

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 654 248**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06	(2006.01) A61K 47/34	(2007.01)
A61P 11/00	(2006.01) A61K 47/44	(2007.01)
A61K 47/10	(2007.01)	
A61K 9/00	(2006.01)	
A61K 47/32	(2006.01)	
A61P 11/02	(2006.01)	
A61K 31/56	(2006.01)	
A61K 31/58	(2006.01)	
A61K 47/24	(2006.01)	
A61K 47/26	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.02.2003 PCT/GB2003/00469**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.08.2003 WO03066026**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.02.2003 E 03702727 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.10.2017 EP 1471884**

54 Título: **Formulación farmacéutica que comprende un derivado de androstano y un agente de solubilización en un vehículo líquido acuoso**

30 Prioridad:

04.02.2002 US 66951

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.02.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BIGGADIKE, KEITH;
BUXTON, IAN;
DALEY-YATES, PETER, TERENCE;
FONG, BETTINA;
HO, ELITA, Y.;
REED, KENTON, LEWIS y
SAYANI, AMYN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 654 248 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

Formulación farmacéutica que comprende un derivado de androstano y un agente de solubilización en un vehículo líquido acuoso

5 La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas que contienen un compuesto antiinflamatorio y antialérgico de la serie androstanos y a procedimientos para su preparación. La presente invención también se refiere a usos terapéuticos de las mismas, particularmente para el tratamiento de afecciones inflamatorias y alérgicas.

10 Se conocen glucocorticoides que tienen propiedades antiinflamatorias y se utilizan ampliamente para el tratamiento de trastornos o enfermedades inflamatorias tales como asma y rinitis. Por ejemplo, la patente de Estados Unidos 4335121 divulga éster de S-fluorometilo de ácido 6 α , 9 α -difluoro-17 α -(1-oxopropoxi)-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotioico (conocido por el nombre genérico de propionato de fluticasona) y derivados del mismo. Generalmente el uso de glucocorticoides, y especialmente en niños, se ha limitado en algunos sectores por las preocupaciones sobre los efectos secundarios potenciales. Los efectos secundarios que se temen con los glucocorticoides incluyen supresión del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA), efectos sobre el crecimiento óseo en niños y sobre la densidad ósea en ancianos, complicaciones oculares (formación de cataratas y glaucoma) y atrofia de la piel. Ciertos compuestos glucocorticoides también tienen rutas de metabolismo complejas en las que la producción de metabolitos activos puede hacer que la farmacodinámica y farmacocinética de dichos compuestos sea difícil de entender. Mientras que los glucocorticoides modernos son mucho más seguros que los introducidos originalmente, sigue siendo un objeto de investigación producir nuevas moléculas y formulaciones de moléculas viejas y nuevas que tienen excelentes propiedades antiinflamatorias, con propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas predecibles, con un perfil de efecto secundario atractivo, y con un régimen de tratamiento conveniente.

25 El documento WO9746243 describe composiciones farmacéuticas para administración nasal que comprenden un glucocorticoide especificado y un antihistamínico; las formulaciones pueden contener opcionalmente un agente surfactante.

El documento WO9925359 describe formulaciones estériles de glucocorticosteroides, que pueden incluir un surfactante.

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.

30 Ahora se ha identificado un compuesto glucocorticoide novedoso y la formulación del mismo que cumple sustancialmente estos objetivos. En particular, hemos inventado una nueva formulación adecuada para administración intranasal y también administración inhalada un compuesto de glucocorticoide novedoso y otros glucocorticoides de fórmula (I), que incluyen propionato de fluticasona.

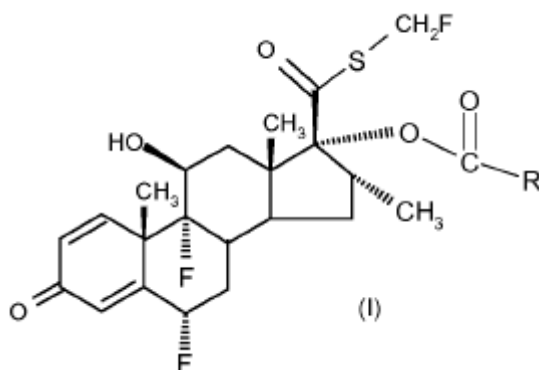
35 Muchos millones de personas sufren de rinitis alérgica estacional y perenne en todo el mundo. Los síntomas de la rinitis alérgica estacional y perenne incluyen picor nasal, congestión, nariz que moquea, estornudo y ojos llorosos. La rinitis alérgica estacional se conoce comúnmente como 'fiebre del heno'. Es provocada por alérgenos que están presentes en el aire en momentos específicos del año, por ejemplo el polen de árboles durante la primavera y el verano. La rinitis alérgica perenne es provocada por alérgenos que están presentes en el medio ambiente durante todo el año, por ejemplo ácaros del polvo, moho, hongos y caspa de mascotas.

40 Para formular una composición nasal farmacéutica efectiva, el medicamento se debe suministrar fácilmente a todas las porciones de las cavidades nasales (los tejidos objetivo) en los que se realiza su función farmacológica. Adicionalmente, el medicamento debe permanecer en contacto con los tejidos objetivo durante periodos relativamente largos de tiempo. Para que el medicamento permanezca en contacto con los tejidos objetivo, el medicamento debe ser capaz de resistir estas fuerzas en los conductos nasales que funcionan para retirar partículas de la nariz. Dichas fuerzas, mencionadas como 'depuración mucociliar', son reconocidas por ser extremadamente efectivas en la eliminación de partículas de la nariz de una manera rápida, por ejemplo, dentro de 10-30 minutos desde el momento en que las partículas entran en la nariz.

45 Otras características deseadas de una composición nasal son que no deben contener ingredientes que provoquen el malestar del usuario, que tiene propiedades de estabilidad y vida útil satisfactorias, y que no incluyan constituyentes que se consideran perjudiciales para el entorno, por ejemplo agotadores de ozono. En el caso de la administración de glucocorticoides, preferiblemente se debe minimizar el potencial de efectos secundarios indeseables.

De esta manera, de acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende un vehículo acuoso líquido que se ha disuelto en el mismo

(a) un glucocorticoide de fórmula (I);



en la que R representa furan-2-ilo o un solvato del mismo, como medicamento; y

- (b) un agente de solubilización para ayudar a la solubilización del medicamento en el vehículo acuoso líquido en el que el agente de solubilización es un surfactante seleccionado del grupo que consiste en un polímero de α -[4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenil]- ω -hidroxipoli(oxi-1,2-etanodiilo) (también conocido como un octilfenoxipoli(etoxi)etanol) en el que el número de unidades de repetición en el polímero de α -[4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenil]- ω -hidroxipoli(oxi-1,2-etanodiilo) está alrededor de 7-70 y un polímero de 4-(1,1,3,3-Tetrametilbutil)fenol con formaldehído y oxirano.

Los solvatos de los glucocorticoides de fórmula (I) incluyen solvatos con disolventes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo hidratos.

- Las referencias aquí en lo sucesivo a un compuesto de fórmula (I) incluyen tanto compuestos de fórmula (I) como solvatos del mismo, particularmente solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- Una ventaja de la formulación de la invención es que supera la necesidad de disolución en el fluido fisiológico de la cavidad nasal o la región traqueobronquial del pulmón. Si la disolución en el fluido fisiológico es lenta, esto puede conducir a que la mayoría de la formulación se elimine de la cavidad nasal o de la región traqueobronquial del pulmón por acción mucociliar. Por tanto, es ventajoso que la formulación de la invención haga la disolución innecesaria.

El compuesto de fórmula (I) tiene el nombre químico: éster de S-fluorometilo de ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonyl)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotioico.

- Hasta ahora, las formulaciones nasales de los compuestos de glucocorticoides, formulaciones particularmente acuosas de compuestos de glucocorticoides, han estado por lo general en forma de suspensiones. En dichos productos de suspensión el ingrediente activo se suspende en el vehículo acuoso en forma de partículas finamente divididas, normalmente de 1-5 micras de diámetro promedio de masa (MMD). Las partículas de este tamaño se producen normalmente por micronización, lo que puede ser un proceso de desperdicio y peligroso.

- Las formulaciones en solución tienen ventajas en que se puede evitar el uso de procesos de micronización y también en que el inicio de la acción puede ser más rápida, ya que no es necesario que tenga lugar ningún proceso de disolución antes de que el medicamento se introduzca en las células en las que actúa y ejerce su efecto antiinflamatorio. Sin embargo los glucocorticoides de fórmula (I) son bastante insolubles en agua (normalmente menos de 1 μ g/ml) y así se podría pensar que no serían prácticos grandes volúmenes de líquido diluido que tendrían que ser administrados para tener efecto terapéutico. Hemos descubierto ahora sorprendentemente que la presencia de un agente solubilizante que es preferiblemente un surfactante, especialmente un surfactante seleccionado del grupo que consiste en un polímero de α -[4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenil]- ω -hidroxipoli(oxi-1,2-etanodiilo) (también conocido como un octilfenoxipoli(etoxi)etanol) y un polímero de 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenol con formaldehído y oxirano aumenta significativamente la solubilidad de los glucocorticoides de fórmula (I) en agua permitiendo de esta manera soluciones aceptablemente concentradas que se van a desarrollar. La solubilidad de los glucocorticoides de fórmula (I) en agua en presencia de dicho surfactante se maximiza cuando la formulación se prepara de una manera particular, como se describe más adelante, que forma un aspecto particular de la invención.

- También se ha descubierto sorprendentemente que la solubilidad de los glucocorticoides de fórmula (I) se puede aumentar adicionalmente mediante disolución en el líquido vehículo acuoso de un agente co-solvatación orgánico que contiene hidroxilo o de fosfatidil colina. De esta manera, se prefieren las formulaciones que incluyen este componente adicional ya que tienen ventajas adicionales.

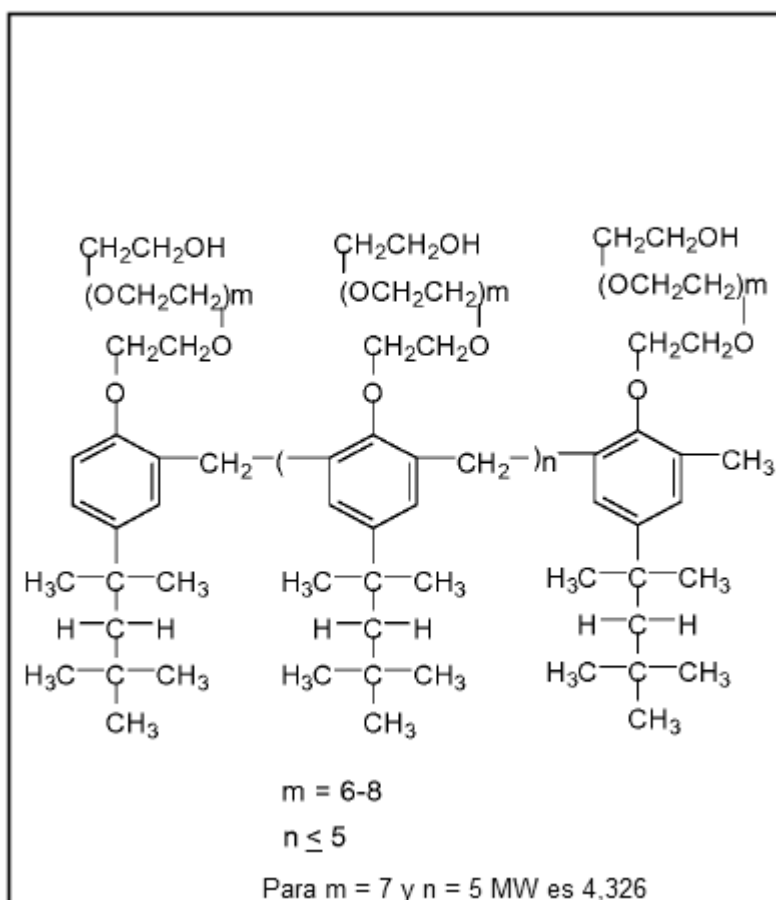
Los ejemplos de surfactantes de polímero α -[4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenil]- ω -hidroxipoli(oxi-1,2-etanodiilo), en los que el número de unidades de repetición en el polímero de α -[4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenil]- ω -hidroxipoli(oxi-1,2-etanodiilo) es de alrededor de 7-70 incluyen los de la serie Triton, por ejemplo Triton X-100, Triton X-114 y Triton X-305 en los que el número X es ampliamente indicativo del número promedio de unidades de repetición etoxi en el

polímero. Por ejemplo, el número promedio de unidades de repetición etoxi en una serie de surfactantes de Triton X es el siguiente:

Triton	Número promedio de unidades etoxi
X-114	7-8
X-100	9-10
X-102	12-13
X-165	16
X-305	30
X-405	40
X-705	70

- 5 Preferiblemente, el número de unidades de repetición en el polímero de α -[4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenil]- ω -hidroxipoli(oxi-1,2-etanodiilo)es de alrededor de 7-30 especialmente alrededor de 7-10.

Los polímeros de 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenol con formaldehído y oxirano tienen normalmente un peso molecular relativo de 3500-5000 especialmente desde 4000 hasta 4700. Una estructura de ejemplo es la siguiente:



- 10 De esta manera, como se acaba de señalar, m puede representar 6-8 por ejemplo 7 y n puede representar 1-5, especialmente 3-5 por ejemplo 5. El ejemplo preferido es Tiloxapol.

Preferiblemente, el surfactante es Triton X-100 o Tiloxapol ya que estos surfactantes tienen la mayor potencia de solubilización y por lo tanto se pueden emplear en las concentraciones más bajas. El surfactante más preferido es Tiloxapol.

- 5 Se muestra la solubilidad en agua del compuesto de fórmula (I) en la que R representa furan-2-ilo en diversos surfactantes en la siguiente tabla:

Surfactante	Concentración (% p/p)	Solubilidad (µg/ml)
Triton X-100	0,5	18
"	2	266
"	5	549
Triton X-100 y	5	840
PEG200	10	
Tiloxapol	2	95
"	5	307
"	6	346
"	7,5	576
"	10	585
Triton X-305	5	204
Ninguno	0	<1

- 10 En las formulaciones de la invención, el surfactante normalmente se empleará en una concentración de alrededor de 0,5-10 %, preferiblemente alrededor de 2-5 % p/p con base en el peso de la formulación. La concentración precisa elegida dependerá de la naturaleza y concentración del glucocorticoide. El agente surfactante necesitará ser soluble en la formulación a la concentración utilizada.

- 15 Ejemplos de hidroxilo que contienen agentes cosolvatantes orgánicos incluyen glicoles, tales como polietilenglicoles (por ejemplo PEG 200) y propilenglicol; azúcares tales como dextrosa; y etanol. Se prefieren dextrosa y polietilenglicol (por ejemplo PEG 200), en particular dextrosa. El propilenglicol se utiliza preferiblemente en una cantidad de no más de 20 %, especialmente no más de 10 % y lo más preferiblemente se evita por completo. Preferiblemente también se evita el etanol.

Normalmente se emplean los agentes de co-solvatación orgánicos que contienen hidroxilo a una concentración de 1-20 %, por ejemplo 5-10 %, por ejemplo alrededor de 5 % p/p con base en el peso de la formulación.

Cuando se emplea la fosfatidilcolina, se emplea normalmente en una concentración de 0,1-10 %, por ejemplo 0,5-5 %, por ejemplo alrededor de 1 % p/p con base en el peso de la formulación.

- 20 El efecto de la adición de un grupo hidroxilo que contiene el agente de co-solvatación orgánica a la solubilidad en agua del compuesto de fórmula (I) en la que R representa furan-2-ilo en diversos surfactantes se muestra en la siguiente tabla:

Surfactante/agente de co-solvatación	Concentración (% p/p)	Solubilidad (µg/ml)
Tiloxapol	5	344
Tiloxapol	5	836
PEG200	10	
Tiloxapol	5	422
Propilenglicol	10	
Tiloxapol	5	526
Dextrosa	4	

El líquido vehículo acuoso comprenderá esencialmente agua.

Además de los agentes descritos anteriormente, se ha encontrado sorprendentemente que se pueden utilizar otras clases de agentes para solubilizar el glucocorticoide de fórmula (I), especialmente el propionato de fluticasona o el Compuesto (I) en el que R representa furan-2-ilo.

- 5 Dichos agentes de solubilización adecuados incluyen polisorbato, glicerina, alcohol bencílico, derivados de aceites de ricino de polioxietileno, polietilenglicol y éteres de alquilo de polioxietileno (por ejemplo, Cremophors, Brij).

Estos agentes que se consideran seguros, aparecerán en listas aceptables de las agencias reguladoras, y más importante son solubles en agua y fáciles de utilizar en el proceso de fabricación. Se ha evaluado una serie de agentes por separado o en combinación (descritos en la tabla a continuación). En estas formulaciones, la dextrosa se puede sustituir con cloruro de sodio a 0,9 % p/p como el agente isotónico.

10 **Surfactantes/cosolventes potenciales**

Unico	Combinación
Polisorbato 80	PEG 200/Cremophor EL 35
Glicerina	PEG 200/Cremophor RH 40
Alcohol bencílico	PEG 200/Glicerina
Cremophor EL 35, RH 40	Cremophor/Brij
PEG 3350, 8000	PEG 3350/Propilenglicol ¹⁰
Brij 97, 58	

- 15 Entre estos agentes, cuatro resultaron ser de particular valor en la solubilización de ambos glucocorticoides de fórmula (I), y se mantuvieron estables en el tiempo y por lo tanto se prefieren. Estos son Polisorbato 80, aceite de ricino de polioxil 35 (por ejemplo, Cremophor EL 35), aceite de ricino hidrogenado polioxi 40 (por ejemplo Cremophor RH 40), Cremophor EL 35/Polietilenglicol 200. Se encontró que estas soluciones están libres de cualquier precipitación, y se mantuvieron estables en virtud de estudios estándar de congelación y descongelación.

El Brij 58 es éter de cetilo de polioxil 20, y el Brij 97 es éter de oleilo de polioxil 20.

El efecto de la adición de estos agentes de solvatación a la solubilidad en agua del compuesto de fórmula (I) en la que R representa furan-2-ilo se muestra en la siguiente tabla

20 **Compuesto de fórmula (I) en la que R representa furan-2-ilo contenido después de ciclización de temperatura**

Sistema de surfactante/ cosolvente	% p/p de contenido (Objetivo: 0,005 % p/p)		
	Inicial	Evaluación preliminar 1 semana	ciclo de de congelación- descongelación 4 semanas
Polisorbato 80	0,0052	0,0052	0,0052
Cremophor EL 35	0,0049	0,0053	0,0052
Cremophor RH 40	0,0052	0,0051	0,0051
Cremophor 35/ PEG 200	0,0052	0,0051	0,0051

- 25 Estos agentes y sus formulaciones tienen valor particular en la solubilización y formulación de sustancias de fármacos que son poco o completamente insolubles en agua. Estas formulaciones entonces se pueden utilizar para administración de los productos farmacéuticos a través de rutas de inhalación, intranasal, y dermatológicas (por ejemplo, tópica y transdérmica).

Sin embargo, para la administración nasal, la formulación también se puede disolver en la misma uno o más de los siguientes componentes:

- agentes potenciadores de viscosidad.

- conservantes.

- agentes de ajuste de isotonicidad.

Las formulaciones de la presente invención se pueden estabilizar mediante la selección apropiada de pH utilizando ácido clorhídrico. Normalmente, el pH se ajusta a entre 4,5 y 7,5, preferiblemente entre 5,0 y 7,0, especialmente alrededor de 6 a 6,5.

Ejemplos de materiales farmacéuticamente aceptables que se pueden utilizar para ajustar el pH de la formulación incluyen ácido clorhídrico e hidróxido de sodio. Preferiblemente, el pH de la formulación se puede ajustar utilizando ácido clorhídrico.

El componente acuoso preferiblemente tiene un alto grado de calidad de agua, aún más preferiblemente agua purificada.

Ejemplos de agentes potenciadores de viscosidad que se pueden agregar incluyen carboximetilcelulosa, Veegum, tragacanto, bentonita, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, poloxámeros (por ejemplo Poloxámero 407), polietilenglicoles, alginatos gomas xantim, carragenanos y carbopoles. Preferiblemente, el agente que aumenta la viscosidad será carboximetilcelulosa de sodio.

Preferiblemente, el agente que aumenta la viscosidad poseerá propiedades tixotrópicas que asegurarán que la formulación asume una apariencia similar a gel en reposo, caracterizada por un alto valor de viscosidad. Una vez que la composición se somete a fuerzas de corte, tales como aquellas provocadas por agitación antes de pulverizar, la viscosidad de la formulación preferiblemente se disminuirá de forma transitoria a un nivel tal que permita que fluya fácilmente a través del dispositivo de pulverización y salga como una pulverización de niebla fina. Esta niebla será entonces capaz 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 depositada, la viscosidad de la formulación aumentará preferiblemente a un nivel suficiente para asumir su forma similar a gel y se opondrá a ser limpiada de los conductos nasales por las fuerzas mucociliares inherentes que están presentes en las cavidades nasales.

Cuando la formulación de la presente invención comprende un agente potenciador de viscosidad, se agregará deseablemente en una cantidad adecuada para lograr esta función, preferiblemente el agente potenciador de viscosidad estará presente dentro de la formulación en una cantidad de entre 0,1 y 5 % (p/p), por ejemplo 1,5 % (p/p), con base en el peso total de la formulación.

Para propósitos de estabilidad, la formulación de la presente invención se debe proteger de la contaminación y crecimiento microbiano. Ejemplos de agentes antimicrobianos farmacéuticamente aceptables que se pueden utilizar 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 feniletílico y alcohol bencílico), ésteres antibacterianos (por ejemplo ésteres del ácido para-hidroxibenzoico), agentes quelantes tales como edetato de disodio (EDTA) y otros agentes antimicrobianos tales como clorhexidina, clorocresol, ácido sórbico y sus sales y polimixina.

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

Preferiblemente, el conservante comprenderá sorbato de potasio que preferiblemente estará presente dentro de la formulación en una cantidad de entre 0,01 y 1 % (p/p), especialmente alrededor de 0,015 % (p/p) con base en el peso total de la formulación.

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

Más preferiblemente, el conservante comprende edetato de disodio y cloruro de benzalconio.

La presencia de un agente de ajuste de isotonicidad es lograr la isotonicidad con los fluidos corporales por ejemplo, fluidos de la cavidad nasal, dando como resultado niveles reducidos de irritación asociada con muchas formulaciones nasales. Ejemplos de agentes de ajuste de isotonicidad adecuados son cloruro de sodio, dextrosa y cloruro de calcio. Preferiblemente, el agente de ajuste de isotonicidad será dextrosa, que se utiliza aún más preferiblemente como dextrosa anhidra.

Cuando la formulación de la presente invención comprende un agente de ajuste de isotonicidad se agregará deseablemente en una cantidad suficiente para lograr esta función, preferiblemente el ajuste de isotonicidad estará

presente dentro de la formulación en una cantidad de entre 0,1 y 10 % (p/p), especialmente 5,0 % p/p, con base en el peso total de la formulación.

Los glucocorticoides de fórmula (I), por ejemplo, los compuestos de fórmula (I), especialmente cuando R representa furan 2-ilo, y formulaciones de los mismos tienen efectos antiinflamatorios o antialérgicos potencialmente beneficiosos, particularmente luego de administración tópica a la nariz, demostrada, por ejemplo, su capacidad para unirse al receptor de glucocorticoides y para elicitarse una respuesta a través de ese 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 terapia una vez al día.

Las formulaciones de acuerdo con la invención se pueden preparar al disolver los ingredientes en agua. Si es necesario, el pH se puede ajustar como una etapa final. Generalmente será deseable filtrar la solución para eliminar cualquier materia en partículas residual. Las formulaciones preparadas de esta manera entonces se pueden cargar en el receptáculo.

Sin hemos inventado un procedimiento mejorado para la preparación de formulaciones de acuerdo con la invención que comprende:

(a) disolver el glucocorticoide de fórmula (I) en el surfactante no diluido a una temperatura elevada (normalmente 60-70 °C);

(b) agregar agua caliente (normalmente 60-70 °C) junto con otros ingredientes de la formulación para conseguir la concentración deseada de ingrediente activo;

(c) si se desea modificar el pH de la solución final;

(d) filtrar la solución caliente para eliminar cualquier materia en partículas residual.

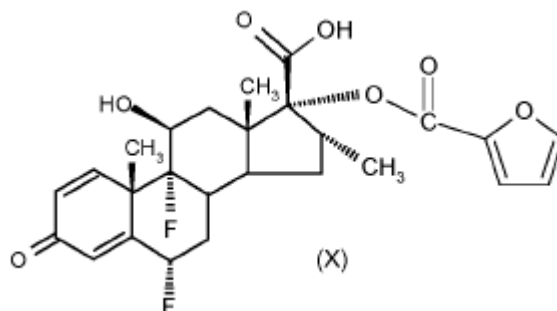
Preferiblemente, la temperatura de los líquidos en las etapas (a) y (b) y la temperatura del líquido filtrado en la etapa (c) es de 45 °C o mayor, preferiblemente 55 °C o mayor, especialmente 65 °C o mayor. La temperatura es preferiblemente de 80 °C o menor, por ejemplo 70 °C o menor.

Como se señaló anteriormente, este procedimiento mejorado permite soluciones de mayor concentración que se van a preparar si es posible mediante técnicas convencionales. Por ejemplo, este proceso realizado a 60-70 °C aumenta la solubilidad del propionato de fluticasona 87-133 µg/ml en 5 % de Tiloxapol y el compuesto de fórmula (I) cuando R representa furan-2-ilo de 233 a 344 µg/ml en 5 % de Tiloxapol en relación con el proceso realizado a temperatura ambiente.

Las formulaciones acuosas de la invención también se pueden emplear para administración rectal, aural, ótica, oral, tópica o parenteral o 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, reguladores y similares) apropiados para la ruta de administración.

Las propiedades biológicas particularmente deseables del compuesto de fórmula (I) en la que R representa furan-2-ilo se explican a continuación:

El compuesto (I) en el que R representa furan-2-ilo experimenta metabolismo hepático altamente eficaz para producir el ácido 17-β carboxílico (X) como el único metabolito principal en sistemas in vitro de rata y humano. Este metabolito se ha sintetizado y ha demostrado que es >1000 veces menos activo que el compuesto precursor en ensayos con glucocorticoides funcionales in vitro.



Este metabolismo hepático efectivo se refleja mediante datos in vivo en la rata, que han demostrado una eliminación plasmática a una tasa que se acerca al flujo sanguíneo hepático y una biodisponibilidad oral de <1 %, consistente con un extenso metabolismo de primer paso.

Los estudios de metabolismo in vitro en hepatocitos humanos han demostrado que el compuesto (I) se metaboliza de una forma idéntica al propionato de fluticasona pero que la conversión de (I) al metabolito de ácido inactivo ocurre aproximadamente 5 veces más rápidamente que con propionato de fluticasona. Se esperaría que esta inactivación hepática sea muy efectiva para minimizar la exposición sistémica en el hombre conduciendo a un perfil de seguridad mejorado.

Los glucocorticoides inhalados también se absorben a través del pulmón y esta ruta de absorción hace una contribución significativa a la exposición sistémica. Por lo tanto, la absorción pulmonar reducida podría proporcionar un perfil de seguridad mejorado. Los estudios con el compuesto (I) han demostrado una exposición significativamente menor al compuesto (I) que con propionato de fluticasona después de la administración de polvo seco a los pulmones de cerdos anestesiados.

Ejemplos de estados de enfermedad en los que los glucocorticoides de fórmula (I) tienen utilidad incluyen afecciones inflamatorias y/o alérgicas de las vías nasales como la rinitis, por ejemplo rinitis estacional y perenne, así como otras afecciones inflamatorias locales, tales como asma, EPOC y dermatitis.

Se apreciará por los expertos en la técnica que la referencia aquí al tratamiento se extiende a la profilaxis así como al tratamiento de afecciones establecidas.

Los medios preferibles para la aplicación de la formulación de la presente invención a los conductos nasales son mediante el uso de una bomba de precompresión. Aún más preferiblemente, la bomba de precompresión será una VP3, VP7, o sus modificaciones, modelo fabricado por Valois SA. Dicha bomba es beneficiosa, ya que se asegurará de que la formulación no se libera hasta que se haya aplicado una fuerza suficiente, de lo contrario se pueden aplicar dosis más pequeñas. Otra ventaja de la bomba de precompresión es que está garantizada la atomización de la pulverización, ya que no liberará la formulación hasta que se ha alcanzado el umbral de presión para atomizar de manera efectiva el pulverizador. Normalmente, el modelo VP7 se puede utilizar con una botella capaz de contener 10-50 ml de una formulación. Cada pulverización normalmente distribuirá 50-100 µl de dicha formulación, por lo tanto, el modelo VP7 es capaz de proporcionar por lo menos 100 dosis medidas.

Un régimen de dosificación adecuado para la formulación de la presente invención cuando se administra a la nariz sería que el paciente inhale profundamente posterior a la cavidad nasal que está despejada. Durante la inhalación la formulación sería aplicada a un orificio nasal mientras que el otro se comprime manualmente. Este procedimiento luego se repetiría en la otra fosa nasal.

Normalmente, una o dos inhalaciones por orificio nasal serían administradas por el procedimiento anterior hasta tres veces cada día, preferiblemente una vez o dos veces al día, especialmente una vez al día.

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

Como se mencionó anteriormente, las formulaciones que comprenden un glucocorticoide de fórmula (I) son útiles en medicina humana o veterinaria, en particular como un agente antiinflamatorio y antialérgico.

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

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

En particular, se proporciona un procedimiento de tratamiento de afecciones inflamatorias y/o alérgicas que comprende administrar a dicho sujeto humano o animal una cantidad efectiva de una formulación que comprende el glucocorticoide de fórmula (I) o solvato fisiológicamente aceptable del mismo.

Adicionalmente, se proporciona un proceso para la preparación de dichas composiciones farmacéuticas que comprenden mezclar los ingredientes.

La proporción del glucocorticoide activo de fórmula (I) en las composiciones locales de acuerdo con la invención depende del tipo preciso de formulación que se va a preparar pero generalmente estará dentro del rango de alrededor de 0,001 a 12 %, más preferiblemente de 0,001 a 10 % en peso. Generalmente, sin embargo para la mayoría de tipos de preparaciones ventajosamente la proporción utilizada estará dentro del intervalo de 0,001 a 1 %, más preferentemente 0,001-0,5, y especialmente alrededor de 0,005 a 0,1 %.

El compuesto de fórmula (I) en la que R representa furan-2-ilo es de acción prolongada, por lo tanto preferiblemente el compuesto será suministrado una vez al día y la dosis se seleccionará de manera que el compuesto tenga un efecto terapéutico en el tratamiento de trastornos respiratorios (tales como rinitis) de más de 24 horas o más.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención también se pueden utilizar 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 el glucocorticoide de fórmula (I) o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo junto con otro agente terapéuticamente activo, por ejemplo, un antihistamínico o un antialérgico.

Ejemplos de antihistamínicos incluyen metapirileno o loratadina.

Otras combinaciones adecuadas incluyen, por ejemplo, otros agentes antiinflamatorios, por ejemplo NSAID (por ejemplo cromoglicato de sodio, nedocromil de sodio, inhibidores de PDE4, antagonistas de leucotrieno, inhibidores de iNOS, inhibidores de triptasa y elastasa, antagonistas de integrina beta-2 y agonistas de adenosina 2a) o agentes antiinfecciosos (por ejemplo antibióticos, antivirales).

También es de particular interés el uso del glucocorticoide de fórmula (I) o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo en combinación con un inhibidor de fosfodiesterasa 4 (PDE4) por ejemplo cilomilast o una sal del mismo.

Para administración al pulmón, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención también se pueden utilizar en combinación con un agonista de adrenorreceptor β_2 . Ejemplos de agonistas β_2 -adrenérgicos incluyen salmeterol (por ejemplo como racemato o enantiómero único tal como el s-enantiómero), salbutamol, formoterol, fenoterol o terbutalina y sales de los mismos, por ejemplo la sal xinafoato de salmeterol, la sal sulfato o base libre de salbutamol o la sal de fumarato de formoterol. Se prefieren los agonistas de acción prolongada β_2 -adrenérgicos, especialmente los que tienen un efecto terapéutico durante un período de 24 horas.

En algunas realizaciones, los agonistas de acción prolongada β_2 -adrenérgicos preferidos incluyen aquellos descritos en los documentos WO02066422, WO02070490 y WO02076933.

Dado que los compuestos de fórmula (I) son de acción prolongada, preferiblemente se suministrará una composición que comprende el compuesto de fórmula (I) y los agonistas β_2 -adrenérgicos de acción prolongada una vez al día y la dosis de cada uno se seleccionará de tal manera que la composición tenga un efecto terapéutico en el tratamiento de trastornos respiratorios (por ejemplo en el tratamiento de asma o COPD, particularmente asma) durante 24 horas o más.

La formulación farmacéutica puede comprender además uno o más excipientes.

Por el término "excipiente", aquí, se entiende materiales sustancialmente inertes que son no tóxicos y no interactúan con otros componentes de una composición de una manera perjudicial, que incluyen, pero no se limitan a, calidades farmacéuticas de carbohidratos, sales orgánicas e inorgánicas, polímeros, aminoácidos, fosfolípidos, agentes humectantes, emulsionantes, surfactantes, poloxámeros, plurónicos, y resinas de intercambio iónico, y combinaciones de los mismos, una lista no exhaustiva de ejemplos de los cuales se proporciona a continuación.

Los carbohidratos, incluyen monosacáridos, que incluyen, pero no se limitan a, fructosa; disacáridos, tales como, pero no limitados a, lactosa, y combinaciones y derivados de los mismos; polisacáridos, tales como, pero no limitados a, celulosa y combinaciones y derivados de los mismos; oligosacáridos, tales como, pero no limitados a, dextrinas, y combinaciones y derivados de los mismos; polioles, tales como, pero no limitados a sorbitol, y combinaciones y derivados de los mismos;

Las sales orgánicas e inorgánicas, incluyendo, pero no limitado a los fosfatos, sodio o calcio, estearato de magnesio, y combinaciones y derivados de las mismas;

Los polímeros, incluyen, pero no se limitan a, polímeros naturales de proteínas biodegradables, que incluyen, pero no se limitan a, gelatina y combinaciones y derivados de los mismos;

Los polímeros de polisacáridos biodegradables naturales, incluyen, pero no se limitan a, quitina y almidón, almidón reticulado, y combinaciones y derivados de los mismos;

Los polímeros biodegradables semisintéticos, incluyen, pero no se limitan a, derivados de quitosano;

Los polímeros sintéticos biodegradables, incluyen, pero no se limitan a, polietilenglicoles (PEG), ácido poliláctico (PLA), polímeros sintéticos que incluyen pero no se limitan a alcohol polivinílico y combinaciones y derivados de los mismos;

Los aminoácidos, incluyen, pero no se limitan a, aminoácidos no polares, tales como leucina y combinaciones y derivados de los mismos;

Los fosfolípidos, incluyen, pero no se limitan a, lecitinas y combinaciones y derivados de los mismos;

Agentes humectantes, surfactantes y/o emulsionantes, incluyen, pero no se limitan a, goma arábiga, colesterol, ácidos grasos que incluyen, combinaciones y derivados de los mismos;

Los poloxámeros y/o Pluronic, incluyen, pero no se limitan a, poloxámero 188, Pluronic® F-108, y combinaciones y derivados de los mismos;

Resinas de intercambio iónico, incluyen, pero no se limitan a, Amberlita IR120 y combinaciones y derivados de los mismos;

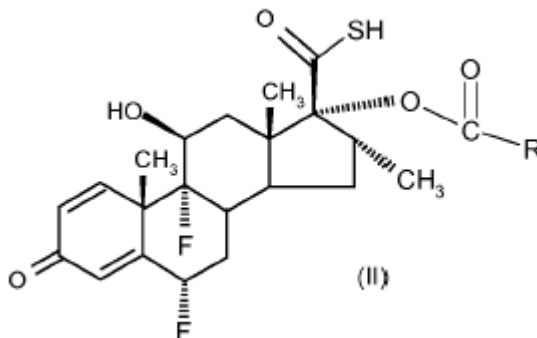
5 y combinaciones de los excipientes indicados.

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

10 Los compuestos individuales de dichas combinaciones se pueden administrar ya sea de forma secuencial en composiciones farmacéuticas separadas así como también de forma simultánea en formulaciones farmacéuticas combinadas. Preferiblemente los ingredientes terapéuticamente activos adicionales en la formulación junto con el glucocorticoide de fórmula (I). Las dosis apropiadas de agentes terapéuticos conocidos serán fácilmente apreciadas por aquellos expertos en la técnica.

Los glucocorticoides de fórmula (I) generalmente se pueden preparar siguiendo los procedimientos de GB2088877B y Phillips et al (1994) J Med Chem, 37, 3717-3729.

15 Por ejemplo, un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) y otros glucocorticoides de fórmula (I) comprende alquilación de un tioácido de fórmula (II)



o una sal del mismo.

20 En este proceso 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 similares) por ejemplo, un haluro de fluorometilo apropiado bajo condiciones estándar. Preferiblemente, el reactivo haluro de fluorometilo es bromofluorometano. Preferiblemente el compuesto de fórmula (II) se emplea como una sal, particularmente la sal con diisopropiletilamina.

25 En un proceso preferido para preparar el compuesto de fórmula (I), el compuesto de fórmula (II) o una sal del mismo se trata con bromofluorometano opcionalmente en la presencia de un catalizador de transferencia de fase. Un disolvente preferido es acetato de metilo, o más preferiblemente acetato de etilo, opcionalmente en la 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 resulta en un aumento de la velocidad de reacción. Ejemplos de catalizadores de transferencia de fase que se pueden emplear incluyen (pero no están restringidos a) bromuro de tetrabutilamonio, cloruro de tetrabutilamonio, bromuro de benciltributilamonio, cloruro de benciltributilamonio, bromuro de benciltrietilamonio, cloruro de metiltributilamonio y cloruro de metiltrioctilamonio. El THF también se ha empleado 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. Preferiblemente, el producto presente en una fase orgánica se lava en primer lugar con ácido acuoso por ejemplo HCl diluido con el fin de eliminar los compuestos de amina tales como trietilamina y diisopropiletilamina y después con base, por ejemplo bicarbonato de sodio acuoso con el fin de eliminar cualquier compuesto precursor sin reaccionar de fórmula (II).

El compuesto de fórmula (I) en la que R representa furan-2-ilo en una forma no solvatada se puede preparar mediante un proceso que comprende:

40 (a) Cristalizar el compuesto de fórmula (I) en la presencia de un agente de no solvatación tal como 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 la forma de un solvato con acetona, isopropanol, metiletilcetona, DMF o tetrahidrofurano) por ejemplo al calentar.

En la etapa (b) la desolvatación generalmente se realizará a una temperatura que excede 50 °C preferiblemente a una temperatura que excede 100 °C. Generalmente se realizará el calentamiento bajo vacío.

El compuesto de fórmula (I) en la que R representa furan-2-ilo se ha preparado en tres formas polimórficas cristalinas designadas Forma 1, Forma 2 y Forma 3 que se pueden distinguir mediante sus perfiles de difracción en polvo de rayos X (XRPD). La Forma 3 parece ser una variante inestable de la Forma 2. La Forma 1 parece ser la forma más termodinámicamente más estable y por lo tanto es preferida.

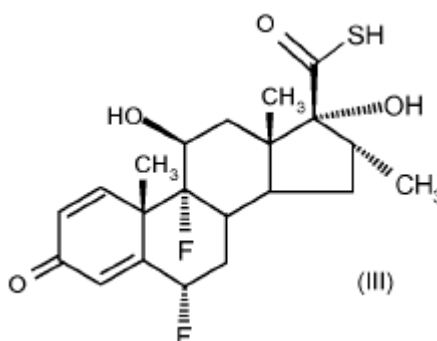
Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) como el polimorfo de Forma 1 no solvatado comprende disolver el compuesto de fórmula (I) en metilisobutilcetona, acetato de etilo, propan-2-ol acetona o acetato de metilo y producir el compuesto de fórmula (I) como la Forma 1 no solvatada mediante adición de un antisolvente de no solvatación tal como isooctano o tolueno.

De acuerdo con una primera realización preferida de este proceso el compuesto de fórmula (I) se puede disolver en acetato de etilo y el compuesto de fórmula (I) como el polimorfo de Forma 1 no solvatado se puede obtener mediante adición de tolueno como antisolvente. Con el fin de mejorar el rendimiento, preferiblemente la solución de acetato de etilo es caliente y una vez se ha agregado el tolueno la mezcla se destila para reducir el contenido de acetato de etilo.

De acuerdo con una segunda realización preferida de este proceso el compuesto de fórmula (I) se puede disolver en metilisobutilcetona y el compuesto de fórmula (I) como polimorfo de Forma 1 no solvatado se puede obtener mediante adición de isooctano como anti-solvente.

El compuesto de fórmula (I) en la forma no solvatada se puede preparar al cristalizar el compuesto de fórmula (I) a partir de un disolvente de solvatación tal como acetona o tetrahidrofurano (THF).

Se pueden preparar los compuestos de fórmula (II) a partir del derivado de 17 α -hidroxilo correspondiente de fórmula (III):



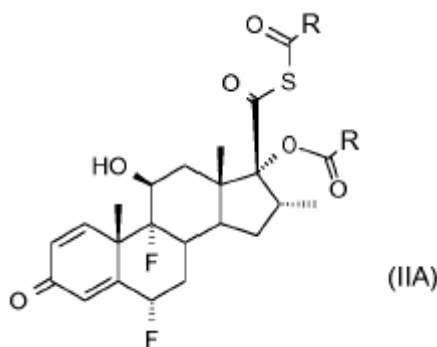
utilizando por ejemplo, la metodología descrita por G. H. Philipps et al., (1994) Journal of Medicinal Chemistry, 37, 3717-3729. Por ejemplo la etapa normalmente comprende la adición de un reactivo adecuado para realizar la esterificación por ejemplo un derivado activado de RCOOH tal como un éster activado o preferiblemente un haluro de ácido por ejemplo RCOOCl (empleado en por lo menos cantidades molares de 2 veces en relación con el compuesto de fórmula (III)) en la presencia de una base orgánica por ejemplo trietilamina. La segunda mol de RCOOCl reacciona con la unidad estructural de tioácido en el compuesto de fórmula (III) y necesita ser eliminada por ejemplo mediante reacción con una amina tal como dietilamina.

Sin embargo, este procedimiento sufre desventajas, en que el compuesto resultante de fórmula (II) no se purifica fácilmente de la contaminación con el subproducto RCON(Et)₂. Por lo tanto, hemos inventado diversos procedimientos mejorados para realizar esta conversión.

En un primer procedimiento mejorado hemos descubierto que mediante el uso de una amina más polar tal como dietanolamina, se obtiene un subproducto más soluble en agua (en este caso RCO-dietanolamida) que permite que el compuesto de fórmula (II) o una sal del mismo se produzca en alta pureza ya que el subproducto de manera eficiente puede ser eliminado por lavado con agua.

Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (II) comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) con un derivado activado de RCOOH como en una cantidad de por lo menos 2 moles del derivado activado por mol de compuesto de fórmula (III) para producir un compuesto de fórmula (IIA);



y

(b) eliminación de la unidad estructural R-CO- enlazada a azufre a partir del compuesto de fórmula (IIA) mediante reacción del producto de la etapa (a) con una amina orgánica primaria o base amina secundaria capaz de formar una amida soluble en agua.

En dos realizaciones particularmente convenientes de este proceso también proporcionamos procedimientos para la purificación eficiente del producto final que comprende ya sea

(c1) cuando el producto de la etapa (b) se disuelve en un disolvente orgánico sustancialmente inmiscible en agua, purificar el compuesto de fórmula (II) al lavar el subproducto 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) al tratar el producto de la etapa (b) con un medio acuoso con el fin de precipitar el compuesto puro de fórmula (II) o una sal del mismo.

En la etapa (a) preferiblemente el derivado activado de RCOOH puede ser un éster activado de RCOOH, pero es más preferiblemente un haluro de ácido, especialmente RCOCl. Un disolvente adecuado para esta reacción es acetato de etilo o acetato de metilo (preferiblemente 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) preferiblemente la base orgánica es dietanolamina. La base puede de manera adecuada ser disuelta en un disolvente por ejemplo metanol. Generalmente las etapas (a) y (b) se llevarán a cabo 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 la solución salina resulta en rendimientos más elevados y por lo tanto se prefiere. En la etapa (c2) el medio acuoso es por ejemplo un ácido acuoso diluido tal como HCl diluido.

Un proceso alternativo para preparar un compuesto de fórmula (II) comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) con un derivado activado de RCOOH en una cantidad de por lo menos 2 moles de derivado activado por mol de compuesto de fórmula (III) para producir un compuesto de fórmula (IIA); y

(b) eliminación de la unidad estructural RCO enlazada a azufre a partir del compuesto de fórmula (IIA) mediante reacción del producto de la etapa (a) con un mol adicional del compuesto de fórmula (III) para dar dos moles del compuesto de fórmula (II).

En la etapa (a) preferiblemente el derivado activado de RCOOH puede ser un éster activado de RCOOH, pero es más preferiblemente un haluro de ácido, especialmente RCOCl. Un disolvente adecuado para su etapa es acetona. Normalmente una base orgánica por ejemplo trietilamina estará presente. 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 llevarán a cabo a temperatura reducida por ejemplo, entre 0 y 5 °C. El producto se puede aislar mediante tratamiento con ácido y lavado con agua.

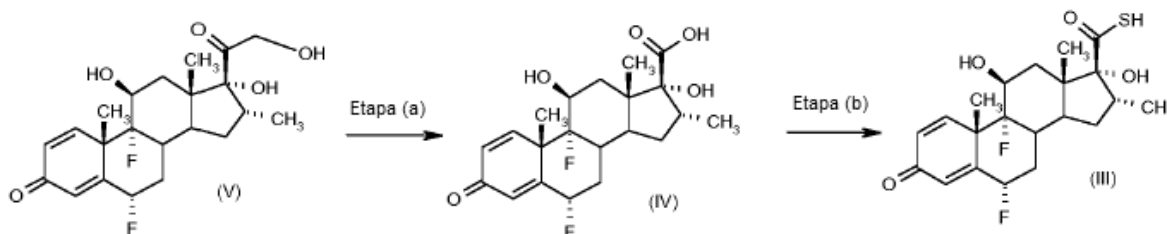
Este procedimiento anteriormente mencionado es muy efectivo porque no produce ningún subproducto amida (proporcionando de este modo ventajas medioambientales entre otras cosas) ya que el exceso molar de la unidad estructura de éster se recolecta mediante reacción con un mol adicional del compuesto de fórmula (II) para formar un mol adicional del compuesto de fórmula (II).

Otras condiciones generales para la conversión del compuesto de fórmula (III) en el compuesto de fórmula (II) en los dos procesos que se acaban de describir serán bien conocidas por aquellos expertos en la técnica.

Se ha encontrado que el compuesto de fórmula (II) ventajosamente se puede aislar en forma de una sal cristalina sólida. La sal preferida es una sal formada con una base tal como trietilamina, 2,4,6-trimetilpiridina, diisopropiletilamina o N-etilpiperidina. Dichas formas de sal del compuesto de fórmula (II) son más estables, se filtran más fácilmente y se secan y se pueden aislar en mayor pureza que el tioácido libre. La sal más preferida es la sal formada con diisopropiletilamina. La sal de trietilamina es también 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) también se pueden preparar por un procedimiento que comprende las siguientes etapas:



La Etapa (a) comprende la oxidación de una solución que contiene el compuesto de fórmula (V). Preferiblemente, la etapa (a) se realizará en presencia de un disolvente que comprende metanol, agua, tetrahidrofurano, dioxano o dietilenglicol dimetiléter glicol. Con el fin de mejorar la producción y el rendimiento, los disolventes preferidos son metanol, agua o tetrahidrofurano, y más preferiblemente son agua o tetrahidrofurano, especialmente agua y tetrahidrofurano como disolvente. También se prefieren los disolventes dioxano y dietilenglicol dimetiléter glicol que opcionalmente (y preferiblemente) se pueden emplear junto con agua. Preferiblemente, el disolvente estará presente en una cantidad de entre 3 y 10 vol respecto a la cantidad del material de partida (1 en peso), Más preferiblemente entre 4 y 6 vol, especialmente 5 vol. Preferiblemente, el agente oxidante está presente en una cantidad de 1-9 equivalentes molares respecto a la cantidad del material de partida. Por ejemplo, cuando se emplea una solución acuosa al 50 % p/p de ácido peryódico, el agente oxidante puede estar presente en una cantidad de entre 1,1 y 10 en peso con respecto a la cantidad del material de partida (1 en peso), más preferiblemente entre 1,1 y 3, especialmente 1,3 en peso. Preferiblemente, la etapa de oxidación comprenderá el uso de un agente oxidante químico. Más preferiblemente, el agente oxidante será ácido peryódico o ácido yódico o una sal del mismo. Aún más preferiblemente, el agente oxidante será ácido peryódico o peryodato sódico, especialmente ácido peryódico. Alternativamente (o adicionalmente), también se apreciará 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 utilizado en dicha reacción será preferiblemente metanol. Preferiblemente, la etapa (a) implicará la incubación de los reactivos a temperatura ambiente o un poco más caliente, es decir, aproximadamente 25 °C por ejemplo durante 2 horas. El compuesto de fórmula (IV) se puede aislar mediante recrystalización a partir de la mezcla de reacción por adición de un antisolvente. Un antisolvente adecuado para el compuesto de fórmula (IV) es agua. Sorprendentemente, se ha descubierto que es altamente deseable controlar las condiciones bajo las cuales el compuesto de fórmula (IV) se precipita por adición de antisolvente por ejemplo, agua. Cuando la recrystalización se realiza utilizando agua enfriada (por ejemplo mezcla de agua/hielo a una temperatura de 0-5 °C), aunque se pueden esperar mejores propiedades antisolvente hemos encontrado que el producto cristalino producido es muy voluminoso, se asemeja a un gel suave y es muy difícil de filtrar. Sin estar limitado por la teoría, se considera que este producto de baja densidad contiene una gran cantidad de disolvente solvatado dentro de la red cristalina. En contraste cuando se utilizan condiciones de aproximadamente 10 °C o mayor (por ejemplo alrededor de la temperatura ambiente) se produce un producto granular de consistencia como arena que se filtra muy fácilmente. En estas condiciones, la cristalización normalmente comienza después de aproximadamente 1 hora y se completa normalmente en unas pocas horas (por ejemplo 2 horas). Sin estar limitados por la teoría, se considera que este producto granular contiene poco o nada de disolvente solvatado dentro de la red cristalina.

La etapa (b) comprenderá normalmente la adición de un reactivo adecuado para convertir un ácido carboxílico a un ejemplo, ácido carboxílico utilizando 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 de los glucocorticoides 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 atractivo perfil de efectos secundarios, rápido inicio de acción, larga duración de acción, y son compatibles con un régimen de tratamiento conveniente en pacientes humanos, siendo en particular susceptible a una dosificación una vez al día. Otras ventajas pueden incluir el hecho de que la formulación tiene propiedades físicas y químicas deseables que permiten una fabricación y almacenamiento listo.

Los siguientes Ejemplos no limitantes ilustran la invención:

Ejemplos

General

Los espectros de ¹H-RMN se registraron a 400 MHz y los desplazamientos químicos se expresan en ppm con respecto a tetrametilsilano. Las siguientes abreviaturas se utilizan para describir las multiplicidades de las señales: s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), m (multiplete), dd (doblete de dobletes), ddd (doblete de doblete de

dobletes), dt (doblete de tripletes) y b (ancho). Biotage se refiere a cartuchos de gel de sílice preempacados que contienen KP-Sil ejecutados en un módulo de cromatografía ultrarrápida 12i. Se condujo LCMS en una columna Supelcosil LCABZ+PLUS (3,3 cm x 4,6 mm ID) eluyendo con 0,1 % de HCO₂H y acetato de amonio 0,01 M en agua (solvente A) y 0,05 % de HCO₂H, 5 % de agua en acetonitrilo (solvente B), utilizando el siguiente gradiente de elución 0-0,7 min 0 % de B, 0,7-4,2 min 100 % de B, 4,2 a 5,3 min 0 % de B, 5,3 a 5,5 min 0 % de B a un índice de flujo de 3 ml/min. Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro Fisons VG Platform utilizando modo de positivo y negativo de electropulverización (ES+ve y ES-ve).

Intermedios

Intermedio 1: sal de diisopropiletilamina de ácido 6 α , 9 α -Difluoro-17 α -(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoicoico

Una suspensión agitada de ácido 6 α , 9 α -difluoro-11 β , 17 α -dihidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoicoico (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 rango 0-5 °C. Se agrega cloruro de 2-furoilo (25 ml) y la mezcla agitada a 0-5 °C durante 1 hora. Se agrega una solución de dietanolamina (52,8 g) en metanol (50 ml) y la mezcla agitada a 0-5 °C durante por lo menos 2 horas. Se agrega ácido clorhídrico diluido (aproximadamente 1M, 550 ml) manteniendo una temperatura de reacción por debajo de 15 °C y la mezcla agitada a 15 °C. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae de nuevo con acetato de metilo (2x250 ml). Todas fases orgánicas se combinan, se lavan en forma secuencial con solución salina (5x250 ml) y se tratan con di-isopropiletilamina (30 ml). La mezcla de reacción se concentra mediante destilación a presión atmosférica a un volumen aproximado de 250 ml y se enfría a 25-30 °C (la cristalización del producto deseado normalmente ocurre durante destilación/enfriamiento posterior). Se agrega éter de metil butilo terciario (TBME) (500 ml), la lechada se enfría adicionalmente y se envejeció a 0-5 °C durante por lo menos 10 minutos. El producto se filtra, se lava con TBME enfriado (2x200 ml) y se seca bajo 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 2JH-F 50 Hz), 4,45-4,33(1H, bd), 3,92-3,73 (3H, bm), 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)

Intermedio 2: Forma 1 no solvatada de éster de S-fluorometilo de ácido 6 α , 9 α -Difluoro-17 α -(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoicoico

Una suspensión móvil del 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 benciltributylamonio, 10 mol %), se enfría a 3 °C y se trata con bromofluorometano (1,10 ml, 19,5 mmol, 0,98 equivalentes), se lava con acetato de etilo preenfriado (0 °C) (EtOAc) (20 ml). La suspensión se agita durante la noche, permitiendo calentar a 17 °C. La capa acuosa se separa y la fase orgánica se lava en forma secuencial con HCl 1M (50 ml), 1 p/v de solución de NaHCO₃ (3x50 ml) y agua (2x50 ml). La solución de acetato de etilo se destila a presión atmosférica hasta que la destilación alcanza una temperatura de aproximadamente 73 °C en cuyo punto se agrega tolueno (150 ml). La destilación se continúa a presión atmosférica hasta que se ha eliminado todo el EtOAc restante (temperatura de destilado aproximado 103 °C). La suspensión resultante se enfría a y se envejece a <10 °C y se filtra. El lecho se lava con tolueno (2x30 ml) y el producto se seca en horno bajo vacío a 60 °C a peso constante para producir el compuesto del título (8,77 g, 82 %) Tiempo de retención de 3,66 min, m/z 539 MH⁺, la RMN δ (CDCl₃) incluye 7,60 (1H, m), 7,18 - 7,11 (2H, m), 6,52 (1H, dd, J 4,2 Hz), 6,46 (1H, s), 6,41 (1H, dd, J 10, 2 Hz), 5,95 y 5,82 (2H dd, J 51, 9 Hz), 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 7 Hz).

Actividad farmacológica

Actividad farmacológica In Vitro

E evaluó la actividad farmacológica en un ensayo in vitro funcional de actividad de agonista de glucocorticoide que es en general predictivo de actividad antiinflamatoria o antialérgica in vivo.

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

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

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

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

- 5 En una variante del procedimiento anterior, para monitorizar estas funciones, se han generado e introducido por separado dos plásmidos informadores en células epiteliales de pulmón humano A549 mediante transfección. La primera estirpe 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 estirpe celular contiene el gen reportero de luciferasa de renilla bajo el control de un promotor sintético que comprende 3 copias del elemento de respuesta de consenso de glucocorticoides, y que responde a la estimulación directa por glucocorticoides. La medición simultánea de la transactivación y transrepresión se realizó al mezclar las dos estirpes celulares en una relación 1:1 en placa de 96 pozos (40,000 células por pozo) y creciendo durante la noche a 37 °C. Los compuestos de prueba se disolvieron en DMSO, y se agregaron a las células a una concentración final de DMSO de 0,7 %. Después de incubación durante 1 h se agregó 0,5 ng/ml de TNFα (R & D Systems) y después de otras 15 horas a 37 °C, los niveles de luciferasa de luciérnaga y renilla se midieron utilizando el kit Packard Firelite siguiendo las instrucciones de los fabricantes. Se construyeron curvas de respuesta de dosis a partir de las cuales se determinaron los valores 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

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

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

- 25 El compuesto de fórmula (I) produjo una inhibición dependiente de dosis de la eosinofilia pulmonar en este modelo después de dosificación como una suspensión intratraqueal (IT) en solución salina 30 minutos antes de la exposición a ovalbúmina. La inhibición significativa se consigue después de una dosis única de 30 µg del compuesto de fórmula (I) y la respuesta fue significativamente ($p=0,016$) mayor que la observada con una dosis equivalente de propionato de fluticasona en el mismo estudio (inhibición del 69 % con el compuesto de fórmula (I) vs inhibición del 41 % con propionato de fluticasona).
- 30 En un modelo de rata de involución del timo 3 dosis IT diarias de 100 µg de compuesto (I) indujo reducciones significativamente más pequeñas 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 de (I) vs reducción del 78 % con propionato de fluticasona).

- 35 En conjunto, estos resultados indican un índice terapéutico superior para el compuesto (I) en comparación con propionato de fluticasona.

Metabolismo in vitro en hepatocitos de rata y humanos

- 40 La incubación del compuesto (I) con hepatocitos de rata o humanos muestra que el compuesto se metaboliza 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 velocidad de aparición de este metabolito en la incubación del compuesto (I) con hepatocitos humanos (37 °C, concentración de fármaco 10 µM, hepatocitos de 3 sujetos, 0,2 y 0,7 millones de células/ml) muestra que el compuesto (I) se metaboliza ca. 5 veces más rápidamente que el propionato de fluticasona: -

Número de subconjunto	Densidad celular (millón de célula/ml)	Producción de metabolito de 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

Mediana de la producción de metabolitos 102-118 pmol/h para el compuesto (I) y 18,8 a 23,0 pmol/h para el propionato de fluticasona.

Farmacocinética después de dosificación intravenosa (IV) y oral en ratas

- 5 El compuesto (I) se dosificó por vía oral (0,1 mg/kg) y IV (0,1 mg/kg) a ratas macho Wistar Han y se determinaron los parámetros farmacocinéticos. El compuesto (I) mostró una biodisponibilidad insignificante oral (0,9 %) y el aclaramiento en plasma de 47,3 ml/min/kg, aproximándose el flujo sanguíneo hepático (aclaramiento del plasma de fluticasona propionato = 45,2 ml/min/kg).

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

- 10 Los cerdos anestesiados (2) se dosificaron por vía intratraqueal con una mezcla homogénea del 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 para hasta 8 horas después de dosificación. Los niveles plasmáticos del compuesto (I) y propionato de fluticasona se determinaron después de extracción y análisis utilizando metodología de 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. Utilizando estos procedimientos el compuesto (I) era cuantificable hasta 2 horas después de dosificación y el propionato de fluticasona fue cuantificable hasta 8 horas después de dosificación. Se observaron concentraciones plasmáticas máximas para ambos compuestos dentro de 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 utilizaron para calcular los valores de AUC (0-inf) para el compuesto (I). Esto compensa el perfil en plasma del Compuesto (I), que sólo se define hasta 2 horas después de una dosis IT y se 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 una exposición sistémica notablemente reducida al compuesto (I) en comparación con propionato de fluticasona.

	C_{max}		AUC (0-inf)	
	(pg/ml)		(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 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

Ejemplo 1: Formulación nasal que contiene éster de S-fluorometilo de ácido 6 α , 9 α -Difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonyl)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotoico

- 30 Se preparó una formulación para administración intranasal con los ingredientes que siguen:

Éster de S-fluorometilo de ácido 6, 9 -Difluoro-17-[(2-furanilcarbonyl)oxi]-11-hidroxi-16 - metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -carbotoico

	0,005 % p/p
Tiloxapol	2 % p/p
dextrosa	5 % p/p
BKC	0,015 % p/p
EDTA	0,015 % p/p
agua	hasta 100 %

en una cantidad total adecuada para 120 actuaciones y la formulación se cargó en una botella (plástica o de vidrio) equipada con una válvula dosificadora adaptada para suministrar 50 o 100 μ l por actuación

El dispositivo se instaló en un accionador nasal (Valois, por ejemplo VP3, VP7 o VP7D o bombas estándar Pfeiffer)

La formulación se preparó como sigue:

El surfactante Tiloxapol se calentó primero a 60-70 °C para disminuir su viscosidad. El intermedio 2 luego se agregó mientras que se agitaba utilizando un mezclador de propulsor adecuado, aunque el surfactante aún estaba caliente. De forma separada, aproximadamente 80 % de la cantidad restante de agua se calentó de forma similar a 60-70 °C, y la dextrosa se disolvió completamente utilizando un mezclador de propulsor. Esta solución, mientras aún está caliente, se agregó muy lentamente a la solución del fármaco/Tiloxapol mientras que se agita. Se permitió que esta preparación continuará en mezcla durante un mínimo de 30 min, o hasta que se observó que se disolvió completamente todo el fármaco. En el agua restante, se disolvieron BKC y EDTA y luego se agregaron lentamente a la formulación final, que se mezcló adicionalmente hasta que quedó clara. Si aún es necesario, la formulación se llevó a su peso final con solo agua. Se determinó el pH, y se ajustó a pH 6,5 si es necesario.

De forma similar se prepararon otras formulaciones como sigue:

Ejemplo 2: Formulación nasal que contiene éster de S-fluorometilo de ácido 6α, 9α-Difluoro-17α-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxoandrost-1,4-dieno-17β-carbotoico

Se preparó una formulación para administración intranasal con los ingredientes que siguen:

6α, 9α-Difluoro-17α-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxo-androst-1,4-dieno-

17β-carbotoico éster de S-fluorometilo de ácido	0,05 % p/p
Triton X-100	5 % p/p
Dextrosa	4 % p/p
BKC	0,015 % p/p
EDTA	0,015 % p/p
agua	hasta 100 %

en una cantidad total adecuada para 120 actuaciones y la formulación se cargó en una botella equipada con una válvula dosificadora adaptada para suministrar 50 o 100 µl por actuación. El dispositivo se instaló en un accionador nasal (Valois o Pfeiffer).

Ejemplo de referencia 3: Formulación nasal que contiene propionato de fluticasona

Se preparó una formulación para administración intranasal con los ingredientes que siguen:

Propionato de fluticasona	0,05 % p/p
Triton X-100	5 % p/p
Dextrosa	4 % p/p
BKC	0,015 % p/p
EDTA	0,015 % p/p
agua	a 100 %

en una cantidad total adecuada para 120 actuaciones y la formulación se cargó en una botella equipada con una válvula dosificadora adaptada para suministrar 50 o 100 µl por actuación.. El dispositivo se instaló en un accionador nasal (Valois o Pfeiffer).

Ejemplo de referencia 4: Formulación nasal que contiene propionato de fluticasona

Se preparó una formulación para administración intranasal con los ingredientes que siguen:

Propionato de fluticasona	0,0125 % p/p
Tiloxapol	5 % p/p
Dextrosa	5 % p/p
BKC	0,015 % p/p
EDTA	0,015 % p/p
agua	a 100 %

en una cantidad total adecuada para 120 actuaciones y la formulación se cargó en una botella equipada con una válvula dosificadora adaptada para suministrar 50 o 100 µl por actuación. El dispositivo se instaló en un accionador nasal (Valois o Pfeiffer).

- 5 **Ejemplo 5:** Formulación nasal que contiene éster de S-fluorometilo de ácido 6α, 9α-Difluoro-17α-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17β-carbotioico

Se preparó una formulación para administración intranasal con los ingredientes que siguen:

Éster de S-fluorometilo de ácido 6α, 9α-Difluoro-17α-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17β-carbotioico	0,005 % p/p
Cremophor EL35	2,5 % p/p
PEG200	2,5 % p/p
NaCl	0,9 % p/p
BKC	0,015 % p/p
EDTA	0,015 % p/p
agua	hasta 100 %

- 10 en una cantidad total adecuada para 120 actuaciones y la formulación se cargó en una botella equipada con una válvula dosificadora adaptada para suministrar 50 o 100 µl por actuación. El dispositivo se instaló en un accionador nasal (Valois o Pfeiffer).

Ejemplo 6: Formulación nasal que contiene éster de S-fluorometilo de ácido 6α, 9α-Difluoro-17α-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17β-carbotioico

Se preparó una formulación para administración intranasal con los ingredientes que siguen:

Éster de S-fluorometilo de ácido 6α, 9α-Difluoro-17α-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11β-hidroxi-16α-metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17β-carbotioico	0,005 % p/p
PEG200	5,0 % p/p
NaCl	0,9 % p/p
BKC	0,015 % p/p
EDTA	0,015 % p/p
agua	hasta 100 %

- 15 en una cantidad total adecuada para 120 actuaciones y la formulación se cargó en una botella equipada con una válvula dosificadora adaptada para suministrar 50 o 100 µl por actuación. El dispositivo se instaló en un accionador nasal (Valois o Pfeiffer).

Ejemplo de referencia 7: Formulación nasal que contiene éster de S-fluorometilo de ácido 6α,9α-Difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-17α-[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxi]-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17β-carbotioico

- 20 Se preparó una formulación para administración intranasal con los ingredientes que siguen:

éster de S-fluorometilo de ácido 6α,9α-Difluoro-11β-hidroxi-16α-metil-17α-[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxi]-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17β-carbotioico	0,005 % p/p
PEG200	5,0 % p/p
NaCl	0,9 % p/p
BKC	0,015 % p/p
EDTA	0,015 % p/p
agua	hasta 100 %

en una cantidad total adecuada para 120 actuaciones y la formulación se cargó en una botella equipada con una válvula dosificadora adaptada para suministrar 50 o 100 µl por actuación. El dispositivo se instaló en un accionador nasal (Valois o Pfeiffer).

- 25 El procedimiento de fabricación de los Ejemplos 5, 6 y 7 es muy similar a las formulaciones anteriores. Sin embargo, el grado en que se puede calentar el surfactante puede cambiar, lo que refleja las propiedades particulares de estos agentes.

Prueba de estabilidad

Se probó la estabilidad química de los Ejemplos 1 y 2 al colocar las muestras a 5, 25 y 40 °C durante un período de 4 semanas y se tomaron muestras según fue necesario. El análisis de las muestras para el contenido de fármaco se realizó por HPLC.

Ejemplo	Condición	Cantidad de fármaco (% de marca)	EDTA (%p/p)	BKC (%p/p)	pH
Ejemplo 1	Inicial	97,1	0,0151	0,0146 (97,0)	6,70
	25 °C/60 % RH	94,2	0,0149	0,0144 (95,6)	6,20
	40 °C/75 % RH	92,3	0,0145	0,0150 (99,8)	5,82
Ejemplo 2	Inicial	100,4	0,0157	0,0161 (107,3)	6,52
	25 °C/60 % RH	96,4	0,0151	0,0135 (90,3)	5,93
	40 °C/75 % RH	95,4	0,0149	0,0144 (96,1)	5,40

5

Los datos sugieren que los ejemplos fueron estables durante un período de 1 mes en condiciones aceleradas.

El dispositivo de la invención se describirá ahora, a modo de ejemplo solo con referencia a y como se muestra en el dibujo adjunto en el que:

10 La figura 1 muestra una vista en despiece ordenado de un inhalador nasal adecuado para su uso de acuerdo con la invención;

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

15 El cuerpo 6 está hecho de un material plástico y define una carcasa 9 y una boquilla 11 dispensadora. El alojamiento 9 define una cavidad formada por una pared lateral y una primera pared extrema y una segunda pared 14 de extremo. La boquilla 11 dispensadora está conectada y se extiende alejándose de la segunda pared 14 extrema y tiene una forma ahusada externa.

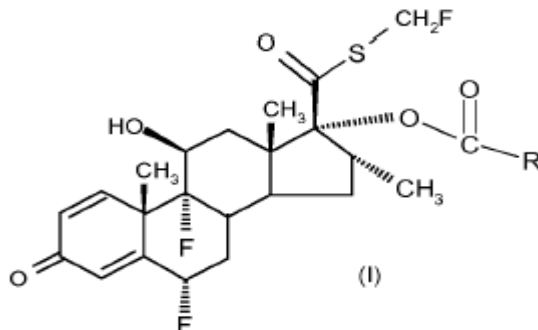
20 La boquilla 11 dispensadora tiene un orificio que se extiende longitudinalmente definido por un tubo de salida que se extiende hacia la cavidad. Se forma un pilar anular dentro del orificio en parte a lo largo del tubo de salida. El pilar anular define una pequeña abertura a través de la cual el flujo puede fluir en uso.

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

25 A lo largo de la especificación y las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera lo contrario, se entenderá que la palabra "comprenden" y las variaciones tales como "comprende" y "que comprende" implican la inclusión de un entero o etapa o grupo declarado de enteros pero no a la exclusión de ningún otro entero o etapa o grupo de enteros o etapas.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica que comprende un vehículo acuoso líquido que se ha disuelto en el mismo (a) un glucocorticoide de fórmula (I)



5 en la que R representa furan-2-ilo, o un solvato del mismo, como un medicamento; y (b) un agente de solubilización para ayudar a la solubilización del medicamento en el vehículo acuoso líquido en el que el agente de solubilización es un surfactante seleccionado del grupo que consiste en un polímero de α -[4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenil]- ω -hidroxipoli(oxi-1,2-etanodiilo) (también conocido como un octilfenoxipolietoxietanol) en el que el número de unidades de repetición en el polímero α -[4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenil]- ω -hidroxipoli(oxi-1,2-etanodiilo) es 7-70 y un polímero de 4-(1,1,3,3-Tetrametilbutil)fenol con formaldehído y oxirano.

2. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el surfactante es un polímero de 4-(1,1,3,3-Tetrametilbutil)fenol con formaldehído y oxirano.

3. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que además se ha disuelto en ella un agente de co-solvatación orgánico que contiene hidroxilo o fosfatidil colina.

15 4. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el agente de co-solvatación orgánico que contiene hidroxilo es dextrosa.

5. Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la formulación comprende cloruro como un agente isotónico.

20 6. Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende otro agente terapéuticamente activo.

7. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el otro agente terapéuticamente activo es un antihistamínico o un antialérgico.

8. Un recipiente que contiene una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, equipado con una válvula dosificadora.

25 9. Un dispositivo adaptado para administración intranasal de una formulación farmacéutica que comprende un recipiente de acuerdo con la reivindicación 8.

10. Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso en medicina humana o veterinaria para el tratamiento de pacientes con una afección inflamatoria y/o alérgica.

30 11. El uso de una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con una afección inflamatoria y/o alérgica.

12. El uso de acuerdo con la reivindicación 11, para tratamiento una vez al día.

13. Un procedimiento de preparación de una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende:

35 (a) disolver el glucocorticoide de fórmula (I) en el surfactante no diluido a una temperatura elevada (normalmente 60-70 °C);

(b) agregar agua caliente (normalmente 60-70 °C) junto con otros ingredientes de la formulación para lograr la concentración deseada de ingrediente activo;

(c) si se desea modificar el pH de la solución final;

(d) filtrar la solución caliente para eliminar cualquier materia en partículas residual.

