

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 699 507**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)
A61P 11/02 (2006.01)
A61P 5/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.02.2003 PCT/GB2003/00504**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.08.2003 WO03066024**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.02.2003 E 03737365 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.09.2018 EP 1478340**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende una suspensión acuosa de un derivado de androstano para el tratamiento de afecciones inflamatorias y alérgicas**

30 Prioridad:

04.02.2002 US 67020

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

11.02.2019

73 Titular/es:

**GLAXO GROUP LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**BIGGADIKE, KEITH;
BUXTON, IAN;
COOTE, STEVEN, JOHN;
NICE, ROSALYN, KAY;
REED, KENTON, LEWIS;
SAYANI, AMYN y
SHARMA, AVINASH, CHANDER**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 699 507 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica que comprende una suspensión acuosa de un derivado de androstano para el tratamiento de afecciones inflamatorias y alérgicas

5 La presente invención está relacionada con las formulaciones farmacéuticas que contienen un compuesto antiinflamatorio y antialérgico de la serie del androstano y a procedimientos para su preparación. La presente invención también está relacionada con sus usos terapéuticos, particularmente, para el tratamiento de afecciones inflamatorias y alérgicas.

10 Los glucocorticoides que tienen propiedades antiinflamatorias se conocen y se usan ampliamente para el tratamiento de trastornos o enfermedades inflamatorias tales como el asma o la rinitis. Por ejemplo, La patente de Estados Unidos n.º 4335121 desvela el éster S-fluorometílico del ácido 6 α , 9 α - Difluoro-17 α -(1-oxopropoxi)-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico (conocido por el nombre genérico de propionato de fluticasona) y derivados del mismo. El uso de glucocorticoides generalmente, y especialmente en niños, se ha visto limitado en algunos sectores debido a las preocupaciones sobre los posibles efectos secundarios. Los efectos secundarios que se temen con los glucocorticoides incluyen la supresión del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HPA por sus siglas en inglés), los efectos sobre el crecimiento óseo en niños y la densidad ósea en los ancianos, las complicaciones oculares (formación de cataratas y glaucoma) y la atrofia de la piel. Ciertos compuestos glucocorticoides también tienen vías complejas de metabolismo en las que la producción de metabolitos activos puede hacer que la farmacodinámica y la farmacocinética de dichos compuestos dificulten la comprensión. Si bien los glucocorticoides modernos son mucho más seguros que los que se introdujeron originalmente, sigue siendo un objeto de investigación producir nuevas moléculas y formulaciones de moléculas viejas y nuevas que tengan excelentes propiedades antiinflamatorias, con propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas predecibles, con un perfil de efectos secundarios atractivo y con un régimen de tratamiento conveniente.

20 En el documento PCT.GB01.03495 (publicado como WO02/12265) se menciona un nuevo compuesto glucocorticoide que cumple sustancialmente estos objetivos. Los presentes inventores han identificado ahora una formulación del nuevo compuesto glucocorticoide, en particular, uno adecuado para la administración intranasal.

25 Muchos millones de personas sufren de rinitis alérgica estacional y perenne en todo el mundo. Los síntomas de la rinitis alérgica estacional y perenne incluyen picazón nasal, congestión, secreción nasal, estornudos y ojos llorosos. La rinitis alérgica estacional se conoce comúnmente como "fiebre del heno". Está causada por los alérgenos que están presentes en el aire en momentos específicos del año, por ejemplo, el polen de los árboles durante la primavera y el verano. La rinitis alérgica perenne está causada por alérgenos que están presentes en el medio ambiente durante todo el año, por ejemplo, ácaros del polvo, moho, hongos y caspa de mascotas.

30 Para formular una composición nasal farmacéutica eficaz, el medicamento debe administrarse fácilmente a todas las porciones de las cavidades nasales (los tejidos diana) en las que realiza su función farmacológica. Además, el medicamento debería permanecer en contacto con los tejidos diana durante períodos de tiempo relativamente largos. Cuanto más tiempo permanece en contacto el medicamento con los tejidos diana, el medicamento debe ser capaz de resistir las fuerzas en las fosas nasales que funcionan para eliminar las partículas de la nariz. Dichas fuerzas, denominadas "aclaramiento mucociliar", se reconocen como extremadamente eficaces para eliminar partículas de la nariz de manera rápida, por ejemplo, en 10-30 minutos desde el momento en que las partículas entran en la nariz.

35 Otras características deseadas de una composición nasal son que no debe contener ingredientes que causen molestias al usuario, que tenga propiedades satisfactorias de estabilidad y vida útil, y que no incluya constituyentes que estén considerados perjudiciales para el medio ambiente, por ejemplo, los agotadores de ozono. En el caso de la administración de glucocorticoides, el potencial de cualquier efecto secundario indeseable debería minimizarse preferentemente.

40 El documento US4.335.121 describe carbotioatos de androstano antiinflamatorios y formulaciones de los mismos.

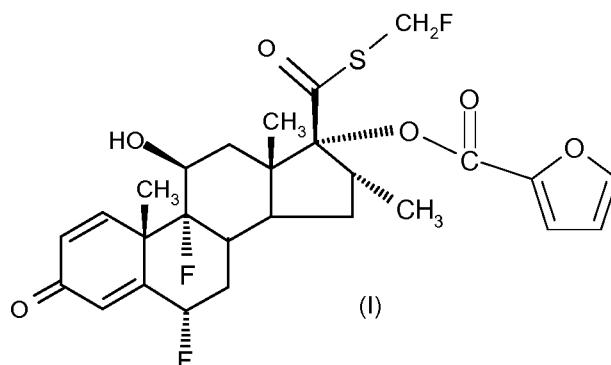
El documento WO00/38811 describe un procedimiento y aparato para producir partículas cristalinas finas de productos farmacéuticos o agentes portadores adecuados para la terapia de inhalación.

El documento WO00/33892 se refiere a formulaciones de aerosol en suspensión estabilizada que comprenden un medicamento en partículas, entre otros, un éster de fluticasona.

45 El documento WO03/0666656 está relacionado con complejos cristalinos de 2-furoato de fluticasona.

Por lo tanto, de acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende

(i) una suspensión acuosa de un compuesto en partículas de fórmula (I)



- o un solvato de la misma;
 (ii) uno o más agentes de suspensión;
 (iii) uno o más conservantes;
 (iv) uno o más agentes humectantes; y
 (v) uno o más agentes de ajuste de la isotonicidad.

Las formulaciones de la presente invención pueden estabilizarse mediante la selección apropiada de pH. Típicamente, el pH se ajustará entre 4,5 y 7,5, preferentemente, entre 5,0 y 7,0, especialmente, alrededor de 6,0.

Los ejemplos de materiales farmacéuticamente aceptables que pueden usarse para ajustar el pH de la formulación incluyen ácido clorhídrico e hidróxido sódico. Preferentemente, el pH de la formulación se puede ajustar usando ácido clorhídrico.

El componente acuoso es preferentemente una calidad de agua de alto grado, lo más preferentemente agua purificada.

El compuesto activo de fórmula (I) o solvato del mismo tendrá adecuadamente un diámetro de masa medio (MMD por sus siglas en inglés) inferior a 20 μm , preferentemente, entre 0,5-10 μm , especialmente, entre 1-5 μm . Si la reducción del tamaño de partícula es necesaria, esto puede lograrse mediante técnicas tales como micronización y/o microfluidización.

Los MMD particularmente preferidos están entre 2-4 μm .

En algunas realizaciones preferidas, si es necesario, la reducción del tamaño de partícula se puede lograr mediante micronización.

En otras realizaciones preferidas, la reducción del tamaño de partícula se puede lograr mediante microfluidización.

Preferentemente, las partículas serán cristalinas, preparadas, por ejemplo, mediante un procedimiento que comprende mezclar en una celda de flujo continuo en presencia de radiación ultrasónica una disolución fluida de compuesto de fórmula (I) o un solvato del mismo como un medicamento en un disolvente líquido con un antidisolvente líquido fluido para dicho medicamento (como se describe en la solicitud de patente internacional PCT.GB99.04368).

Una cantidad farmacéuticamente eficaz de compuesto en partículas de fórmula (I) o solvato del mismo está presente en la formulación, en una cantidad que está preferentemente entre 0,005 % y 1 % (p/p), preferentemente, entre 0,01 % y 0,5 % (p/p), especialmente, 0,05-0,1 % (p/p) basado en el peso total de la formulación. Típicamente, 50 μl de suspensión contendrán 50 μg de compuesto de fórmula (I) o solvato del mismo.

Los ejemplos de dichos agentes de suspensión incluyen carboximetilcelulosa, veegum, tragacanto, bentonita, metilcelulosa y polietilenglicoles. Preferentemente, el agente de suspensión será celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica, lo más preferentemente, usado como el producto de la marca Avicel RC591 (que típicamente contiene 87-91 % de celulosa microcristalina y 9 -13 % carboximetilcelulosa de sodio). la celulosa microcristalina en partículas tendrá preferentemente un tamaño de partícula en el intervalo de 1 a 100 μm . Se cree que Avicel RC591 actúa como un agente de suspensión impartiendo propiedades tixotrópicas a la formulación, pudiendo volverse la formulación una suspensión estable al ser agitada, sacudida o alterada de otro modo.

Preferentemente, la naturaleza tixotrópica del agente de suspensión asegurará que la formulación asume un aspecto similar a un gel en reposo, en el que el medicamento en partículas se dispersa y suspende de manera sustancialmente uniforme, caracterizado por un alto valor de viscosidad. Una vez que la composición se somete a fuerzas de cizalla, tales como las causadas por la agitación antes de la pulverización, la viscosidad de la formulación disminuirá preferentemente hasta un nivel tal para permitir que fluya fácilmente a través del dispositivo de pulverización y salga como una pulverización de finas partículas en una nebulización. Después, estas partículas serán capaces de infiltrarse en las superficies mucosas de las regiones anteriores de la nariz (cavidades nasales

frontales), el seno frontal, los senos maxilares y los cornetes que recubren las conchas de las cavidades nasales. Una vez depositadas, la viscosidad de la formulación aumentará preferentemente hasta un nivel suficiente para asumir su forma de gel y resistir su eliminación de las fosas nasales por las fuerzas mucociliares inherentes que están presentes en las cavidades nasales.

- 5 De manera deseable, se añadirá un agente de suspensión en una cantidad adecuada para lograr esta función, preferentemente, el agente de suspensión estará presente dentro de la formulación en una cantidad de entre 0,1 y 5 % (p/p), especialmente, 1,5 % (p/p), basado en el peso total de la formulación.

10 Para fines de estabilidad, la formulación de la presente invención debería protegerse de la contaminación y crecimiento microbiano mediante la inclusión de un conservante. Los ejemplos de agentes o conservantes antimicrobianos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en la formulación incluyen compuestos de amonio cuaternario (por ejemplo, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, cetrimida y cloruro de cetilpiridinio), agentes mercuriales (por ejemplo, nitrato fenilmercúrico, acetato fenilmercúrico y timerosal), agentes alcohólicos (por ejemplo, clorobutanol, alcohol feniletilico y alcohol bencílico), ésteres antibacterianos (por ejemplo, ésteres del ácido para-hidroxibenzoico), agentes quelantes tales como edetato de disodio (EDTA) y otros agentes antimicrobianos
15 tales como clorhexidina, clorocresol, ácido sórbico y sus sales y polimixina.

Preferentemente, el conservante comprenderá edetato de disodio (EDTA), que preferentemente estará presente dentro de la formulación en una cantidad de entre 0,001 y 1 % (p/p), especialmente, alrededor de 0,015 % (p/p), basado en el peso total de la formulación.

20 Preferentemente, el conservante comprenderá cloruro de benzalconio (BKC), que preferentemente estará presente dentro de la formulación en una cantidad de entre 0,001 y 1 % (p/p), especialmente, alrededor de 0,015 % (p/p), basado en el peso total de la formulación.

Más preferentemente, el conservante comprende edetato de disodio y cloruro de benzalconio o edetato de disodio y sorbato de potasio, particularmente, edetato de disodio y cloruro de benzalconio.

25 Las formulaciones, por ejemplo, formulaciones nasales que contienen un medicamento suspendido (tal como un compuesto de fórmula (I) o un solvato del mismo) contendrán un agente humectante farmacéuticamente aceptable que funciona para humedecer las partículas de medicamento para facilitar su dispersión en la fase acuosa de la composición. Preferentemente, la cantidad de agente humectante usada no causará la formación de espuma de la dispersión durante la mezcla.

30 Se apreciará que se puede usar cualquier agente que sea eficaz en humedecer las partículas y que sea farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de agentes humectantes que pueden usarse son alcoholes grasos, ésteres y éteres. Preferentemente, el agente humectante será un tensioactivo no iónico hidrófilo, más preferentemente, monooleato de polioxietileno (20) sorbitán (suministrado como el producto de marca Polisorbato 80).

35 La formulación de la presente invención comprende un agente humectante que se añadirá de manera deseable en una cantidad suficiente para lograr esta función, preferentemente, el agente humectante estará presente dentro de la formulación en una cantidad entre 0,001 y 0,05 % (p/p), especialmente, 0,025 % (p/p), basado en el peso total de la formulación.

40 La presencia de un agente de ajuste de la isotonicidad es para lograr isotonicidad con los fluidos corporales, por ejemplo, los fluidos de la cavidad nasal, dando como resultado niveles reducidos de irritación asociados con muchas formulaciones nasales. Ejemplos de agentes de ajuste de la isotonicidad adecuados son cloruro de sodio, dextrosa y cloruro de calcio. Preferentemente, el agente de ajuste de la isotonicidad será la dextrosa, lo más preferentemente, usada como dextrosa anhidra.

45 La formulación de la presente invención comprende un agente de ajuste de la isotonicidad que se añadirá de manera deseable en una cantidad suficiente para lograr esta función, preferentemente, el agente de ajuste de la isotonicidad estará presente dentro de la formulación en una cantidad de entre 0,1 y 10 % (p/p), especialmente, 5,0 % p/p, basado en el peso total de la formulación.

En la formulación farmacéutica de la invención, el compuesto de fórmula (I) o solvato del mismo está presente dentro de la formulación en una cantidad entre 0,005 % y 1 % (p/p), basado en el peso total de la formulación.

50 En la formulación farmacéutica de la invención, preferentemente, el agente de suspensión es celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio, el conservante es EDTA y cloruro de benzalconio, el agente humectante es monooleato de polioxietileno (20) sorbitán y el agente de ajuste de isotonicidad es la dextrosa.

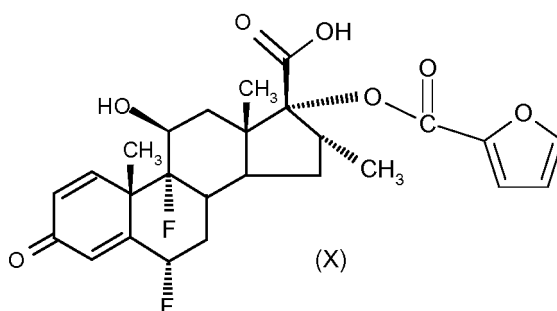
55 El compuesto de fórmula (I) o un solvato del mismo y las formulaciones del mismo tienen efectos antiinflamatorios y antialérgicos beneficiosos, particularmente, después de la administración tópica a la nariz, demostrados por, por ejemplo, su capacidad para unirse al receptor de glucocorticoides y para suscitar una respuesta por medio de este receptor, con efecto de acción prolongada. Por lo tanto, las formulaciones de acuerdo con la invención son útiles en el tratamiento de trastornos inflamatorios y/o alérgicos de la nariz, especialmente, en una terapia de una vez al día.

Las formulaciones de acuerdo con la invención se pueden preparar combinando los ingredientes en agua. Si es necesario, se puede ajustar el pH como una etapa final. Las formulaciones así preparadas se pueden introducir en el receptáculo.

5 Las formulaciones acuosas de la invención se pueden emplear también para la administración rectal, auditiva, óptica, oral, tópica o parenteral o la administración por inhalación para el tratamiento de otras afecciones inflamatorias locales (por ejemplo, dermatitis, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y similares). Por ejemplo, las formulaciones de la invención se pueden administrar al pulmón mediante nebulización. Dichas formulaciones pueden emplear excipientes (por ejemplo, conservantes, tampones y similares) apropiados para la vía de administración.

10 Las propiedades biológicas particularmente deseables del compuesto de fórmula (I) se explican a continuación:

El compuesto de fórmula (I) experimenta un metabolismo hepático altamente eficaz para producir el ácido 17- β carboxílico (X) como el único metabolito principal en sistemas *in vitro* en ratas y seres humanos. Se ha sintetizado y demostrado que este metabolito es >1000 veces menos activo que el compuesto precursor en los ensayos de glucocorticoides funcionales *in vitro*.



15 Este metabolismo hepático eficaz se refleja por los datos *in vivo* en la rata, que han demostrado aclaramiento plasmático a una velocidad que se aproxima al flujo sanguíneo hepático y una biodisponibilidad oral de <1 %, consistente con un metabolismo de primer paso extenso.

20 Los estudios de metabolismo *in vitro* en hepatocitos humanos han demostrado que el compuesto (I) se metaboliza de manera similar al propionato de fluticasona pero que la conversión de (I) en metabolito de ácido inactivo ocurre aproximadamente 5 veces más rápido que el propionato de fluticasona. Esta inactivación hepática eficaz debería minimizar la exposición sistémica en el hombre, lo que conduce a un perfil de seguridad mejorado.

25 Los ejemplos de estados de enfermedad en los que el compuesto de fórmula (I) tiene utilidad incluyen afecciones inflamatorias y/o alérgicas de las fosas nasales tales como la rinitis, por ejemplo, la rinitis estacional o perenne así como otras afecciones inflamatorias locales tales como el asma, COPD y dermatitis.

Los expertos en la materia apreciarán que, en el presente documento, la referencia al tratamiento se extiende a la profilaxis así como al tratamiento de las afecciones establecidas.

30 Los medios preferibles para aplicar la formulación de la presente invención a las fosas nasales es mediante el uso de una bomba de precompresión, tal como un modelo VP3, VP7 o modificaciones, fabricado por Valois SA. Las ventajas de las bombas de este tipo son beneficiosas puesto que asegurarán que la formulación no se libere ni atomice hasta que se aplique una fuerza suficiente, de lo contrario, se pueden aplicar dosis más pequeñas. Típicamente, estas bombas de precompresión se pueden usar con una botella (de vidrio o de plástico) capaz de contener 8-50 ml de una formulación. Cada pulverización administrará típicamente 50-100 μ l de dicha formulación, por lo tanto, el dispositivo es capaz de proporcionar al menos 100 dosis medidas.

35 Un régimen de dosificación adecuado para la formulación de la presente invención cuando se administra a la nariz sería que el paciente inhale lentamente a través de la nariz después de que se limpie la cavidad nasal. Durante la inhalación, se aplicaría la formulación a un orificio nasal mientras que el otro se comprime manualmente. Este procedimiento se repetiría después para el otro orificio nasal.

40 Típicamente, una o dos inhalaciones por orificio nasal se administraría mediante el procedimiento anterior hasta tres veces al día, idealmente, una vez al día.

Se apreciará que el régimen de dosificación anterior se debe ajustar de acuerdo con la edad, peso corporal y/o gravedad de los síntomas del paciente.

Como se ha mencionado anteriormente, las formulaciones que comprenden un compuesto de fórmula (I) o solvato del mismo son útiles en medicina humana o veterinaria, en particular, como un agente antiinflamatorio y antialérgico.

De este modo, se proporciona como un aspecto adicional de la invención una formulación que comprende el compuesto de fórmula (I) o solvato del mismo para su uso en medicina humana o veterinaria, particularmente, en el tratamiento de pacientes con afecciones inflamatorias y/o alérgicas.

- 5 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de una formulación que comprende el compuesto de fórmula (I) o solvato del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con afecciones inflamatorias y/o alérgicas.

El compuesto de fórmula (I) es de acción prolongada, por lo tanto, preferentemente, el compuesto se administrará una vez al día y la dosis se seleccionará de manera que el compuesto tenga un efecto terapéutico en el tratamiento de trastornos respiratorios (por ejemplo, rinitis) durante 24 horas o más.

- 10 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden usarse también en combinación con otro agente terapéuticamente activo, por ejemplo, un antihistamínico o un antialérgico. Por lo tanto, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal fisiológicamente aceptable o solvato del mismo junto con otro agente terapéuticamente activo, por ejemplo, un antihistamínico o un antialérgico.

- 15 Los ejemplos de antihistamínicos incluyen metapirileno o loratodina.

Otras combinaciones adecuadas incluyen, por ejemplo, otros agentes antiinflamatorios, por ejemplo, AINE (fármacos antiinflamatorios no esteroideos) (por ejemplo, inhibidores de PDE4, antagonistas de los leucotrienos, inhibidores de iNOS (óxido nítrico sintasa inducible), inhibidores de triptasa y elastasa, antagonistas de beta-2 integrina y agonistas de adenosina 2a)) o agentes antiinfecciosos (por ejemplo, antibióticos, antivíricos).

- 20 De particular interés es el uso de compuestos de fórmula (I) en combinación con un inhibidor de fosfodiesterasa 4 (PDE4). El inhibidor específico de PDE4 útil en este aspecto de la invención puede ser cualquier compuesto que se sepa que inhibe la enzima PDE4 o que se haya descubierto que actúe como un inhibidor de PDE4, y que solo sea inhibidor de PDE4, no compuestos que inhiben otros miembros de la familia de PDE (fosfodiesterasa) así como PDE4. Generalmente, se prefiere usar un inhibidor de PDE4 que tenga una relación de IC₅₀ de aproximadamente 0,1
25 o mayor con respecto a la IC₅₀ para la forma catalítica de PDE4 que se une a rolipram con alta afinidad dividida por la IC₅₀ para la forma que se une a rolipram con baja afinidad. Para los fines de esta divulgación, el sitio catalítico de cAMP (adenosín monofosfato cíclico) que se une a R y S rolipram con baja afinidad se denomina el sitio de unión de "baja afinidad" (LPDE 4) y la otra forma de este sitio catalítico que se une a rolipram con alta afinidad se denomina el sitio de unión de "alta afinidad" (HPDE 4). Este término "HPDE4" no debería confundirse con el término "hPDE4" que
30 se usa para denotar la PDE4 humana.

La formulación farmacéutica de acuerdo con la invención puede comprender además uno o más excipientes. Por el término "excipiente", tal como se usa en el presente documento, pretende significar materiales sustancialmente inertes que no son tóxicos y que no interactúan con otros componentes de una composición de manera perjudicial incluyendo, pero sin limitación, grados farmacéuticos de: hidratos de carbono, sales orgánicas e inorgánicas,
35 polímeros, aminoácidos, fosfolípidos, agentes humectantes, emulsionantes, tensioactivos, poloxámeros, plurónicos y resinas de intercambio iónico, y combinaciones de los mismos, de los cuales se proporciona a continuación una lista no exhaustiva de ejemplos:

- 40 Hidratos de carbono, que incluyen: monosacáridos, tales como, pero sin limitación, fructosa; disacáridos, tales como, pero sin limitación, lactosa, y combinaciones y derivados de la misma; polisacáridos, tales como, pero sin limitación, celulosa y combinaciones y derivados de la misma; oligosacáridos, tales como, pero sin limitación, dextrinas, y combinaciones y derivados de las mismas; polioles, tales como, pero sin limitación, sorbitol, y combinaciones y derivados del mismo;

Sales orgánicas e inorgánicas, incluyendo, pero sin limitación, fosfatos de sodio o de calcio, estearato de magnesio, y combinaciones y derivados de los mismos;

- 45 Polímeros, que incluyen: polímeros de proteínas biodegradables naturales, incluyendo, pero sin limitación, gelatina y combinaciones y derivados de la misma;

Polímeros de polisacáridos biodegradables naturales, incluyendo, pero sin limitación, quitina y almidón, almidón reticulado, y combinaciones y derivados de los mismos;

Polímeros biodegradables semisintéticos, incluyendo, pero sin limitación, derivados de quitosano;

- 50 Polímeros biodegradables sintéticos que incluyen, pero sin limitación, polietilenglicoles (PEG), ácido poliláctico (PLA), polímeros sintéticos incluyendo, pero sin limitación, poli(alcohol vinílico) y combinaciones y derivados del mismo;

Aminoácidos, incluyendo, pero sin limitación, aminoácidos no polares, tales como leucina y combinaciones y derivados de la misma;

Fosfolípidos, incluyendo lecitinas y combinaciones y derivados de las mismas;

Agentes humectantes/ Tensioactivos/Emulsionantes, incluyendo, pero sin limitación, goma arábica, colesterol, ácidos grasos, incluyendo, combinaciones y derivados de los mismos;

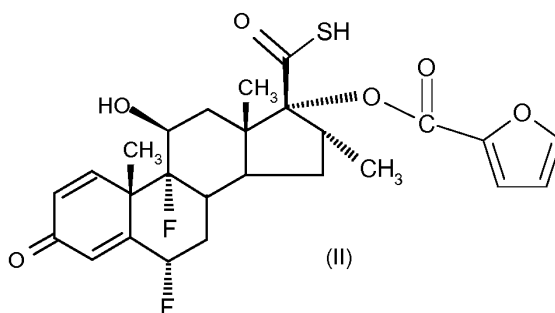
5 Poloxámeros/ Plurónicos; incluyendo, pero sin limitación, poloxámero 188, Pluronic® F-108, y combinaciones y derivaciones de los mismos;

Resinas de intercambio iónico: incluyendo, pero sin limitación, amberlita IR120 y combinaciones y derivados de la misma; y combinaciones de los excipientes indicados.

Además, se proporciona un procedimiento para la preparación de dichas composiciones farmacéuticas que comprende mezclar los ingredientes.

10 Los compuestos individuales de dichas combinaciones se pueden administrar secuencialmente en composiciones farmacéuticas separadas así como simultáneamente en formulaciones farmacéuticas combinadas. Preferentemente, los principios terapéuticamente activos adicionales se suspenden en la formulación junto con el compuesto de fórmula (I). Los expertos en la materia apreciarán fácilmente las dosis apropiadas de agentes terapéuticos.

Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) comprende la alquilación de un tioácido de fórmula (II)



15 o una sal del mismo.

En este procedimiento, el compuesto de fórmula (II) se puede hacer reaccionar con un compuesto de fórmula FCH_2L en la que L representa un grupo saliente (por ejemplo, un átomo de halógeno, un grupo mesilo o tosilo o similar), por ejemplo, un haluro de fluorometilo apropiado en condiciones estándar. Preferentemente, el reactivo de haluro de fluorometilo es bromofluorometano. Preferentemente, el compuesto de fórmula (II) se emplea como una sal, particularmente, la sal con diisopropiletilamina.

En un procedimiento preferido para preparar el compuesto de fórmula (I), el compuesto de fórmula (II) o una sal del mismo se trata con bromofluorometano opcionalmente en presencia de un catalizador de transferencia de fase. Un disolvente preferido es acetato de metilo, o más preferentemente, acetato de etilo, opcionalmente, en presencia de agua. La presencia de agua mejora la solubilidad tanto del material de partida como del producto y el uso de un catalizador de transferencia de fase da como resultado una velocidad de reacción aumentada. Ejemplos de catalizadores de transferencia de fase que se pueden emplear incluyen (pero sin restricción) bromuro de tetrabutilamonio, cloruro de tetrabutilamonio, bromuro de benciltributilamonio, cloruro de benciltributilamonio, bromuro de benciltriethylamonio, cloruro de metiltributilamonio y cloruro de metiltriocilamonio. El THF (tetrahidrofurano) se ha empleado también con éxito como disolvente para la reacción, en la que la presencia de un catalizador de transferencia de fase proporciona de nuevo una velocidad de reacción significativamente más rápida. Preferentemente, el producto presente en una fase orgánica se lava primero con ácido acuoso, por ejemplo, HCl diluido, para eliminar compuestos de amina, tales como trietilamina y diisopropiletilamina y después con una base acuosa, por ejemplo, bicarbonato de sodio para eliminar cualquier compuesto precursor sin reaccionar de fórmula (II).

El compuesto de fórmula (I) en forma no solvatada se puede preparar por un procedimiento que comprende:

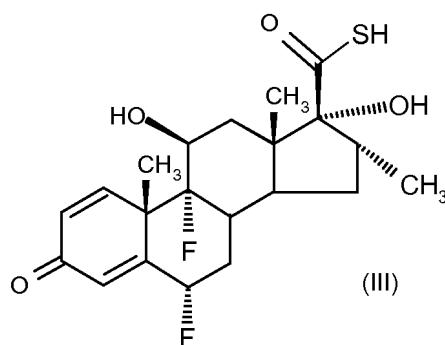
- (a) Cristalizar el compuesto de fórmula (I) en presencia de un disolvente no solvatante tal como el etanol, metanol, agua, acetato de etilo, tolueno, metilisobutilcetona o mezclas de los mismos; o
- (b) Desolvatar un compuesto de fórmula (I) en forma solvatada (por ejemplo, en forma de un solvato con acetona, isopropanol, metiletilcetona, DMF o tetrahidrofurano), por ejemplo, mediante calentamiento.

En la etapa (b) la desolvatación se realizará generalmente a una temperatura superior a 50 °C, preferentemente, a una temperatura superior a 100 °C. Generalmente, el calentamiento se realizará al vacío.

Se ha descubierto, que el compuesto de fórmula (I) en forma no solvatada existe en 3 formas polimórficas cristalinas, Formas 1, 2 y 3. Las Formas se caracterizan por sus patrones de difracción de rayos X (XRPD). En términos generales, las Formas se caracterizan por sus perfiles XRPD de la siguiente manera:

Forma 1: Pico alrededor de 18,9 grados 2Theta
 Forma 2: Picos alrededor de 18,4 y 21,5 grados 2Theta
 Forma 3: Picos alrededor de 18,6 y 19,2 grados 2Theta.

- 5 El polimorfo no solvatado Forma 1 parece ser probablemente la forma termodinámicamente más estable puesto que las Formas 2 y 3 se convierten en Forma 1 al calentarse. Se prefiere el polimorfo Forma 1.
- En algunas realizaciones, se prefiere que el compuesto de fórmula (I) en el polimorfo no solvatado Forma 1 esté sustancialmente en la forma de partículas ecuanterales o sustancialmente ecuanterales. Las partículas sustancialmente ecuanterales tienen dimensiones en las dimensiones X, Y y Z que son similares en longitud.
- 10 Preferentemente, las partículas ecuanterales estarán en forma de partículas bipiramidales tetragonales o bipiramidales sustancialmente tetragonales.
- Se ha descubierto sorprendentemente que las partículas bipiramidales tetragonales del polimorfo Forma 1 producen partículas de tamaño relativamente consistente después de la micronización, que parece ser independiente del procedimiento de secado antes de la micronización. Las partículas bipiramidales tetragonales poseen buenas propiedades de flujo, buena densidad aparente, y se aíslan fácilmente de la suspensión por filtración.
- 15 En otras realizaciones, se prefiere que el compuesto de fórmula (I) en el polimorfo no solvatado Forma 1 esté en la forma de partículas aciculares. Las partículas aciculares tienen forma de tipo aguja.
- Se ha descubierto sorprendentemente que las partículas aciculares de Forma 1 producen una distribución de partículas de tamaño relativamente variable después de la micronización, y los tamaños de partículas que, en promedio, son más grandes que los producidos a partir de la micronización de partículas bipiramidales tetragonales.
- 20 En ciertas circunstancias, cuando se prefiere este perfil de tamaño del producto micronizado, entonces se prefieren las partículas aciculares. Puede ser que el producto micronizado a partir de partículas aciculares de como resultado una exposición sistémica menor al compuesto activo.
- Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) como el polimorfo no solvatado Forma 1 comprende disolver el compuesto de fórmula (I) en metilisobutilcetona, acetato de etilo o acetato de metilo y producir el compuesto de fórmula (I) como la Forma 1 no solvatada por la adición de un antidisolvente no solvatante tal como isooctano o tolueno.
- 25 De acuerdo con una primera realización de este procedimiento, el compuesto de fórmula (I) puede disolverse en acetato de etilo y el compuesto de fórmula (I) como el polimorfo no solvatado Forma 1 se puede obtener por adición de tolueno como antidisolvente. Con el fin de mejorar el rendimiento, preferentemente, la disolución de acetato de etilo está caliente y, una vez que se ha añadido el tolueno en la mezcla, se destila para reducir el contenido de acetato de etilo.
- 30 De acuerdo con una segunda realización de este procedimiento, el compuesto de fórmula (I) puede disolverse en metilisobutilcetona y el compuesto de fórmula (I) como el polimorfo no solvatado Forma 1 se puede obtener por adición de isooctano como antidisolvente.
- 35 El compuesto de fórmula (I) en forma solvatada se puede preparar cristalizando el compuesto de fórmula (I) a partir de un disolvente solvatante tal como acetona, propan-2-ol, acetato de etilo o tetrahidrofurano (THF).
- Preferentemente, en los procedimientos para preparar las formulaciones de la invención, el compuesto de fórmula (I) se empleará en forma no solvatada, típicamente, en la Forma 1 no solvatada.
- 40 Por lo tanto, un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), sustancialmente en la forma de partículas ecuanterales o sustancialmente ecuanterales comprende disolver un compuesto de fórmula (I) en un disolvente solvatante adecuado y cristalizar el compuesto.
- Los agentes solvates preferidos son acetona, propan-2-ol, acetato de etilo o tetrahidrofurano, más preferentemente, acetona o propan-2-ol.
- El compuesto de fórmula (I) está preferente y sustancialmente en la forma de partículas bipiramidales tetragonales.
- 45 Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar a partir del derivado correspondiente de 17 α -hidroxilo de fórmula (III):



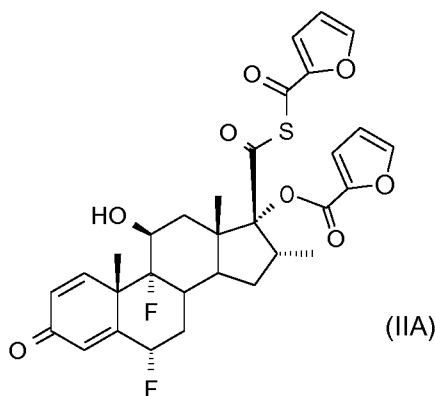
usando, por ejemplo, la metodología descrita por G. H. Philipps y col., (1994) Journal of Medicinal Chemistry, 37, 3717-3729. Por ejemplo, la etapa comprende típicamente la adición de un reactivo adecuado para realizar la esterificación, por ejemplo, un derivado activado de ácido 2-furoico, como un éster activado, o preferentemente, un haluro de 2-furoilo, por ejemplo, cloruro de 2-furoilo (empleado al menos 2 veces en cantidad molar con respecto al compuesto de fórmula (III)) en presencia de una base orgánica, por ejemplo, trietilamina. El segundo mol de cloruro de 2-furoilo reacciona con el resto de tioácido en el compuesto de fórmula (III) y debe eliminarse, por ejemplo, mediante la reacción con una amina tal como dietilamina.

Sin embargo, este procedimiento presenta desventajas porque el compuesto resultante de fórmula (II) no se purifica fácilmente de la contaminación con el subproducto 2-furoildietilamida. Por lo tanto, los presentes inventores han descrito varios procedimientos mejorados para realizar esta conversión.

En un primer procedimiento, los presentes inventores han descubierto que al usar una amina más polar tal como la dietanolamina, se obtiene un subproducto más soluble en agua (en este caso 2-furoildietanolamida) lo que permite producir el compuesto de fórmula (II) o una sal del mismo con alta pureza puesto que el subproducto se puede eliminar eficazmente mediante lavado con agua.

Por lo tanto, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (II) que comprende:

(a) reaccionar un compuesto de fórmula (III) con un derivado activado de ácido 2-furoico como en una cantidad de al menos 2 moles del derivado activado por mol de compuesto de fórmula (III) para producir un compuesto de fórmula (IIA);



y
(b) la eliminación del resto de 2-furoilo unido a azufre del compuesto de fórmula (IIA) mediante la reacción del producto de la etapa (a) con una base de amina primaria o secundaria orgánica capaz de formar una 2-fuolamida soluble en agua.

En dos realizaciones particularmente convenientes de este procedimiento, los presentes inventores proporcionan también procedimientos para la purificación eficaz del producto final que comprende

(c1) cuando el producto de la etapa (b) se disuelve en un disolvente orgánico sustancialmente inmiscible en agua, purificar el compuesto de fórmula (II) lavando el subproducto de amida de la etapa (b) con un lavado acuoso, o

(c2) cuando el producto de la etapa (b) se disuelve en un disolvente miscible en agua, purificar el compuesto de fórmula (II) tratando el producto de la etapa (b) con un medio acuoso para así precipitar el compuesto puro de fórmula (II) o una sal del mismo.

En la etapa (a) preferentemente el derivado activado de ácido 2-furoico puede ser un éster activado de ácido 2-

furoico, pero es más preferentemente un haluro de 2-furoilo, especialmente, cloruro de 2-furoilo. Un disolvente adecuado para esta reacción es el acetato de etilo o el acetato de metilo (preferentemente acetato de metilo) (cuando se puede seguir la etapa (c1)) o acetona (cuando se puede seguir la etapa (c2)). Normalmente, estará presente una base orgánica, por ejemplo, trietilamina. En la etapa (b), preferentemente, la base orgánica es dietanolamina. La base se puede disolver adecuadamente en un disolvente, por ejemplo, metanol. Generalmente, las etapas (a) y (b) se realizarán a temperatura reducida, por ejemplo, entre 0 y 5 °C. En la etapa (c1) el lavado acuoso puede ser agua, sin embargo, el uso de salmuera da como resultado rendimientos más altos y, por lo tanto, se prefiere. En la etapa (c2), el medio acuoso es por ejemplo un ácido acuoso diluido tal como HCl diluido.

Se proporciona también un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (II) que comprende:

- (a) reaccionar un compuesto de fórmula (III) con un derivado activado de ácido 2-furoico en una cantidad de al menos 2 moles de derivado activado por mol de compuesto de fórmula (III) para producir un compuesto de fórmula (IIA); y
- (b) la eliminación del resto de 2-furoilo unido a azufre del compuesto de fórmula (IIA) mediante la reacción del producto de la etapa (a) con un mol adicional de compuesto de fórmula (II) para dar dos moles de compuesto de fórmula (II).

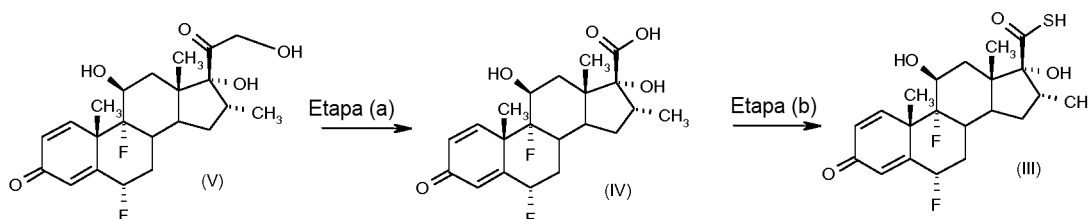
En la etapa (a) preferentemente el derivado activado de ácido 2-furoico puede ser un éster activado de ácido 2-furoico, pero es más preferentemente un haluro de 2-furoilo, especialmente, cloruro de 2-furoilo. Un disolvente adecuado para esta etapa es acetona. Normalmente, estará presente una base orgánica, por ejemplo, trietilamina. En la etapa (b) un disolvente adecuado es DMF o dimetilacetamida. Normalmente, estará presente una base orgánica, por ejemplo, trietilamina. Generalmente, las etapas (a) y (b) se realizarán a temperatura reducida, por ejemplo, entre 0 y 5 °C. El producto se puede aislar mediante tratamiento con ácido y lavado con agua.

Este procedimiento anteriormente mencionado es muy eficaz porque no produce ningún subproducto de furoilamida (por lo tanto, ofreciendo ventajas medioambientales, entre otras) puesto que el exceso de moles de resto de furoilo se absorbe por reacción con un mol adicional de compuesto de fórmula (II) para formar un mol adicional de compuesto de fórmula (II).

Los expertos en la materia conocerán bien otras condiciones generales para la conversión del compuesto de fórmula (III) en el compuesto de fórmula (II) en los dos procedimientos que se acaban de describir.

De acuerdo con un conjunto preferido de condiciones, sin embargo, los presentes inventores han descubierto que el compuesto de fórmula (II) puede aislarse ventajosamente en forma de una sal cristalina sólida. La sal preferida es una sal formada con una base tal como la trietilamina, 2,4,6-trimetilpiridina, diisopropiletilamina o N-etilpiperidina. Dichas formas de sal del compuesto de fórmula (II) son más estables, se filtran y se secan más fácilmente y se pueden aislar con mayor pureza que el tioácido libre. La sal más preferida es la sal formada con diisopropiletilamina. La sal de trietilamina también es de interés.

Los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos descritos en el documento GB 2088877B. Los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar también mediante un procedimiento que comprende las siguientes etapas:



La etapa (a) comprende la oxidación de una disolución que contiene el compuesto de fórmula (V). Preferentemente, la etapa (a) se realizará en presencia de un disolvente que comprende metanol, agua, tetrahydrofurano, dioxano o éter dimetilico de dietilenglicol. Para aumentar el rendimiento y la producción, los disolventes preferidos son metanol, agua o tetrahydrofurano, y más preferentemente son agua o tetrahydrofurano, especialmente, agua y tetrahydrofurano como disolvente. El dioxano y el éter dimetilico de dietilenglicol son también disolventes preferidos que se deben emplear opcionalmente (y preferentemente) junto con agua. Preferentemente, el disolvente estará presente en una cantidad de entre 3 y 10 volúmenes con respecto a la cantidad de material de partida (1 peso), más preferentemente, entre 4 y 6 volúmenes, especialmente, 5 volúmenes. Preferentemente, el agente oxidante está presente en una cantidad de 1-9 equivalentes molares con respecto a la cantidad de material de partida. Por ejemplo, cuando se emplea una disolución acuosa al 50 % p/p de ácido peryódico, el agente oxidante estará presente en una cantidad de entre 1,1 y 10 peso con respecto a la cantidad de material de partida (1 peso), más preferentemente, entre 1,1 y 3 peso, especialmente, 1,3 peso. Preferentemente, la etapa de oxidación comprenderá el uso de un agente oxidante químico. Más preferentemente, el agente oxidante será ácido peryódico o ácido yódico.

- o a una sal de los mismos. De la forma más preferente, el agente oxidante será ácido peryódico o peryodato de sodio, especialmente, ácido peryódico. Como alternativa (o adicionalmente), se apreciará también que la etapa de oxidación puede comprender cualquier reacción de oxidación adecuada, por ejemplo, una que utiliza aire y/u oxígeno. Cuando la reacción de oxidación utiliza aire y/u oxígeno, el disolvente usado en dicha reacción será preferentemente metanol. Preferentemente, la etapa (a) implicará incubar los reactivos a temperatura ambiente o un poco más caliente, por ejemplo, alrededor de 25 °C, por ejemplo, durante 2 horas. El compuesto de fórmula (IV) puede aislarse por recristalización a partir de la mezcla de reacción mediante la adición de un antidisolvente. Un antidisolvente adecuado para el compuesto de fórmula (IV) es agua. Sorprendentemente, los presentes inventores han descubierto que es muy deseable controlar las condiciones en las que el compuesto de fórmula (IV) se precipita mediante la adición de antidisolvente, por ejemplo, agua. Cuando la recristalización se realiza usando agua fría (por ejemplo, mezcla de agua/hielo a una temperatura de 0-5 °C) aunque se pueden esperar mejores propiedades del antidisolvente, los presentes inventores han descubierto que el producto cristalino producido es muy voluminoso, se asemeja a un gel suave y es muy difícil de filtrar. Sin quedar ligados a teoría alguna, los presentes inventores creen que este producto de baja densidad contiene una gran cantidad de disolvente solvatado dentro de la red cristalina. Por el contrario, cuando se usan condiciones de alrededor de 10 °C o más (por ejemplo, alrededor de la temperatura ambiente) se produce un producto granular de consistencia similar a la arena que se filtra muy fácilmente. En estas condiciones, la cristalización comienza típicamente después de aproximadamente 1 hora y se completa típicamente en unas pocas horas (por ejemplo, 2 horas). Sin quedar ligados a teoría alguna, los presentes inventores creen que este producto granular contiene poco o ningún disolvente solvatado dentro de la red cristalina.
- La etapa (b) comprenderá típicamente la adición de un reactivo adecuado para convertir un ácido carboxílico en un ácido carbotioico, por ejemplo, usando gas de sulfuro de hidrógeno junto con un agente de acoplamiento adecuado, por ejemplo, carbonildiimidazol (CDI) en presencia de un disolvente adecuado, por ejemplo, dimetilformamida.
- Las ventajas de la formulación del compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención pueden incluir el hecho de que las formulaciones demuestran excelentes propiedades antiinflamatorias, con comportamiento farmacocinético y farmacodinámico predecible, con un perfil de efectos secundarios atractivo, rápido inicio de acción, larga duración de la acción, y son compatibles con un régimen de tratamiento conveniente en pacientes humanos, en particular, que se puede modificar a una dosificación de una vez al día. Otras ventajas pueden incluir el hecho de que la formulación tiene propiedades físicas y químicas deseables que permiten una fácil fabricación y almacenamiento.
- De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un recipiente que comprende una formulación farmacéutica de acuerdo con la invención.
- Se describe también un dispositivo adaptado para la administración intranasal de una formulación farmacéutica que comprende dicho recipiente
- Se dispensará la formulación a partir de un bote ajustado con una bomba de precompresión y un accionador nasal adecuados, adaptados para dispensar 50 o 100 µl por accionamiento, preferentemente, 50 µl

Los siguientes ejemplos no limitativos ilustran la invención:

Ejemplos

General

- Los espectros de ¹H-RMN se registraron a 400 MHz y los cambios químicos se expresan en ppm con respecto al tetrametilsilano. Se usan las siguientes abreviaturas para describir multiplicidades de las señales: s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuadruplete), m (multiplete), dd (doblete o dobletes), ddd (doblete de doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes) y b (general). Biotage se refiere a los cartuchos de gel de sílice preenvasados que contienen KP-Sil ejecutados en el módulo de cromatografía ultrarrápida 12i. LCMS se llevó a cabo en una columna Supelcosil LCABZ+PLUS (3,3 cm x 4,6 mm ID) eluyendo con HCO₂H al 0,1 % y acetato de amonio 0,01 M en agua (disolvente A), y HCO₂H al 0,05 %, 5 % de agua en acetonitrilo (disolvente B), usando el siguiente gradiente de elución 0-0,7 min 0 % de B, 0,7-4,2 min 100 % de B, 4,2-5,3 min 0 % de B, 5,3-5,5 min 0 % de B a un caudal de 3 ml/min. Los espectros de masa se registraron en un espectrómetro Fisons VG Platform usando electropulverización en modo positivo y negativo (ES+ve y ES-ve).

Intermedios

- Intermedio 1: sal de diisopropiletilamina del ácido 6α, 9α-difluoro-17α-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17β-carbotioico

- Una suspensión agitada de ácido 6α, 9α-difluoro-11β, 17α-dihidroxi-16α-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17β-carbotioico (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento GB 2088877B) (49,5 g) en acetato de metilo (500 ml) se trata con trietilamina (35 ml) manteniendo una temperatura de reacción en el intervalo de 0-5 °C. Se añade cloruro de 2-furoilo (25 ml) y se agita la mezcla a 0-5 °C durante 1 hora. Se añade una disolución de dietanolamina (52,8 g) en metanol (50 ml) y la mezcla se agita a 0-5 °C durante al menos 2 horas. Se añade ácido clorhídrico diluido (aproximadamente 1 M, 550 ml) manteniendo una temperatura de reacción por debajo de 15 °C y la mezcla se agita a 15 °C. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae de nuevo con acetato de metilo (2

x 250 ml). Todas las fases orgánicas se combinan, se lavan secuencialmente con salmuera (5 x 250 ml) y se tratan con diisopropiletilamina (30 ml). La mezcla de reacción se concentra por destilación a presión atmosférica hasta un volumen aproximado de 250 ml y se enfría hasta 25-30 °C (la cristalización del producto deseado ocurre normalmente durante la destilación/posterior enfriamiento). Se añade éter terc-butílmético (TBME) (500 ml), la suspensión se enfría más y se envejece a 0-5 °C durante al menos 10 minutos. El producto se filtra, se lava con TBME frío (2 x 200 ml) y se seca al vacío a aproximadamente 40-50 °C (75,3 g, 98,7 %). RMN (CDCl₃) δ: 7,54-7,46 (1H, m), 7,20-7,12 (1H, dd), 7,07-6,99 (1H, dd), 6,48-6,41 (2H, m), 6,41-6,32 (1H, dd), 5,51-5,28 (1H, dddd ²J_{H-F} 50Hz), 4,45-4,33(1H, bd), 3,92-3,73 (3H, m a), 3,27-3,14 (2H, q), 2,64-2,12 (5H, m), 1,88-1,71 (2H, m), 1,58-1,15 (3H, s), 1,50-1,38 (15H, m), 1,32-1,23 (1H, m), 1,23-1,15 (3H s), 1,09-0,99 (3H, d)

10 Intermedio 2: Forma 1 no solvatada de éster S-fluorometílico del ácido 6α, 9α-difluoro-17α-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-androsta-1,4β-dien-17- carbotioico

Una suspensión móvil de Intermedio 1 (12,61 g, 19,8 mmol) en acetato de etilo (230 ml) y agua (50 ml) se trata con un catalizador de transferencia de fase (cloruro de benciltributilamonio, 10 % en moles), se enfría a 3 °C y se trata con bromofluorometano (1,10 ml, 19,5 mmol, 0,98 equivalentes), lavándose con acetato de etilo (EtOAc) (20 ml) preenfriado (0 °C). La suspensión se agita durante la noche, permitiendo que se caliente a 17 °C. La capa acuosa se separa y la fase orgánica se lava secuencialmente con HCl 1 M (50 ml), 1 % p/v de disolución de NaHCO₃ (3 x 50 ml) y agua (2 x 50 ml). La disolución de acetato de etilo se destila a presión atmosférica hasta que el destilado alcanza una temperatura de aproximadamente 73 °C, momento en que se añade tolueno (150 ml). Se continúa la destilación a presión atmosférica hasta que se elimina todo el EtOAc restante (temperatura aproximada del destilado 103 °C). La suspensión resultante se enfría y envejece a <10 °C y se filtra. El lecho se lava con tolueno (2 x 30 ml) y se seca el producto en horno al vacío a 60 °C hasta un peso constante para producir el compuesto del título (8,77 g, 82 %), tiempo de retención de LCMS 3,66 min, *m/z* 539 MH⁺, RMN δ (CDCl₃) incluye 7,60 (1H, m), 7,18 - 7,11 (2H, m), 6,52 (1H, dd, *J* 4,2Hz), 6,46 (1H, s), 6,41 (1H, dd, *J* 10, 2Hz), 5,95 y 5,82 (2H dd, *J* 51, 9Hz), 5,48 y 5,35 (1H, 2m), 4,48 (1H, m), 3,48 (1H, m), 1,55 (3H, s), 1,16 (3H, s), 1,06 (3H, d, *J* 7Hz).

25 Intermedio 3: Forma 1 no solvatada de éster S-fluorometílico del ácido 6α, 9α-difluoro-17α-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17β- carbotioico en hábito bipiramidal tetragonal

Una muestra de Intermedio 2 (1 peso) se suspende en una mezcla de propan-2-ol (2 volúmenes), agua (1 volumen), acetato de etilo (13 volúmenes). La suspensión se calienta a reflujo para dar una disolución. La disolución se aclara pasando por un filtro de línea de 5 micrómetros, siguiendo con un lavado de línea de acetato de etilo (2 volúmenes). La disolución se concentra hasta aproximadamente 10 volúmenes por medio de destilación a presión atmosférica. Se añade propan-2-ol (10 volúmenes). La disolución se siembra con el solvato de propan-2-ol de éster S-fluorometílico del ácido 6α, 9α-difluoro-17α-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17β-carbotioico (0,01 peso) suspendido en propan-2-ol (aproximadamente, 0,03 volúmenes). La suspensión se ajusta a 50± 5° y se envejece durante aproximadamente 5 minutos (hasta que se establece la cristalización). La suspensión se concentra otra vez hasta aproximadamente 10 volúmenes. Se añade propan-2-ol (10 volúmenes) adicional y la suspensión se concentra hasta aproximadamente 10 volúmenes una tercera vez (nota: temperatura de la olla en este punto aproximadamente 80°). La suspensión se enfría a 0-5 °C durante aproximadamente 120 minutos y se envejece durante al menos 60 minutos. El precipitado blanco se aísla por filtración al vacío lavando la torta de filtrado con propan-2-ol frío y se seca al vacío para dar el solvato de propan-2-ol como un sólido color blanquecino a gris.

Estequiometría del compuesto de fórmula (I): propan-2-ol = 1:1 de ¹H RMN (CDCl₃)

El propan-2-ol se elimina por el siguiente procedimiento:

El producto se calienta al vacío a 105 a 115 °C durante al menos 12 horas para dar partículas bipiramidales tetragonales de Forma 1 no solvatada del compuesto activo.

45 Actividad farmacológica

Actividad farmacológica *in Vitro*

La actividad farmacológica se evaluó en un ensayo funcional *in vitro* de la actividad de los agonistas glucocorticoides que es generalmente predictiva de la actividad antiinflamatoria o antialérgica *in vivo*.

50 Para los experimentos de esta sección, el compuesto de fórmula (I) se usó como Forma 1 no solvatada (Intermedio 2)

El ensayo funcional se basó en el descrito por K.P.Ray y col., Biochem J. (1997), 328, 707-715. Las células A549 transfectadas de manera estable con un gen reportero que contiene los elementos sensibles a NF-κB del promotor del gen ELAM acoplado a sPAP (fosfatasa alcalina secretada) se trataron con los compuestos de ensayo con dosis apropiadas durante 1 hora a 37 °C. Las células se estimularon después con el factor de necrosis tumoral (TNF, 10 ng/ml) durante 16 horas, tiempo en el que la cantidad de fosfatasa alcalina producida se mide por un ensayo colorimétrico estándar. Se construyeron las curvas de respuesta a la dosis a partir de las cuales se estimaron los valores de EC₅₀.

En este ensayo, el compuesto de fórmula (I) mostró un valor de EC₅₀ de <1 nM.

El receptor de glucocorticoides (GR) puede funcionar al menos en dos mecanismos distintos, regulando por aumento la expresión de los genes a través de la unión directa del GR a secuencias específicas en los promotores de genes, y regulando por disminución la expresión de genes que está siendo dirigida por otros factores de transcripción (tales como NFκB o AP-1) a través de su interacción directa con el GR.

En una variante del procedimiento anterior, para controlar estas funciones, dos plásmidos reporteros se han generado e introducido por separado en células epiteliales de pulmón humano A549 mediante transfección. La primera línea celular contiene el gen reportero de luciferasa de luciérnaga bajo el control de un promotor sintético que responde específicamente a la activación del factor de transcripción NFκB cuando se estimula con TNFα. La segunda línea celular contiene el gen reportero de luciferasa de renilla bajo el control de un promotor sintético que comprende 3 copias del elemento de respuesta a los glucocorticoides de consenso, y que responde a la estimulación directa por glucocorticoides. La medición simultánea de la transactivación y transrepresión se realizó mezclando las dos líneas celulares en una relación 1:1 en una placa de 96 pocillos (40.000 células por pocillo) y dejándolas crecer durante la noche a 37 °C. Los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO, y se añadieron a las células a una concentración final de DMSO de 0,7 %. Después de la incubación durante 1h, se añadió 0,5 ng/ml de TNFα (R&D Systems) y después de 15 horas adicionales a 37 °C, los niveles de luciferasa de luciérnaga y renilla se midieron usando el kit Packard Firelite siguiendo las instrucciones del fabricante. Se construyeron las curvas de respuesta a la dosis a partir de las cuales se determinaron los valores de EC₅₀.

	Transactivación (GR) ED ₅₀ (nM)	Transrepresión (NFκB) ED ₅₀ (nM)
Compuesto de fórmula (I)	0,06	0,20
Metabolito (X)	>250	>1000
Propionato de fluticasona	0,07	0,16

Actividad farmacológica *in vivo*

La actividad farmacológica *in vivo* se evaluó en un modelo de eosinofilia de rata Brown Norway sensibilizado con ovalbúmina. Este modelo está diseñado para imitar la eosinofilia pulmonar inducida por alérgenos, un componente principal de la inflamación pulmonar en el asma.

Para los experimentos de esta sección, el compuesto de fórmula (I) se usó como Forma 1 no solvatada.

El compuesto de fórmula (I) produjo inhibición dependiente de la dosis de eosinofilia pulmonar en este modelo después de la dosificación como una suspensión intratraqueal (IT) en salmuera 30 min antes de la exposición a ovalbúmina. Se logra una inhibición significativa después de una dosis individual de 30 µg de compuesto de fórmula (I) y la respuesta fue significativamente mayor (p=0,016) que la que se vio con una dosis equivalente de propionato de fluticasona en el mismo estudio (69 % de inhibición con el compuesto de fórmula (I) contra inhibición del 41 % con propionato de fluticasona).

En un modelo de rata de involución del timo 3 dosis diarias IT de 100 µg de compuesto (I) indujeron reducciones significativamente menores en el peso del timo (p= 0,004) que una dosis equivalente de propionato de fluticasona en el mismo estudio (reducción del 67 % del peso del timo con el compuesto (I) contra una reducción del 78 % con propionato de fluticasona).

Estos resultados, considerados en conjunto, indican un índice terapéutico superior para el compuesto (I) en comparación con el propionato de fluticasona.

Metabolismo *in vitro* en hepatocitos de ratas y humanos

La incubación del compuesto (I) con hepatocitos de ratas o humanos muestra el compuesto que se va a metabolizar de una manera idéntica al propionato de fluticasona con el ácido 17-β carboxílico (X) siendo el único metabolito significativo producido. La investigación de la tasa de aparición de este metabolito en la incubación del compuesto (I) con hepatocitos humanos (37 °C, 10 µM de concentración de fármaco, hepatocitos de 3 sujetos, 0,2 y 0,7 millones de células/ml) muestra que el compuesto (I) se metaboliza aproximadamente 5 veces más rápidamente que el propionato de fluticasona:

Número del sujeto	Densidad celular (millones de células/ml)	Producción de metabolito ácido 17-β (pmol/h)	
		Compuesto (I)	Propionato de fluticasona
1	0,2	48,9	18,8
1	0,7	73,3	35,4

2	0,2	118	9,7
2	0,7	903	23,7
3	0,2	102	6,6
3	0,7	580	23,9

Producción de metabolitos media 102-118 pmol/h para el compuesto (I) y 18,8-23,0 pmol/h para propionato de fluticasona.

Farmacocinética después de la dosificación por vía intravenosa (IV) y oral en las ratas

- 5 El compuesto (I) se dosificó por vía oral (0,1 mg/kg) y por vía intravenosa (0,1 mg/kg) a ratas Wistar Han y se determinaron los parámetros farmacocinéticos. El compuesto (I) mostró biodisponibilidad oral insignificante (0,9 %) y aclaramiento plasmático de 47,3 ml/min/kg, acercándose al flujo sanguíneo del hígado (aclaramiento plasmático de propionato de fluticasona = 45,2 ml/min/kg).

Farmacocinética después de la dosificación en polvo seco intratraqueal en el cerdo.

- 10 (2) Cerdos anestesiados se dosificaron por vía intratraqueal con una mezcla homogénea de compuesto (I) (1 mg) y propionato de fluticasona (1 mg) como una mezcla de polvo seco en lactosa (10 % p/p). Se tomaron muestras de sangre en serie hasta 8 h después de la dosificación. Los niveles plasmáticos de compuesto (I) y propionato de fluticasona se determinaron después de la extracción y análisis usando metodología LC-MS/MS, los límites inferiores de cuantificación de los procedimientos fueron 10 y 20 pg/ml para el compuesto (I) y propionato de fluticasona, respectivamente. Usando estos procedimientos, el compuesto (I) fue cuantificable hasta 2 horas después de la dosificación y el propionato de fluticasona fue cuantificable hasta 8 horas después de la dosificación. Se observaron las concentraciones plasmáticas máximas para ambos compuestos en los 15 minutos después de la dosificación. Los datos de vida media en plasma obtenidos a partir de la dosificación IV (0,1 mg/kg) se usó para calcular los valores de AUC (0-inf) para el compuesto (I). Esto compensa el perfil plasmático de Compuesto (I) que solo se define hasta 2 horas después de una dosis IT y elimina cualquier sesgo debido a los datos limitados entre el compuesto (I) y el propionato de fluticasona.

Los valores de C_{max} y AUC (0-inf) muestran exposición sistémica marcadamente reducida al compuesto (I) en comparación con el propionato de fluticasona:-

	C _{max} (pg/mL)		AUC (0-inf) (hr.pg/ml)	
	Cerdo 1	Cerdo 2	Cerdo 1	Cerdo 2
Compuesto de fórmula (I)	117	81	254	221
Propionato de fluticasona	277	218	455	495

- 25 Los parámetros farmacocinéticos para el compuesto (I) y el propionato de fluticasona fueron los mismos en el cerdo anestesiado después de la administración intravenosa de una mezcla de los dos compuestos a 0,1 mg/kg. El aclaramiento de estos dos glucocorticoides es similar en este modelo de cerdo experimental.

Ejemplos

- 30 **Ejemplo 1: Formulación nasal que contiene éster S-fluorometílico del ácido 6 α , 9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo- androsta-1,4-dien-17 β -carbotoico**

Se preparó una formulación para la administración intranasal con los siguientes ingredientes: Éster 0,05 %
S-fluorometílico del ácido 6 α , 9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo- p/p
androsta-1,4-dien-17 β - carbotoico (preparado de acuerdo con el Intermedio 3 micronizado a un

MMD de 3 μ m)

0,025 %

Polisorbato 80

p/p
1,5 %

Avicel RC591

p/p
5,0 %

Dextrosa	p/p 0,015 %
BKC	p/p 0,015 %
EDTA	p/p
agua	hasta 100 %

en una cantidad total adecuada para 120 accionamientos y la formulación se introdujo en una botella (de plástico o de vidrio) ajustada con una bomba de precompresión y accionador nasal adecuados, adaptados para dispensar 50 o 100 µl por accionamiento, preferentemente, 50 µl. La formulación se preparó siguiendo el siguiente protocolo:

5 Parte A

1. Disolver dextrosa en agua purificada
2. Disolver EDTA en disolución de dextrosa
3. Añadir Avicel RC591 mientras que se agita
4. Permitir que la suspensión se hidrate

10 Parte B (por separado)

1. Disolver polisorbato 80 en agua purificada a 50-60 °C.
2. Preparar la suspensión de fármaco en disolución de polisorbato 80

Parte C

- 15
1. Combinar la suspensión de A4 con suspensión de B2 y agitar
 2. Añadir la disolución de BKC en agua purificada y agitar
 3. Ajustar el pH con HCl 1N
 4. Añadir agua purificada para corregir el peso

Ejemplo 2: Formulación nasal que contiene éster S-fluorometílico del ácido 6α, 9α-difluoro-17α-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo- androsta-1,4-dien-17β-carbotioico

Se preparó una formulación para la administración intranasal con los siguientes ingredientes: Éster S-fluorometílico del ácido 6α, 9α-difluoro-17α-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo- androsta-1,4-dien-17β- carbotioico (preparado de acuerdo con el Intermedio 3 micronizado a un MMD de 3 µm)

	0,1 %
Polisorbato 80	p/p 0,025 %
	1,5 %
Avicel RC591	p/p 5,0 %
Dextrosa	p/p 0,015 %
BKC	p/p 0,015 %
EDTA	p/p
agua	hasta 100 %

20 en una cantidad total adecuada para 120 accionamientos y la formulación se introdujo en una botella (de plástico o de vidrio) ajustada con una bomba de precompresión y accionador nasal adecuados, adaptados para dispensar 50 o 100 µl por accionamiento, preferentemente, 50 µl.

25 **Ejemplo 3: Formulación nasal que contiene éster S-fluorometílico del ácido 6α, 9α-difluoro-17α-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo- androsta-1,4-dien-17β-carbotioico**

Se preparó una formulación para la administración intranasal con los siguientes ingredientes: Éster S-fluorometílico del ácido 6α, 9α-difluoro-17α-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17β-carbotioico (preparado de acuerdo con

intermedio 3, micronizado a MMD,1,5 µm)	0,1 % p/p
Polisorbato 80	0,025 % p/p
Avicel RC591	1,5 % p/p
Dextrosa	5,0 % p/p
BKC	0,015 % p/p
EDTA	0,015 %
Agua	hasta 100 %

en una cantidad total adecuada para 120 accionamientos y la formulación se introdujo en una botella (de plástico o de vidrio) ajustada con una bomba de precompresión y accionador nasal adecuados, adaptados para dispensar 50 o 100 µl por accionamiento. preferentemente, 50 µl.

- 5 Se preparó la formulación siguiendo el protocolo diferente a continuación:

Parte A

- 10 5. Disolver dextrosa en agua purificada
6. Disolver EDTA en disolución de dextrosa
7. Añadir Avicel RC591 mientras que se agita
8. Permitir que la suspensión se hidrate

Parte B (por separado)

- 15 3. Disolver polisorbato 80 en agua purificada a 50-60 °C
4. Preparar la suspensión de fármaco en disolución de polisorbato 80 usando un microfluidizador adecuado, por ejemplo, Microfluidics 110S, garantizando que el procesamiento adecuado alcanza el MMD objetivo de 1,5 µm

Parte C

- 20 5. Combinar la suspensión de A4 con suspensión de B2 y agitar
6. Añadir la disolución de BKC en agua purificada y agitar
7. Ajustar el pH con HCl 1N
8. Añadir agua purificada para corregir el peso.

Los estudios de estabilidad del Ejemplo 3 mostraron que era estable hasta 3 meses a 40 °C (no se tomaron mediciones después de este tiempo). También se ha observado que el tamaño de partícula del material activo no cambia significativamente.

- 25 Un dispositivo para dispensar la formulación de la invención se describirá a continuación, únicamente a modo de ejemplo, con referencia a los dibujos anexos en los que:

La figura 1 muestra una vista despiezada de un inhalador nasal para su uso de acuerdo con la invención;

Con referencia a la Figura 1, se muestra un dispositivo inhalador nasal 5 que comprende un cuerpo 6, un recipiente 3 y una bomba nasal 8. El dispositivo comprende además una tapa de extremo 7 protectora que tiene una superficie interna 4 para el acoplamiento con el cuerpo 6 para proteger la boquilla dispensadora 11.

- 30 El cuerpo 6 está hecho de un material de plástico y define un alojamiento 9 y una boquilla dispensadora 11. El alojamiento 9 define una cavidad formada por una pared lateral y una primera pared terminal y una segunda pared terminal 14. La boquilla dispensadora 11 se conecta y se extiende lejos de la segunda pared terminal 14 y tiene una forma estrechada externa.

- 35 La boquilla dispensadora 11 tiene un orificio que se extiende longitudinalmente definido por un tubo de salida que se extiende hacia la cavidad. Se forma un tope anular dentro del orificio parcialmente a lo largo del tubo de salida. El tope anular define una pequeña apertura a través de la cual el fluido puede fluir durante el uso.

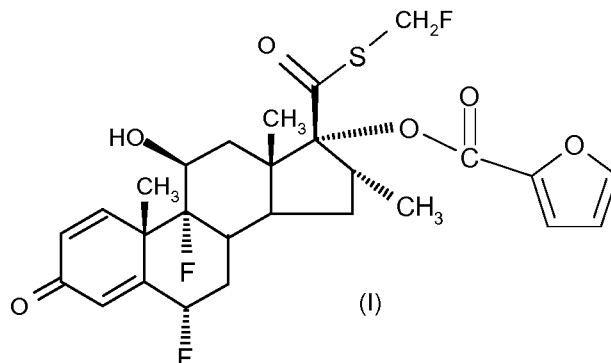
La bomba nasal 8 comprende una carcasa hueca 30 que define un depósito que contiene varias dosis de la formulación de fluido nasal que se va a dispensar y un émbolo acoplado de manera deslizante dentro de la carcasa hueca 30. Un ejemplo detallado de una bomba nasal adecuada se describe en el documento US-A-4,964,069.

- 40 A lo largo de la memoria descriptiva y de las reivindicaciones a continuación, a menos que el contexto requiera otra cosa, la palabra "comprenden" y variaciones tales como "comprende" y "que comprende", se entenderán como implicando la inclusión de un número entero indicado o etapa o grupo de números enteros pero no la inclusión de cualquier otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica que comprende:

(i) una suspensión acuosa de un compuesto en partículas de fórmula (I)



- 5 o un solvato de la misma;
 (ii) uno o más agentes de suspensión;
 (iii) uno o más conservantes;
 (iv) uno o más agentes humectantes; y
 (v) uno o más agentes de ajuste de la isotonicidad.
- 10 2. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 en la que el agente de suspensión es celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica.
3. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2 en la que el agente de suspensión está presente en una cantidad de entre 0,1 y 5 % (p/p), basado en el peso total de la formulación.
- 15 4. Una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la que el conservante comprende cloruro de benzalconio.
5. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4 en la que el cloruro de benzalconio está presente dentro de la formulación en una cantidad de entre 0,001 y 1 % (p/p), basado en el peso total de la formulación.
6. Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en la que el conservante comprende edatato de disodio.
- 20 7. Una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en la que el agente humectante comprende monooleato de polioxietileno (20) sorbitán.
8. Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en la que el agente humectante está presente dentro de la formulación en una cantidad de entre 0,001 y 0,05 % (p/p), basado en el peso total de la formulación.
- 25 9. Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en la que el agente de ajuste de isotonicidad comprende dextrosa.
10. Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en la que el agente de ajuste de isotonicidad está presente dentro de la formulación en una cantidad de entre 0,1 y 10 % (p/p), basado en el peso total de la formulación.
- 30 11. Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes **caracterizada porque** es isotónica con los fluidos de la cavidad nasal.
12. Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes cuyo pH se ajusta a entre 5 y 7.
13. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12 cuyo pH se ajusta usando ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio.
- 35 14. Una formulación farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes en la que el compuesto de fórmula (I) o solvato del mismo está presente dentro de la formulación en una cantidad entre 0,005 % y 1 % (p/p), basado en el peso total de la formulación.

15. Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en la que las partículas del compuesto de fórmula (I) tienen un diámetro de masa medio de entre 0,5 y 10 μm .
16. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15 en la que las partículas del compuesto de fórmula (I) tienen un diámetro de masa medio de entre 1 y 5 μm .
- 5 17. Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en la que el compuesto de fórmula (I) está en la forma de un polimorfo de Forma 1 no solvatado.
18. Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en la que el agente de suspensión es celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica, el conservante es EDTA y cloruro de benzalconio, el agente humectante es monooleato de polioxietileno (20) sorbitán y el agente de ajuste de isotonicidad es la dextrosa.
- 10 19. Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende otro agente terapéuticamente activo.
20. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 19, en la que el otro agente terapéuticamente activo es un antihistamínico o un antialérgico.
- 15 21. Un recipiente que comprende una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes adecuado para administrarla en la forma de una pulverización nasal.
22. Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 para su uso en el tratamiento de la rinitis alérgica.
- 20 23. La formulación farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 22 en la que la administración es una vez al día.
24. Una formulación farmacéutica según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 para su uso en medicina humana o veterinaria en el tratamiento de pacientes con una afección inflamatoria y/o alérgica.
25. Una formulación farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 24 en la que dicho uso es para el tratamiento una vez al día.
- 25 26. El uso de una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con una afección inflamatoria y/o alérgica.
27. El uso de acuerdo con la reivindicación 26 para el tratamiento una vez al día.

