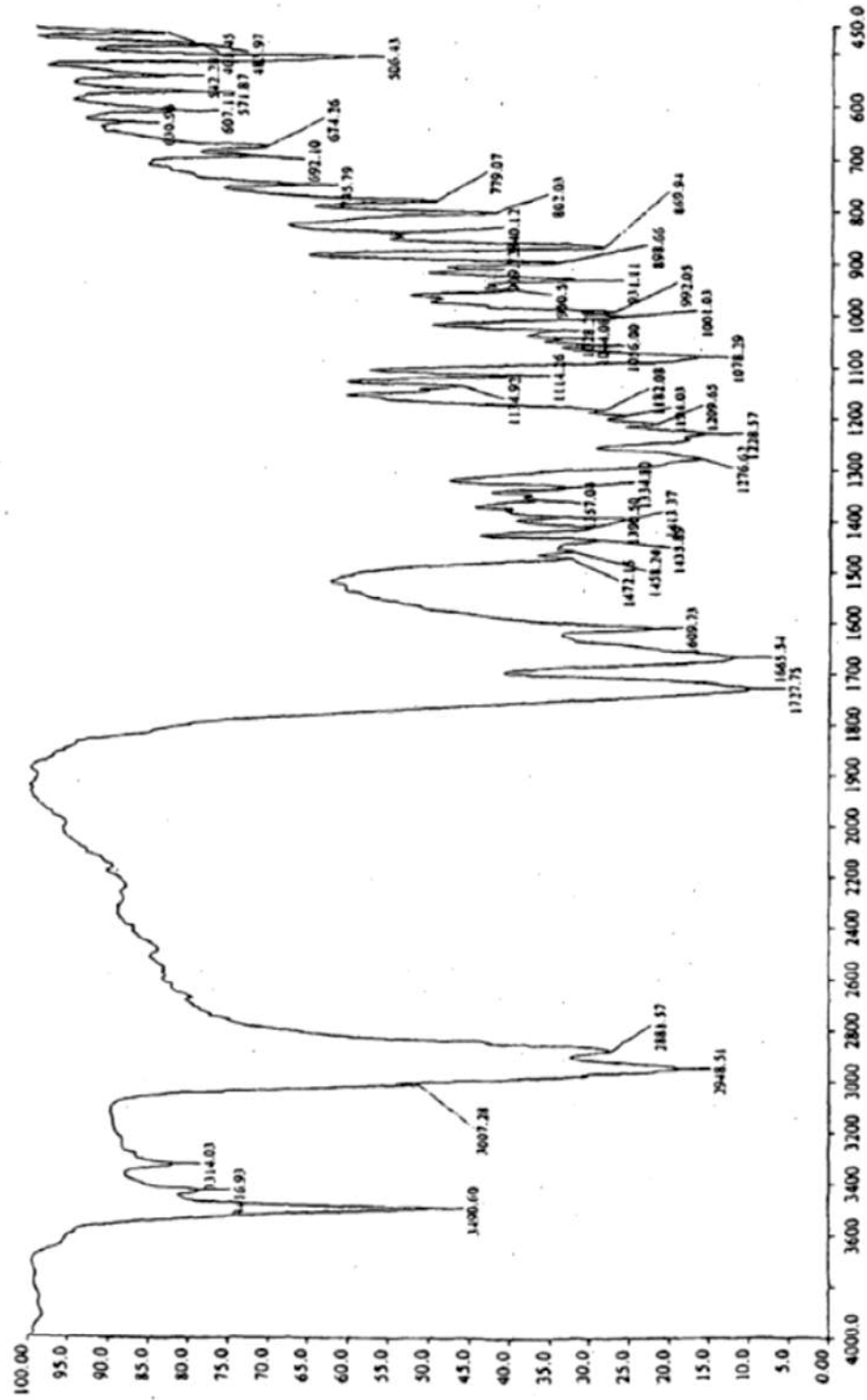
CORTEXOLON 17 ALFA-PROPIONAT CB-03-01 DIISOPROPYLETER (OPPMALT AV MORTER)



1) Varme fra 50,00° til 150,00°C ved 10,00°C/min

Fig. 5

6/30



Beskrivelse: Cortexolon 17 alfa-propionat CB-03-01 diisopropyleter

Fig. 6

7/30

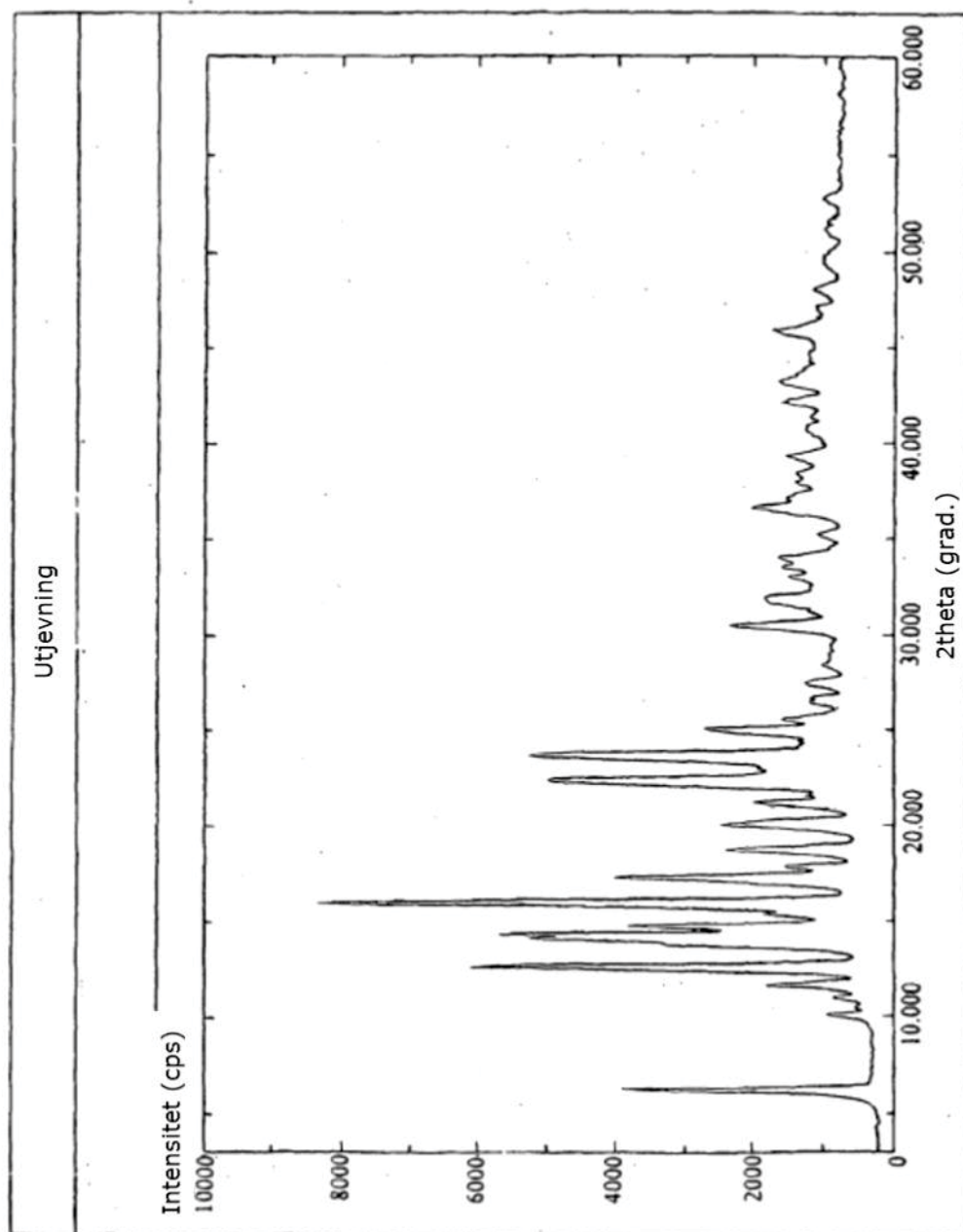
CORTEXOLON 17 ALFA-PROPIONAT CB-03-01 CH₂Cl₂HEKSAN

Fig. 7

8/30

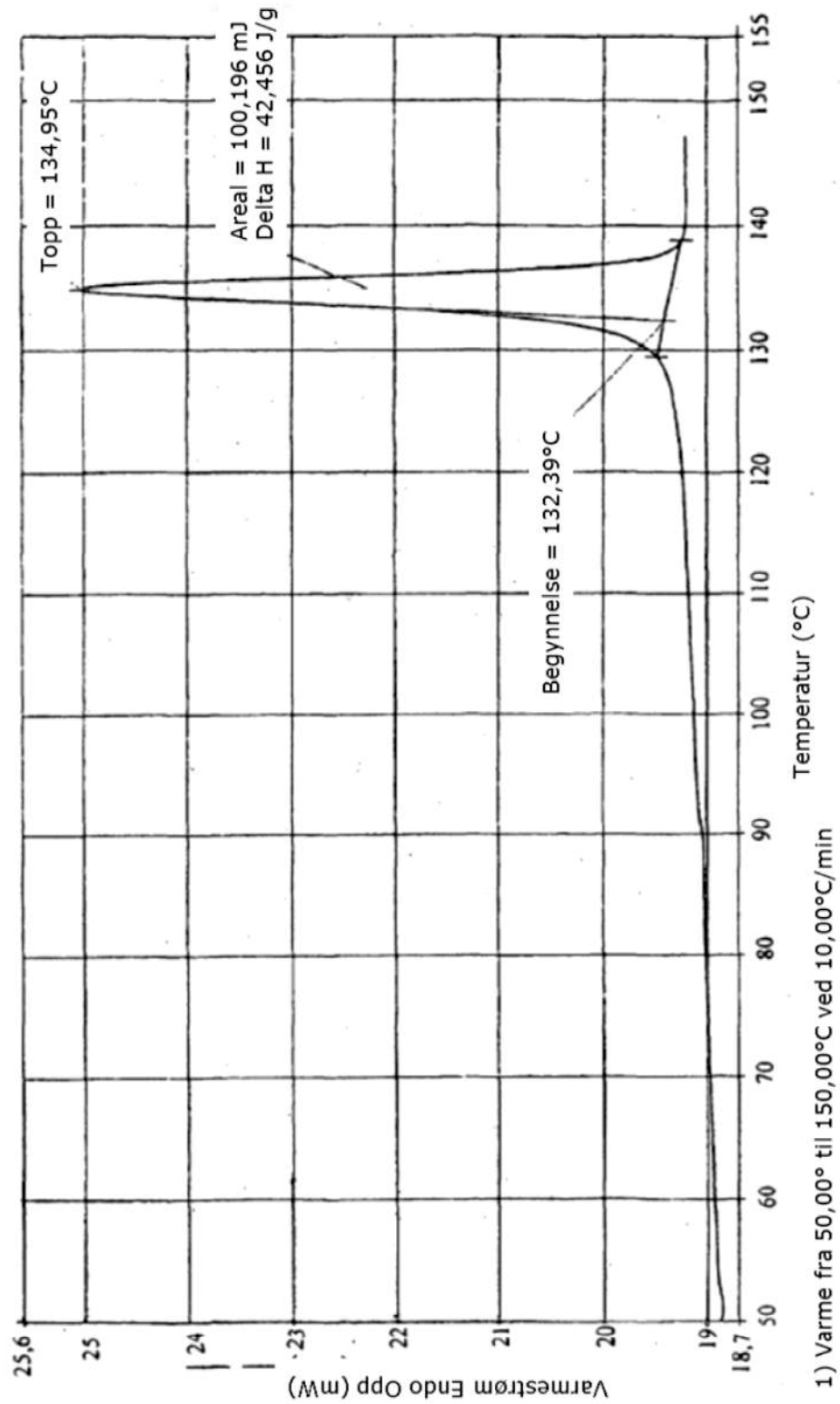
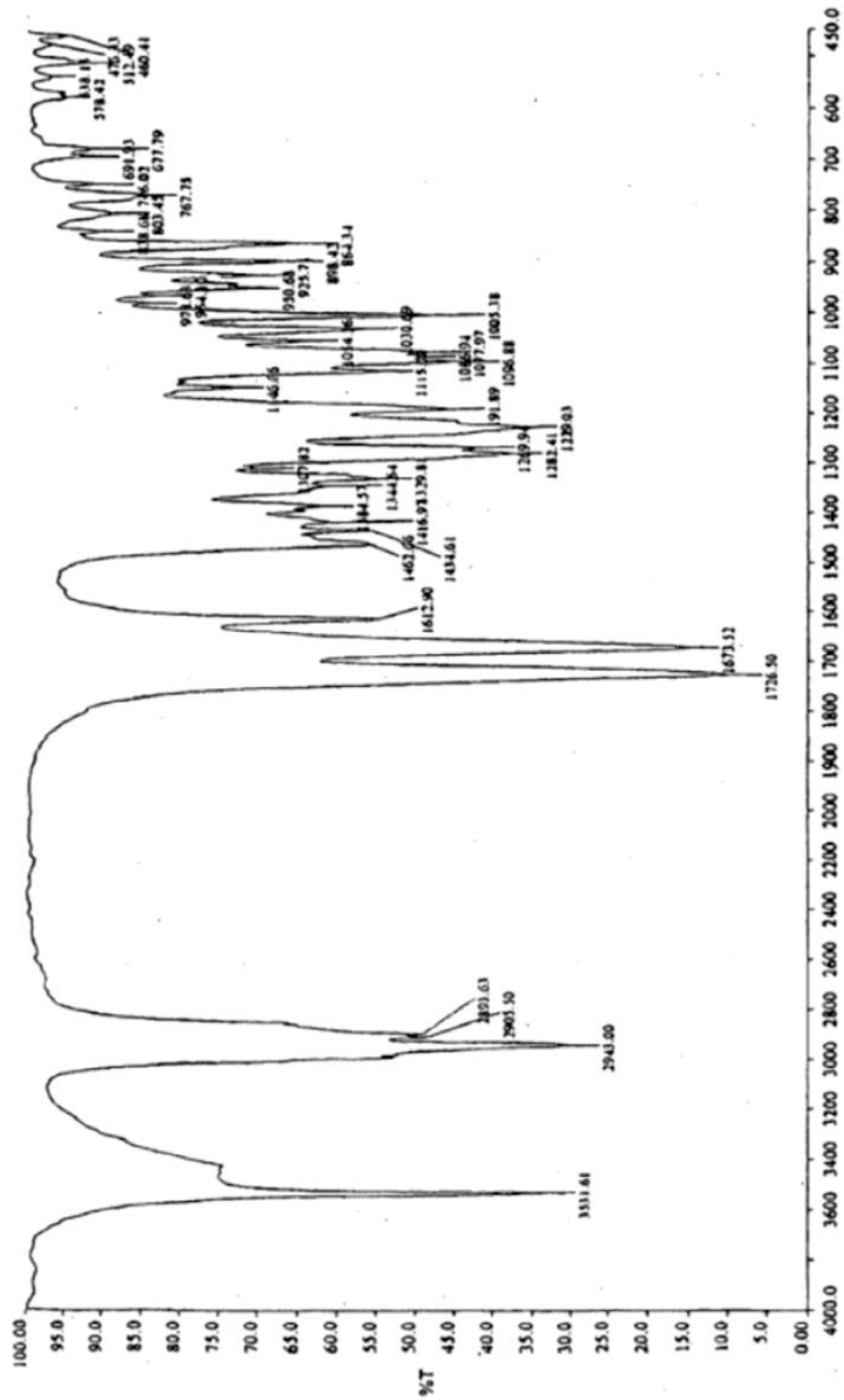
CORTEXOLON 17 ALFA-PROPIONAT CB-03-01 CH₂Cl₂HEKSAN

Fig. 8

9/30



Beskrivelse: Cortoxolon 17 alfa-propionat CB-03-01 CH₂Cl₂-heksan
 Kommentarer: Tablett i KBr uten vakuum

Fig. 9

10/30

CORTEXOLON 17 ALFA-PROPIONAT CB-03-01 ACETON-HEKSAN

Utjevning

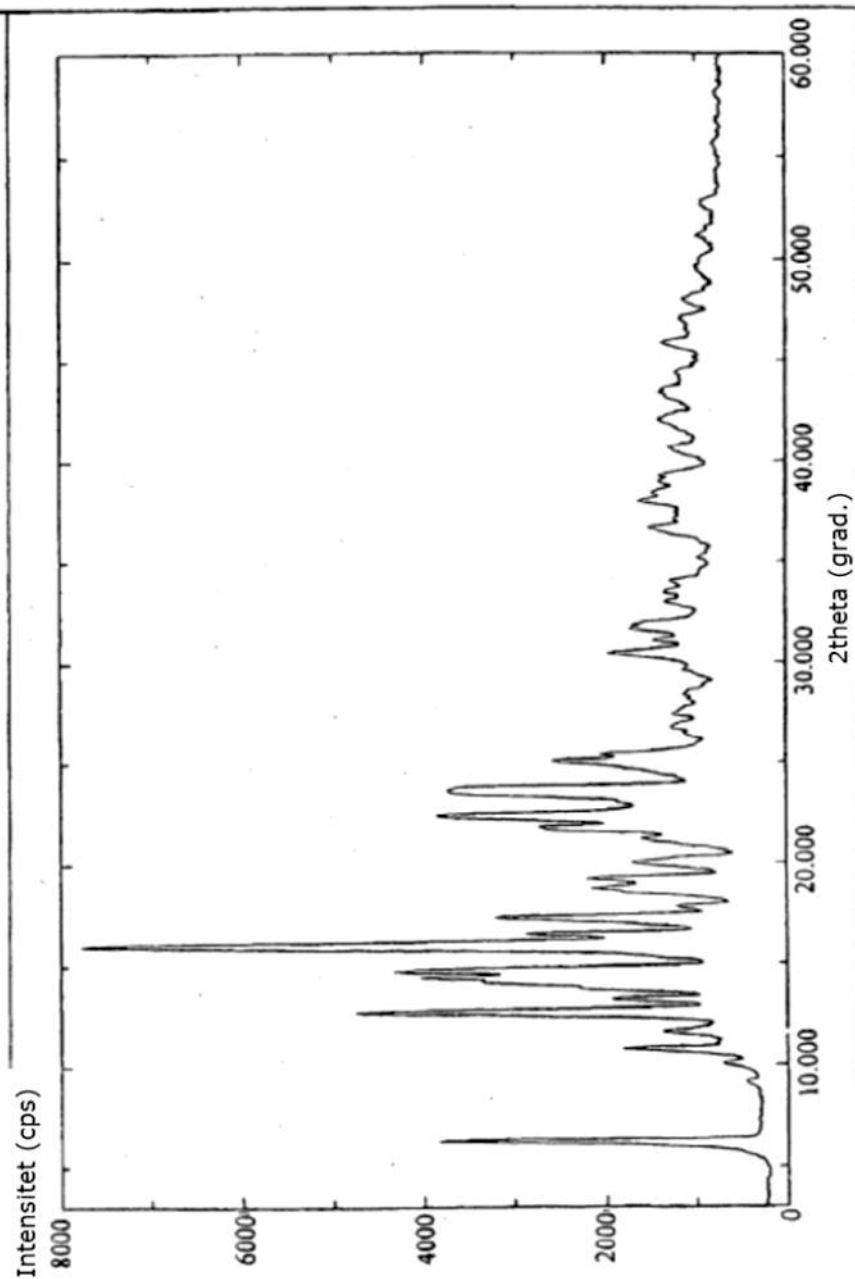
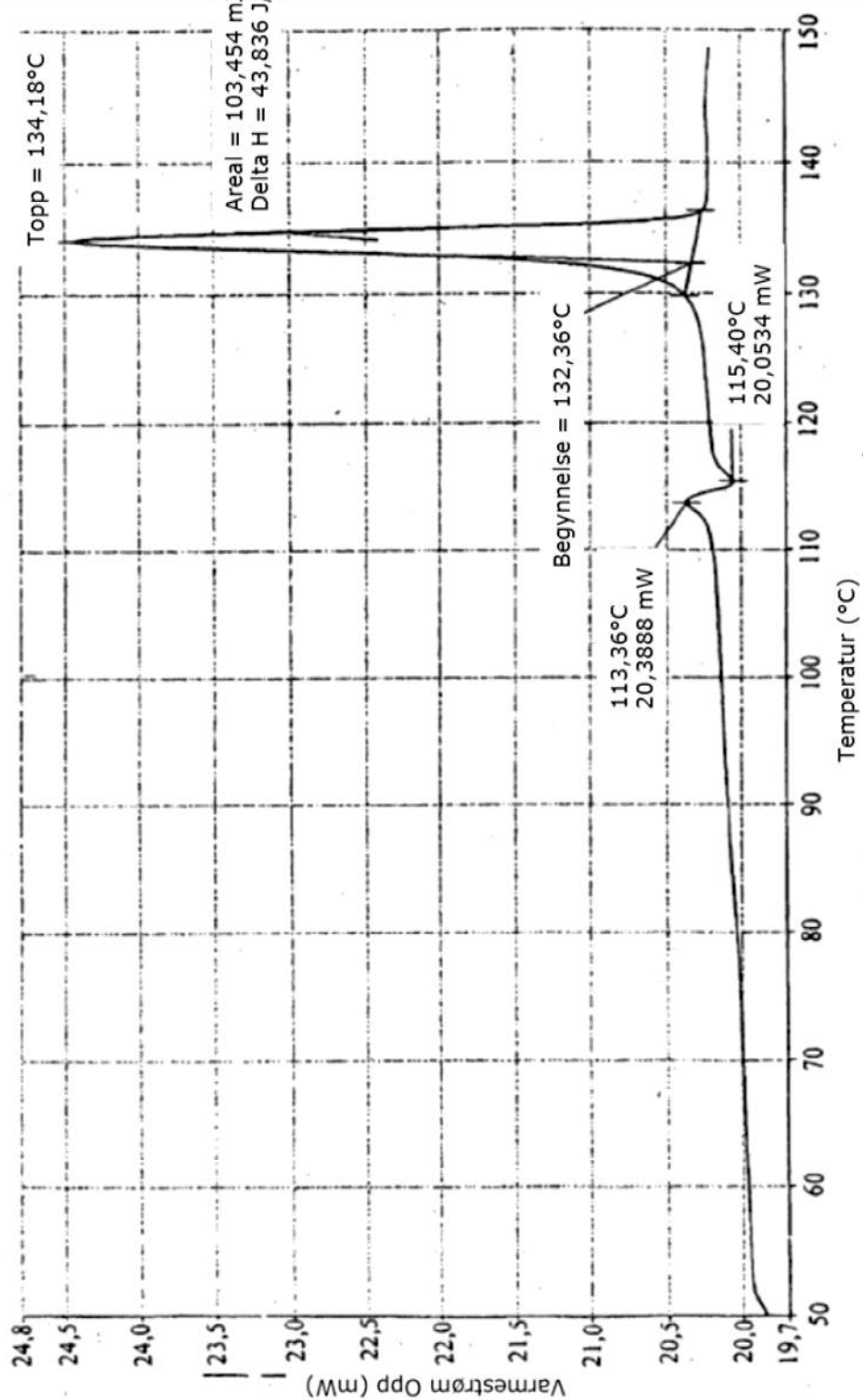


Fig. 10

11/30

CORTEXOLON 17 ALFA-PROPIONAT CB-03-01 ACETON-HEKSAN



1) Varmer fra 50,00° til 150,00°C ved 5,00°C/min

Fig. 11

12/30

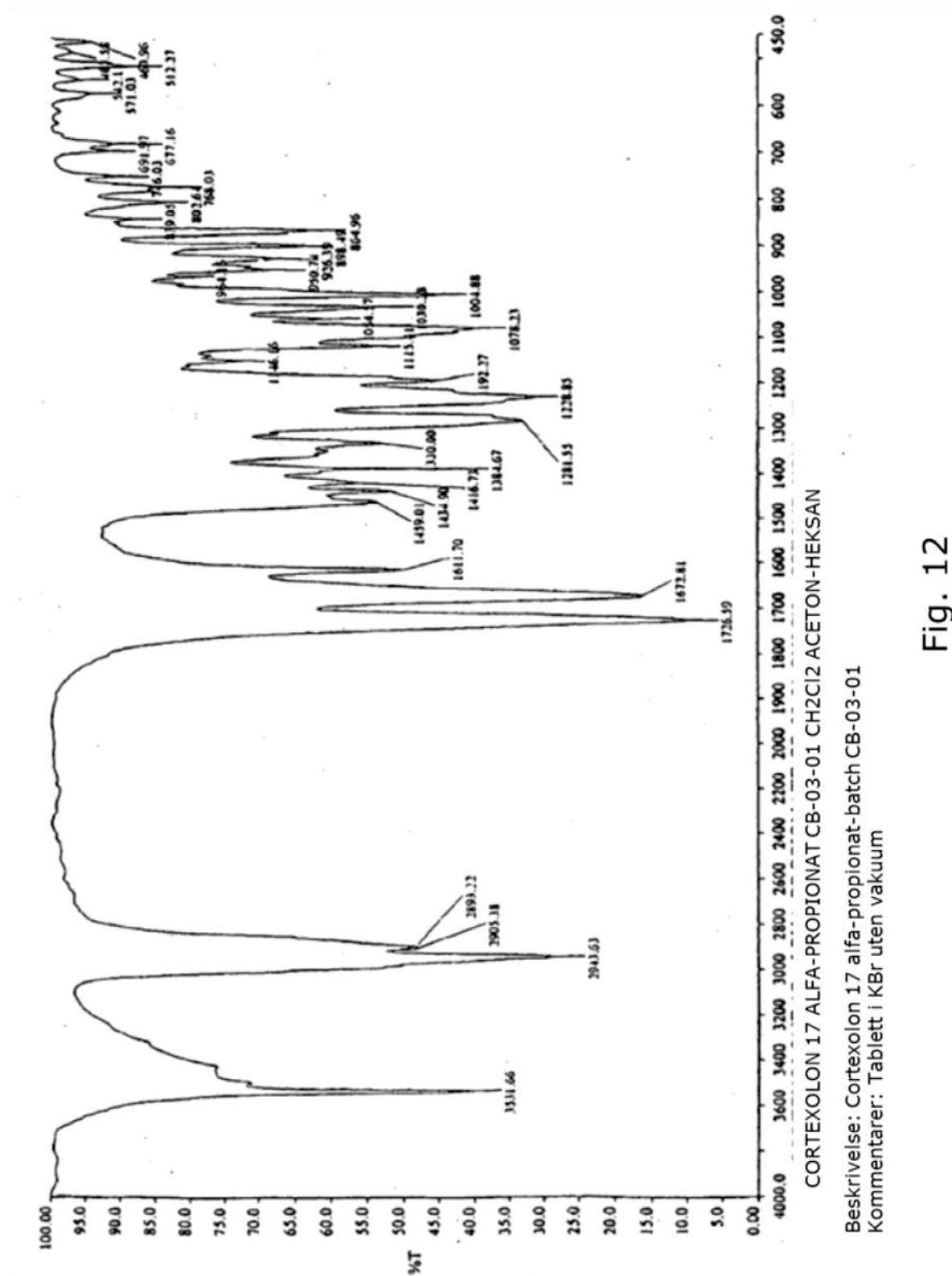


Fig. 12

13/30

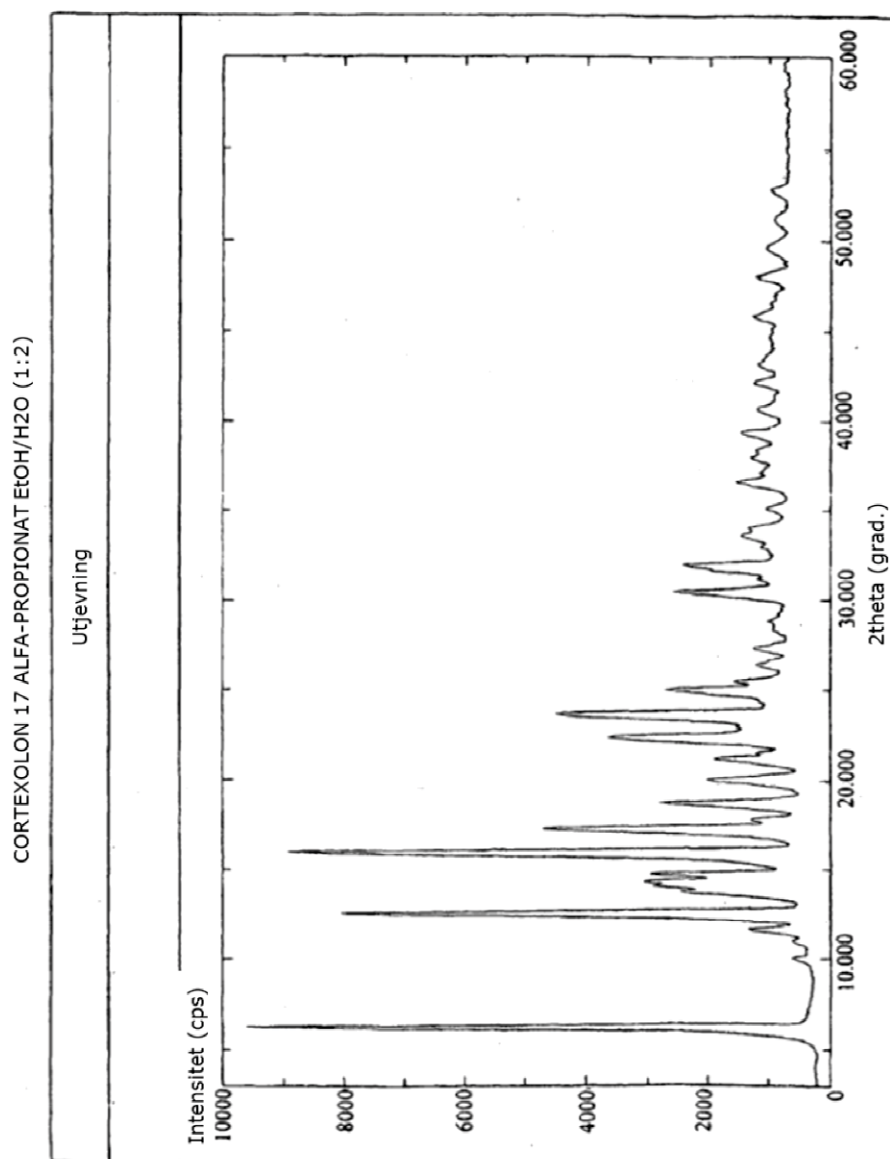
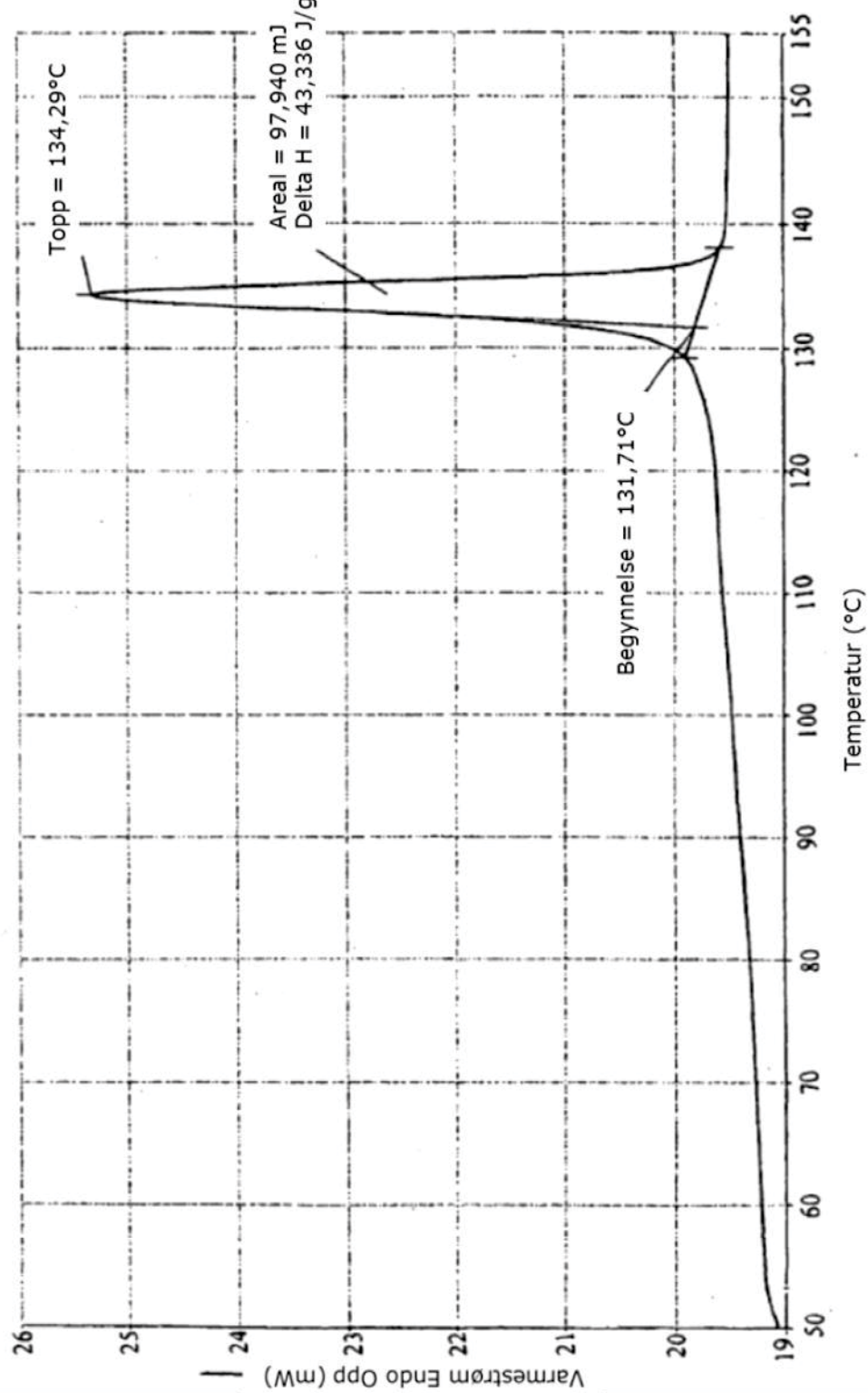


Fig. 13

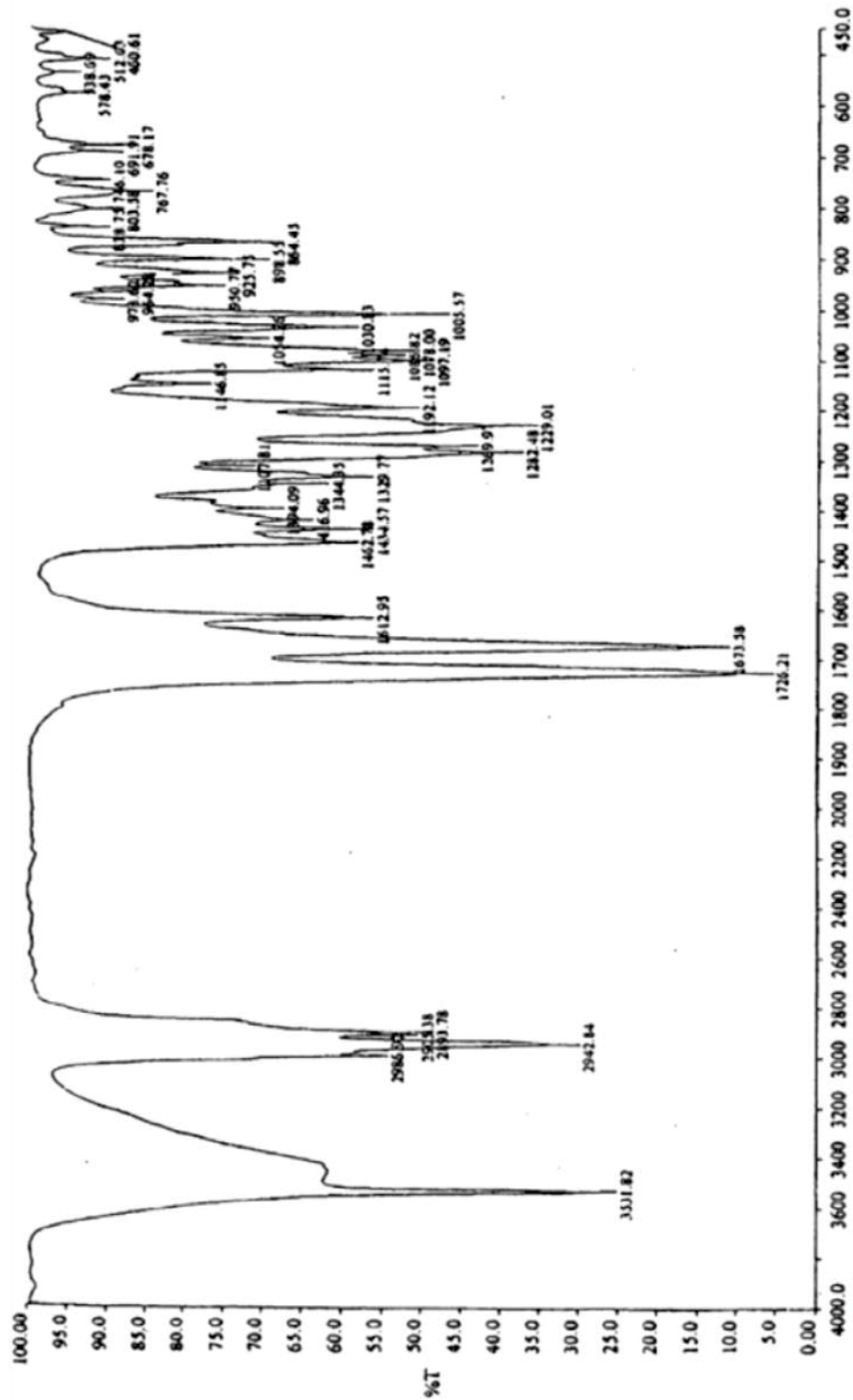
14/30

CORTEXOLON 17 ALFA-PROPIONAT EtOH/H₂O (1:2)

1) Varme fra 50,00° til 150,00°C ved 10,00°C/min

Fig. 14

15/30



Beskrivelse: Cortexolon 17 alfa-propionat EtOH-H₂O TQ
 Kommentarer: Tablett i KBr uten vakuum fort. 1:100 bk luft

Fig. 15

16/30

9-DEHYDROCORTEXOLON 17 ALFA-BUTIRAT-Metylterbutyleter

Utjevning

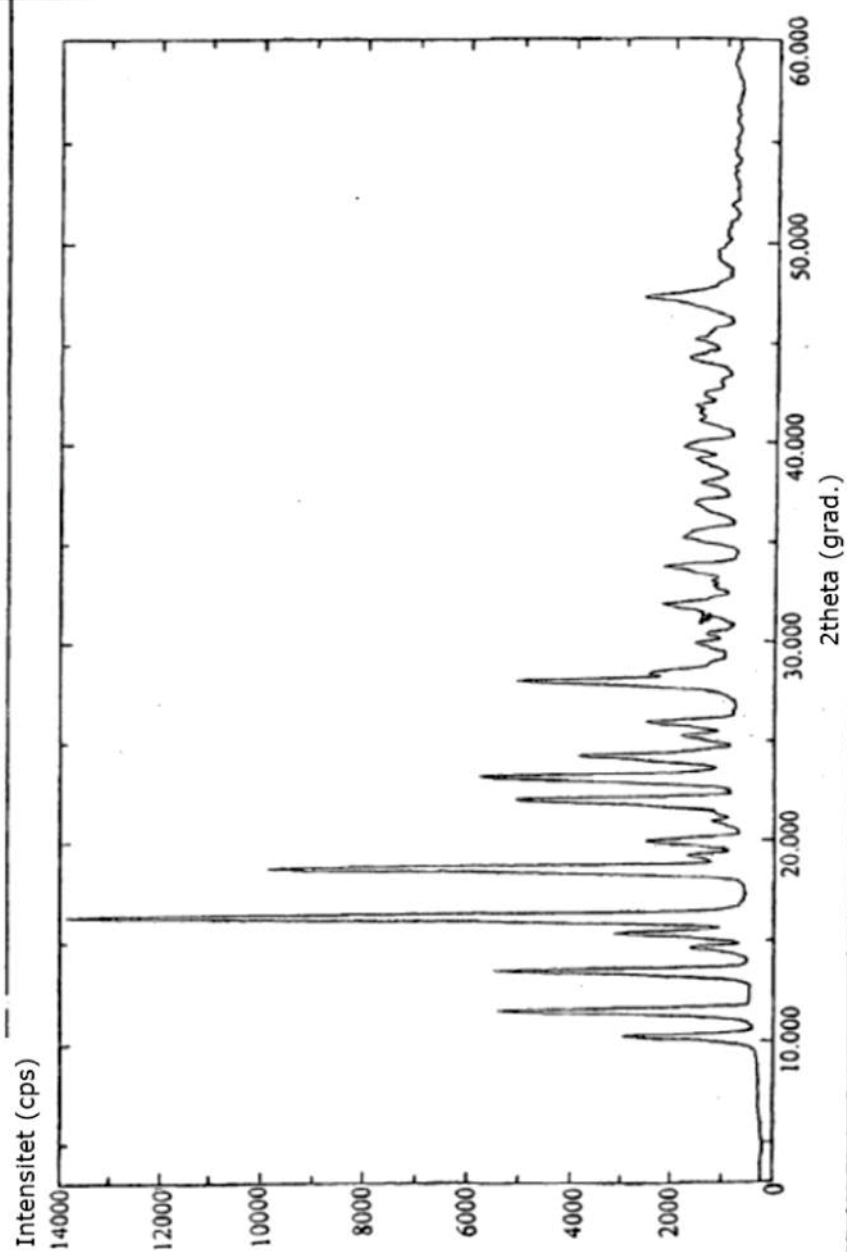


Fig. 16

17/30

9-DEHYDROCORTEXOLON 17 ALFA-BUTIRAT-Metylterbutyleter

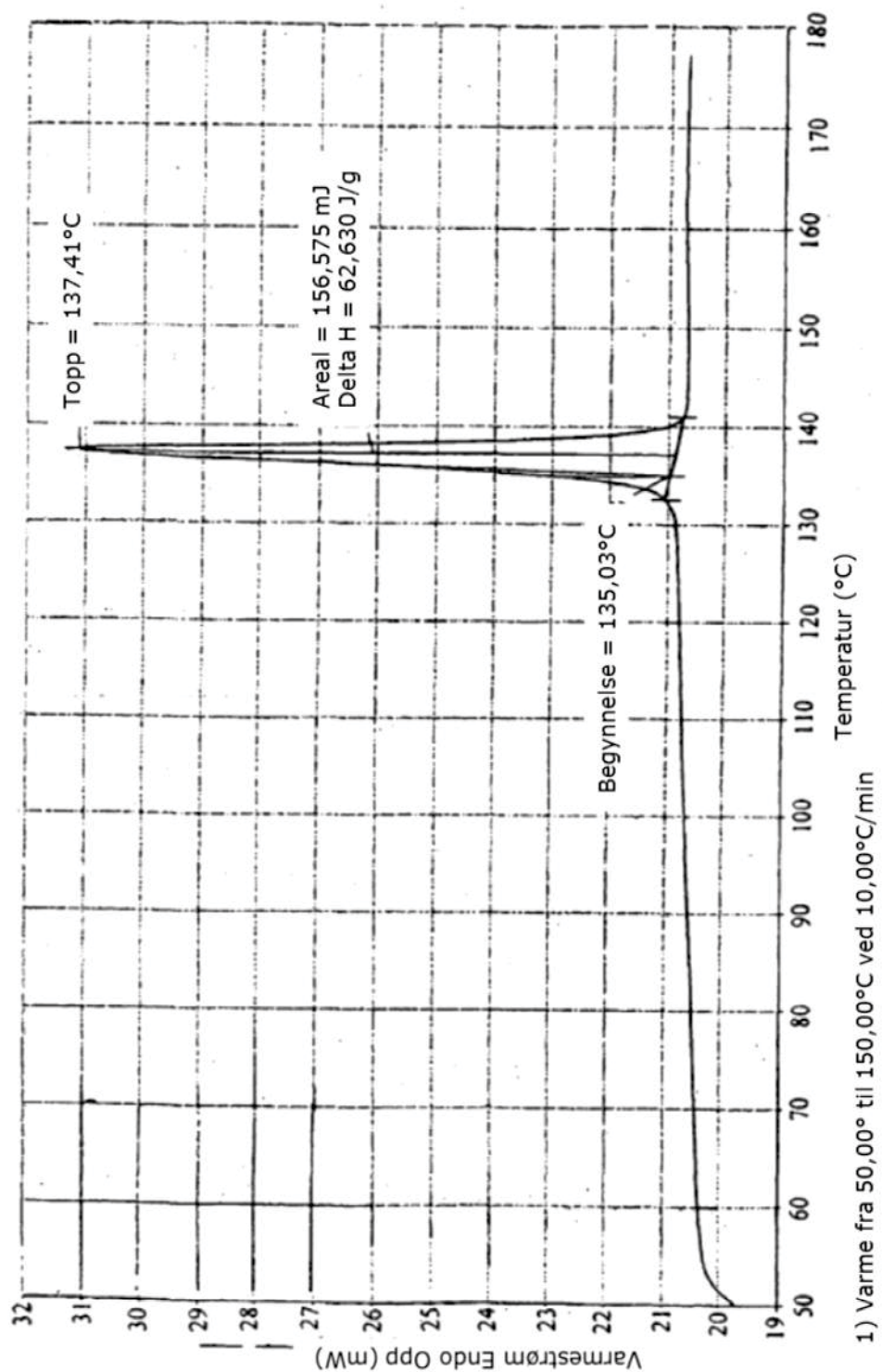
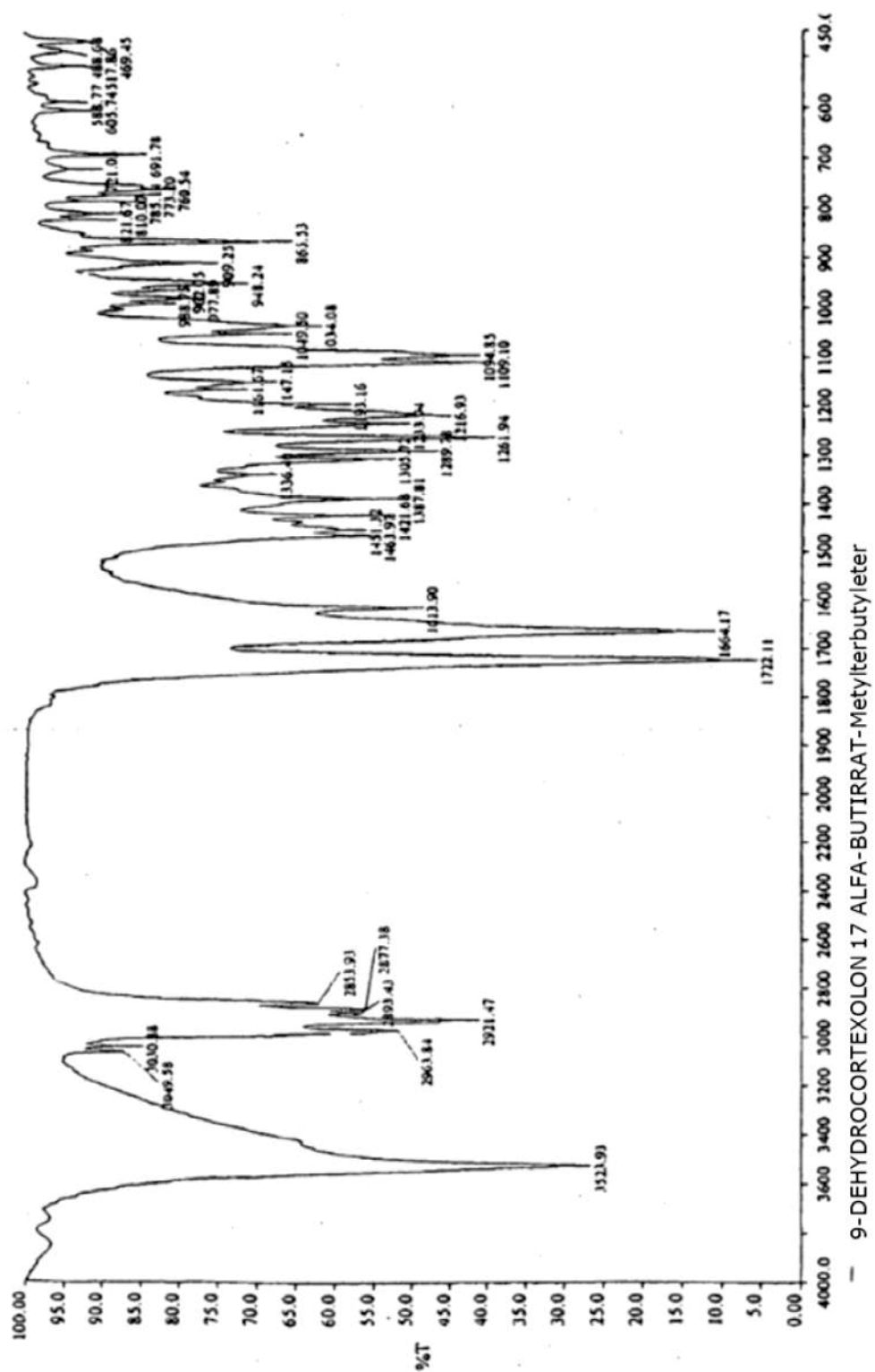


Fig. 17

18/30



Beskrivelse: Metylterbutyleter
 Kommentarer: Tablett i KBr uten vakuum

Fig. 18

19/30

9-DEHYDROCORTEXOLON 17 ALFA-BUTIRAT-Eterdisopropilisk

Utjevning

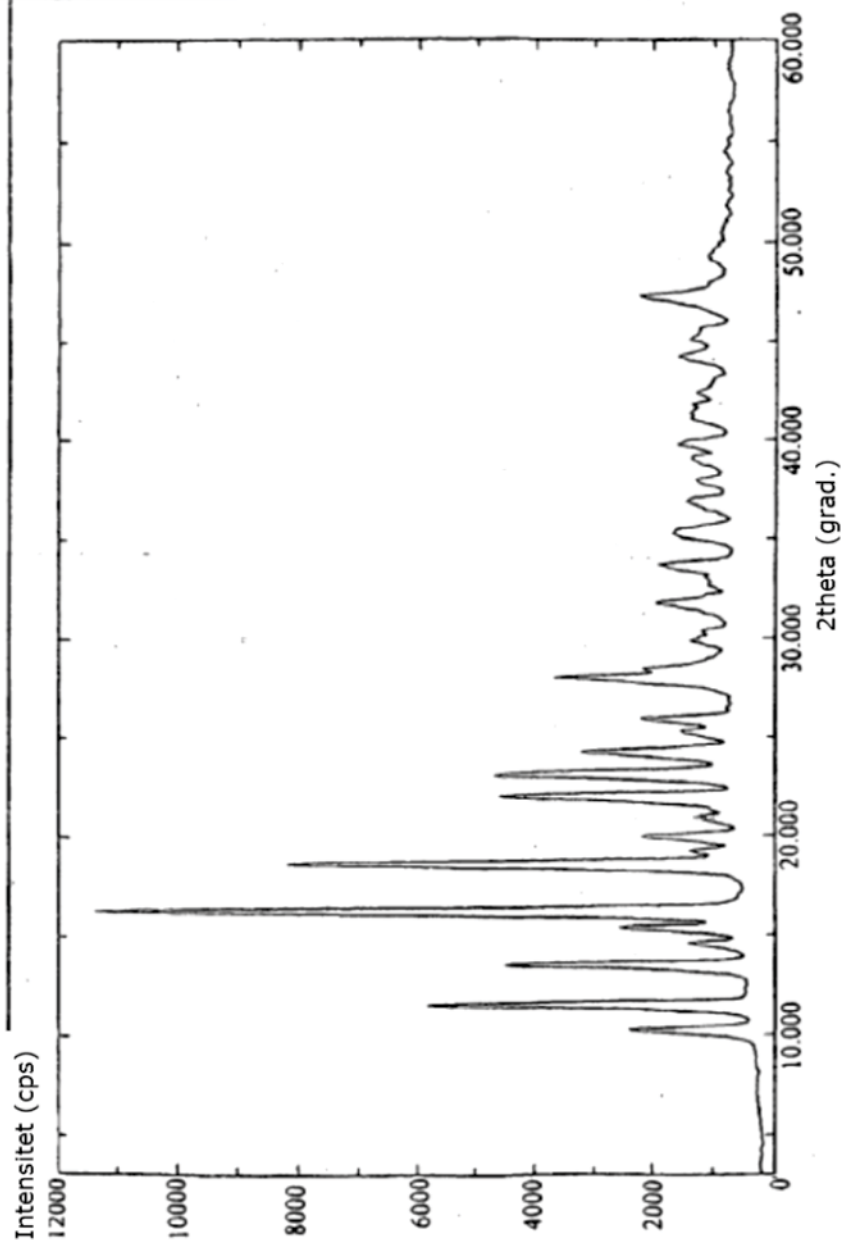
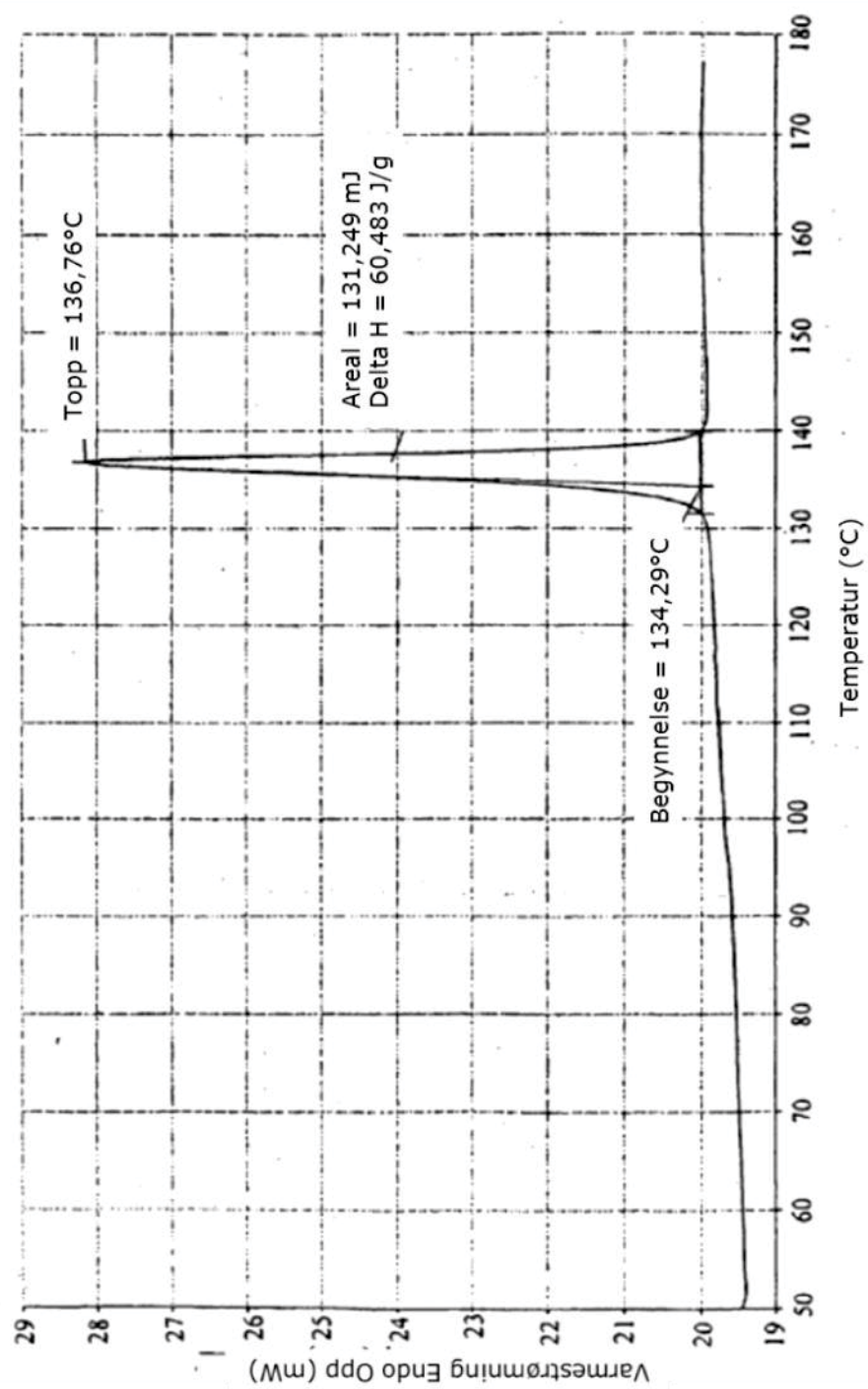


Fig. 19

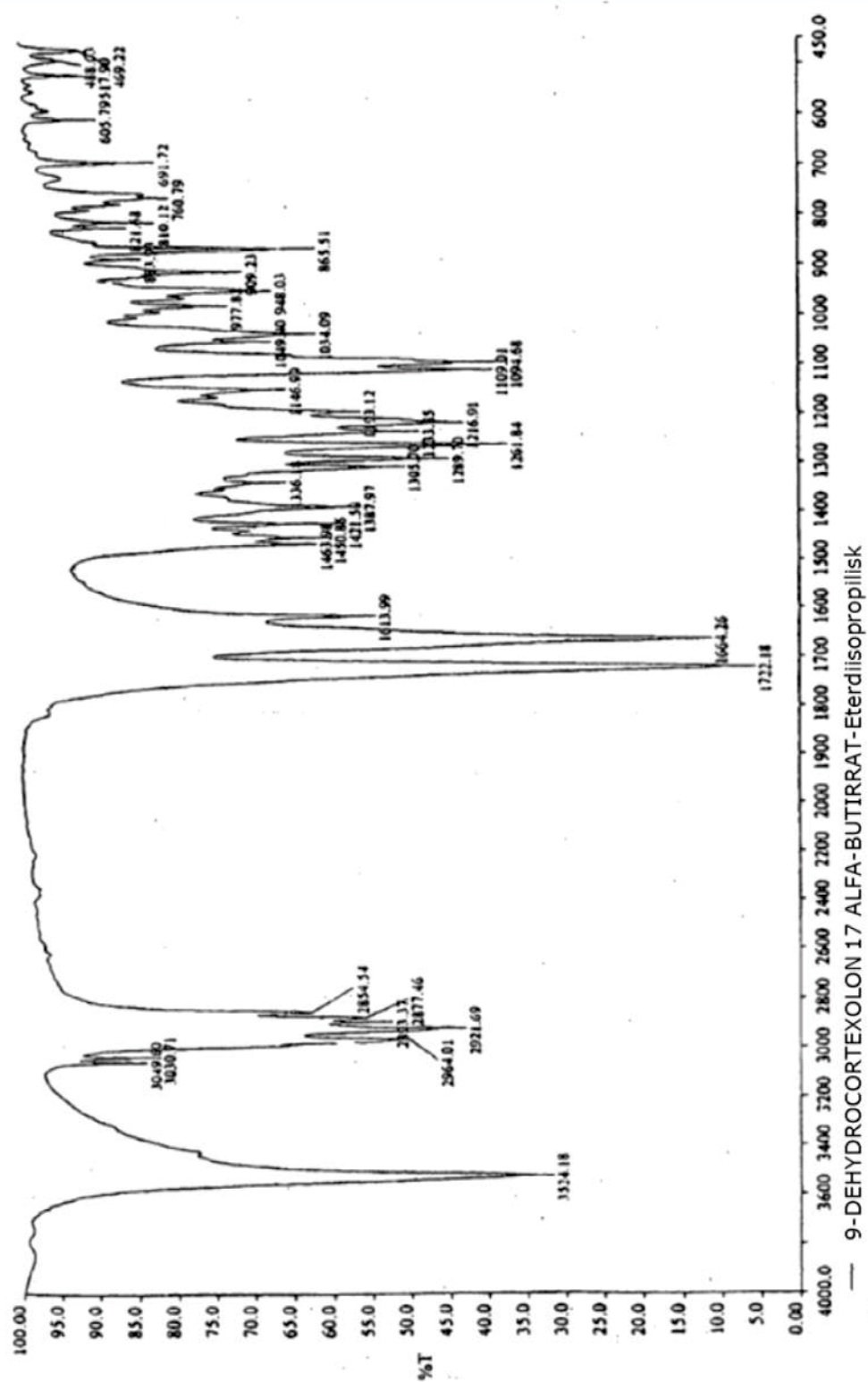
20/30

9-DEHYDROCORTEXOLON 17 ALFA-BUTIRAT-Eterdilisopropilisk



1) Varme fra 50,00° til 150,00°C ved 10,00°C/min

Fig. 20



Beskrivelse: Eter-diisopropilisk
 Kommentarer: Tablett i KBr uten vakuum

Fig. 21

22/30

9-DEHYDROCORTEXOLON 17 ALFA-BUTIRRAT CH_2Cl_2 /HEKSAN

Utjevning

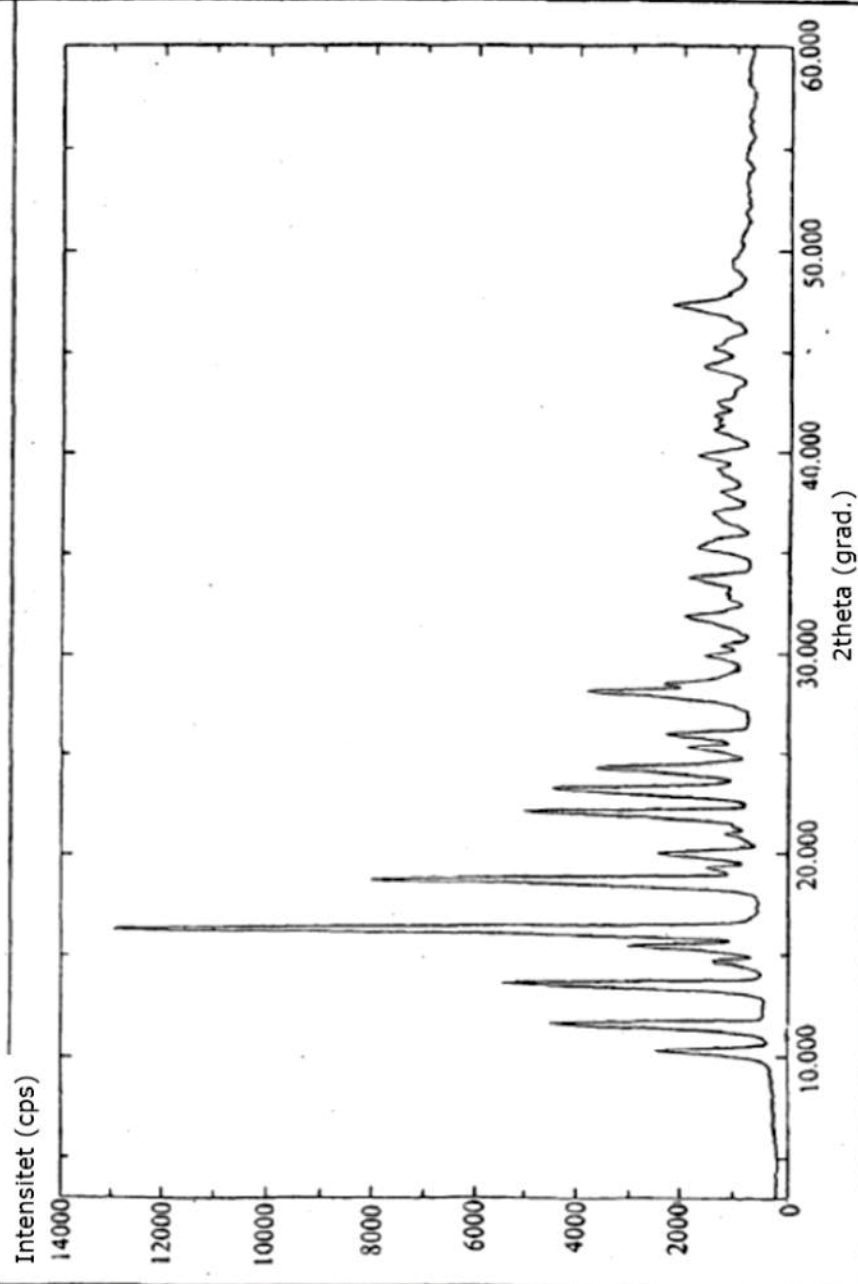


Fig. 22

23/30

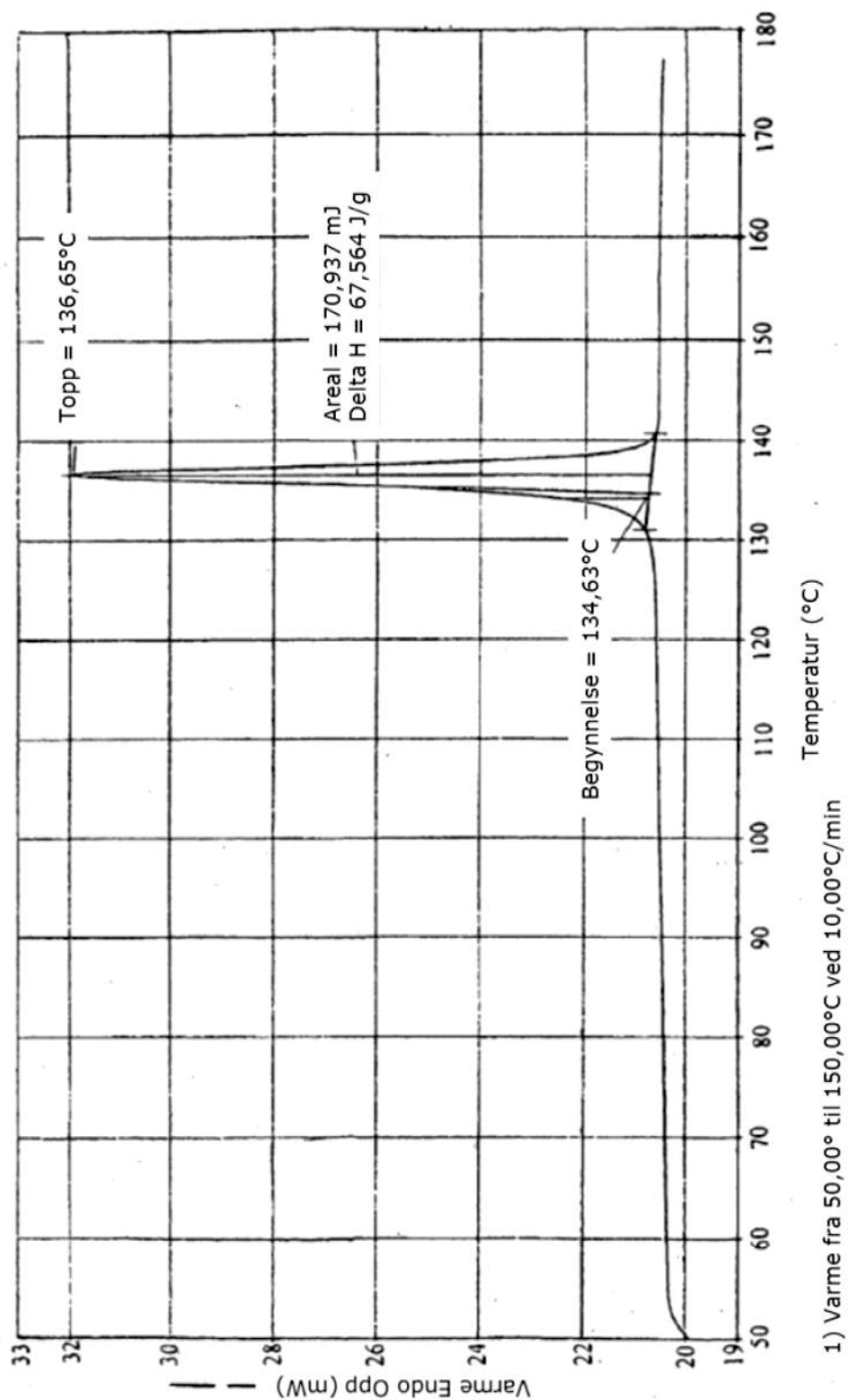
9-DEHYDROCORTEXOLON 17 ALFA-BUTIRRAT CH₂Cl₂/HEKSAN

Fig. 23

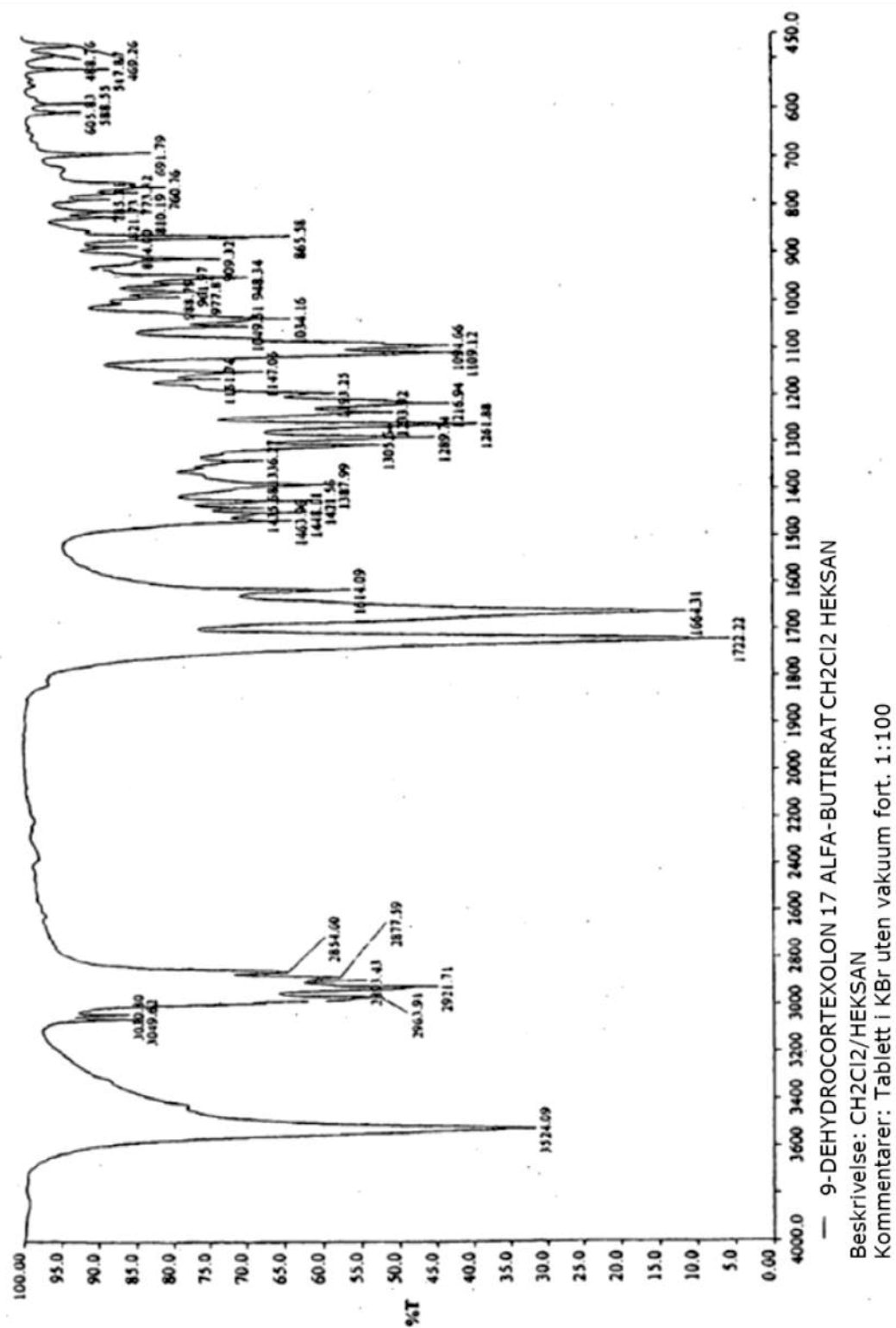


Fig. 24

25/30

9-DEHYDROCORTEXOLON 17 ALFA-BUTIRAT ACETON/HEKSAN

Utjevning

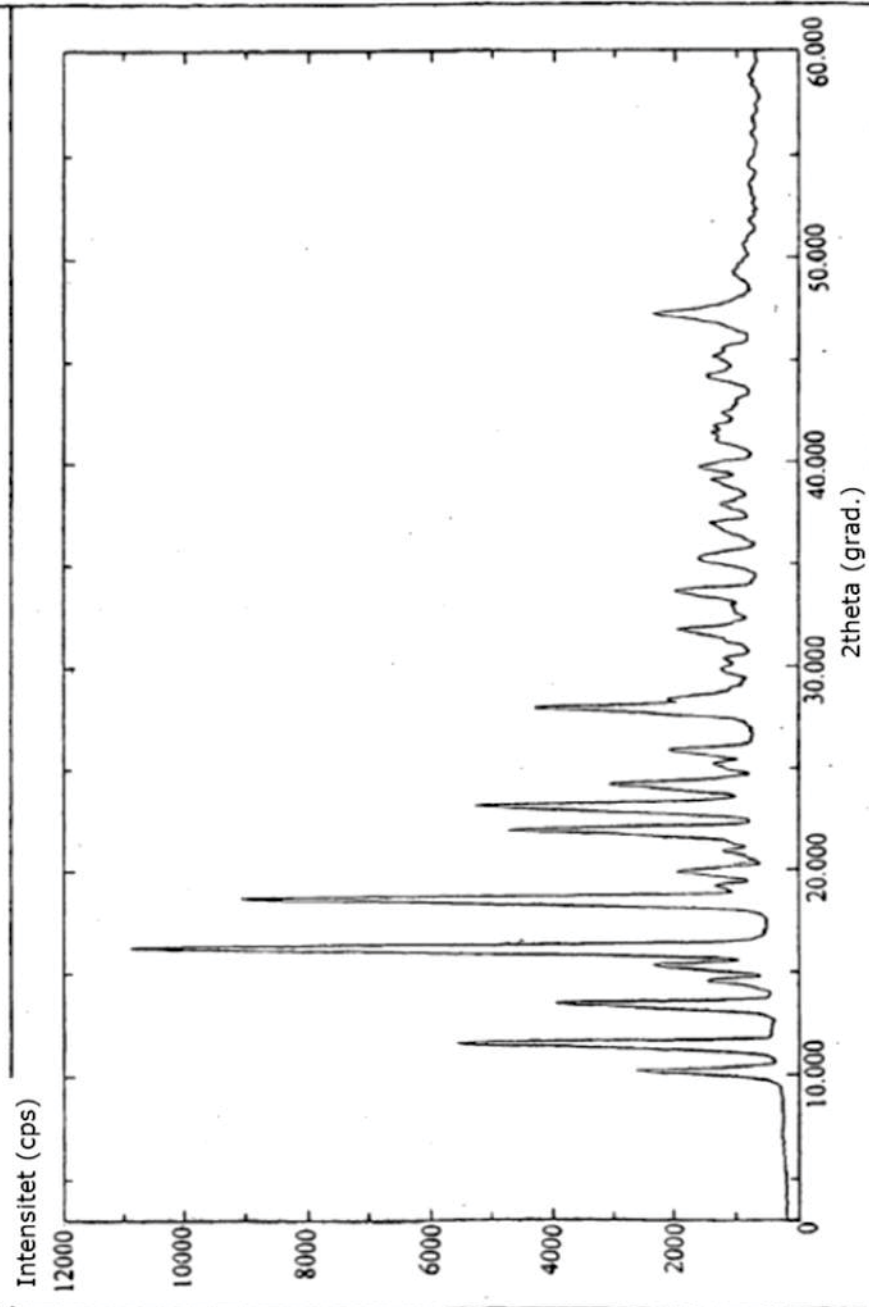


Fig. 25

26/30

9-DEHYDROCORTEXOLON 17 ALFA-BUTIRAT ACETON/HEKSAN

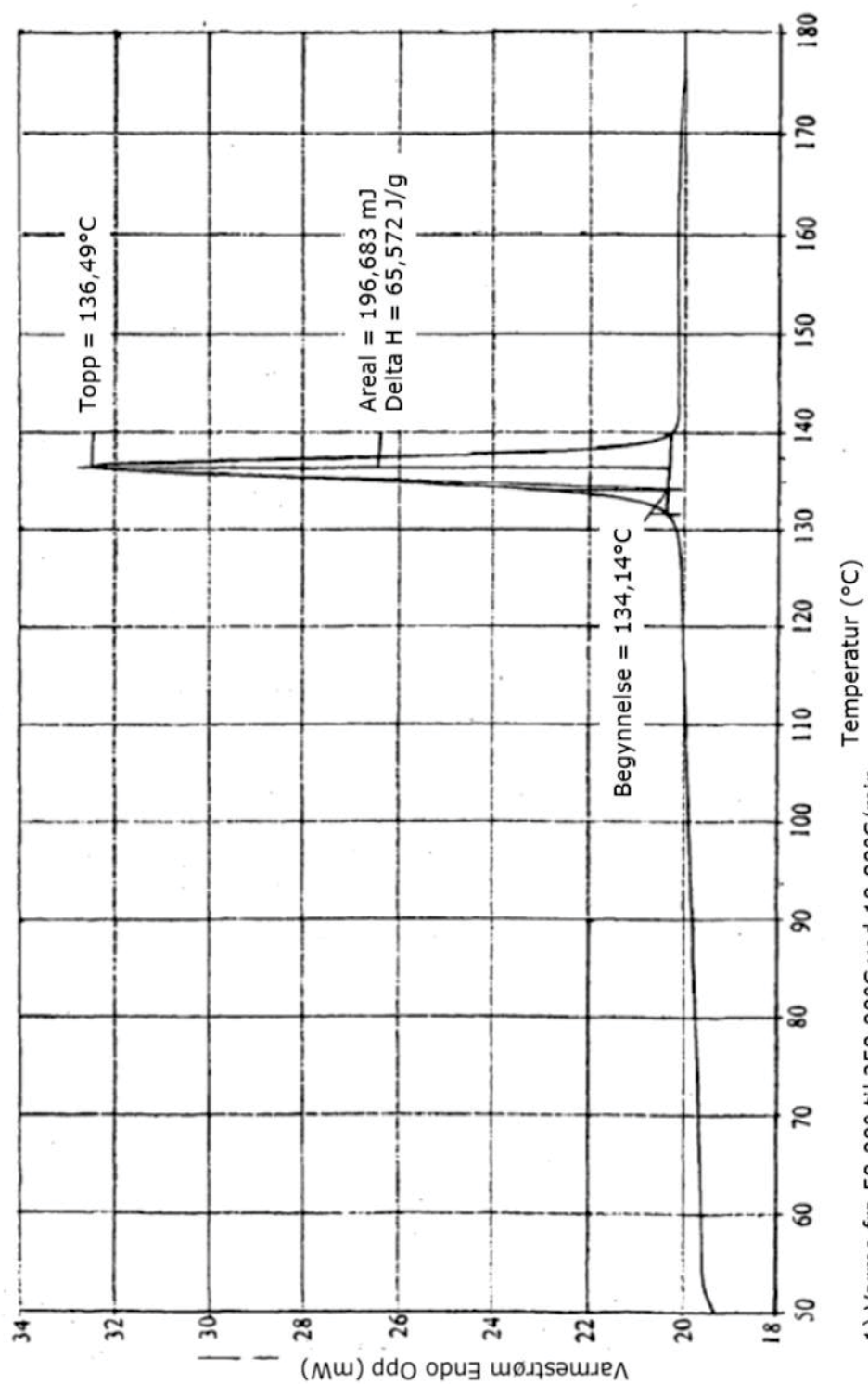


Fig. 26

27/30

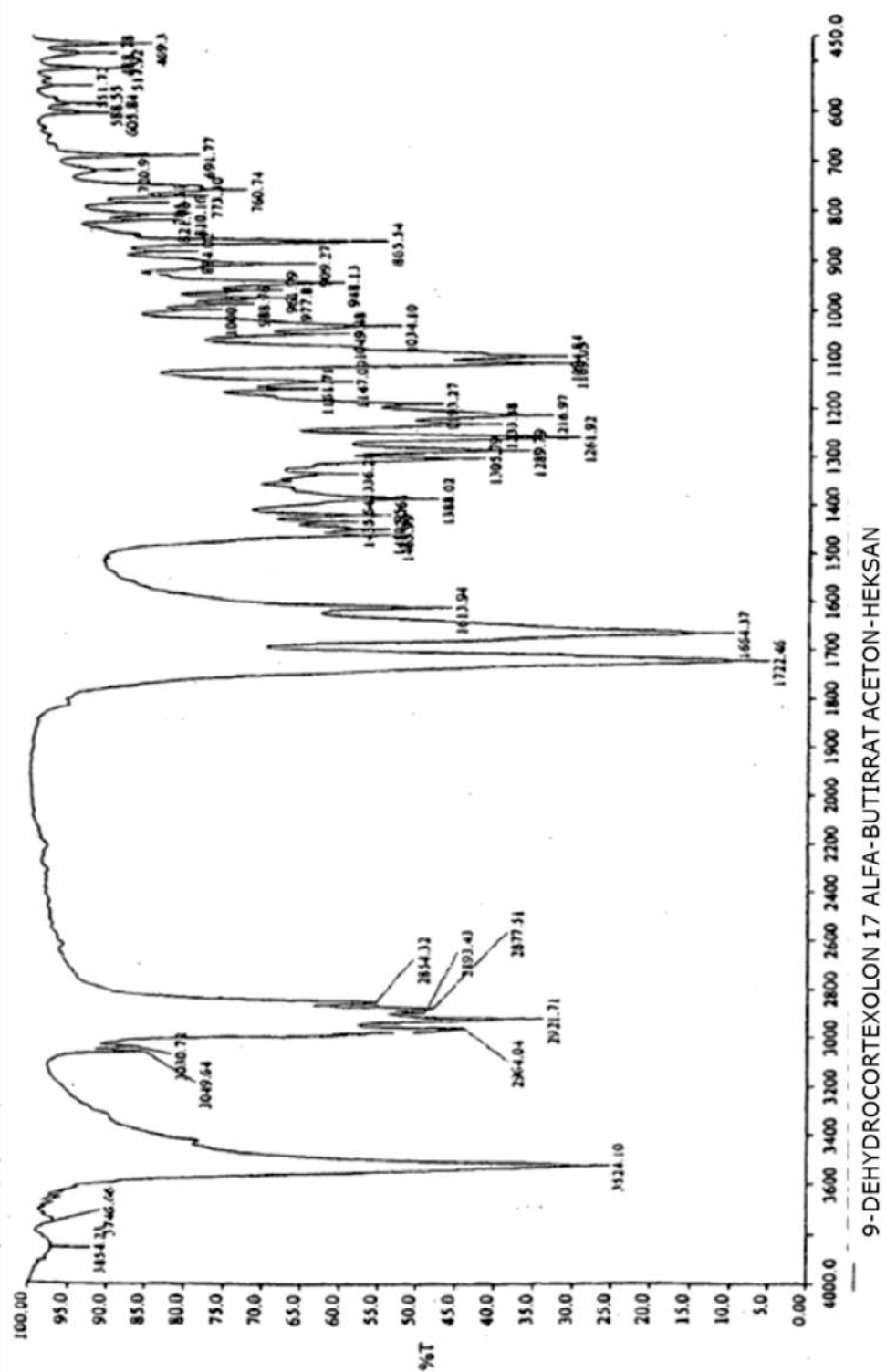


Fig. 27

28/30

SPEKTRUM DRX AV CORTEXOLON 17 ALFA-PROPIONAT-RÅMATERIALE

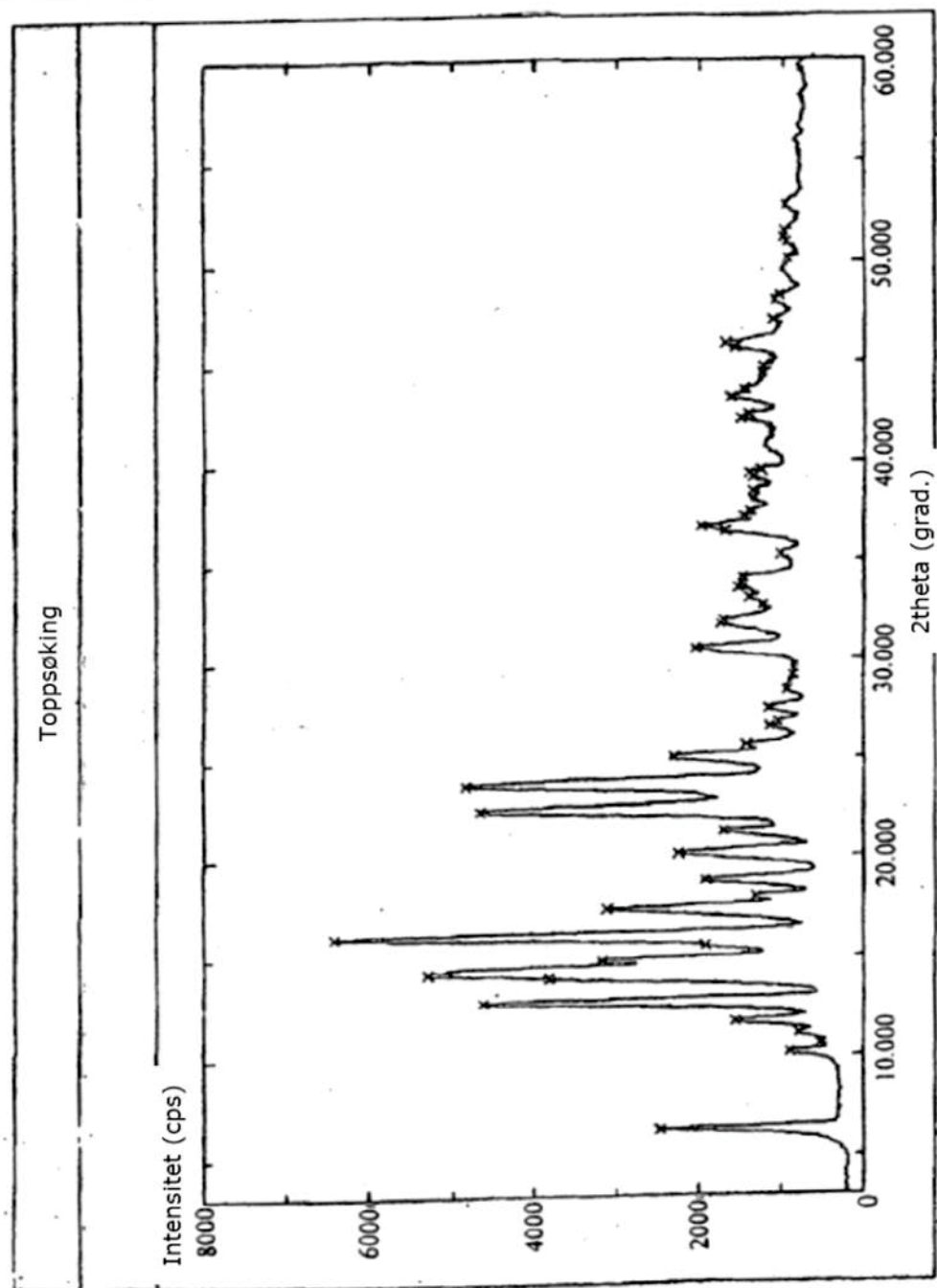


Fig. 28

29/30

SPEKTRUM IR AV CORTEXOLON 17 ALFA-PROPIONAT

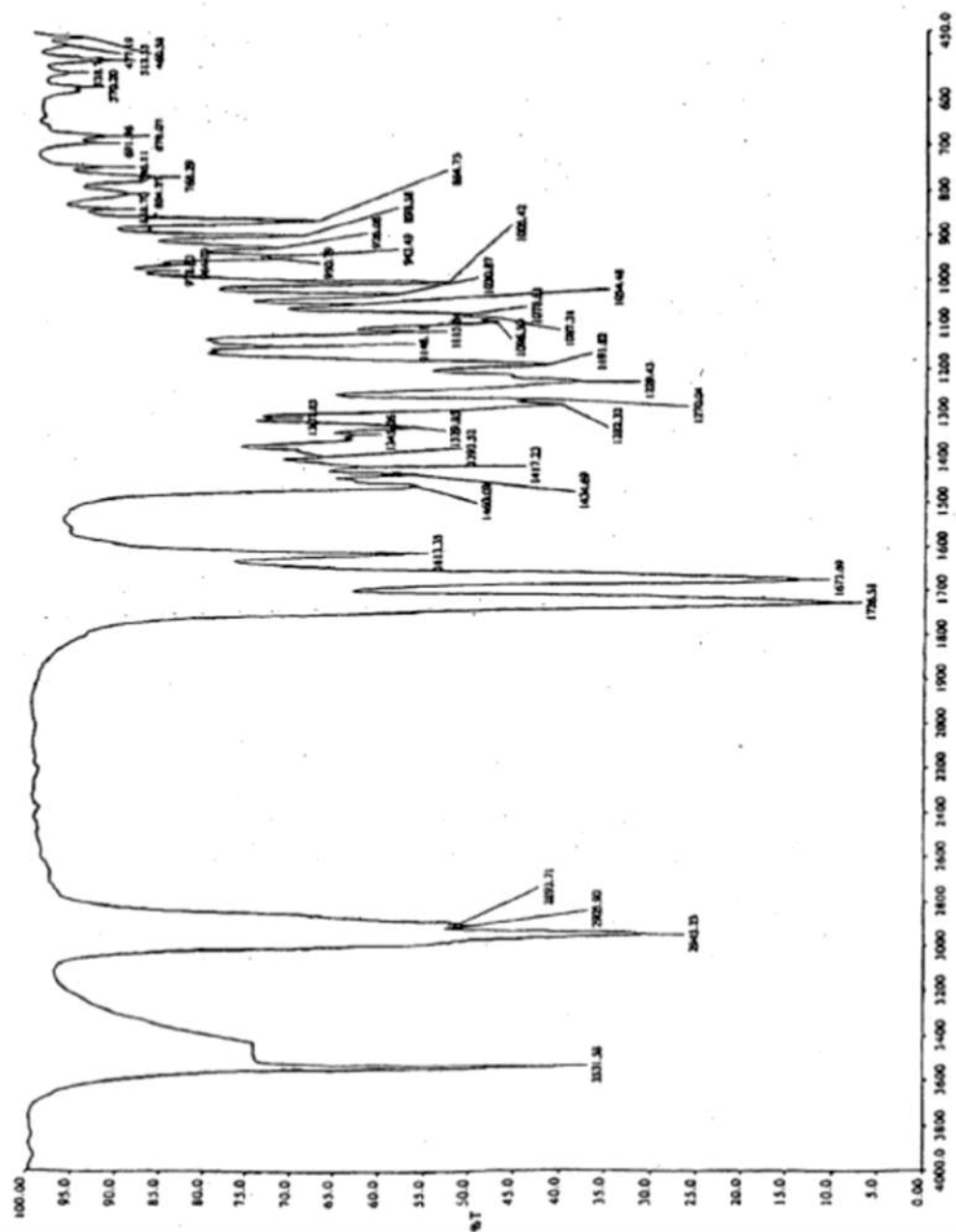


Fig. 29

30/30

SPEKTRUM DRX AV CORTEXOLON 17 ALFA-PROPIONAT INN I FORMULERINGEN (KREM)

Toppsøking

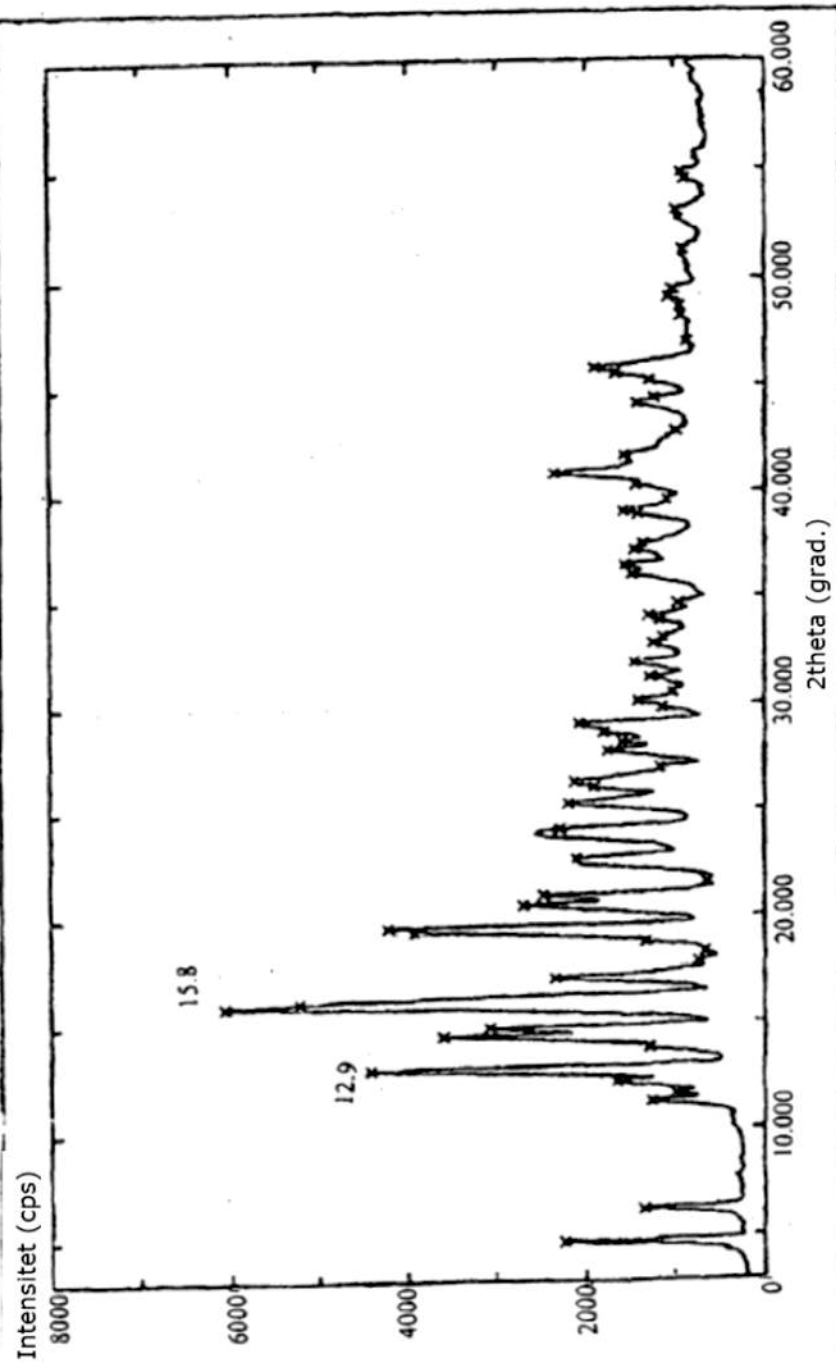


Fig. 30