

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 928**

51 Int. Cl.:
C07J 71/00 (2006.01)
B01F 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04723609 .6**
96 Fecha de presentación: **26.03.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1611150**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.01.2006**

54 Título: **Procedimiento para preparar ciclesonida cristalina con tamaño de partícula definido**

30 Prioridad:
27.03.2003 EP 03007007
27.03.2003 DE 10314097

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.06.2012

73 Titular/es:
NYCOMED GMBH
BYK-GULDEN-STRASSE 2
78467 KONSTANZ, DE

72 Inventor/es:
SCHMIDT, Beate;
EISTETTER, Klaus;
KAUPP, Stefan y
STURM, Ernst

74 Agente/Representante:
Lehmann Novo, Isabel

ES 2 382 928 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

Procedimiento para preparar ciclesonida cristalina con tamaño de partícula definido

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a un nuevo procedimiento para preparar ciclesonida cristalina con un tamaño de partícula y una distribución de tamaños de partícula ventajosos y al uso para producir preparaciones farmacéuticas, en particular para uso tópico. La ciclesonida cristalina obtenida por el nuevo procedimiento presenta propiedades ventajosas, en particular para tratamiento adicional para preparaciones farmacéuticas inhalables o administradas por vía nasal.

Antecedentes técnicos conocidos

15 La patente de EE.UU. 4605517 se refiere a un método para preparar compuestos esteroideos de tamaño de partícula controlado que comprende: disolver el esteroide en un disolvente orgánico, precipitar el esteroide por mezcla de un producto que no es disolvente para el esteroide con la disolución resultante y controlar el tiempo de mezcla y el grado de agitación durante la mezcla.

20 Sjoestroem et al [J Pharm Sci (1.993), 82 (6), 584-9] describen un procedimiento para preparar partículas pequeñas de compuestos activos poco solubles en agua por precipitación en emulsiones de aceite en agua. Para este fin, se disolvieron los esteroides acetato de colesterilo y β -sitosterol en un disolvente orgánico y se preparó una emulsión con agua en presencia de un tensioactivo. La evaporación del disolvente orgánico da como resultado un precipitado del esteroide con tamaños de partícula por debajo de 25 nm.

25 Hem et al [J Pharm Sci (1.967), 56 (2), 229-233] describen el mecanismo de cristalización de la hidrocortisona bajo exposición a ultrasonidos.

30 La patente europea EP 142309 A2 describe la preparación de compuestos activos por disolución en un disolvente orgánico y mezcla con un producto que no es disolvente para el compuesto activo. Se disolvió para este fin epostano en dimetilformamida (DMF) y se añadió agua. El precipitado obtenido de esta manera presenta tamaños de partícula que están dentro de un estrecho intervalo de tamaños.

35 Ruch et al [Journal of Colloid and interface Science (2.000), 229 (1), 207-211] describen la preparación de partículas de budesonida en el intervalo de tamaño de micrómetros por precipitación en un baño de ultrasonidos. Para este fin, se añade agua a disoluciones de budesonida expuestas a ultrasonidos hasta que se obtiene un precipitado o, en el caso en que se disuelva budesonida en mezclas de disolventes, se evapora el disolvente más volátil a temperatura ambiente.

40 La patente internacional WO 90/03782 se refiere a un procedimiento para preparar un sólido finamente dividido por disolución del sólido en un disolvente portador líquido para formar una disolución de inyección y añadir la disolución de inyección a un antidisolvente que es un fluido supercrítico, un gas licuado, comprimido o un vapor denso.

45 La patente internacional WO 92/08730 describe un procedimiento para cristalizar sustancias orgánicas, especialmente esteroides. Para este fin, se disuelve el esteroide en una mezcla ternaria de disolvente lipófilo, disolvente hidrófilo y una sustancia tensioactiva y se cristaliza. Se dice que esto da como resultado tamaños de partícula predeterminables y homogéneos por medios no mecánicos.

50 La patente internacional WO 00/38811 describe un aparato para preparar partículas cristalinas con distribución de tamaños definida, en particular partículas con un tamaño adecuado para inhalación.

La ciclesonida es la INN (Denominación Común Internacional, por sus siglas en inglés) para un compuesto con la denominación química 16,17-[(ciclohexilmetileno)bis(oxi)]-11-hidroxi-21-(2-metil-1-oxopropoxi)pregna-1,4-dieno-3,20-diona [11-beta, 16-alfa (R)]. La preparación de ciclesonida y otros 16,17-acetal-21-ésteres de pre-gna-1,4-dieno-3,20-diona epímeros, con efecto antiinflamatorio con un radical butilo, isopropilo, sec-butilo, ciclohexilo o fenilo en el anillo de acetal cíclico y cuyo grupo hidroxilo C-21 se acetila mediante un radical acetilo o isobutirilo, se describen en la patente alemana DE-A 41 29 535. Se describe el aislamiento del respectivo epímero R partiendo de una mezcla R/S por cromatografía líquida de alta resolución preparativa (HPLC). La solicitud de patente internacional WO 98/09982 A1 describe un procedimiento para enriquecimiento en epímero del epímero R de la ciclesonida por cristalización fraccionada. Para este fin, se disuelve ciclesonida en forma de una mezcla R/S en un disolvente orgánico miscible en agua adecuado a la temperatura de ebullición, se añade agua y se enfría la mezcla a temperatura ambiente. La ciclesonida enriquecida en epímero R obtenida de esta manera debe someterse entonces, sin embargo, a una micronización mecánica para obtener los tamaños y las distribuciones de partícula necesarios para preparaciones farmacéuticas inhalables. Sería deseable durante la síntesis química de la ciclesonida obtener el compuesto activo como producto del procedimiento ya en forma con tamaños y distribución de partículas adecuados inmediatamente

para tratamiento adicional para preparaciones inhalables. Esto haría posible dispensar con la micronización mecánica adicional y así se podían evitar posibles desventajas de una micronización mecánica [por ejemplo, riesgo de contaminación, formación de partículas que son demasiado pequeñas, absorción aumentada de agua debido a las estructuras amorfas del producto micronizado comparado con estructuras cristalinas].

5

Descripción de la invención

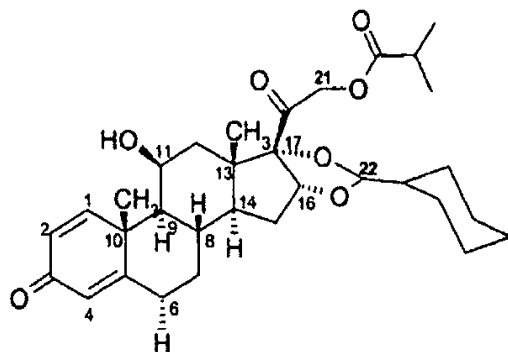
Ahora se ha descubierto, sorprendentemente, que la disolución de la ciclesonida en un disolvente miscible en agua y posterior adición de esta disolución de ciclesonida a agua da como resultado ciclesonida cristalina que - a diferencia de la ciclesonida obtenida por el procedimiento descrito en la patente internacional WO 98/09982 A1 - presenta un diámetro de partícula para el 50% del volumen total de todas las partículas (X_{50}) en el intervalo de desde 1,8 a 2,0 μm .

10

Es posible, por lo tanto, en el tratamiento adicional para preparaciones farmacéuticas inhalables dispensar con micronización mecánica.

15

La invención se refiere, por lo tanto, a un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula I:



Fórmula I

20

en forma cristalina, con un diámetro de partícula para el 50% del volumen total de todas las partículas (X_{50}) que está en el intervalo de desde 1,8 a 2,0 μm , que comprende las etapas de:

25

a) preparación de una disolución del compuesto de la fórmula I en un disolvente orgánico miscible en agua seleccionado del grupo que consiste en: alcoholes, acetona, tetrahidrofurano, dimetilformamida y mezclas de los mismos;

b) añadir la disolución obtenida como en a) a agua y

30

c) aislar el precipitado del compuesto de la fórmula I que se forma.

El compuesto de la fórmula I es un compuesto con la denominación química 16,17-[(ciclohexilmetileno)bis(oxi)]-11-hidroxi-21-(2-metil-1-oxopropoxi)pregna-1,4-dieno-3,20-diona [11-beta, 16-alfa (R, S)]. El epímero R (basado en la configuración absoluta en C-22) de este compuesto tiene la INN (Denominación Común Internacional) ciclesonida. El término compuesto de la fórmula I incluye según la invención el epímero R puro, el epímero S puro y mezclas de epímeros R/S en cualquier relación de mezcla y también solvatos farmacéuticamente aceptables del compuesto de la fórmula I.

35

El procedimiento para el procedimiento de la invención parte ventajosamente de un compuesto de la fórmula I que está principalmente en la forma del epímero R (basado en la configuración absoluta en el C-22). Principalmente en forma epiméricamente pura significa en esta relación según la invención que está presente al menos el 90%, preferiblemente al menos 95%, en particular al menos 97%, en particular preferiblemente al menos 99%, del epímero R. Dichos compuestos de la fórmula I que están principalmente en la forma del epímero R se pueden obtener por ejemplo en analogía con el procedimiento de síntesis descrito en la patente internacional WO 02/38584 y posterior acilación o por HPLC preparativa o cristalización fraccionada de mezclas de epímeros R/S del compuesto de la fórmula I como se describe en la solicitud de patente internacional WO 98/09982.

45

Para llevar a cabo el procedimiento de la invención, se disuelve el compuesto de la fórmula I en un disolvente orgánico miscible en agua seleccionado del grupo que consiste en alcoholes tales como, por ejemplo, metanol, etanol, N-propanol e isopropanol, acetona, tetrahidrofurano (THF) o dimetilformamida (DMF) y mezclas de los mismos en cualquier relación de mezcla. Es conveniente que el disolvente tenga una temperatura durante esto de desde 10°C a la temperatura de ebullición del disolvente, preferiblemente una temperatura de desde 15°C a una temperatura que esté 10°C por debajo del punto de ebullición del disolvente, en particular desde 15°C a 35°C, en particular preferiblemente desde 20°C a 25°C y el disolvente esté muy en particular preferiblemente a temperatura

50

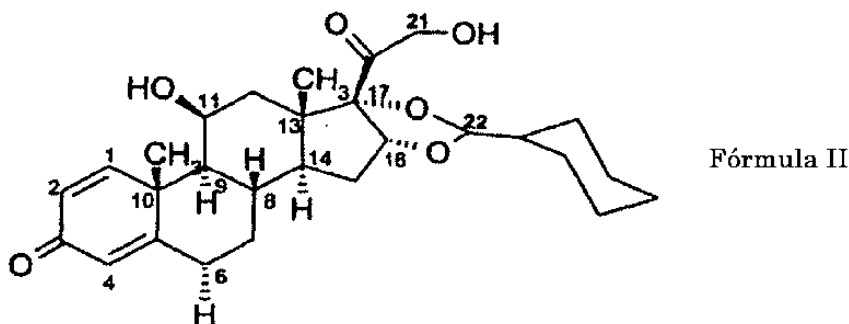
ambiente (es decir, la temperatura del disolvente corresponde a la temperatura del sitio en que se está realizando el procedimiento). La adición posterior de esta disolución a agua tiene lugar convenientemente con agitación y mientras se está manteniendo la temperatura del disolvente. La adición tiene lugar preferiblemente en particular por adición gota a gota. La temperatura del agua es según la invención preferiblemente de 10°C a 50°C, preferiblemente 15°C a 40°C, muy en particular preferiblemente 20°C a 30°C. En una realización preferida, el agua está a temperatura ambiente (es decir, la temperatura del agua corresponde a la temperatura del sitio en que se está realizando el procedimiento). La cantidad del disolvente usada para disolver el compuesto de la fórmula I depende de la naturaleza del disolvente y la temperatura. Es conveniente usar al menos suficiente disolvente para que se disuelva completamente el compuesto de la fórmula I, preferiblemente algo más. La cantidad de agua empleada en el procedimiento de la invención se tiene que elegir de manera conveniente de manera que el compuesto de la fórmula I disuelto precipite en forma cuantitativa después de la adición al agua.

El precipitado que se forma se aísla según la invención preferiblemente retirando el precipitado de la disolución, en particular separando por filtración el precipitado, lavando el precipitado con agua y secando con posterioridad.

El procedimiento de la invención da como resultado el compuesto de la fórmula I con un X_{50} [unidad: μm] en el intervalo de 1,8 a 2,0. El X_{50} en la determinación del tamaño de partícula significa que el diámetro de partícula para el 50% del volumen total de todas las partículas es menor que el valor indicado. La determinación de la distribución de tamaños de partícula es posible, por ejemplo, por difracción láser en la sustancia sólida por métodos conocidos. Se prefiere según la invención que la distribución de tamaños de partícula que se determine por el método de medición en seco como el usado, por ejemplo, en el difractor HELOS-LASER de Sympatec o un instrumento equivalente (los parámetros del instrumento en el difractor HELOS-LASER de Sympatec se pueda fijar como sigue, por ejemplo: tiempo de medición (5 s), base de tiempo (1.000 ms), duración de la medición de referencia (5 s), intervalo de medición/lente (R2 0,25/0,45 87,5 μm), condición de partida (0,000 s después de encender el botón), módulo de dispersión (RHODOS + VIBRI), modo evaluación (HRLD), altura de lecho (2 mm), salida (50%), presión de dispersión ($3,50 \times 10^2$ kPa (3,50 bar), la variación permitida en la presión medida en realidad es $3,30 \times 10^2$ kPa (3,30 bar) a $3,70 \times 10^2$ kPa (3,70 bar) y evaluación del diagrama de difracción de Fraunhofer).

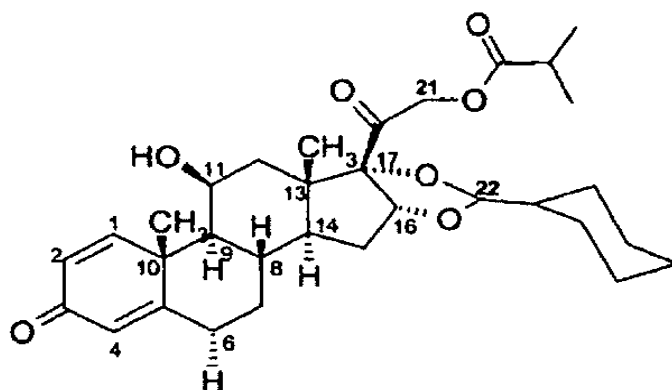
El compuesto de la fórmula I no está preferiblemente en forma micronizada. Forma micronizada según la invención significa que el compuesto ha sido sometido a una etapa de micronización mecánica (por ejemplo, molienda mecánica).

El compuesto de la fórmula I se puede preparar de una manera conocida de por sí, por ejemplo como se describe en la patente alemana DE -A 41 29 535. Alternativamente, los compuestos de la fórmula I también se pueden preparar partiendo de los correspondientes 21-hidroxcompuestos de la fórmula II:



por acilación con un agente acilante adecuado. Tales 21-hidroxcompuestos se describen, por ejemplo, en las patentes internacionales WO 95/24416 y WO 02/38584. La acilación puede tener lugar en este caso de una manera conocida para el experto, por ejemplo, como se describe en la patente internacional WO 98/09982.

La invención por lo tanto se refiere también además a un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula I:



Fórmula I

en forma cristalina con un diámetro de partícula para el 50% del volumen total de todas las partículas (X_{50}) que está en el intervalo de desde 1,8 a 2,0 μm , que comprende las etapas de:

- 5 a) preparar un compuesto de la fórmula I por acilación de un compuesto de la fórmula II con un agente de acilación adecuado;
- 10 b) cristalizar el compuesto de la fórmula I obtenido en a) por adición de agua a una disolución del compuesto en un disolvente orgánico miscible en agua o calentar una suspensión del compuesto de la fórmula I en una mezcla de un disolvente orgánico miscible en agua y agua, en la que dicho disolvente miscible en agua se selecciona del grupo que consiste en alcoholes, acetona y mezclas de los mismos;
- 15 c) retirar el precipitado enriquecido en epímero R resultante del compuesto de la fórmula I de la mezcla agua/disolvente;
- d) si se desea repetir la etapa b);
- 20 e) preparar una disolución del compuesto obtenido en c) en un disolvente orgánico miscible en agua seleccionado del grupo que consiste en: alcoholes, acetona, tetrahidrofurano, dimetilformamida y mezclas de los mismos;
- f) añadir la disolución obtenida como en e) a agua y
- 25 g) aislar el precipitado que se ha formado del compuesto de la fórmula I.

Para realizar las etapas a), b) y c) del procedimiento de la invención, se disuelve la mezcla de epímeros R/S de la fórmula I en un disolvente orgánico miscible en agua, convenientemente a temperatura elevada, en particular a la temperatura de ebullición del disolvente usado. La adición posterior de agua a esta disolución se realiza convenientemente con agitación y mientras se mantiene la temperatura elevada, en particular la temperatura de ebullición, teniendo lugar un enfriamiento, preferiblemente a temperatura ambiente, con agitación después de que termina la adición de agua. Alternativamente, la mezcla de epímeros R/S de la fórmula I se puede suspender en una mezcla de agua y un disolvente orgánico miscible en agua y disolverse por calentamiento, en particular a la temperatura de ebullición de la mezcla de disolventes. Se enfría con posterioridad la disolución mientras se agita, preferiblemente a temperatura ambiente. El enfriamiento tiene lugar ventajosamente lentamente, preferiblemente durante un periodo de desde 2 a 10 horas. La cristalización fraccionada posterior se puede ver influenciada ventajosamente por adición de núcleos de cristalización (por ejemplo, cristales de siembra), preferiblemente usando cristales de siembra del epímero R puro de la fórmula I en cada caso. Los disolventes orgánicos miscibles en agua para la etapa b) del procedimiento de la invención se seleccionan del grupo que consiste en acetona o, en particular, alcoholes tales como isopropanol, n-propanol, metanol y, preferiblemente, etanol y mezclas de los mismos en cualquier relación de mezcla. Es conveniente usar para disolución 0,18 moles de mezcla de epímeros R/S de la fórmula I, 190-700 ml del disolvente orgánico miscible en agua, preferiblemente 300-400 ml. La relación del agua al disolvente orgánico miscible en agua en volumen está preferiblemente en el intervalo entre 0,1-1 [v/v], en particular entre 0,25-0,75 [v/v].

La eliminación posterior [etapa c)] de la mezcla de epímeros R/S enriquecida en epímero R de la fórmula I de la disolución tiene lugar de una manera conocida para el experto, en particular por filtración.

El procedimiento para el procedimiento de la invención parte ventajosamente de compuestos de la fórmula I en que el epímero R ya está enriquecido, por ejemplo el contenido en epímero R es $\geq 75\%$, en particular $\geq 85\%$. La acilación en la etapa a) tiene lugar, por otra parte, de una manera conocida para el experto, por ejemplo, como se describe en los ejemplos por acilación con agentes de acilación adecuados tales como anhídrido isobutírico.

El compuesto cristalino de la fórmula I obtenido por el procedimiento de la invención, se puede tratar después además para preparaciones farmacéuticas (preferiblemente sin etapa de micronización adicional), en el caso de que sea apropiado junto con compuestos activos farmacéuticos adicionales. El compuesto de la fórmula I se emplea en las preparaciones farmacéuticas como tal o, preferiblemente, junto con excipientes farmacéuticos adecuados, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, supositorios, parches, emulsiones, suspensiones, geles o disoluciones, estando el contenido en compuesto activo ventajosamente entre 0,1 y 95%. Las preparaciones farmacéuticas que se mencionan preferiblemente son las de administración tópica por los pulmones y por membranas mucosas, especialmente la mucosa nasal.

Los excipientes adecuados para la preparación farmacéutica deseada son conocidos para el experto sobre la base de su conocimiento de experto. Además de disolventes, formadores de gel, bases para pomadas y otros portadores de compuestos activos, es posible usar por ejemplo antioxidantes, dispersantes, emulsionantes, conservantes, solubilizantes o activadores de la permeación.

El compuesto de la fórmula I obtenido por el procedimiento de la invención, se administra para el tratamiento de trastornos de las vías respiratorias preferiblemente en forma inhalada. Con este fin, el compuesto de la fórmula I se administra directamente como polvo o atomización de disoluciones o suspensiones que lo contienen. Las sustancias se administran preferiblemente para este fin por inhalación en forma de aerosoles, con las partículas de aerosol de composición sólida, líquida o mixta con un diámetro de desde 0,5 a 10 μm , ventajosamente de 2 a 6 μm .

Se puede generar el aerosol, por ejemplo, mediante nebulizadores de boquilla accionados por presión o nebulizadores ultrasónicos, pero ventajosamente mediante aerosoles de dosis fija accionados mediante gas propelente o uso sin gas propelente de compuestos activos micronizados de cápsulas de inhalación.

Dependiendo del sistema inhalador usado, las preparaciones farmacéuticas comprenden además de los compuestos activos también los excipientes necesarios tales como, por ejemplo, gases propelentes (por ejemplo, HFA 134a o 227), disolventes (por ejemplo, etanol), sustancias tensioactivas, emulsionantes, estabilizantes, conservantes, agentes aromatizantes, cargas (por ejemplo, lactosa para inhaladores de polvo) o, en el caso de que sea apropiado, compuestos activos adicionales.

Se describen preparaciones farmacéuticas de ciclesonida adecuadas para inhalación o para administración a la mucosa nasal y la producción, por ejemplo en la patente de EE.UU. 6120752, la patente de EE.UU. 6264923, la patente internacional WO 01/028562, la patente internacional WO 01/028563 o la patente alemana DE 19541689. Las preparaciones farmacéuticas se pueden producir por procedimientos conocidos para el experto. Normalmente, los compuestos activos (es decir, el compuesto de la fórmula I, si se desea combinado con compuestos activos adicionales) se mezclan con un portador, que consiste en uno o más excipientes. En este caso, los compuestos activos están en general finamente divididos en portadores sólidos y/o líquidos y se tratan después además para la preparación farmacéutica deseada.

Para fines de inhalación, hay disponible un gran número de aparatos con que se pueden generar aerosoles de tamaño de partícula óptimo y administrar usando una técnica de inhalación que sea tan apropiada como sea posible para el paciente. Además del uso de accesorios (espaciadores, extensores) y envases con forma de pera (por ejemplo, Nebulator®, Volumatic®) y operaciones de suministro automático (Autohaler®) para aerosoles de dosis fija, está disponible una serie de soluciones técnicas en particular para inhaladores de polvo (por ejemplo, Diskhalar®, Rotadisk®, Turbohaler® o las tecnologías descritas en las patentes europeas EP 0 505 321, EP 407028, EP 650410, EP 691865, EP 725725, la patente internacional WO 99/21601, la patente de EE.UU. 6120752 o la patente de EE.UU. 6264923), con que se puede conseguir la administración óptima de compuesto activo.

Sobre la composición y producción de preparaciones farmacéuticas para administración nasal, se hace referencia por ejemplo a las patentes internacionales WO 01/28562 y WO 01/28563.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin restringirla además. TA representa temperatura ambiente, min para minuto(s), h para hora(s), p.f. para punto de fusión y abs., para absoluto.

Ejemplos

1. Preparación de 16,17-[(ciclohexilmetil)bis(oxi)]-11-hidroxi-21-(2-metil-1-oxopropoxi)pregna-1,4-dieno-3,20-diona [11-beta, 16-alfa (R,S)] cristalina con tamaño de partícula definido

Se disuelve 16,17-[(ciclohexilmetil)bis(oxi)]-11-hidroxi-21-(2-metil-1-oxopropoxi)pregna-1,4-dieno-3,20-diona [11 beta, 16 alfa (R,S)] a la temperatura indicada en la tabla en la cantidad apropiada de etanol. Se añade gota a gota la disolución, mientras se mantiene la temperatura y con agitación vigorosa, a la cantidad indicada de agua a la temperatura indicada del agua. Se separa por filtración con succión el precipitado, se lava con agua y se seca.

5 El X_{50} en la tabla se determina por difracción láser por el método de medición en seco en un difractor HELOS-LASER de Sympatec o un instrumento equivalente [parámetros: tiempo de medida (5 s), base de tiempo (1.000 ms), duración de la medición de referencia (5 s), intervalo de medición/lente (R2 0,25/0,45 87,5 μm), condición de partida (0,000 s después de encender el botón), módulo de dispersión (RHODOS + VIBRI), modo evaluación (HRLD), altura del lecho (2 mm), salida (50%), presión de dispersión ($3,50 \times 10^2$ kPa (3,50 bar), la variación permitida de la presión medida en realidad es $3,30 \times 10^2$ kPa (3,30 bar) a $3,70 \times 10^2$ kPa (3,70 bar) y evaluación del diagrama de difracción Fraunhofer]]. A diferencia del procedimiento de cristalización descrito en la patente internacional WO 98/09982, no se observa enriquecimiento en epímero.

Ejemplo	Etanol (ml/g)	Temp. etanol (°C)	Agua (ml/g)	Temp. agua (°C)	Rendimiento (%)	X_{50} (μm)
1	5	TA	25,5	TA	94	2,0
2	7,5	TA	25,5	TA	95	1,8
3	7,5	TA	12,5	TA	95-98	1,9
4	7,5	TA	7,5	TA	96	2,0
5	7,5	TA	12,5	10	94-96	1,6
6	7,5	TA	12,5	30	92-95	1,9
7	7	TA	10	TA	97	1,8
8	7	TA	12	40	97	1,8
9	6	TA	10	20	90-97	1,8
10	6	TA	6	20	97	2,0
11	2,2	50	6	20	96-98	1,8
12	22	50	10	20	96	2,8
13	3	40	7	20	96	2,1
14	4	30	8	20	96	1,8
15	4	30	8	30	96-97	1,9
16	10	20	10	20	97	1,9

10 **2 Enriquecimiento en epímero de 16,17[(ciclohexilmetileno)bis(oxi)]-11-hidroxi-21-(2-metil-1-oxopropoxi)pregna-1,4-dieno-3,20-diona [11-beta, 16-alfa (R,S)] por el procedimiento descrito en la patente internacional WO 98/09982**

15 2.1 Se disuelven 316 g (584 mmoles) de 16,17-[(ciclohexilmetileno)bis(oxi)]-11-hidroxi-21-(2-metil-1-oxopropoxi)pregma-1,4-dieno-3,20-diona [11-beta, 16-alfa (R,S)], referido como A de ahora en adelante, (producto bruto, aceite, proporción de epímero R/S aproximadamente 90/10) en 1,1 l de etanol abs., y mientras hierve, se añaden 700 ml de agua. Se deja que la mezcla alcance TA mientras se agita vigorosamente y se separa por filtración con succión el precipitado, se lava con 500 ml de etanol abs./agua: 2/1 y se seca en una estufa a vacío a 50°C durante 5 h. Rendimiento: 237 g (438 mmoles, 75%) de A, proporción de epímero R/S aproximadamente 95/5.

p.f.: 199-201°C

25 Se disuelve el producto en 900 ml de etanol abs., y mientras hierve, se añaden 650 ml de agua y se aísla el producto como se indicó anteriormente. Rendimiento: 209 g (386,5 mmoles, 88%) de A, proporción de epímero R/S aproximadamente 97/3.

p.f.: 201-203°C

30 Se disuelve el producto en 800 ml de etanol abs. y mientras hierve, se añaden 450 ml de agua y se aísla el producto como se indicó anteriormente. Rendimiento: 178 g (329 mmoles, 85%) de A, proporción de epímero R/S aproximadamente 98,5/1,5.

p.f.: 205-206°C

35

Se disuelve el producto en 600 ml de etanol abs., y, mientras hierve, se añaden 350 ml de agua y se aísla el producto como se indicó anteriormente. Rendimiento: 161 g (298 mmoles, 90,5%) de A, proporción de epímero R/S > 99,5/0,5.

5 p.f.: 206,5-207°C

2.2 Se disuelven 1,5 g (2,77 mmoles) de A (proporción de epímero R/S aproximadamente 89/11) en 3 ml de metanol abs y, mientras hierve, se añade 1 ml de agua. Se deja que la mezcla alcance la TA mientras se agita y se separa por filtración el precipitado con succión, se lava con un poco de metanol/agua = 3/1 y se seca como anteriormente. Rendimiento: 1,21 g (80,6%) de A, proporción de epímero R/S aproximadamente 93:7.

15 2.3 Se disuelven 5 g (9,25 mmoles) de A (proporción de epímero R/S aproximadamente 91,5/8,5) en 15 ml de isopropanol hirviendo y se añaden 10 ml de agua. Se deja que la mezcla alcance TA mientras se agita y se separa por filtración el precipitado con succión, se lava con un poco de isopropanol/agua = 2/1 y se seca como anteriormente. Rendimiento: 4 g (80%) de A, proporción de epímero R/S aproximadamente 94/6.

20 2.4 Se disuelven 1,5 g (2,77 mmoles) de A (proporción de epímero R/S aproximadamente 89/11) en 4 ml de acetona hirviendo y se añade 1 ml de agua. Se deja que la mezcla alcance TA mientras se agita y se separa por filtración el precipitado con succión, se lava con un poco de acetona/agua = 2/1 y se seca como anteriormente. Rendimiento: 1,12 g (75%) de A, proporción de epímero R/S aproximadamente 95/5.

25 3. Valores X₅₀ para 16,17-[(ciclohexilmetileno)bis(oxi)]-11-hidroxi-21-(2-metil-1-oxopropoxi)pregna-1,4-dieno-3,20-dieno [11-beta,16-alfa (R, S)] obtenidos por cristalización fraccionada por el procedimiento descrito en la patente internacional WO 98/09982

La siguiente tabla contiene valores X₅₀ para 16,17-[(ciclohexilmetileno)bis(oxi)]-11-hidroxi-21-(2-metil-1-oxopropoxi)pregna-1,4-dieno-3,20-diona [11 beta, 16 alfa (R, S)] obtenidos por el procedimiento descrito en la patente internacional WO 98/09982 (véase el Ejemplo 2). El X₅₀ se determina por un procedimiento adecuado. La columna etanol/agua se refiere a la relación de etanol a agua en volumen usada para la cristalización.

30

Ejemplo	Etanol/agua	X ₅₀ (µm)
1	1/0,65	26,57
2	1/0,55	33,79
3	1/0,6	35,25
4	1/0,7	21,82
5	1/0,4	37,02
6	1/0,8	20,83

Resultado: la 16,17-[(ciclohexilmetileno)bis(oxi)]-11-hidroxi-21-(2-metil-1-oxopropoxi)pregna-1,4-dieno-3,20-diona [11 beta, 16 alfa (R, S)] obtenida por el procedimiento descrito en la patente internacional WO 98/09982 presenta valores X₅₀ claramente mayores. No están en el intervalo de los valores X₅₀ de tamaños de partícula adecuados para inhalación.

35

4. Preparación de los compuestos de partida de la fórmula I por acilación

40 A: 16,17-[(Ciclohexilmetileno)bis(oxi)]-11-hidroxi-21-(2-metil-1-oxopropoxi)pregna-1,4-dieno-3,20-diona [11-beta, 16-alfa (R, S)]

Se suspenden 10 g de 16,17-[(ciclohexilmetileno)bis(oxi)]-11-hidroxi-21-(2-metil-1-oxopropoxi)pregna-1,4-dieno-3,20-diona [11-beta, 16-alfa (R, S)] y 6 g de carbonato de potasio en 50 ml de acetona y, mientras se agita, se añaden 4,4 ml de anhídrido isobutírico y se calienta la mezcla a reflujo durante 2,5 h. Después de enfriar a TA, se añaden lentamente 100 ml de agua a la suspensión. Se separa por filtración el producto con succión, se lava con agua y se seca. El enriquecimiento del epímero R tiene lugar como se describió anteriormente.

45

Rendimiento de producto bruto: 11,4 g (99,3% de la teoría) de 16,17-[(ciclohexilmetileno)bis(oxi)]-11-hidroxi-21-(2-metil-1-oxopropoxi)pregna-1,4-dieno-3,20-diona [11-beta, 16-alfa (R, S)]

50

Determinación de las relaciones de epímero para compuestos de la fórmula I.

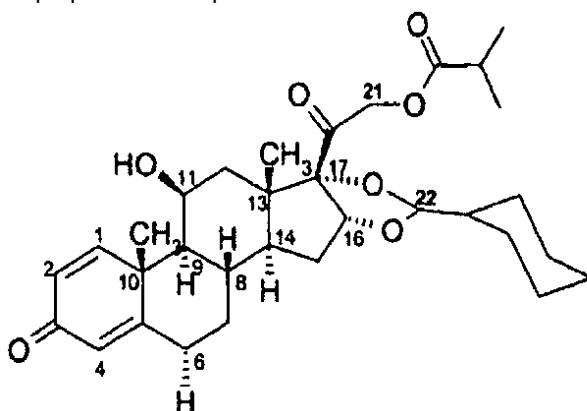
ES 2 382 928 T3

Las relaciones de epímero se determinan por HPLC.

	Condiciones HPLC:	
5	Material de la columna:	Hypersil C18, 5 µm, 125x4,6 mm
	Longitud de onda del detector:	242 nm
	Concentración de la muestra:	0,5-1,5 mg/ml
	Volumen cargado:	20 µl
	Caudal:	1 ml/min
	Temperatura de la estufa	20°C
10	Compuesto A:	eluyente agua (45%)/etanol (55%)

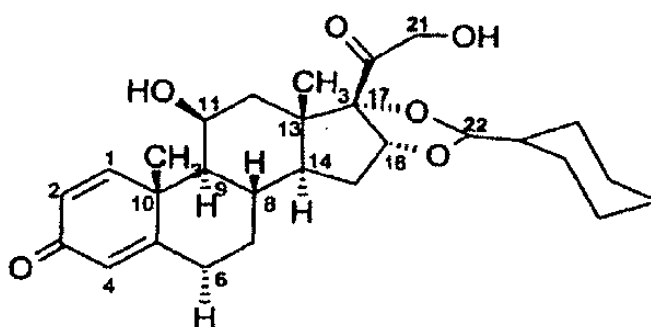
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula I:



Fórmula I

- 5 en forma cristalina, con un diámetro de partícula para el 50% del volumen total de todas las partículas (X_{50}) que está en el intervalo de desde 1,8 a 2,0 μm , que comprende las etapas de:
- 10 a) preparación de una disolución del compuesto de la fórmula I en un disolvente orgánico miscible en agua seleccionado del grupo que consiste en: alcoholes, acetona, tetrahidrofurano, dimetilformamida y mezclas de los mismos;
- b) añadir la disolución obtenida como en a) a agua y
- 15 c) aislar el precipitado del compuesto de la fórmula I que se forma.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el alcohol se selecciona del grupo de: metanol, etanol, N-propanol e isopropanol o mezclas en cualquier relación de mezcla de los mismos.
- 20 3. Procedimiento según la reivindicación 2, **caracterizado** porque el alcohol es etanol.
4. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque la temperatura del disolvente orgánico miscible en agua adecuado está en el intervalo de 15°C a 10°C por debajo de la temperatura de ebullición del disolvente.
- 25 5. Procedimiento según la reivindicación 4, **caracterizado** porque la temperatura del disolvente orgánico miscible en agua adecuado corresponde a la temperatura ambiente a que se realiza el procedimiento.
6. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque la temperatura del agua es de 10 a 50°C.
- 30 7. Procedimiento según la reivindicación 6, **caracterizado** porque la temperatura del agua corresponde a la temperatura ambiente a que se realiza el procedimiento.
8. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el compuesto de la fórmula I está a al menos el 90% en la forma del epímero R.
- 35 9. Procedimiento según la reivindicación 8, **caracterizado** porque la proporción de epímero R en el compuesto de la fórmula I es mayor que 95%.
10. Procedimiento según la reivindicación 8, **caracterizado** porque el compuesto de fórmula I es ciclesonida.
- 40 11. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el precipitado obtenido después de la etapa c) se seca con posterioridad.
- 45 12. Procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en forma cristalina con un diámetro de partícula para el 50% del volumen total de todas las partículas (X_{50}) que está en el intervalo de desde 1,8 a 2,0 μm , que comprende las etapas de:
- a) preparar un compuesto de la fórmula I por acilación de un compuesto de la fórmula II:



Fórmula II

con un agente de acilación adecuado;

- 5 b) cristalizar el compuesto de la fórmula I obtenido en a) por adición de agua a una disolución del compuesto en un disolvente orgánico miscible en agua o calentar una suspensión del compuesto de la fórmula I en una mezcla de un disolvente orgánico miscible en agua y agua, en la que dicho disolvente miscible en agua se selecciona del grupo que consiste en alcoholes, acetona y mezclas de los mismos;
- 10 c) retirar el precipitado enriquecido en epímero R resultante del compuesto de la fórmula I de la mezcla agua/disolvente;
- d) si se desea repetir la etapa b);
- 15 e) preparar una disolución del compuesto obtenido en c) en un disolvente orgánico miscible en agua seleccionado del grupo que consiste en: alcoholes, acetona, tetrahidrofurano, dimetilformamida y mezclas de los mismos;
- 20 f) añadir la disolución obtenida como en e) a agua y
- g) aislar el precipitado que se ha formado del compuesto de la fórmula I.
13. Procedimiento según la reivindicación 12, en el que los disolventes orgánicos usados en las etapas b) y e) son los mismos disolventes.
- 25 14. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 12, que no incluye una etapa de micronización.
15. Compuesto de la fórmula I en forma cristalina con un diámetro de partícula para el 50% del volumen total de todas las partículas (X_{50}) en el intervalo de 1,8 a 2,0.
- 30 16. Compuesto según la reivindicación 15, compuesto que no está en forma micronizada.
17. Compuesto según la reivindicación 15 ó 16, que es ciclesonida.
- 35 18. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según las reivindicaciones 15 a 17, compuesto que está presente como partículas sólidas junto con excipientes farmacéuticamente aceptables.
19. Composición farmacéutica según la reivindicación 18, que es una suspensión acuosa del compuesto.
- 40 20. Composición farmacéutica según la reivindicación 18, que es un polvo seco.