

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 462 946**

51 Int. Cl.:

C12P 33/00 (2006.01)

C07J 5/00 (2006.01)

A61K 31/573 (2006.01)

A61P 5/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.07.2008** **E 08775319 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2014** **EP 2173891**

54 Título: **Proceso enzimático para obtener 17-alfa propionato de cortexolona en la forma cristalina III**

30 Prioridad:

03.08.2007 IT MI20071616

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

26.05.2014

73 Titular/es:

COSMO DERMATOS SRL (100.0%)

Via C. Colombo, 1

20020 Lainate (MI), IT

72 Inventor/es:

AJANI, MAURO y

MORO, LUIGI

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 462 946 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

Proceso enzimático para obtener 17-alfa propionato de cortexolona en la forma cristalina III

Los derivados de cortexolona en los que el grupo hidroxilo en posición C-17 α se esterifica con ácidos alifáticos o aromáticos de cadena corta, y los derivados del correspondiente derivado 9,11-deshidro, son conocidos por tener un efecto antiandrogénico.

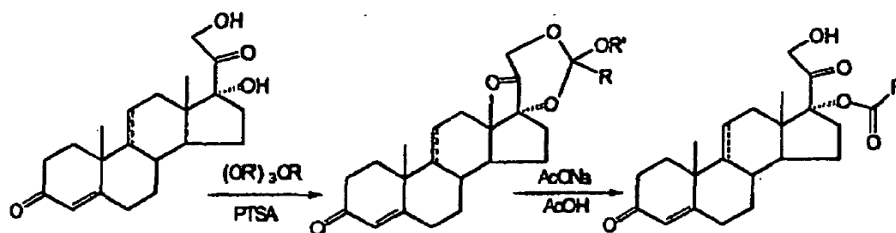
El documento EP1421099 describe 17 α -propionato de cortexolona y 17 α -butanoato de 9,11-deshidro-cortexolona con respecto a una alta actividad biológica antiandrogénica demostrada tanto "in vitro" como "in vivo" en un animal.

La patente de los Estados Unidos No. 3.530.038 divulga la preparación de una forma cristalina del 17 α -propionato de cortexolona que tiene un punto de fusión de 126 - 129 °C y un espectro de IR con bandas en (cm⁻¹): 3.500, 1.732, 1.713, 1.655 y 1.617.

Un método para obtener los derivados antes mencionados es descrito por Gardi y colaboradores (Gazz. Chim. It. 63, 43 1, 1.963) y en la patente de los Estados Unidos No. 3.152.154 que prevé la transformación de cortexolona, o la transformación de 9,11-deshidrocortexolona, en el compuesto intermedio orto-éster usando orto-ésteres disponibles en el mercado como una mezcla de disolventes apróticos tales como ciclohexano y DMF, en presencia de catálisis ácida (por ejemplo, PTSA.H₂O). El compuesto intermedio orto-éster obtenido así puede utilizarse como tal o después de purificación por suspensión mediante suspensión un solvente capaz de solubilizar impurezas, preferiblemente en alcoholes. La hidrólisis posterior en una solución hidroalcohólica, amortiguada a pH 4 - 5 preferiblemente en un amortiguador de acetato, proporciona el monoéster deseado.

Tal síntesis se indica en el siguiente diagrama 1

Diagrama 1



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

Sin embargo, los monoésteres obtenidos así fueron, en condiciones de reacción, inestables y, por lo tanto difíciles de manipular y aislar (R. Gardi y colaboradores, Tetrahedron Letters, 448, 1961). La inestabilidad es sobre todo debida a la reacción secundaria de migración del grupo acilo producto de la esterificación de la posición 17 a la posición 21.

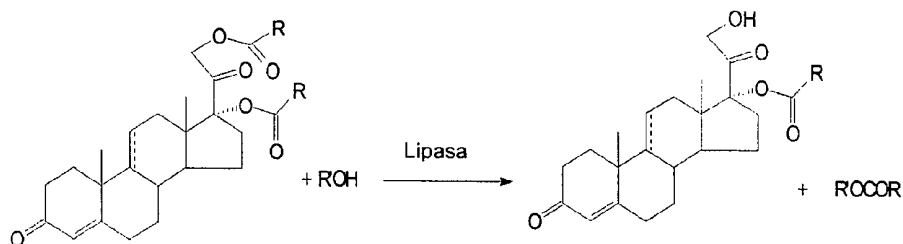
Se sabe por lo tanto, que para obtener los monoésteres antes mencionados con una pureza química tal que puedan proceder a las pruebas biológicas, es necesario utilizar, al final de la síntesis, un proceso de purificación que sea generalmente realizado por medio de cromatografía en columna.

Además, la patente de los Estados Unidos No. 3.152.154 describe cómo la hidrólisis del diéster en un ambiente básico no es conveniente debido a la formación de una mezcla de 17 α ,21-di-ol, de 17 y 21-monoésteres, junto al producto inicial que no reaccionó.

Ahora, se ha descubierto de modo sorprendente que una reacción de alcoholisis que usa una lipasa de *Candida* como biocatalizador puede aplicarse convenientemente durante la preparación de los monoésteres 17 α de cortexolona, o sus 9,11-deshidroderivados.

De hecho, se ha descubierto que tal alcoholisis enzimática del 17,21-diéster de la cortexolona, o de su derivado 9,11-deshidro, ocurre selectivamente en la posición 21 que mueve al monoéster correspondiente en la posición 17, como se muestra en el siguiente diagrama 2:

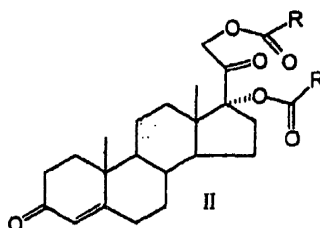
Diagrama 2



- 5 La quimioselectividad de la reacción enzimática especial en condiciones de alcoholisis, de acuerdo a la presente invención, abre nuevas perspectivas para la preparación, a nivel industrial con rendimientos más altos, de 17 α -monoésteres con respecto a los métodos ya indicados en la literatura.

- 10 Los diésteres que sirven como sustrato para la reacción de la invención pueden prepararse de acuerdo a la técnica anterior, por ejemplo de acuerdo a lo descrito en B. Turner, (Journal of American Chemical Society, 75, 3489, 1953) que proporciona la esterificación de corticosteroides con un ácido carboxílico lineal en presencia de su anhídrido y monohidrato de PTSA.

Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es un proceso para la preparación de 17 α monoésteres de cortexolona, en la forma cristalina III, caracterizado porque un compuesto de fórmula II



- 15 en donde R es CH₃-CH₂, reacciona con un compuesto que tiene la fórmula R'OH, en donde R' es una cadena alifática lineal que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, preferiblemente un alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, en presencia de una lipasa de *Candida*.

- 20 La lipasa de *Candida* usada para catalizar el proceso de la presente invención se selecciona preferiblemente entre la lipasa de *Candida cylindracea* (CCL) y la lipasa de *Candida antarctica* de tipo B (CALB).

- 25 La lipasa de *Candida*, y particularmente aquellas de *Candida cylindracea* y *Candida antarctica* se demostró que son capaces de hidrolizar selectivamente la función éster en la posición 21, contrariamente a la lipasa pancreática porcina (PPL) y a una de *Pseudomonas fluorescens* (PFL), que se demostró que son casi inactivas. La cantidad de la enzima, calculada con respecto al sustrato inicial, puede variar dependiendo del tipo de enzima utilizada. Particularmente, la enzima se utiliza preferiblemente en una cantidad en el intervalo de 100 a 1.000.000 U/mmol; más preferiblemente en el intervalo de 1.000 a 1.000.000 U/mmol en el caso de CCL y en el intervalo de 100 a 100.000 U/mmol en el caso de CALB. Incluso más preferiblemente, dicha enzima está presente en una cantidad de aproximadamente 60.000 U/mmol en el caso de CCL y aproximadamente de 5.000 U/mmol en el caso de CALB.

- 30 Además, desde un punto de vista económico / industrial, se probó la posibilidad de reutilizar tales enzimas en varios ciclos sin perder la actividad catalítica.

La concentración de los diésteres iniciales de fórmula II está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 0,15 molar, preferiblemente aproximadamente 0,025 molar.

- 35 El proceso de la invención ocurre en presencia de un solvente orgánico, preferiblemente un solvente orgánico aprótico.

Dicho solvente se selecciona preferiblemente entonces entre tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, diclorometano y/o cloroformo.

El alcohol R'OH de acuerdo a la invención se selecciona preferiblemente entre metanol, etanol, butanol y/u octanol.

Dicho alcohol está preferiblemente presente en una cantidad en el intervalo aproximadamente de 0,5 hasta aproximadamente 50 moles por mol de sustrato inicial, más preferiblemente de 5 moles por mol de sustrato.

El proceso de acuerdo a la presente invención ocurre preferiblemente bajo agitación constante hasta que el diéster inicial de la fórmula II se disuelve. Posteriormente se remueve la enzima usada por filtración, preferiblemente filtración sobre Celite y se obtiene el monoéster de fórmula I a través de la evaporación del solvente a baja presión.

El tiempo de reacción del proceso está generalmente en el intervalo de 20 a 150 horas, preferiblemente en el intervalo de 24 a 72 horas y la temperatura de reacción está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 10 a 48 °C, más preferiblemente en el intervalo de 20 a 32 °C.

La Tabla 1 a continuación resume las condiciones de reacción y los resultados de la alcoholisis enzimática de acuerdo a la presente invención.

Tabla 1

Reacción de alcoholisis enzimática de 17 α ,21-diésteres de cortexolona para producir el correspondiente 17 α -monoéster					
Compuesto de fórmula II (diéster)	Enzima	Alcohol	Solvente	Tiempo de reacción (horas)	Rendimiento del monoéster de fórmula I*
Diacetato	CCL	Octanol	Tolueno	51	97%
	CALB	Etanol	Tolueno	96	67%
	CALB	Octanol	Acetonitrilo	51	88%
Dipropionato	CCL	Etanol	Tolueno	120	73%
	CCL	Butanol	Tolueno	24	100%
	CCL	Octanol	Tolueno	28	100%
	CCL	Butanol	Acetonitrilo	96	91%
	CCL	Butanol	Tetrahidrofurano	96	86%
	CCL	Butanol	Cloroformo	96	10%
Dibutanoato	PPL	Octanol	Tolueno	120	13%
	PFL	Metanol	Cloroformo	24	0%
	CALB	Octanol	acetónitrilo	76	91%
	CCL	Tolueno	Butanol	74	98%
Divalerato	CCL	Tolueno	Octanol	24	98%
	CCL	Tolueno	Butanol	74	81%
	CCL	Tolueno	Octanol	48	97%

* los porcentajes de la conversión se evaluaron a partir de los espectros de RMN ¹H de las integraciones de las señales debido a los hidrógenos en la posición 21 de los diésteres y monoésteres correspondientes.

El método enzimático también probó ser útil no sólo para convertir 17 α -21-diésteres de cortexolona o de 9,11-deshidro-cortexolona, en particular se obtuvo el 17 α -butanoato de 9,11-deshidrocortexolona partiendo del dibutanoato correspondiente preferiblemente usando la enzima CCL y metanol como alcohol aceptor del grupo acilo.

La concentración de los derivados iniciales de 9,11-deshidro está preferiblemente en el intervalo de 0,01 a 0,15 molar, más preferiblemente de 0,025 molar.

En este caso, el tiempo de reacción está preferiblemente en el intervalo de 45 a 55 horas, preferiblemente de 53 horas.

También en este caso la temperatura de reacción está preferiblemente en el intervalo de 10 a 48 °C, más preferiblemente en el intervalo de 20 a 32 °C.

La Tabla 2 a continuación muestra las condiciones de reacción de la alcoholisis enzimática de 17 α ,21-dibutanoato de 9,11-deshidrocortexolona y el rendimiento final relacionado del monoéster respectivo.

Tabla 2

Reacción de alcoholisis enzimática de 17 α ,21-diésteres de 9,11-deshidrocortexolona para producir el correspondiente 17 α -monoéster					
Compuesto de fórmula II (diéster)	Enzima	Alcohol	Solvente	Tiempo de reacción (horas)	Rendimiento del compuesto de fórmula I*
Dibutanoato	CCL	Metanol	Tolueno	53	79%
Dibutanoato	CCL	Etanol	Tolueno	53	28%
Dibutanoato	CCL	Butanol	Tolueno	53	100%
Dibutanoato	CCL	Octanol	Tolueno	53	100%
* los porcentajes de la conversión se evaluaron a partir de los espectros de RMN ^1H de las integraciones de las señales debido a los hidrógenos en la posición 21 de los diésteres y monoésteres correspondientes.					

5

Además, el proceso de acuerdo a la presente invención comprende una etapa final de cristalización.

El solvente de dicha etapa de cristalización se selecciona preferiblemente entre una mezcla de diclorometano / n-hexano, o una mezcla de acetona / n-hexano, o una mezcla de etanol / agua en cualquier proporción.

10

Por lo tanto, un objetivo adicional de la presente invención es la forma cristalina III de 17 α -propionato de cortexolona, como se define en las reivindicaciones.

15

La forma cristalina I de 17 α -propionato se obtiene preferiblemente a través de la cristalización de ter-butil metiléter. La concentración de 17 α -propionato en dicho solvente está en el intervalo de 0,9 a 1,1 g en 9-11 ml de ter-butil metiléter, preferiblemente 1 g en 10 ml. Dicha forma cristalina I se caracteriza por un punto de fusión en el intervalo aproximadamente de 133 a 135 °C y/o a un DRX como en la Figura 1 y/o un DSC según lo mostrado en la Figura 2 y/o un IR según se muestra en la Figura 3.

20

La forma cristalina II de 17 α -propionato se obtiene preferiblemente a través de la cristalización del diisopropiléter. La concentración en dicho solvente está preferiblemente en el intervalo de 0,9 a 1,1 g en 54 - 66 ml de diisopropiléter. Dicha forma cristalina II se caracteriza por un punto de fusión en el intervalo de aproximadamente 114 a 116°C y/o un DRX según lo mostrado en la Figura 4 y/o un DSC según lo mostrado en la Figura 5 y/o un IR según se muestra en la Figura 6.

La forma cristalina III de 17 α -propionato se obtiene preferiblemente a través de la cristalización de una mezcla de diclorometano / n-hexano preferiblemente en una relación de aproximadamente 1/30, acetona / n-hexano preferiblemente en una relación de aproximadamente 1/8, o una mezcla de etanol / agua preferiblemente en una relación de aproximadamente 1/2.

25

El punto de fusión de dichas formas cristalinas III no pudo determinarse. La forma cristalina III obtenida a partir de diclorometano / n-hexano tiene un DRX según se muestra en la Figura 7 y/o un DSC según se muestra en la Figura 8 y/o un IR según se muestra en la Figura 9. La forma cristalina III obtenida a partir de acetona / n-hexano tiene un DRX según se muestra en la Figura 10 y/o un DSC según se muestra en la Figura 11 y/o un IR según se muestra en la Figura 12. La forma cristalina III obtenida a partir de etanol / agua tiene un DRX según se muestra en la Figura 13 y/o un DSC según se muestra en la Figura 14 y/o un IR según se muestra en la Figura 15. La forma cristalina I de 9,11-deshidro-17 α -cortexolona se obtiene preferiblemente a partir de ter-butil metiléter, diisopropiléter, una mezcla de diclorometano / n-hexano preferiblemente en una relación de 1/15, o una mezcla de acetona / n-hexano preferiblemente en una relación de 1/5.

30

35

La forma cristalina I obtenida a partir de ter-butil metiléter tiene un DRX según se muestra en la Figura 16 y/o un DSC según se muestra en la Figura 17 y/o un IR según se muestra en la Figura 18. La forma cristalina I obtenida a partir de diisopropiléter tiene un DRX según se muestra en la Figura 19 y/o un DSC según se muestra en la Figura 20 y/o un IR según se muestra en la Figura 21.

La forma cristalina I obtenida a partir de diclorometano / n-hexano tiene un DRX según se muestra en la Figura 22 y/o un DSC según se muestra en la Figura 23 y/o un IR según se muestra en la Figura 24.

40

La forma cristalina I obtenida a partir de acetona / n-hexano tiene un DRX según se muestra en la Figura 25 y/o un DSC según se muestra en la Figura 26 y/o un IR según se muestra en la Figura 27.

Las diferencias observables en los diagramas DRX con respecto a la forma III de 17 α -propionato y con respecto a la forma I del derivado 9,11-deshidro deberán considerarse como irrelevantes ya que son debidas a los fenómenos de

desorientación cristalina. Asimismo, las diferencias observadas en IR y DSC deben considerarse como irrelevantes ya que son debidas a las variaciones cuando se prepara la muestra y/o cuando se realiza el análisis.

La Tabla 3 muestra algunos parámetros y condiciones de identificación para obtener las formas cristalinas antes mencionadas.

5

Tabla 3

Compuesto de fórmula I (monoéster)	Forma sólida	Solventes	Concentraciones (g de compuesto / ml de solvente)	Punto de fusión (°C)	DRX	DSC	IR
17 α -propionato de cortexolona	Forma cristalina I	<i>Ter-butil metiléter</i>	1 g / 10 ml	133 - 135	Fig. 1	134,90 °C ($\Delta H = 40,6$ 8 J/g) Fig. 2	Fig. 3
	Forma cristalina II	diisopropiléter	1 g / 60 ml	114 - 116	Fig. 4	115,85°C ($\Delta H=46.6$ 1 J/g) Fig.5	Fig. 6
	Forma cristalina III	Diclorometano / n-hexano	1 g / 15,5 ml (diclorometano / n-hexano 1/30)	n.d.	Fig. 7	134,90 °C ($\Delta H = 42,4$ 5 J/g) Fig. 8	Fig. 9
	Forma cristalina III	Acetona / n-hexano	1 g / 9 ml (acetona / n-hexano 1/8)	n.d.	Fig. 10	134,18 °C ($\Delta H = 43,8$ 3 J/g) Fig. 11	Fig. 12

Tabla 3

10

Compuesto de fórmula I (monoéster)	Forma sólida	Solventes	Concentraciones (g de compuesto / ml de solvente)	Punto de fusión (°C)	DRX	DSC	IR
	Forma cristalina III	Etanol / agua	1 g / 24 ml (etanol / agua 1/2)	n.d	Fig. 13	134,29 °C ($\Delta H = 43,3$ 4 J/g) Fig. 14	Fig. 15
9,11-deshidro 17 α -cortexolona	Forma cristalina I	<i>Ter</i> -Butil metiléter	1 g / 24 ml	n.d	Fig. 16	137,45°C ($\Delta H = 62,6$ 3 J/g) Fig. 17	Fig. 18
	Forma cristalina I	Diisopropiléter	1 g / 96 ml	136	Fig. 19	136,76 °C ($\Delta H = 60,4$ 8 J/g) Fig. 20	Fig. 21
	Forma cristalina I	Diclorometano /n-hexano	1 g / 16 ml (diclorometano /n-hexano 1/15)	n.d.	Fig. 22	136,65 °C ($\Delta H = 66,6$ 6 J/g) Fig. 23	Fig. 24
	Forma cristalina I	Acetona / n-hexano	1 g / 21 ml (acetona / n-hexano 1/5)	n.d.	Fig. 25	136,49 °C ($\Delta H = 67,6$ 4 J/g) Fig. 26	Fig. 27

Se determinó la existencia de una forma cristalina pseudopolimórfica de 17 α -propionato, caracterizada por la presencia de una molécula de agua de cristalización y definida como forma IV del solvato.

15

La forma cristalina IV del solvato de 17 α -propionato se obtiene preferiblemente a través de la cristalización de una mezcla solvente orgánico / agua en una relación generalmente en el intervalo de 1/2 a 2/1, preferiblemente de propilenglicol / agua en una relación de 1/1 o polietilenglicol / agua en una relación de 1/1.

La forma cristalina IV del solvato obtenida a partir de propilenglicol / agua en proporción 1/1 tiene un DRX según lo mostrado en la Figura 28 y/o un IR según se muestra en la Figura 29.

20

La cristalización de 17 α -propionato en forma de solvato puede ocurrir durante los procesos de formulación de la forma farmacéutica final, donde el proceso de fabricación de la forma farmacéutica permite la disolución del ingrediente activo en un solvente orgánico, tal como por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol o alcoholes alifáticos de cadena corta, seguido por la adición de agua en una relación de 1/3 a 3/1 con respecto a los solventes orgánicos usados para la disolución del ingrediente activo.

25

Además, un objetivo de la presente invención es una composición farmacéutica que contiene las formas cristalinas III de 17 α -propionato de cortexolona junto con al menos un excipiente fisiológicamente aceptable.

Las composiciones de la presente invención pueden ser de forma pastosa, semisólida, o sólida y se seleccionan preferiblemente entre tabletas, cápsulas, polvos, aglomerados, suspensiones, emulsiones, cremas, gel, ungüento, o pastas listas para utilizarse o reconstituirse antes de usarse.

- 5 Finalmente, el objetivo de la presente invención es el uso, preferiblemente para seres humanos, de las formas cristalinas III de 17 α -propionato de cortexolona para la preparación de una medicación para tratar las patologías que afectan al sistema urogenital, al sistema endocrino, la piel y/o colgajos cutáneos.

- 10 En particular, un objetivo de la presente invención es el uso de una formulación líquida o semilíquida para administración tópica, tal como por ejemplo, crema, gel, ungüento, emulsión o dispersión que contiene 17 α -propionato de cortexolona en el intervalo de 0,1 a 2% en peso, preferiblemente en el intervalo de 0,2 a 1%, en forma cristalina III tanto en estado de solución como de dispersión cristalina esta última siendo posiblemente obtenida también en una forma extemporánea por la precipitación del ingrediente activo cristalino después de la adición de agua o solución acuosa a una solución que contiene el mismo ingrediente activo en un solvente orgánico o una mezcla de solventes orgánicos, para la preparación de una medicación para el tratamiento de las patologías que afectan el sistema urogenital, el sistema endocrino, la piel y/o colgajos cutáneos.

- 15 Los ejemplos siguientes se incluyen para mejorar la comprensión de la presente invención sin la restringirla de ninguna manera.

Ejemplos

Ejemplo 1

Alcoholisis con CCL de cortexolona 17 α , 21-dipropionato de cortexolona

- 20 Agregar butanol (0,4 g, 5,45 mmoles) y CCL (17,4 g, 3,86 U/mg, FLUKA) a una solución de 17 α , 21-dipropionato de cortexolona (0,5 g, 1,09 mmoles) en tolueno (50 ml). Mantener la mezcla bajo agitación, a 30 °C, siguiendo el progreso de la reacción en TLC (Tolueno / acetato de etilo en proporción 6/4) hasta que se disuelva el material inicial (24 h). Remover la enzima por medio de filtración usando una capa de Celite. Recuperar el 17 α -propionato de cortexolona (0,437, 99%) después de la evaporación bajo presión reducida. A través de la cristalización, a partir de diisopropiléter se puede obtener un producto con una pureza > 99% en HPLC.

Señales relevantes por RMN ^1H δ (500 MHz, CDCl_3) (ppm) 5.78 (s amplio, 1H, H-4), 4.32 (dd, 1H, H-21), 4.25 (dd, 1H, H-21), 1.22 (s, 3H, CH_3 -19), 1.17 (t, 3H, CH_3), 0.72 (s, 3H, CH_3 -18). P. f. 114 °C.

Ejemplo 2 (comparativo)

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 1 preparar 17 α -butanoato de cortexolona.

- 30 Señales relevantes por RMN ^1H δ (ppm) 5.78 (s amplio, 1H, H-4), 4.32 (dd, 1H, H-21), 4.26 (dd, 1H, H-21), 1.23 (s, 3H, CH_3 -19), 0.97 (t, 3H, CH_3), 0.73 (s, 3H, CH_3 -18). P. f. 134 - 136 °C

Ejemplo 3 (comparativo)

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo preparar 17 α -valerato de cortexolona.

- 35 Señales relevantes por RMN ^1H δ (ppm) 5.77 (s amplio, 1H, H-4), 4.32 (dd, 1H, H-21), 4.26 (dd, 1H, H-21), 1.22 (s, 3H, CH_3 -19), 0.95 (t, 3H, CH_3), 0.72 (s, 3H, CH_3 -18). P. f. 114°C (diisopropil éter).

Ejemplo 4 (comparativo)

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo preparar 17 α -butanoato de 9,11-deshidrocortexolona.

Señales relevantes por RMN ^1H δ (ppm) 5.77 (s amplio, 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, CH_3 -19), 0.94 (t, 3H, CH_3), 0.68 (s, 3H, CH_3 -18). P. f. 135 - 136°C (acetona / hexano).

- 40 **Ejemplo 5**

Alcoholisis con CALB de 17 α , 21-dipropionato de cortexolona

Disolver 17 α , 21-dipropionato de cortexolona (0,5 g, 1,09 mmoles) en acetonitrilo (40 ml), agregar CALB (2,3 g, 2,5 U/mg de Fluka) y octanol (0,875 ml). Dejar la mezcla bajo agitación, a 30 °C, durante 76 horas. Remover la enzima por medio de filtración usando un filtro de papel. Una vez que los solventes se evaporan, recuperar un sólido (0,4758) que mediante el análisis por RMN ¹H aparecerá como constituido por 17 α -propionato de cortexolona al 91%.

Ejemplo 6

Cristalización

Agregar el solvente (t-butil metiléter o diisopropiléter) a la muestra de acuerdo a las proporciones indicadas en la Tabla 3. Calentar la mezcla a la temperatura de ebullición del solvente, bajo agitación, hasta que la muestra se disuelva totalmente. Enfriar a temperatura ambiente y dejarla a esta temperatura, bajo agitación, durante 6 horas. Filtrar usando un embudo Buchner y mantener el sólido obtenido, bajo presión reducida, a temperatura ambiente durante 15 horas y después, a 40 °C, durante 5 horas.

Ejemplo 7

Precipitación

Disolver la muestra en el solvente adecuado (diclorometano, acetona, acetato de etilo o etanol) de acuerdo a las proporciones indicadas en la tabla 3 y después agregar el solvente, hexano o agua, de acuerdo a las proporciones indicadas en la tabla 3, manteniendo la mezcla, bajo agitación, a temperatura ambiente. Recuperar el precipitado por filtración usando un embudo Buchner y secar como en el ejemplo 6.

Ejemplo 8

Obtener una forma farmacéutica que contiene la medicación en una forma cristalina definida.

Preparar una crema fluida que contiene 2% de alcohol cetílico, 16% de monoestearato de glicerilo, 10% de aceite de

vaselina, 13% de propilenglicol, 10% de polietilenglicol con 1,5% de Polisorbato 80 de baja polimerización y 47,5% de agua purificada. Agregar 1 g de 17 α -propionato de cortexolona de la forma cristalina III a 100 g de esta crema y someter la mezcla a homogeneización por medio de un agitador de turbina hasta obtener homogeneidad. Se obtiene una crema que contiene una fracción de un ingrediente activo disuelta en el vehículo de la formulación y una fracción no disuelta de un ingrediente activo, presente como un cristal de la forma cristalina III. Esta preparación es adecuada para uso como un vehículo para la formulación para las pruebas de penetración de la piel sobre células de Franz, donde se observa un coeficiente de penetración en el intervalo de 0,04 a 0,03 cm/h en la preparación.

Ejemplo 9 (comparativo)

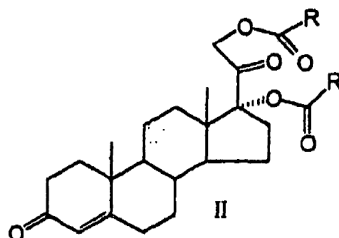
Obtención de la forma farmacéutica que contiene la medicación en la forma IV del solvato para reemplazar el solvente durante el procedimiento de la formulación galénica.

Disolver 100 g de 17 α -propionato de cortexolona de la forma cristalina III en 2.500 g de propilenglicol bajo agitación a temperatura ambiente. Preparar por separado, mediante el uso de un turboemulsificador elevando la temperatura hasta aproximadamente 70 °C, una emulsión con 250 g de alcohol cetílico, 1.500 g de monoestearato de glicerilo, 1.000 g de parafina líquida, 5 g de tocoferoles mezclados, 100 g de Polisorbato 80 y 4.650 g de agua. Después de enfriar la emulsión hasta aproximadamente 30 °C, agregar - bajo agitación y bajo presión negativa - la solución de 17 α -propionato de cortexolona en propilenglicol. Mantener la crema emulsionada bajo agitación hasta obtener homogeneidad, cerciorándose de que la temperatura permanece baja por medio de la circulación de un refrigerante.

La crema contiene una fracción cristalina dispersa, compuesta de un ingrediente activo en la forma cristalina IV del solvato, formada debido a la precipitación del mismo ingrediente activo de la solución glicólica que lo contenía cuando se agregó este último a la formulación predominantemente acuosa. Los espectros DRX de la forma cristalina presente en la crema se indican en la Figura 30.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de 17 α -propionato de cortexolona en la forma cristalina III, en donde dicha forma cristalina III se **caracteriza por** un espectro de DRX tal como se representa en la Figura 7 o 10 o 13 y por un espectro de DSC tal como se representa en la Figura 8 u 11 o 14 y por un espectro de IR tal como se representa en la Figura 9 o 12 o 15, dicho proceso comprendiendo hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



en un disolvente orgánico con un compuesto de fórmula III

10 R'OH (III)

en presencia de una lipasa de *Candida*, en donde R es CH₃-CH₂ y R' es una cadena alifática lineal que contiene 1 - 10 átomos de carbono para producir 17 α -propionato de cortexolona, y la cristalización de dicho 17 α -propionato de cortexolona a partir de una mezcla de diclorometano / n-hexano, o una mezcla de acetona / n-hexano o una mezcla de etanol / agua, para producir 17 α -propionato de cortexolona en la forma cristalina III.

15 2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 **caracterizado porque** dicha mezcla de diclorometano / n-hexano se encuentra en una relación de aproximadamente 1/30, dicha mezcla de acetona / n-hexano se encuentra en una relación de aproximadamente 1/8, o dicha mezcla de etanol / agua se encuentra en una relación de aproximadamente 1/2.

20 3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 **caracterizado porque** R' es una cadena alifática que contiene 1 - 8 átomos de carbono.

4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 **caracterizado porque** dicho disolvente orgánico es aprótico.

5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 4 en donde dicho disolvente aprótico orgánico se selecciona de entre tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, diclorometano y/o cloroformo.

25 6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en donde dicho compuesto de fórmula II está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 0,15 molar, preferiblemente de 0,025 molar.

7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en donde dicho compuesto de fórmula III se selecciona de entre metanol, etanol, butanol y/u octanol.

30 8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en donde dicho compuesto de fórmula III está presente en una cantidad que varía aproximadamente desde 0,5 hasta aproximadamente 50 moles por mol del compuesto de fórmula II.

9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 8 en donde dicho compuesto de fórmula III está presente en una cantidad de 5 moles por mol del compuesto de fórmula II.

10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en donde dicha lipasa de *Candida* es *Candida cylindracea* (CCL) o *Candida antarctica* de tipo B (CALB).

35 11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en donde dicha lipasa de *Candida* está presente en una cantidad que varía aproximadamente desde 100 hasta 1.000.000 U/mmol.

12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 11 en donde dicha lipasa de *Candida* está presente en una cantidad que varía desde aproximadamente 1.000 hasta 1.000.000 U/mmol para *Candida cylindracea* (CCL), y varía desde aproximadamente 100 hasta 100.000 U/mmol de *Candida antarctica* de tipo B (CALB).

13. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores **caracterizado porque** la reacción de un compuesto de Fórmula II con un compuesto de Fórmula III se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 10 a 48 °C.
- 5 14. El proceso de acuerdo con la reivindicación 13, **caracterizado porque** la temperatura está en el intervalo de 20 a 32 °C.
15. 17 α -propionato de cortexolona en forma cristalina III **caracterizado por** un espectro de DRX tal como se representa en la Figura 7 o 10 o 13 y por un espectro de DSC tal como se representa en la Figura 8 u 11 o 14 y por un espectro de IR como se representa en la Figura 9 o 12 o 15.
- 10 16. 17 α -propionato de cortexolona en forma cristalina III de acuerdo con la reivindicación 15, **caracterizado por** un espectro de DRX tal como se representa en la Figura 7 y un espectro de DSC tal como se representa en la Figura 8, y por un espectro de IR como se representa en la Figura 9.
17. 17 α -propionato de cortexolona en forma cristalina III de acuerdo con la reivindicación 15, **caracterizado por** un espectro de DRX tal como se representa en la Figura 10 y un espectro de DSC tal como se representa en la Figura 11, y por un espectro de IR como se representa en la Figura 12.
- 15 18. 17 α -propionato de cortexolona en forma cristalina III de acuerdo con la reivindicación 15, **caracterizado por** un espectro de DRX tal como se representa en la Figura 13 y un espectro de DSC tal como se representa en la Figura 14, y por un espectro de IR tal como se representa en la Figura 15.
19. Una composición farmacéutica que contiene 17 α -propionato de cortexolona en forma cristalina III de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 15 a 18 en asocio con al menos un excipiente fisiológicamente aceptable.
- 20 20. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 19 en forma sólida, semisólida o pastosa.
21. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 19 en donde dicha composición está en la forma de un comprimido, cápsula, polvo, aglomerado, suspensión, emulsión, crema, gel, ungüento o pasta.
- 25 22. 17 α -propionato de cortexolona en forma cristalina III de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 15 a 18 para uso en el tratamiento de patologías que afectan al sistema urogenital, al sistema endocrino, la piel, y/o los colgajos cutáneos.
23. 17 α -propionato de cortexolona en forma cristalina III de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 15 a 18 para uso en el tratamiento del acné, dermatitis seborreica, alopecia androgénica, hirsutismo, hiperplasia prostática benigna, formas de cáncer de próstata, anticoncepción masculina, síndrome de ovario poliquístico, pubertad precoz, y el control de comportamientos sexuales agresivos o aberrantes.

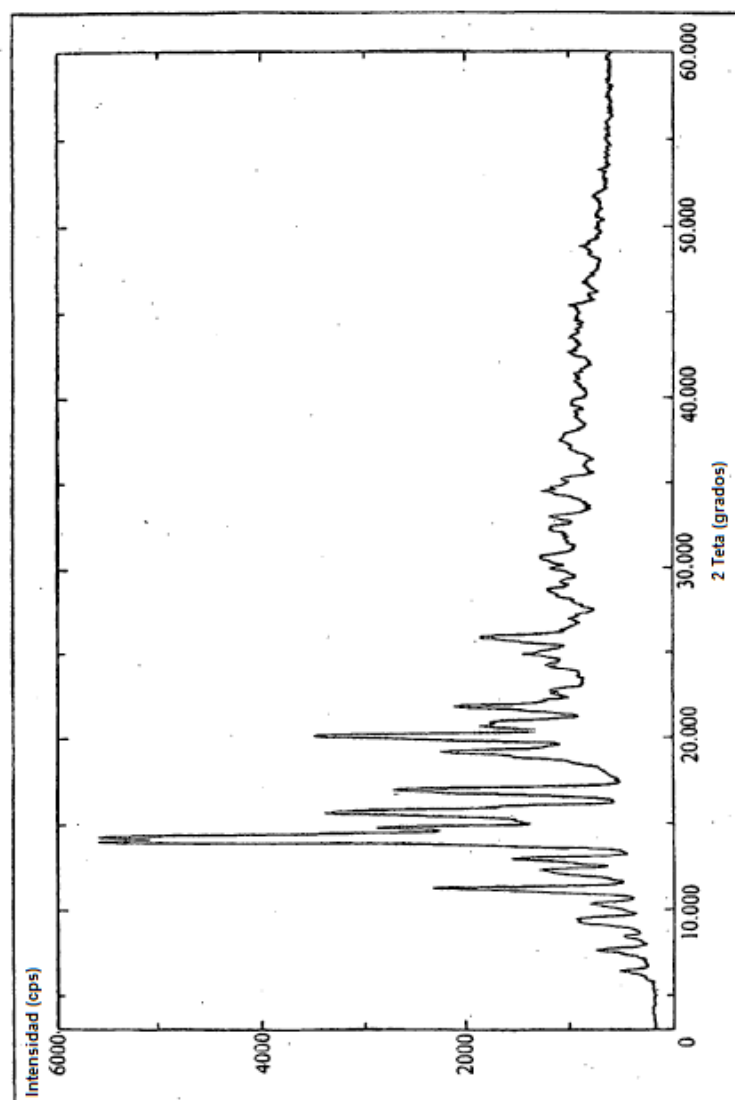
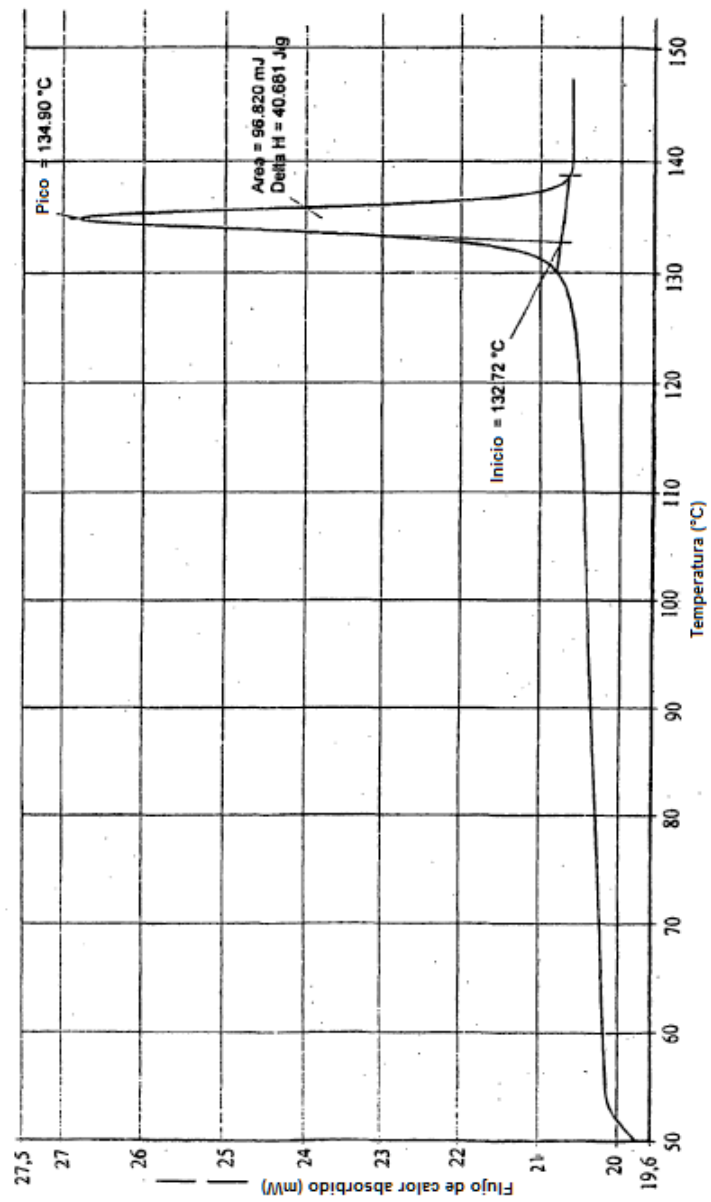
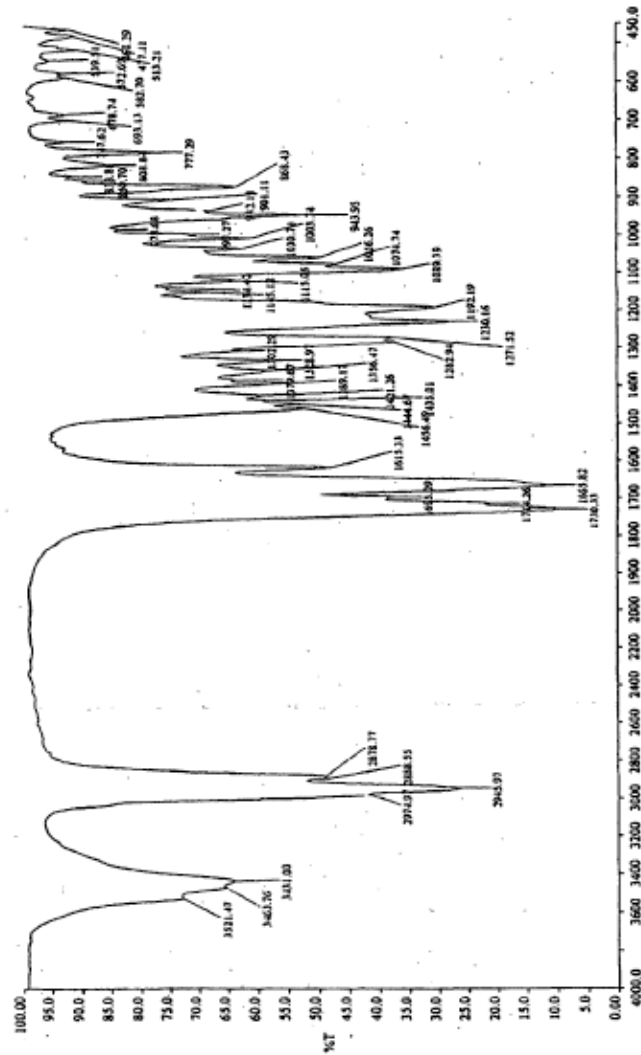


Fig. 1



1) calor de 50,00° a 150,00 °C/min.

Fig. 2



Descripción: 17-alfa-propionato de cortexolona CB-03-01 metiliterbutiléter
Comentarios: Tableta en KBr sin vacío

Fig. 3

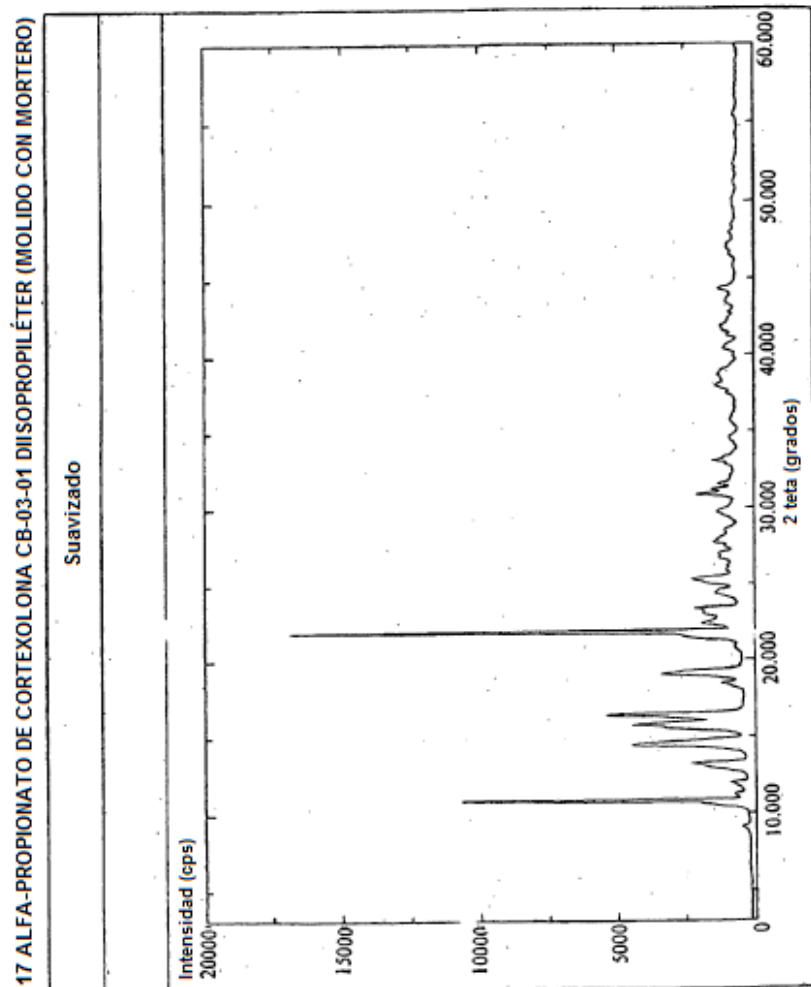


Fig. 4

17 ALFA-PROPIONATO DE CORTEXOLONA CB-03-01 DIISOPROPILÉTER (MOLIDO CON MORTERO)

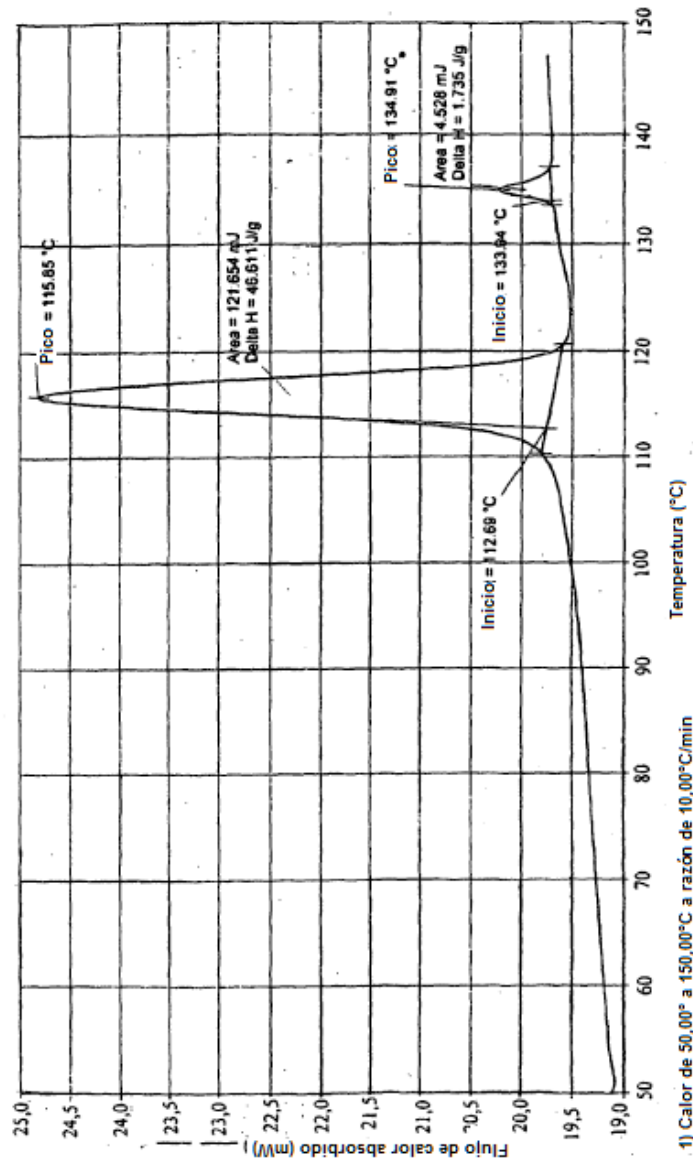
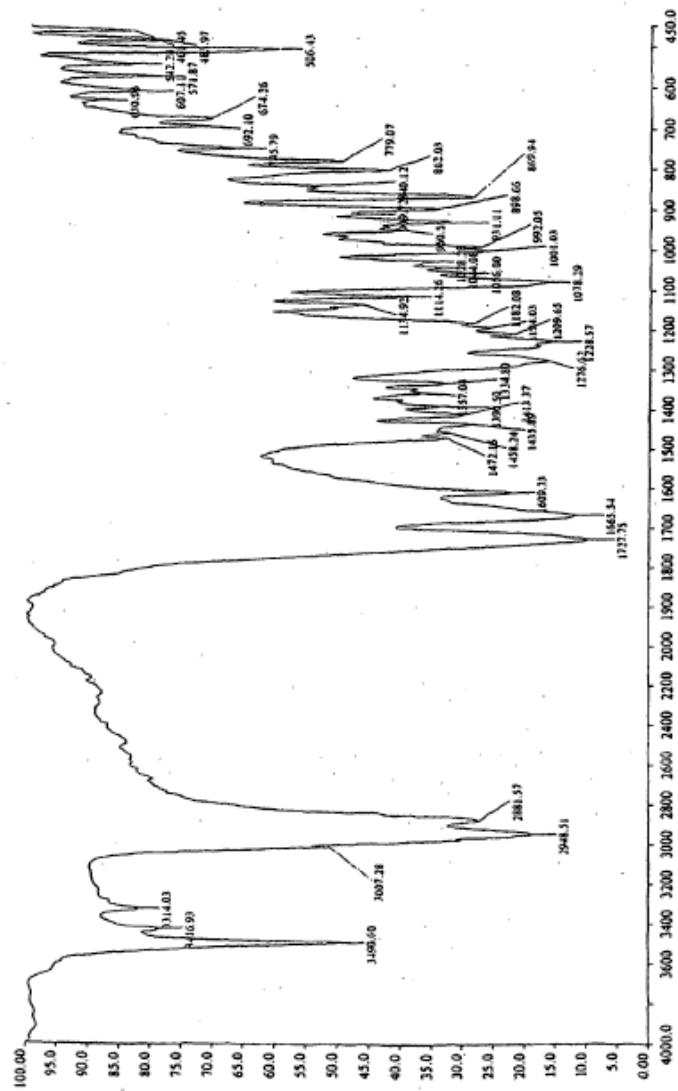


Fig. 5



Descripción: 17 alfa-propionato de cortexolona CB-03-01 diisopropiléter

Fig. 6

17 ALFA-PROPIONATO DE CORTEXOLONA CB-03-01 CH₂Cl₂ HEXANO

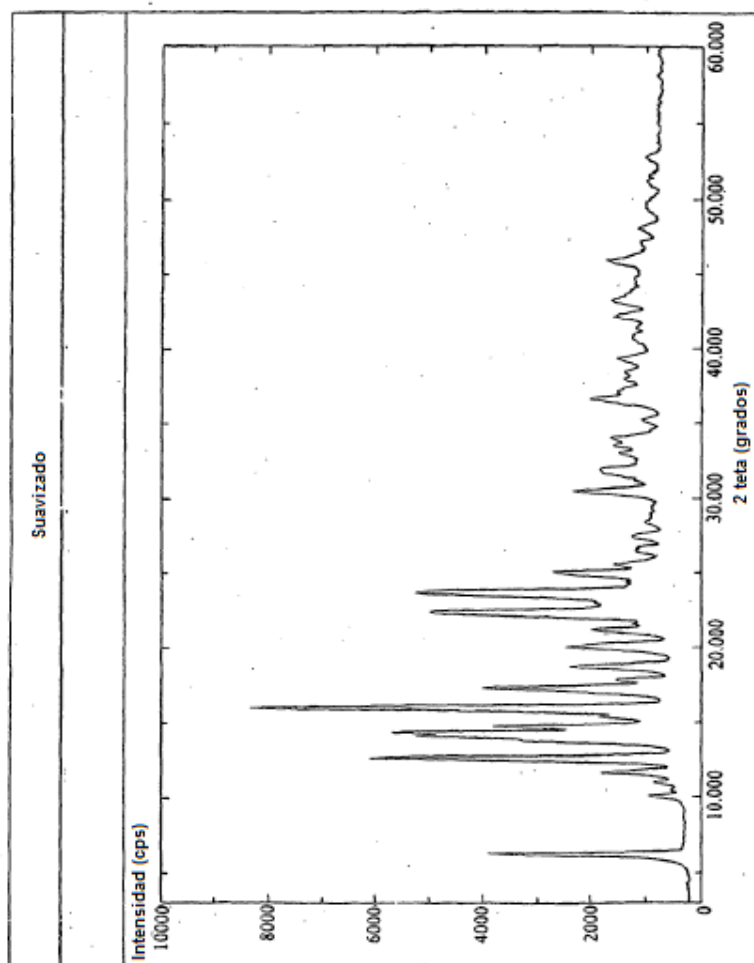


Fig. 7

17 ALFA-PROPIONATO DE CORTEXOLONA CB-03-01 CH₂Cl₂ HEXANO

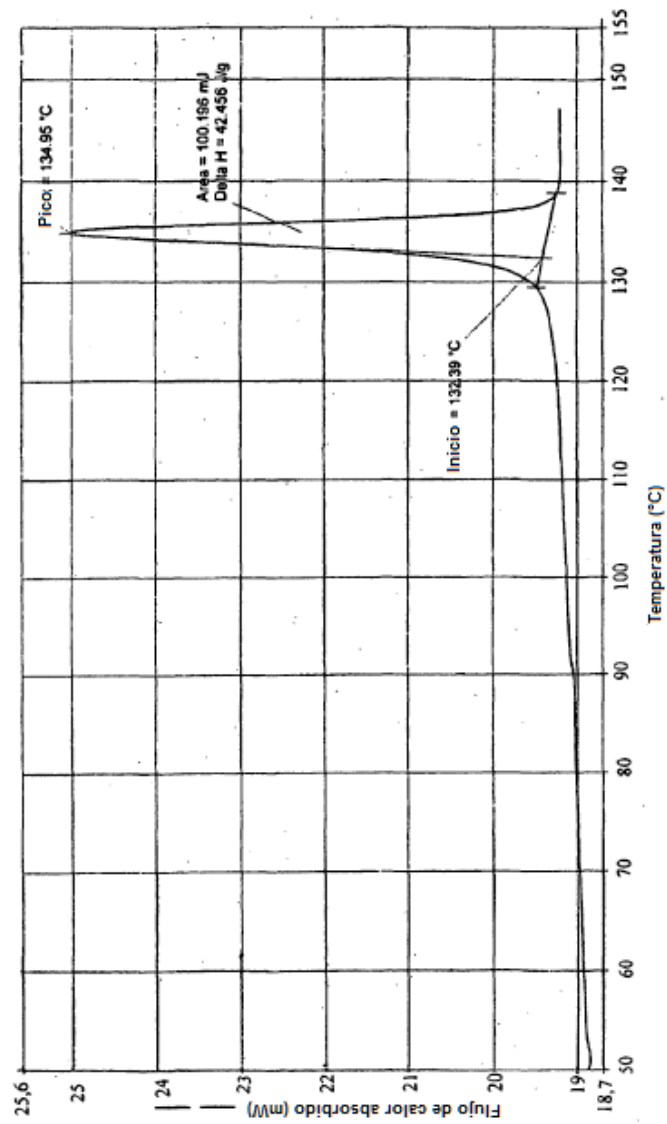
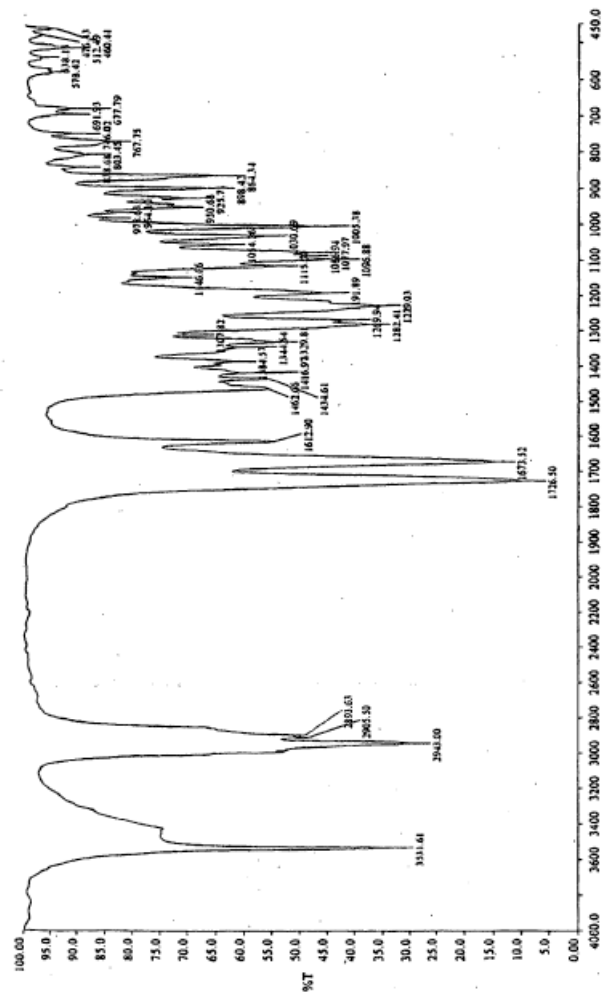


Fig. 8



Descripción: 17 alfa-propionato de corticosterona CB-03-01 CH₂Cl₂_Hexano
Comentarios: Tableta en KBr sin vacío

Fig. 9

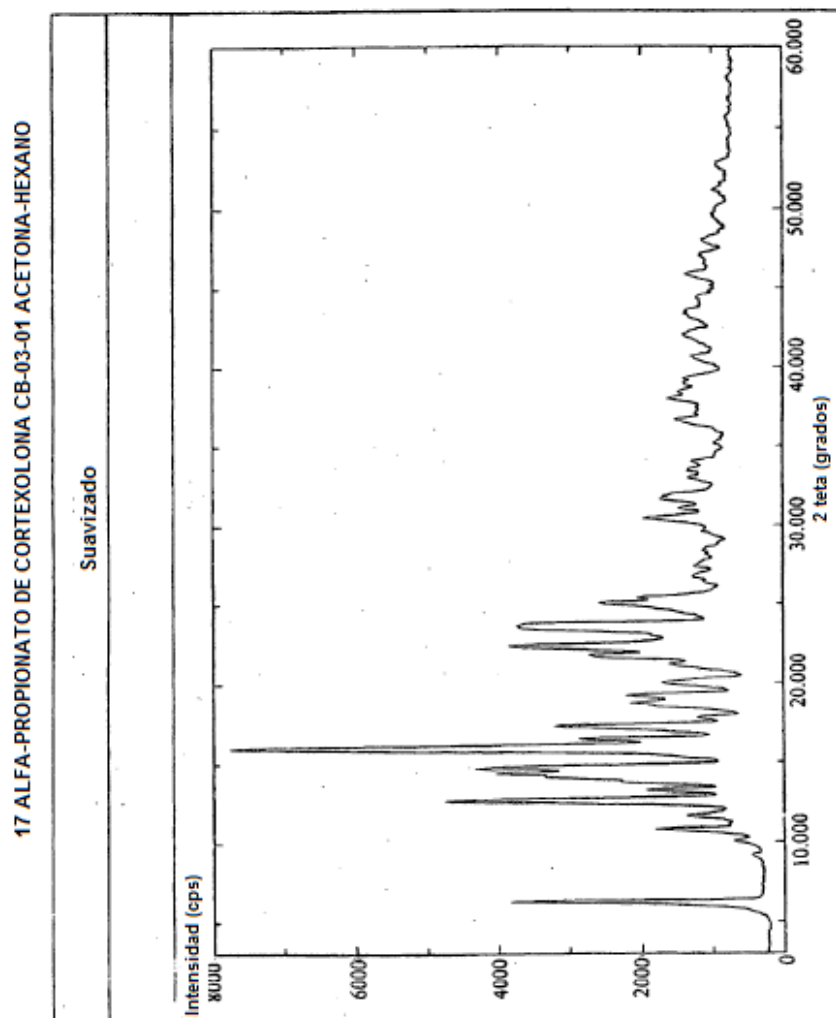


Fig. 10

17 ALFA-PROPIONATO DE CORTEXOLONA CB-03-01 ACETONA HEXANO

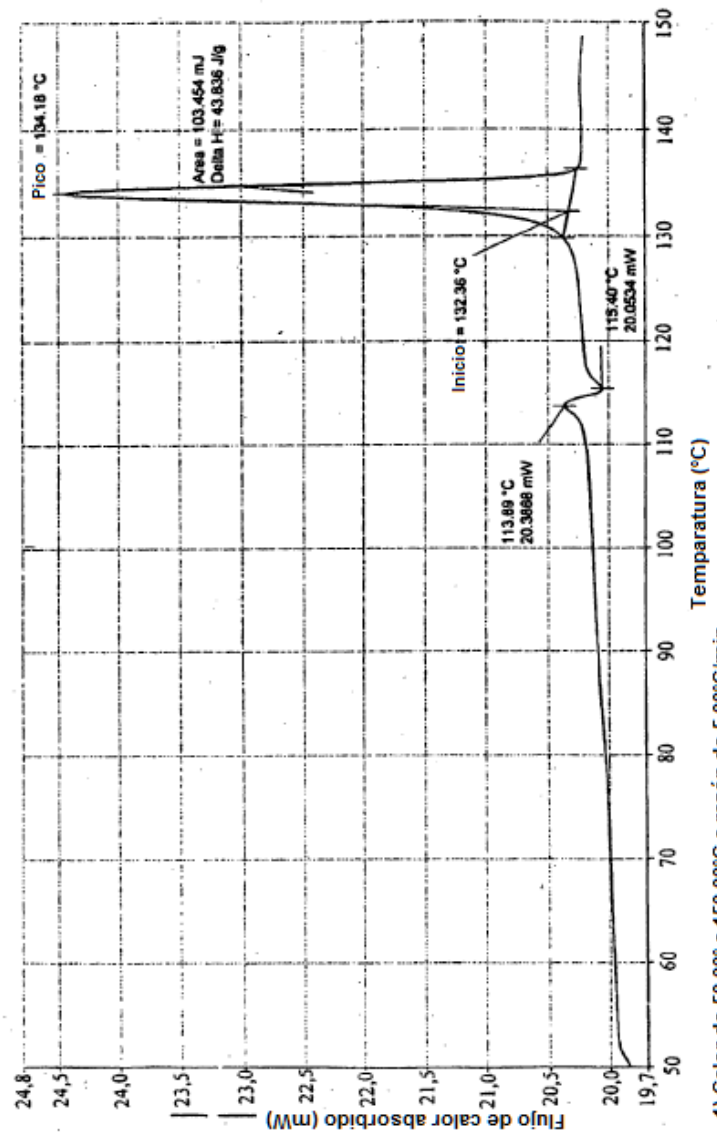
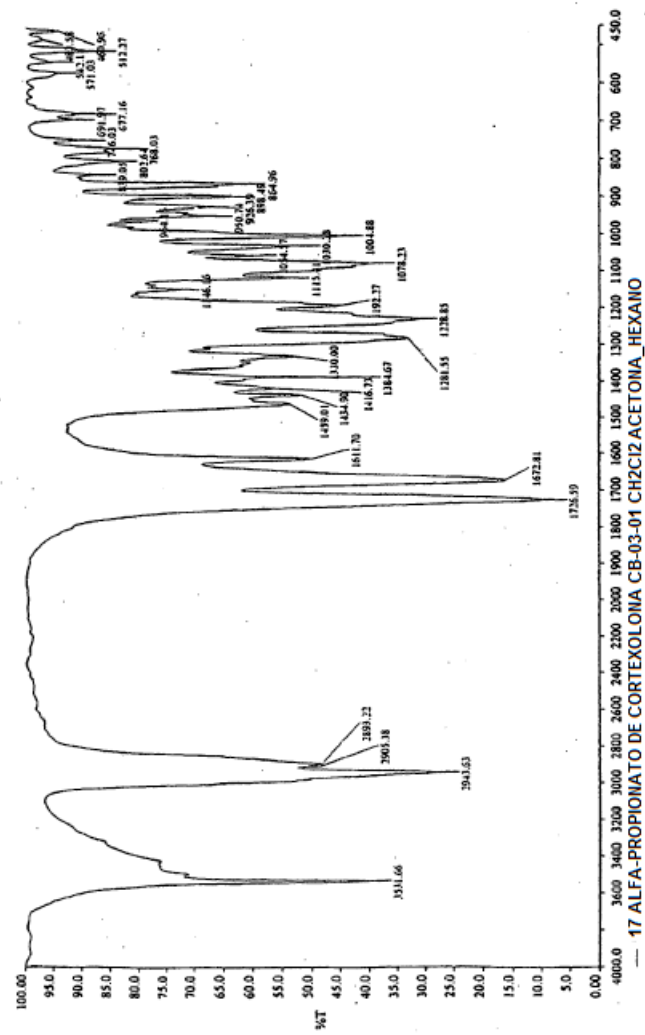


Fig. 11



Descripción: 17 alfa-propionato de cortexolona lote CB-03-01
Comentarios: Tableta en KBr sin vacío

Fig. 12

17 ALFA-PROPIONATO DE CORTEXOLONA EtOH/H₂O (1:2)

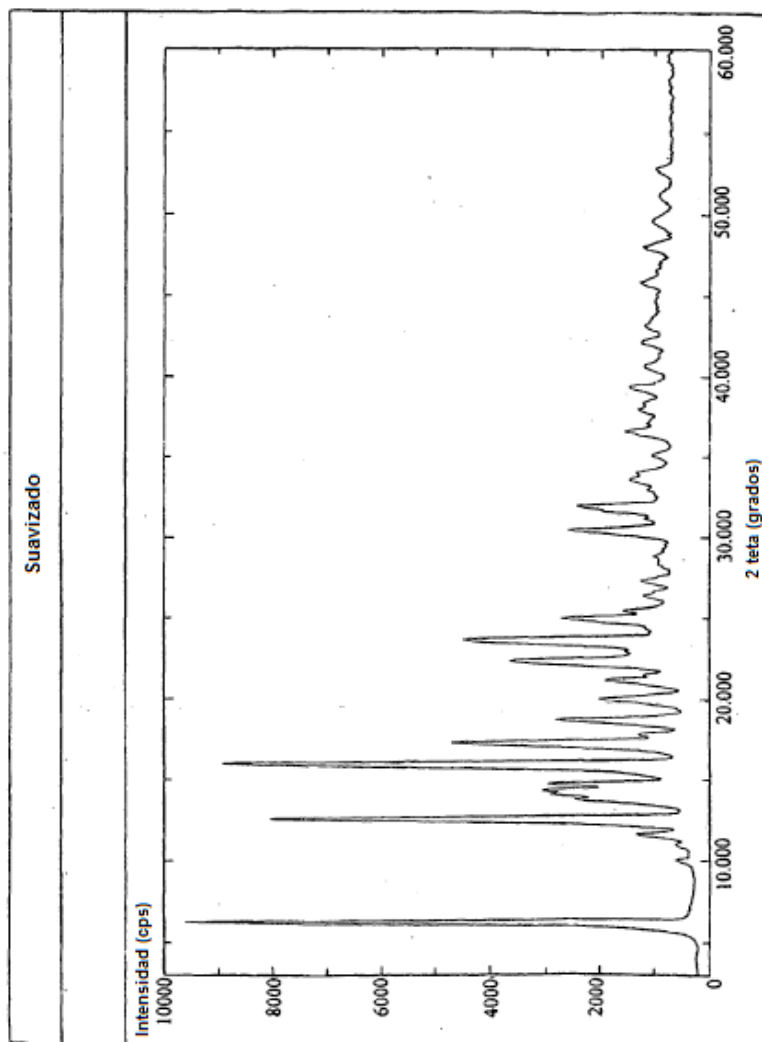
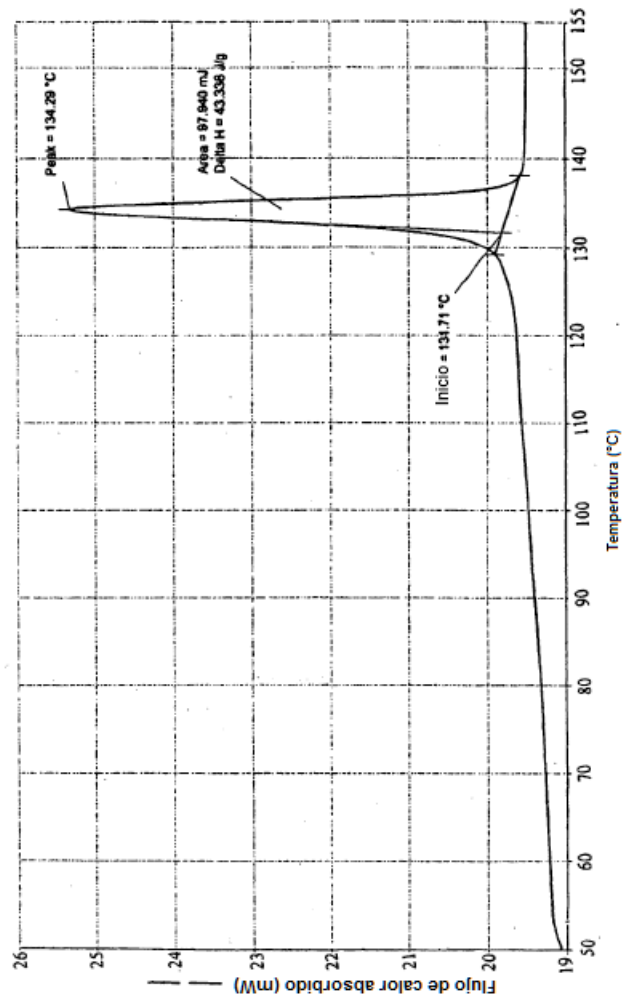


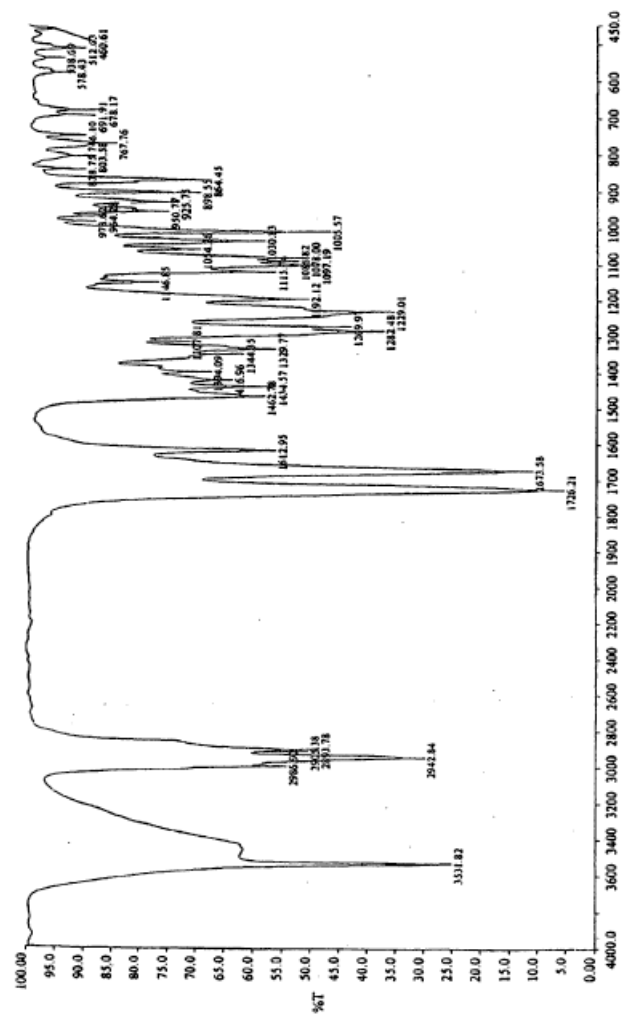
Fig. 13

17 ALFA-PROPIONATO DE CORTEXOLONA EtOH/H₂O (1:2)



1) Calor de 50,00° a 150,00°C a razón de 10,00°C/min

Fig. 14



Descripción: 17 alfa-propionato de cortisona EtOH.H2O TQ
Comentarios: Tableta en KBr sin vacío, dilución 1:100 blanco: aire

Fig. 15

¹⁷F ALFA-BUTIRATO DE 9-DESHIDROCORTOLONA Metiliterbutiléter

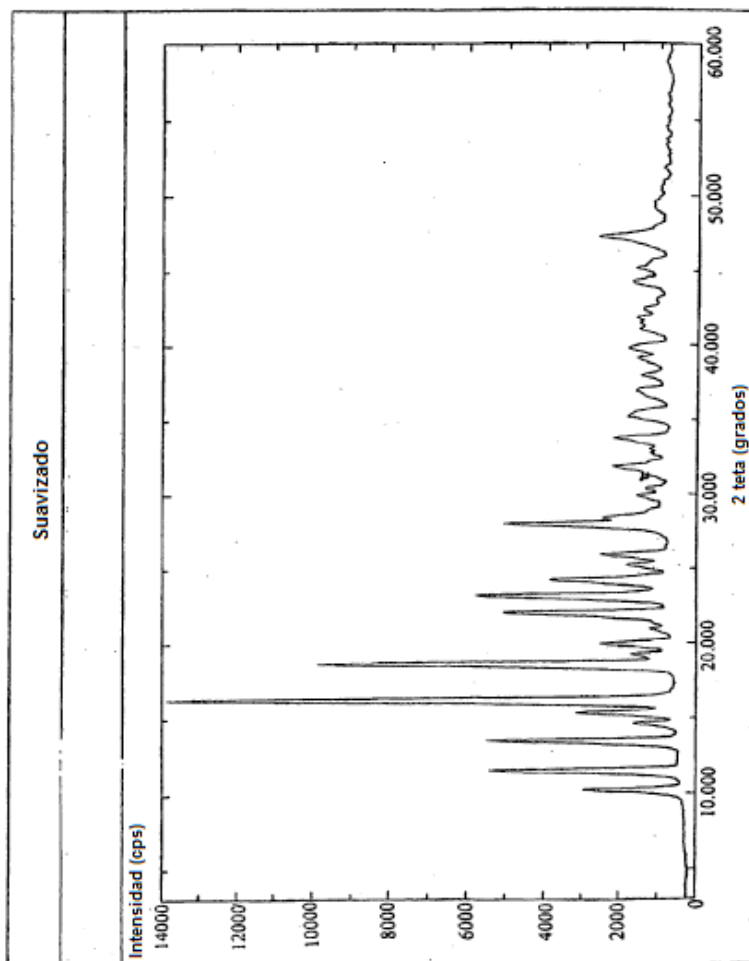


Fig. 16

17 ALFA-BUTIRATO DE 9-DESHIDROCORTEXOLONA Metiliterbutiléter

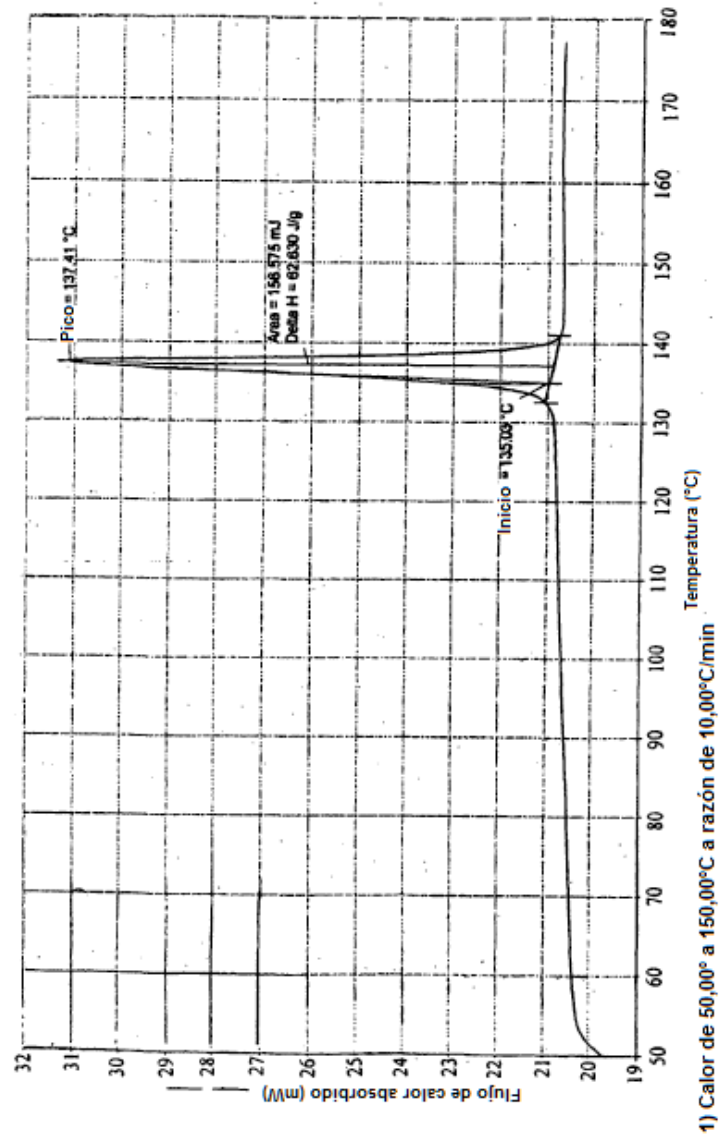
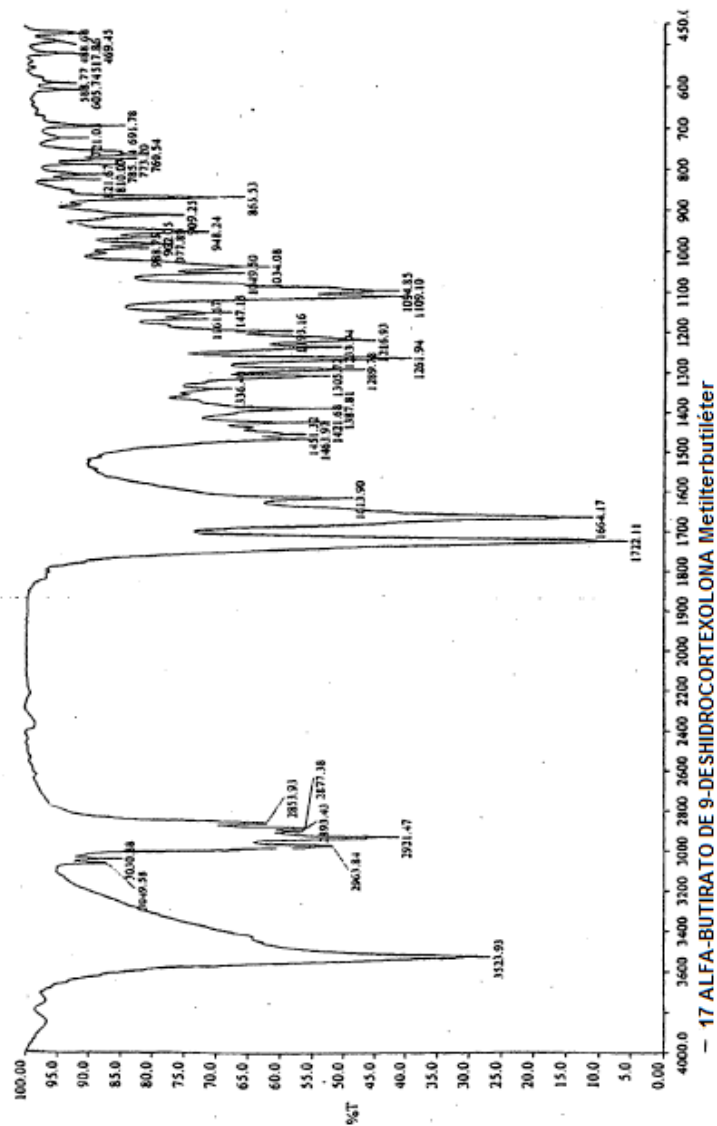


Fig. 17



Descripción: Metiliterbutiléter
Comentarios: Tableta en KBr sin vacío

Fig. 18

17 ALFA-BUTIRATO DE 9-DESHIDROCORTEXOLONA Éter Diisopropílico

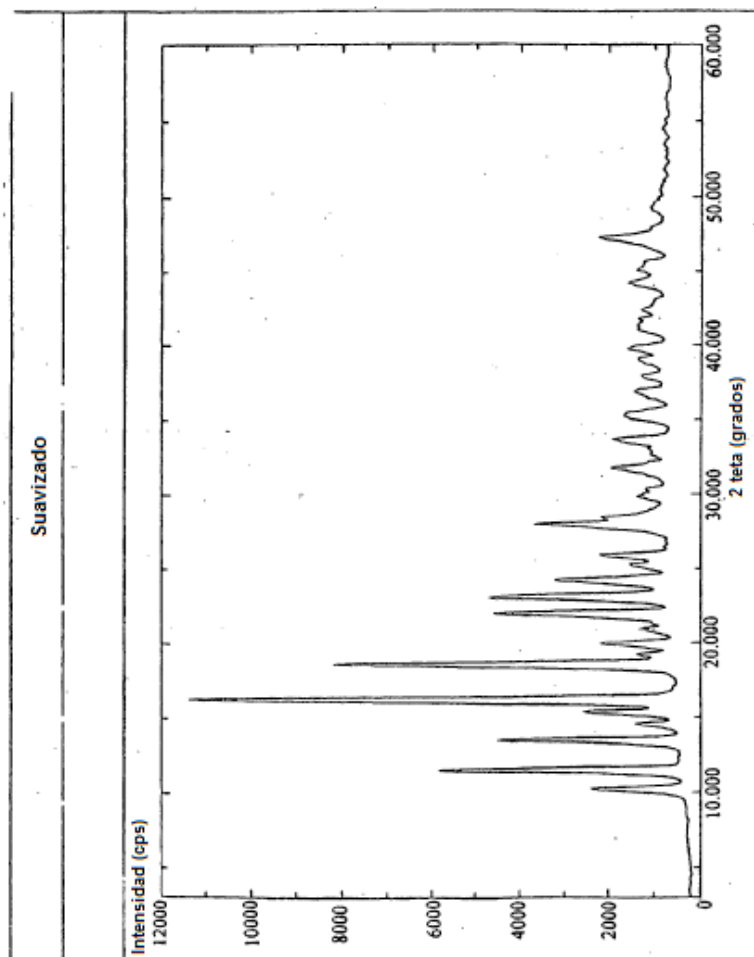
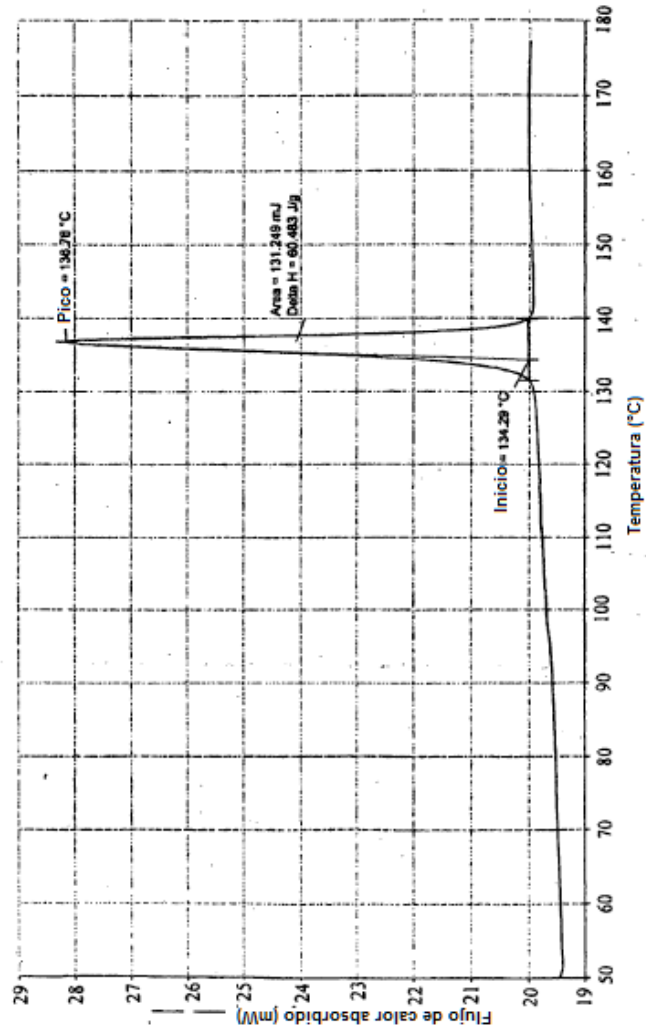


Fig. 19

17 ALFA-BUTIRATO DE 9-DESHIDROCORTEXOLONA Éter Diisopropílico



1) Calor de 50,00° a 150,00°C a razón de 10,00°C/min

Fig. 20

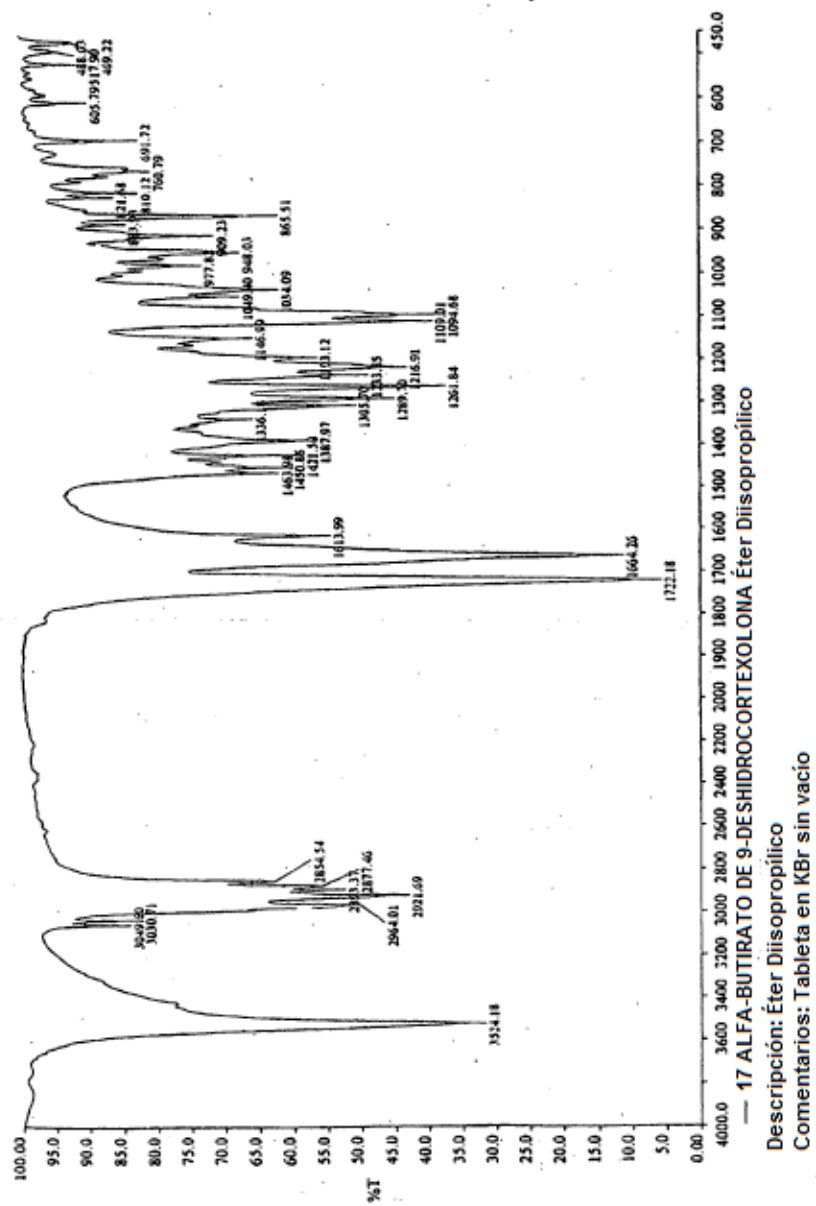


Fig. 21

17 ALFA-BUTIRATO DE 9-DESHIDROCORTEXOLONA CH₂Cl₂ / HEXANO

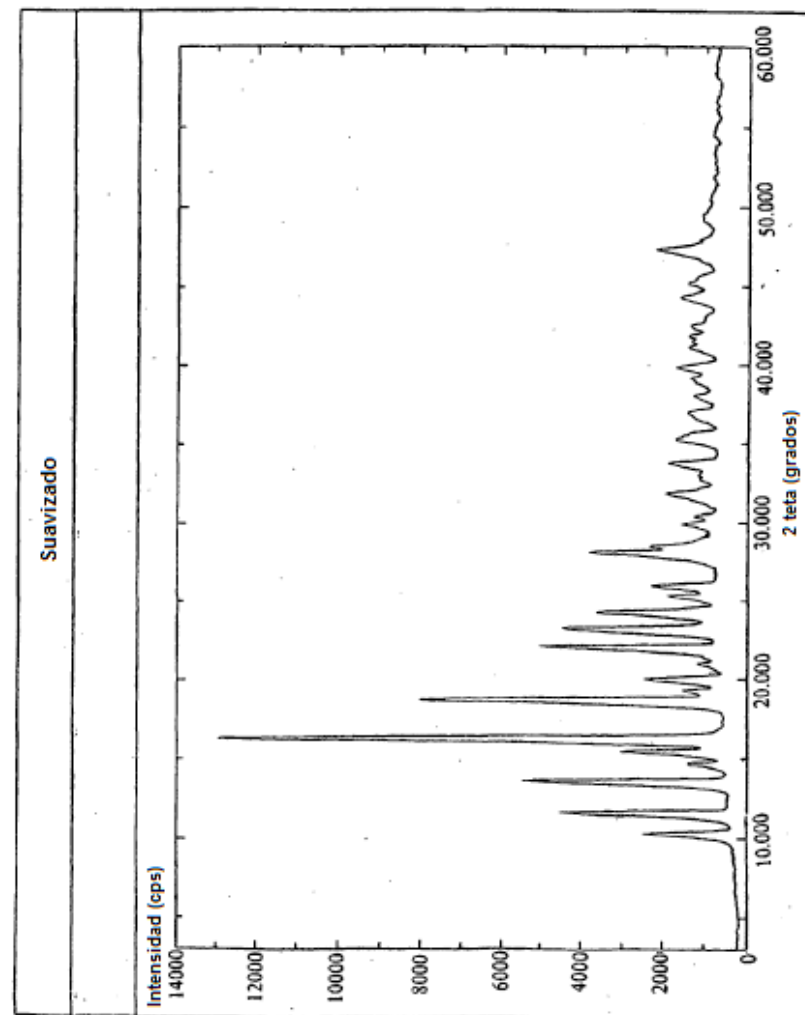
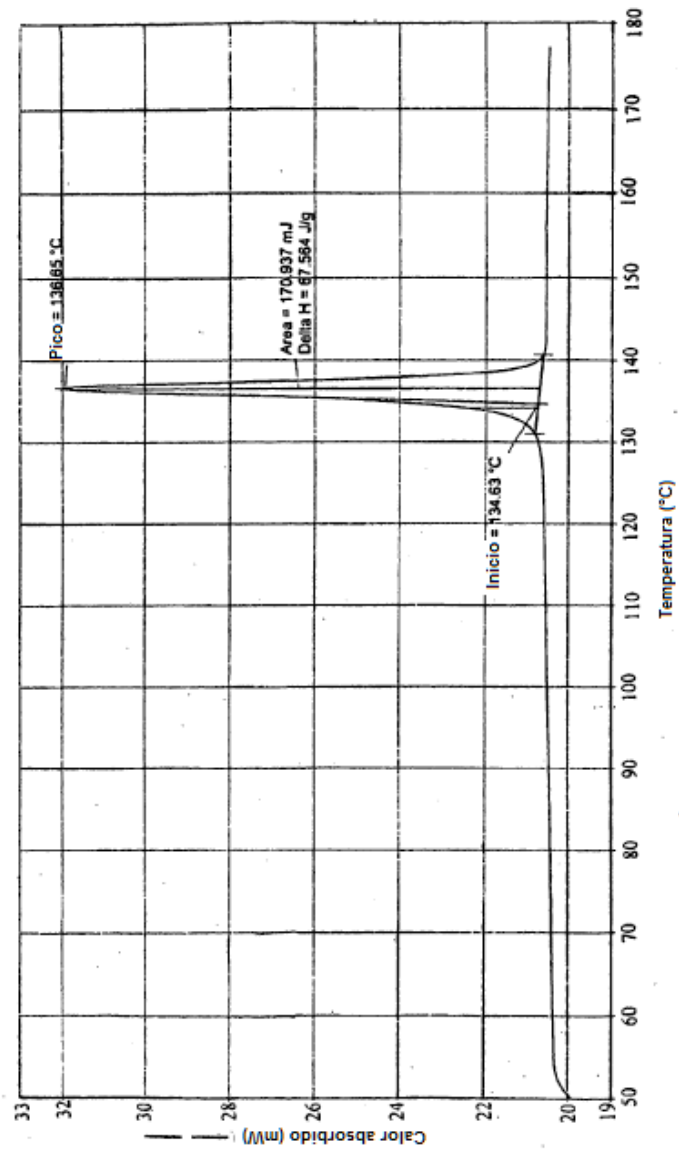


Fig. 22

17 ALFA-BUTIRATO DE 9-DESHIDROCORTEXOLONA CH2C12 / HEXANO



1) Calor de 50,00° a 150,00°C a razón de 10,00°C/min

Fig. 23

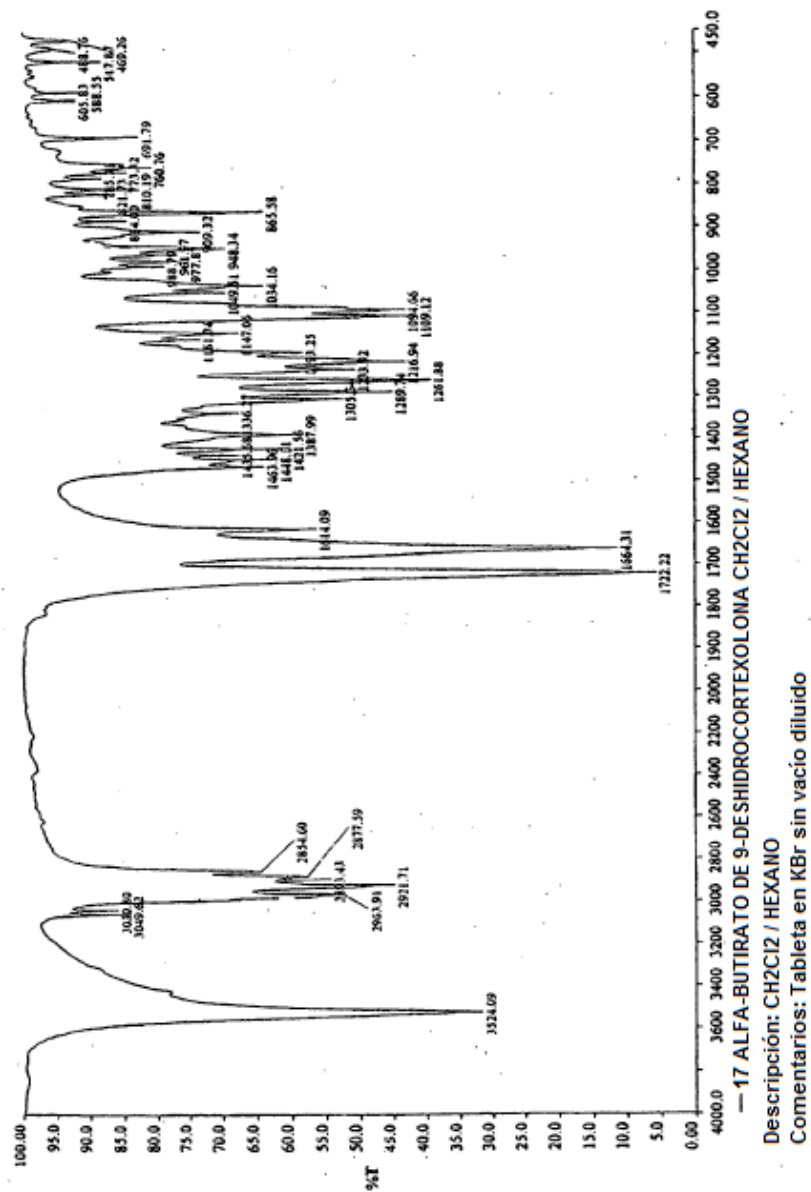


Fig. 24

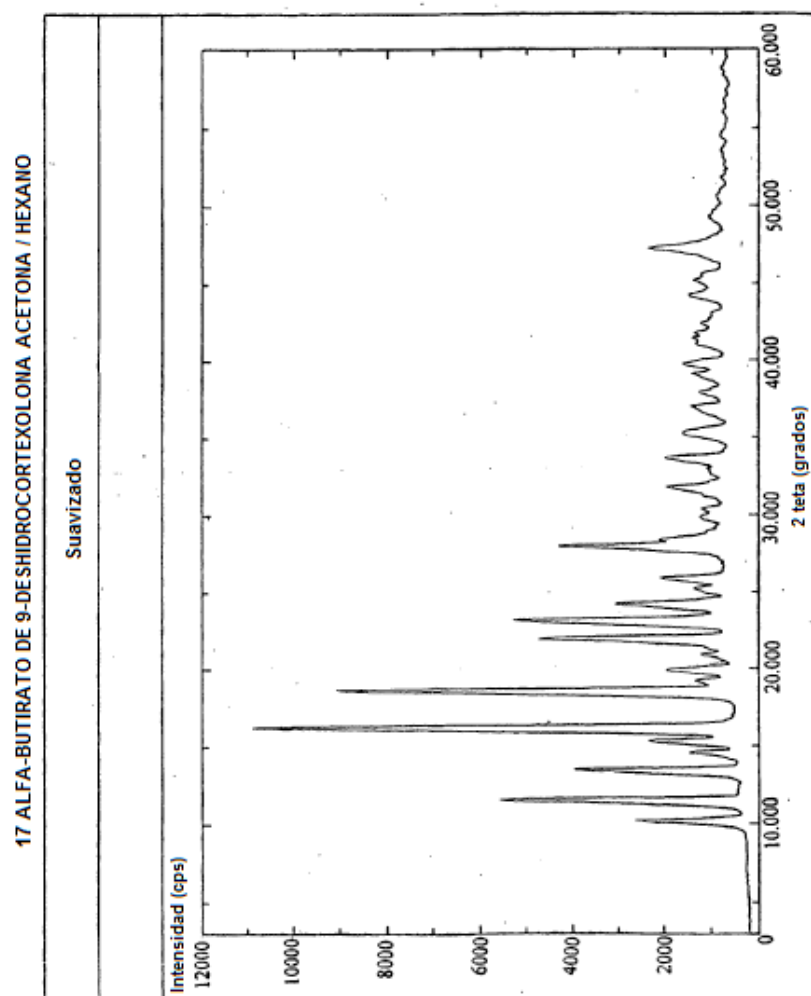
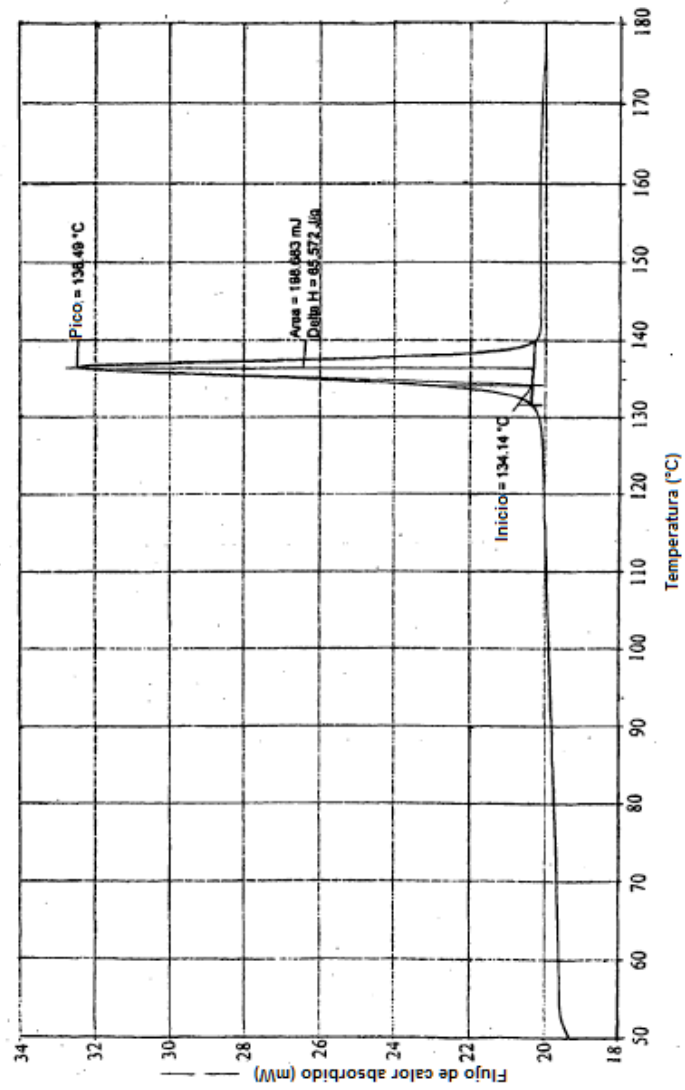


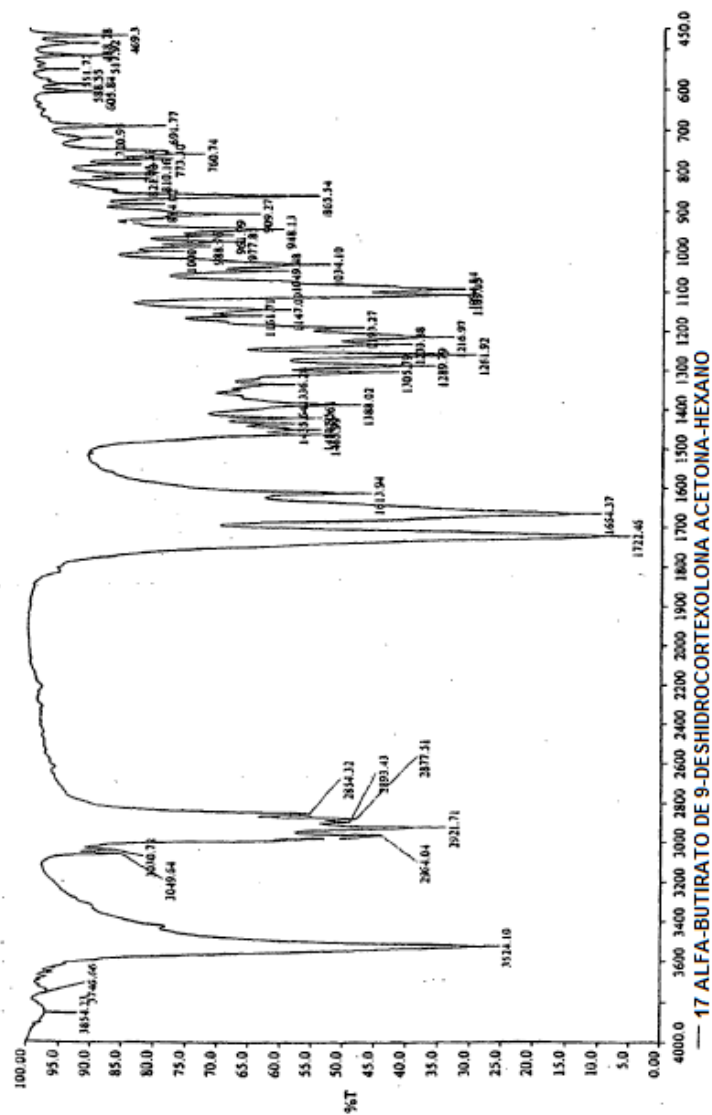
Fig. 25

17 ALFA-BUTIRATO DE 9-DESHIDROCORTEXOLONA ACETONA / HEXANO



1) Calor de 50,00° a 350,00°C a razón de 10,00°C/min

Fig. 26



ESPECTRO DE DRX DE 17 ALFA-PROPIONATO DE CORTEXOLONA COMO MATERIA PRIMA

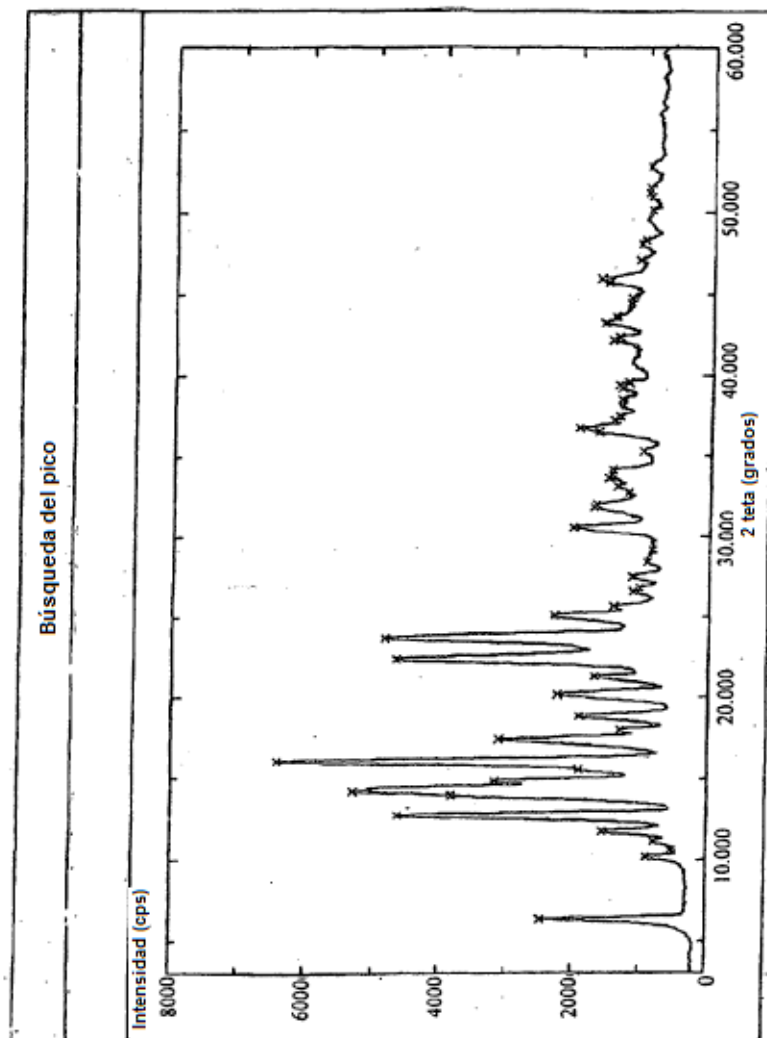


Fig. 28

ESPECTRO DE IR DE 17 ALFA-PROPIONATO DE CORTEXOLONA

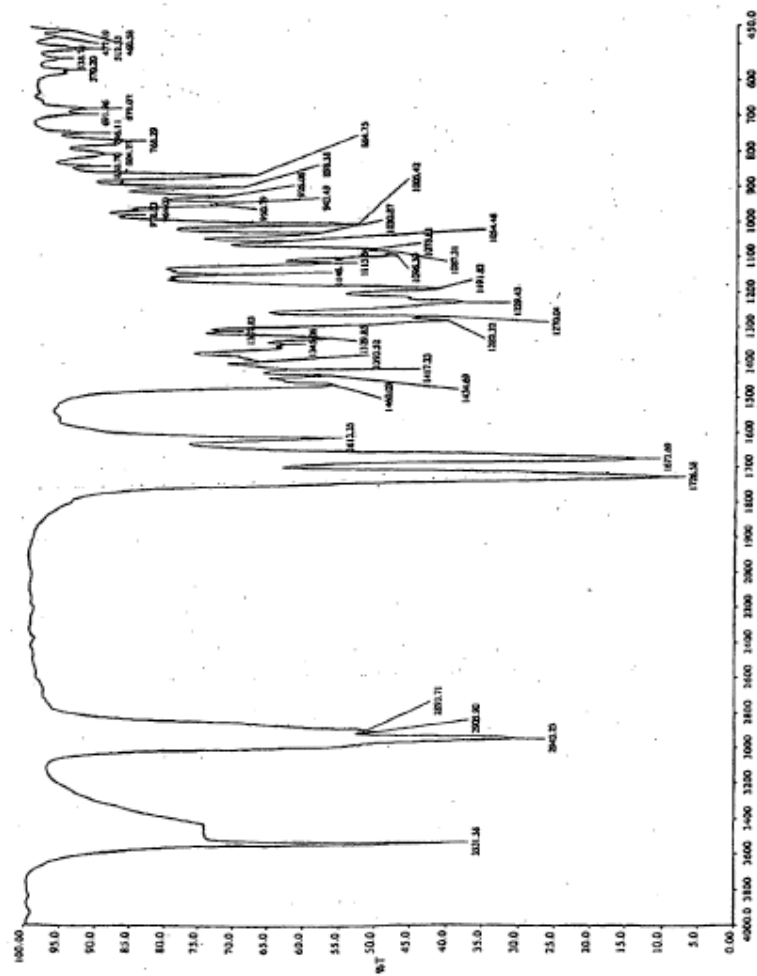


Fig. 29

ESPECTRO DE DRX DE 17 ALFA-PROPIONATO DE CORTEXOLONA EN LA FORMULACIÓN (CREMA)

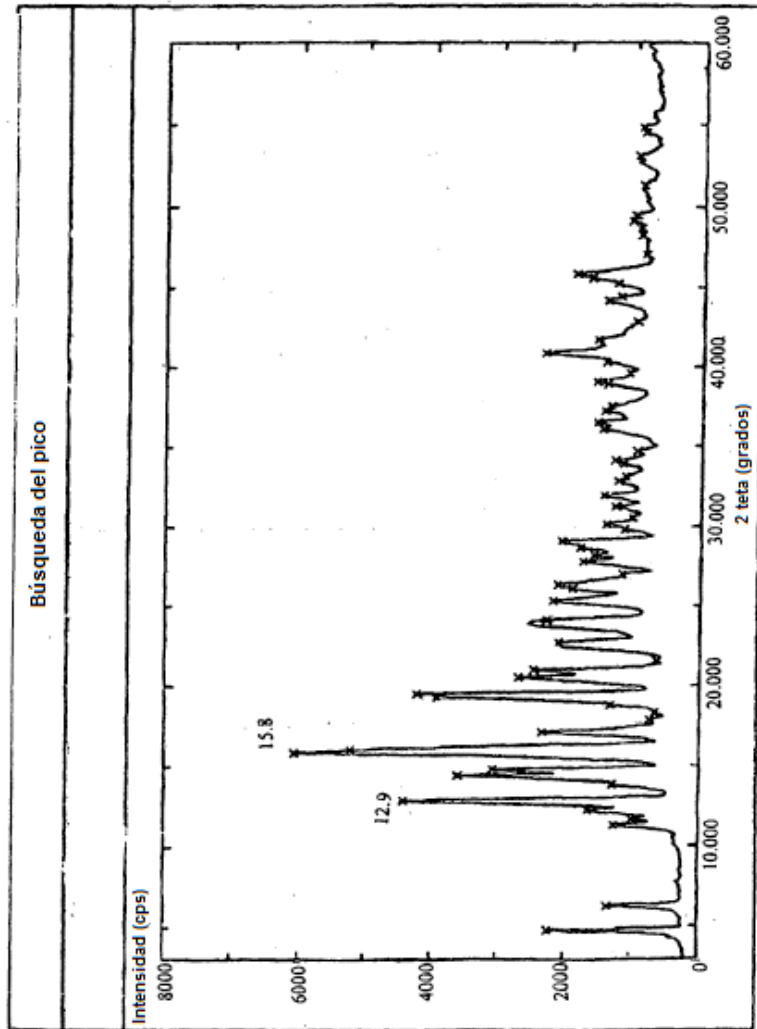


Fig. 30