

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 493 591**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/573 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.05.2008 E 08750640 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.06.2014 EP 2148657**

54 Título: **Procedimiento para obtener compuestos de fosfato esteroideos**

30 Prioridad:

16.05.2007 PT 10374307

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

12.09.2014

73 Titular/es:

**HOVIONE INTER LTD. (100.0%)
BAHNHOFSTRASSE 21
6000 LUCERNE 7, CH**

72 Inventor/es:

**SOBRAL, LUIS;
GASPAR, FILIPE;
HEGGIE, WILLIAM;
LEITAO, EMILIA y
ANTUNES, JOSE REFAEL**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 493 591 T3

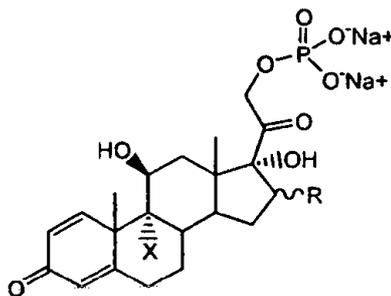
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 obtener compuestos de fosfato esteroideos

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar derivados 21-fosfato disódico de pregnano por secado por aspersión, según se define en las reivindicaciones. También se divulgan compuestos así preparados y su uso en medicina.

10 La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para obtener un compuesto derivado 21-fosfato disódico de pregnano de fórmula [I], donde $X=R=H$ o $X=F$ y $R=\alpha\text{-CH}_3$ o $X=F$ y $R=\beta\text{-CH}_3$,



[I]

15 cuyo procedimiento comprende el secado por aspersión de una solución que contiene un compuesto de fórmula [I] en las condiciones especificadas en las reivindicaciones.

Descripción de la invención

20 La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para obtener compuestos 21-fosfato disódico de pregnano de fórmula [I] preferiblemente sólidos que comprende el secado por aspersión de una solución que contiene un compuesto de fórmula [I] como se define en las reivindicaciones. Preferiblemente, el solvente es agua, donde la concentración de la solución es del 2 % al 30 % p/p, incluso más preferiblemente del 3 % al 5 %.

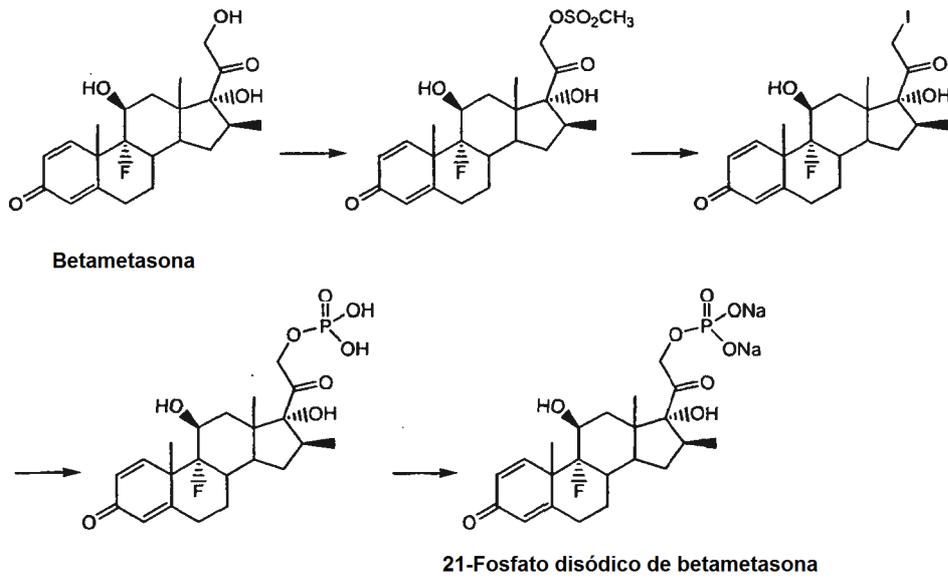
25 Una característica particular de esta invención es que el procedimiento divulgado en el presente documento minimiza la degradación de los compuestos 21-fosfato disódico de pregnano durante el secado, obteniéndose así el compuesto [I] con una gran pureza. Es bien sabido que se produce una degradación rápida de estas sales de fosfato de sodio. Por ejemplo, cuando se almacena el 21-fosfato de betametasona a una temperatura de 40 °C y una humedad relativa del 75 %, al cabo de un mes se observan altos niveles de productos de descomposición, lo que significa que los productos ya no cumplen con las monografías de la Farmacopea.

30 Otro aspecto de esta invención es que se presenta un procedimiento donde se obtienen los compuestos de fórmula [I] en forma de un sólido amorfo.

35 Otro aspecto más de la invención divulgada en el presente documento es que el procedimiento descrito para obtener compuestos sólidos de fórmula [I] es fácilmente ampliado y puede ser aplicado a escala industrial. En particular, se puede obtener 21-fosfato disódico de betametasona sólido [I], donde $R = \beta\text{-CH}_3$ y $X = F$, a gran escala por secado por aspersión como se describirá más adelante. Se pueden preparar por el mismo método 21-fosfato disódico de dexametasona [I], donde $R = \alpha\text{-CH}_3$ y $X = F$, y fosfato disódico de prednisolona [I], donde $R = X = H$, sólidos y otros derivados similares.

40 **Técnica anterior**

45 El 21-fosfato disódico de betametasona es un corticosteroide sintético que tiene actividad como antiinflamatorio utilizado para tratar afecciones tales como la artritis, la dermatitis y las alergias. El documento GB 913.941 divulga la preparación de derivados 21-fosfato de 16 β -alquil-11-oxigenados-17 α ,21-dihidroxi-3,20-diceto-1,4-pregnadienos, incluyendo el 21-fosfato de sodio de betametasona, siguiendo la ruta sintética representada en el esquema I.



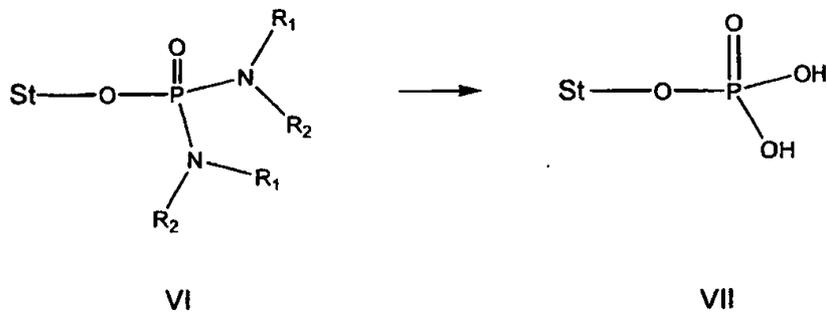
Esquema 1. Ruta sintética divulgada en GB 913.941

5

El documento GB 913.941 no enseña cómo obtener los derivados 21-fosfato de sodio como sólidos.

El documento GB 952.193 divulga un procedimiento para la fabricación de 21-ortofosfatos de esteroide [VII] y sus sales hidrosolubles fisiológicamente compatibles por tratamiento del grupo diamido de los 21-diamidoortofosfatos de esteroide [VI] con un reactivo ácido.

10

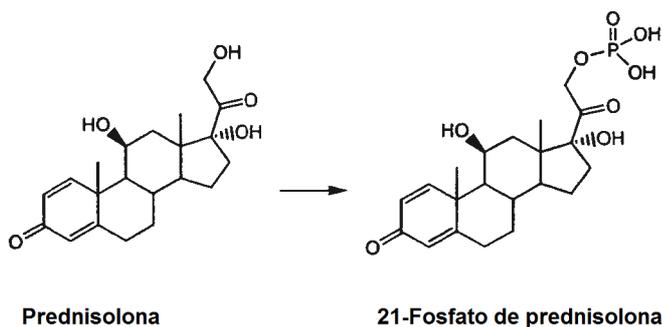


15

Los 21-ortofosfatos de esteroide son preparados por tratamiento de los correspondientes 21-diamidoortofosfatos de esteroide con ácidos minerales o ácidos orgánicos fuertes, tales como ácidos sulfónicos orgánicos. Se obtienen las correspondientes sales hidrosolubles por tratamiento de los 21-ortofosfatos de esteroide con un álcali cáustico, hidrógeno carbonato de metal alcalino o carbonato de metal alcalino. Se secan las sales a presión reducida.

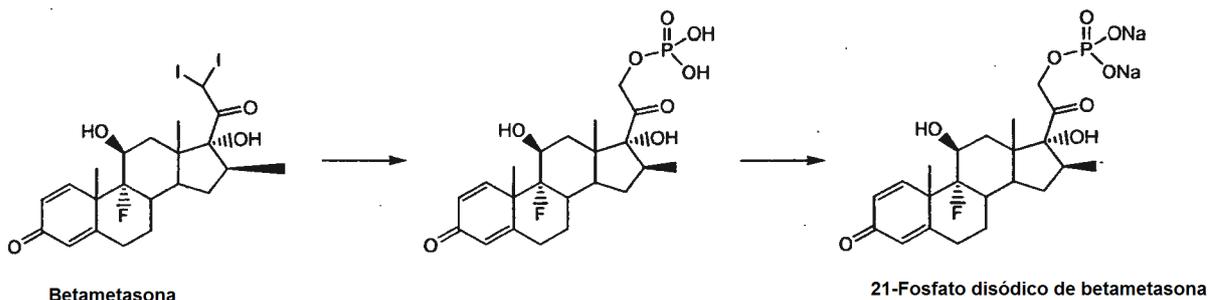
20

Se describe una ruta más corta de síntesis en el documento GB 1.148.453, que reivindica un procedimiento para preparar 21-fosfatos de un "tipo corticoide" por reacción de un 21-hidroxiesteroide "de tipo corticoide" con tetracloruro de pirofosforilo, seguida de hidrólisis.



Esquema 2. Ruta sintética divulgada en GB 1.148.453

5 El documento PT 55.887 reivindica un procedimiento para preparar 21-fosfato de 16β-metil-9α-fluoroprednisolona por reacción de 21-diiodo-16β-metil-9α-fluoro-11β,17α-dihidroxi-1,4-pregnandieno-3,20-diona con ácido o-fosfórico en presencia de una sal de sodio o de potasio de ese ácido o de una amina terciaria. Se prepara la sal de sodio del fosfato por neutralización del 21-fosfato con hidróxido de sodio.



Esquema 2. Ruta de síntesis divulgada en PT 55.887

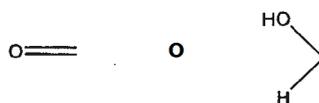
15 Sin embargo, el documento PT 55.887 no contiene ninguna enseñanza sobre cómo secar la sal de sodio del fosfato.

20 El documento EE.UU. 2.779.775 reivindica compuestos que son derivados fosfato de 9α-fluoroesteroides y también reivindica procedimientos para obtener esos compuestos. No desvela, sin embargo, detalles sobre cómo secar los compuestos fosfato.

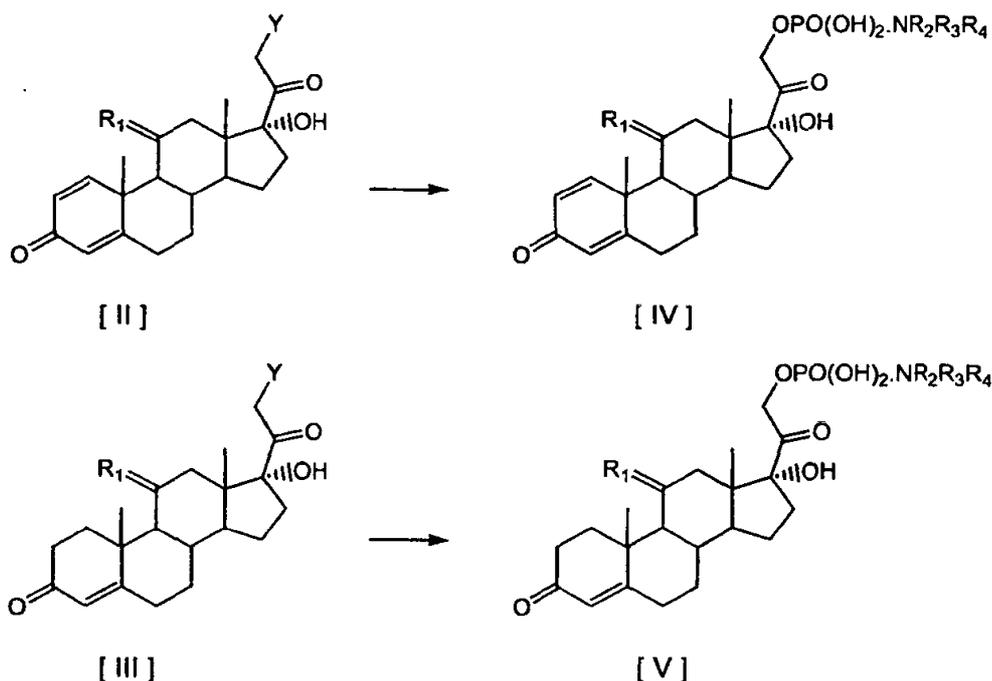
25 El documento EE.UU. 2.932.657 reivindica procedimientos para purificar ésteres fosfato de esteroides, más en particular procedimientos para recuperar dichos ésteres en forma pura de mezclas de reacción contaminadas con compuestos inorgánicos. Los ésteres fosfato son secados a vacío a temperaturas de 25 °C a 60 °C.

30 El documento EE.UU. 3.966.778 reivindica la producción de corticoides 21-fosfato que tienen radicales de grupos hidroxilo no protegidos al menos en las posiciones 17α y 21. Los corticoides fosfato son aislados por evaporación de los solventes a presión reducida.

El documento EE.UU. 2.939.873 reivindica un procedimiento para producir sales de alquil(inferior)aminas terciarias de ésteres 21-dihidrógeno fosfato de pregnano insaturados que tienen la fórmula general [VI] y [VI], donde R₁ es seleccionado entre los grupos:



35 y R₂, R₃ y R₄ son radicales alquilo inferior, que comprende la combinación de los correspondientes materiales de partida [II] y [III], donde R₁ es como se ha definido previamente, e



5 Y es un radical seleccionado entre el grupo consistente en halógenos con un peso atómico de al menos 35 y radicales sulfonyloxi de hidrocarburos inferiores de fórmula OSO_2R_5 , donde R_5 es un radical hidrocarbonado que contiene de uno a 10 átomos de carbono, con un fosfato de alquil(inferior)amina terciaria. Las sales de amina de fosfatos de esteroides se convierten en los correspondientes ácidos libres de dihidrógeno fosfatos de esteroides y sus sales de metales alcalinos. Se efectúa la conversión en el dihidrógeno fosfato por contacto de una solución de la sal de amina del fosfato de esteroide con una resina de intercambio aniónico fuertemente ácida en su forma hidrogenada. Se prepara la sal de sodio por reacción del ácido libre del fosfato con hidróxido de sodio o con una solución metanólica de metóxido de sodio y se seca al aire.

15 Se reivindican procedimientos para preparar derivados fosfato de cortisona e hidrocortisona en el documento EE.UU. 3.068.223, donde se introduce el grupo fosfato en la posición 21 del esteroide por reacción del derivado 21-yodo con dibencilfosfato de plata. Esta patente expone que las sales de la cortisona o hidrocortisona 21-fosfato pueden ser preparadas por reacción del compuesto con una solución acuosa de bases o sales alcalinas, tales como hidróxidos, carbonatos, bicarbonatos o acetatos. Se seca la sal de sodio del fosfato de cortisona al aire y no se dan más detalles sobre cómo secar las otras sales. El documento EE.UU. 2.936.313 describe la preparación y el aislamiento de 21-fosfato disódico de prednisolona.

25 Según la presente invención, se facilita un procedimiento para obtener compuestos 21-fosfato disódico esteroideos de fórmula [I], cuyo procedimiento comprende el secado por aspersion de una solución que contiene un compuesto de fórmula [I], como se define en las reivindicaciones.

Se puede usar cualquier solvente adecuado en la solución. Es preferible que la solución contenga un solvente que sea agua o una mezcla de agua y un solvente orgánico miscible en agua. Preferiblemente, el solvente consiste en agua.

30 Preferiblemente, el compuesto de fórmula [I] es 21-fosfato de betametasona o 21-fosfato de prednisolona o 21-fosfato de dexametasona.

La solución preferiblemente contiene un solvente que es agua.

35 La concentración del compuesto de fórmula [I] en la solución es de entre el 2 % p/p y el 30 % p/p; más preferiblemente, la concentración del compuesto de fórmula [I] en la solución es de entre el 3 % p/p y el 5 % p/p.

La solución es secada por aspersion a una temperatura de secado de 65 °C a 105 °C. Más preferiblemente, la temperatura de secado es de 80 a 100 °C. Una temperatura de secado de 85 °C es particularmente preferida.

40 El pH de la solución es de 7,6 a 9. Más preferiblemente, el pH de la solución es de pH 7,6 a pH 7,9.

La presente divulgación también proporciona un compuesto sólido amorfo de fórmula [I] donde $\text{X}=\text{F}$ y $\text{R}=\beta\text{-CH}_3$. El presente procedimiento proporciona compuestos 21-fosfato disódico esteroideos sólidos amorfos de fórmula [I]

que comprenden por debajo de un 0,10 % (% de área en HPLC) de productos de degradación y que comprenden menos de un 1 % de solvatos del compuesto de fórmula [I] con solventes orgánicos.

5 Preferiblemente, se proporcionan los anteriores compuestos sólidos amorfos de fórmula [I] donde $X=R=H$ o $X=F$ y $R=\alpha\text{-CH}_3$ o $X=F$ y $R=\beta\text{-CH}_3$.

10 Los compuestos sólidos amorfos de fórmula [I] donde $X=R=H$ o $X=F$ y $R=\alpha\text{-CH}_3$ o $X=F$ y $R=\beta\text{-CH}_3$ pueden ser obtenidos por un procedimiento que comprende el secado por aspersión de una solución que contiene un compuesto de fórmula [I], como se define en la reivindicación 1.

15 Es preferible que los compuestos sólidos amorfos de fórmula [I] proporcionados por la invención comprendan productos de degradación a un nivel por debajo del 0,10 % (% de área en HPLC). Más preferiblemente, el compuesto sólido amorfo de fórmula [I] que comprende productos de degradación por debajo del 0,10 % es el 21-fosfato de betametasona.

20 Se prefiere que los compuestos sólidos amorfos de fórmula [I] estén esencialmente libres de solvatos del compuesto de fórmula [I] con solventes orgánicos. Por "esencialmente libres", nos referimos a compuestos sólidos amorfos de fórmula [I] que comprenden menos de un 1 %, preferiblemente menos de un 0,5 %, más preferiblemente menos de un 0,2 %, incluso más preferiblemente menos de un 0,1 % o un 0 %, de solvatos del compuesto de fórmula [I] con solventes orgánicos.

Según la presente divulgación, también se proporcionan compuestos de fórmula [I] obtenibles por los métodos de la invención, preferiblemente compuestos amorfos sólidos de fórmula [I], para uso como medicamento.

25 La presente divulgación también proporciona formulaciones farmacéuticas que comprenden compuestos de fórmula [I] obtenibles mediante el procedimiento de la invención.

Descripción detallada de la invención

30 Esta invención proporciona un procedimiento que comprende el secado por aspersión de una solución que contiene un compuesto de fórmula [I] como se define en las reivindicaciones. Ventajosamente, el procedimiento de la presente invención previene la degradación del compuesto durante el aislamiento del material sólido.

35 El compuesto de fórmula [I] puede ser disuelto en un solvente adecuado, tal como agua, y el solvente puede ser evaporado de un modo seguro en un equipo de secado por aspersión. Se puede usar cualquier concentración de solución adecuada. Sin embargo, se usa una concentración de solución del 2-30 % p/p; incluso más preferiblemente, la solución tiene una concentración del 3 % al 5 % p/p. Por " % p/p", queremos decir la masa del compuesto de fórmula [I] como porcentaje de la masa de la solución total. La concentración que se ha de emplear estará generalmente limitada por la solubilidad de [I] en el solvente. El agua es un solvente preferido, ya que es un solvente no tóxico que puede ser manipulado sin problemas especiales de salud y de seguridad. Además, el nivel residual de agua en el producto final puede ser de hasta un 10 % p/p.

40 Se puede realizar el secado por aspersión usando cualquier equipamiento adecuado, por ejemplo, usando un equipamiento de disponibilidad comercial. Se pueden usar cualesquiera gases secantes adecuados, tales como, por ejemplo, aire o nitrógeno. Se puede usar varios métodos de atomización, dependiendo, por ejemplo, del equipamiento que se esté utilizando. Por ejemplo, es adecuado un orificio de boquilla de aspersión neumática de 0,7 mm, aunque se pueden usar métodos alternativos de atomización, tales como boquillas giratorias, de presión y ultrasónicas, en varios equipamientos. Se puede ajustar el flujo de gas de atomización preferente en términos de litros normales por hora al equipamiento en uso, y se puede usar cualquier flujo de gas de atomización adecuado.

45 Normalmente, para una unidad a menor escala, se prefieren de 357 a 670 litros por hora. En una realización preferida, se puede enfriar el montaje de la boquilla con un fluido adecuado durante el secado por aspersión para minimizar la degradación del producto.

50 La temperatura de secado utilizada es de 65 °C a 105 °C. Las temperaturas de secado implicadas en el secado por aspersión de la solución acuosa de compuesto de fórmula [I] son normalmente las empleadas en el secado por aspersión de materiales de alimentación acuosos. Las temperaturas de salida varían de 65 °C a 105 °C, pero son más preferiblemente de 80-100 °C.

55 Se puede usar cualquier velocidad de flujo de la solución adecuada. La velocidad de flujo de la solución puede ser preferiblemente de 1 a 20 ml/min., más preferiblemente de 3 a 9 ml/min., para la boquilla de 0,7 mm.

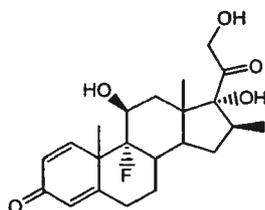
60 La temperatura de entrada puede ser ajustada para conseguir un rango adecuado de temperaturas de salida. Por ejemplo, la temperatura de entrada puede ser de 80 a 200 °C.

65

En una realización particularmente preferida, la temperatura de salida, la velocidad del flujo de atomización, la concentración de la solución y la velocidad de flujo de la solución, entre otros parámetros estudiados, pueden ser combinadas para obtener un compuesto [I] que cumpla con la Farmacopea Europea (EP) y con la Farmacopea de los Estados Unidos (USP). En particular, los parámetros anteriores pueden ser combinados para alcanzar los límites requeridos para solventes residuales y sustancias relacionadas. Por ejemplo, se ha visto que la concentración de la solución tiene efectos opuestos sobre el nivel de agua y sobre el nivel de solventes volátiles en el producto secado por aspersión. Se observó que un aumento en la concentración de la solución daba lugar a un aumento en el contenido en solventes volátiles y a una disminución en el nivel de agua. Se vio que el mejor compromiso era con una concentración de la solución de aproximadamente el 5 % p/p. A este nivel de concentración, el 21-fosfato de sodio de betametasona obtenido por secado por aspersión, con una temperatura de salida de 85 °C y un flujo de gas de atomización de 357 litros normales por hora y una velocidad de flujo de la solución de 6 ml/min., tenía un contenido en agua del 7,9 % p/p y un contenido total en solventes volátiles por debajo de 3.000 ppm. Por consiguiente, estas condiciones son particularmente preferidas, pero no esenciales.

La temperatura de salida y el pH de la solución pueden afectar a la pureza del producto secado por aspersión. Por ejemplo, temperaturas de salida por encima de 105 °C pueden promover una significativa degradación. Por consiguiente, se prefiere utilizar temperaturas de salida de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 100 °C. Se prefiere, en particular, una temperatura de salida de 85 °C. De forma similar, el secado por aspersión de soluciones con un pH de aproximadamente 9 puede dar lugar a mayores niveles de degradación. Por consiguiente, el pH de la solución es de 7,6 a 9, adecuadamente inferior a 8. Incluso más preferiblemente, el pH de la solución que se ha de secar por aspersión puede ser de 7,6 a 7,9. Si el pH de la solución está fuera de este rango, puede ser entonces preferiblemente ajustado por adición de cualquier ácido o álcali adecuado, por ejemplo un ácido, tal como ácido clorhídrico diluido.

Un inconveniente de secar el compuesto [I] según métodos conocidos, tales como el uso de un secador de lecho fluidizado, es que se puede producir una descomposición severa del compuesto de fórmula [I] durante el secado. Se observa descomposición a temperaturas iguales o superiores a 40 °C y se produce a vacío o bajo una atmósfera de nitrógeno. Un producto típico de degradación es la betametasona junto con sustancias relacionadas desconocidas, que se detectan por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC).



Betametasona

Sorprendentemente, el secado por aspersión del compuesto [I], donde $R = \beta\text{CH}_3$ y $X = \text{F}$, según el procedimiento de la presente invención permite secar el producto de una forma controlada, de tal modo que el 21-fosfato disódico de betametasona secado así obtenido contiene niveles deseables de productos de degradación, tales como betametasona y sustancias relacionadas, por ejemplo, niveles de productos de degradación inferiores al 0,10 % (% de área en HPLC).

Otro inconveniente de los métodos conocidos es que a veces el compuesto [I], donde $R = \beta\text{CH}_3$ y $X = \text{F}$, puede precipitar como solvato de solventes orgánicos, tales como metanol o acetona, reteniendo un nivel de solventes mayor que los permitidos por las Directrices y Farmacopeas Internacionales, lo que hace que el producto sea inadecuado para aplicaciones farmacéuticas. Cuando se seca el compuesto [I], donde $R = \beta\text{CH}_3$ y $X = \text{F}$, utilizando el procedimiento según la presente invención, no se forman solvatos de solventes orgánicos, tales como metanol y/o isopropanol, y el compuesto [I], por ejemplo, 21-fosfato disódico de betametasona, obtenido cumple con los límites de la Farmacopea para solventes residuales.

Los compuestos de fórmula [I] así obtenidos usando el método de esta invención son sólidos amorfos. Los patrones de difracción del polvo de rayos X del 21-fosfato disódico de betametasona, del 21-fosfato de dexametasona y del 21-fosfato de prednisolona obtenidos con un secador de aspersión según el procedimiento divulgado en el presente documento están representados en la fig. 1, la fig. 2 y la fig. 3, respectivamente. Estos patrones de difracción XRPD tienen un pico ancho, difuso y de baja intensidad que es característico de un material amorfo.

El compuesto [I] empleado en la presente invención puede ser preparado por cualquier procedimiento conocido.

Los Ejemplos 1, 2 y 3 ilustran la invención y ciertas realizaciones preferidas. Los experimentos referidos fueron llevados a cabo usando un secador de aspersión BUCHI modelo B-290 Advanced, con un orificio de aspersión de

dos boquillas de fluido con un diámetro de orificio de 0,7 mm.

Ejemplo 1: Secado por aspersión de 21-fosfato disódico de betametasona

5 Se disolvió 21-fosfato disódico de betametasona húmedo, obtenido aplicando las técnicas de la literatura y que tenía una pureza del 99,8 % (% de área en HPLC), en agua, para obtener una solución al 5 % p/p basada en el material seco. Se ajustó el pH de la solución a 7,6/7,9 por adición de ácido clorhídrico 1 N. Se mantuvo la temperatura de salida a entre 80 °C y 100 °C, el flujo de atomización era de entre 357 y 670 litros normales por hora y la velocidad de flujo de la solución era de entre 5 ml/min. y 9 ml/min. Se recogió el producto en un ciclón de alto rendimiento. Se
10 obtuvo el producto [21-fosfato de betametasona] con una pureza del 99,6 % y con solventes residuales que cumplieran con las Farmacopeas USP y EP (Metanol: 428 ppm; Isopropanol: 2.088 ppm; Agua, por Karl-Fischer: 8,0 % p/p).

Ejemplo 2: Secado por aspersión de 21-fosfato disódico de dexametasona

15 Se disolvió 21-fosfato disódico de dexametasona con una pureza del 99,2 % (% de área en HPLC) en agua, para obtener una solución al 5 % p/p. Se ajustó el pH de la solución a 7,6/7,9 por adición de ácido clorhídrico 1N. Se mantuvo la temperatura de salida a entre 80 °C y 100 °C, el flujo de atomización era de entre 357 y 670 litros normales por hora y la velocidad de flujo de la solución era de entre 5 ml/min. y 9 ml/min. Se recogió el producto en
20 un ciclón de alto rendimiento. Se obtuvo el producto [21-fosfato de dexametasona] con una pureza del 99,2 % (% de área en HPLC).

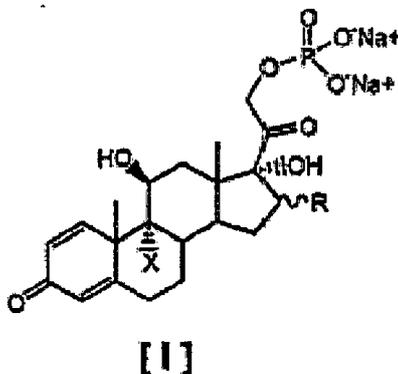
Ejemplo 3: Secado por aspersión de 21-fosfato disódico de prednisolona

25 Se disolvió 21-fosfato disódico de prednisolona con una pureza del 98,4 % (% de área en HPLC) en agua, para obtener una solución al 5 % p/p. Se ajustó el pH de la solución a 7,6/7,9 por adición de ácido clorhídrico 1 N. Se mantuvo la temperatura de salida a entre 80 °C y 100 °C, el flujo de atomización era de entre 357 y 670 litros normales por hora y la velocidad de flujo de la solución era de entre 5 ml/min. y 9 ml/min. Se recogió el producto en
30 un ciclón de alto rendimiento. Se obtuvo el producto [21-fosfato de prednisolona] con una pureza del 99,2 % (% de área en HPLC).

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para obtener compuestos 21-fosfato disódico esteroideos de fórmula [I], donde X=R=H, o X=F y R= α -CH₃, o X=F y R= β -CH₃

5



comprendiendo el procedimiento el secado por aspersión de una solución que contiene un compuesto de fórmula [I], donde la concentración del compuesto de fórmula [I] en la solución es del 2 % (p/p) al 30 % (p/p), donde la solución es secada por aspersión a una temperatura de 65 °C a 105 °C y donde el pH de la solución es de 7,6 a 9.

10

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula [I] es 21-fosfato de betametasona, o 21-fosfato de prednisolona o 21-fosfato de dexametasona.

15

3. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, donde la solución comprende un solvente que es agua o una mezcla de agua y un solvente orgánico miscible en agua.

4. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la concentración del compuesto de fórmula [I] en la solución es del 3 % p/p al 5 % p/p.

20

5. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la solución es secada por aspersión a una temperatura de secado de 80 a 100 °C.

25

6. Un procedimiento según la reivindicación 5, donde la temperatura de secado es de 85 °C.

7. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el pH de la solución es de 7,6 a 7,9.

8. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde los compuestos de fórmula [I] obtenidos mediante dicho procedimiento son compuestos sólidos amorfos que comprenden productos de degradación a un nivel por debajo del 0,10 % (% de área en HPLC) y comprenden menos de un 1 % de solvatos del compuesto de fórmula [I] con solventes orgánicos.

30

9. Un procedimiento para la preparación de medicamentos, comprendiendo el procedimiento la preparación de un compuesto de fórmula [I] mediante un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores y la preparación a continuación de dichos medicamentos a partir del mismo.

35

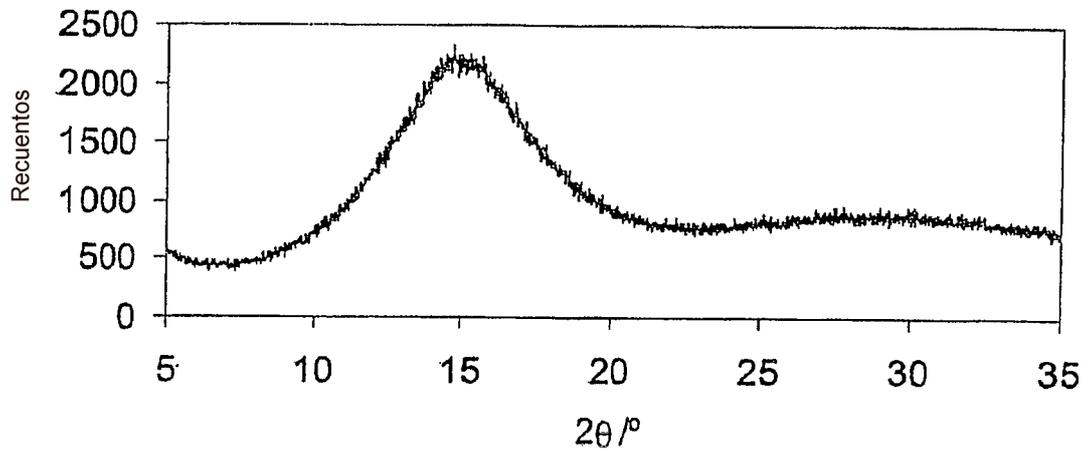


Fig. 1. XRPD de 21-fosfato disódico de betametasona secado por aspersion

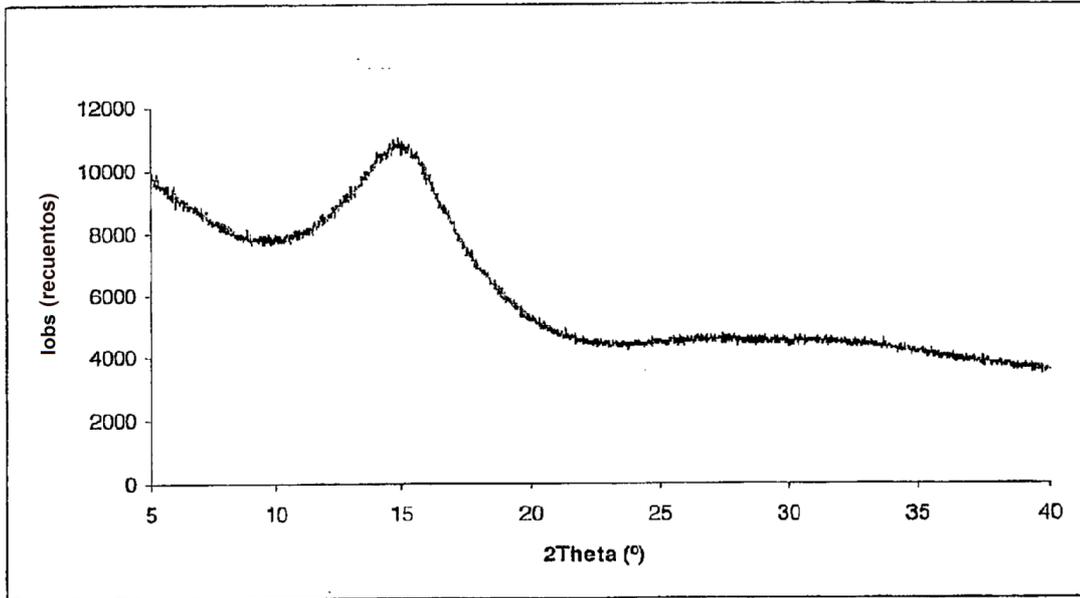


Fig. 2. XRPD de 21-fosfato disódico de dexametasona secado por aspersión

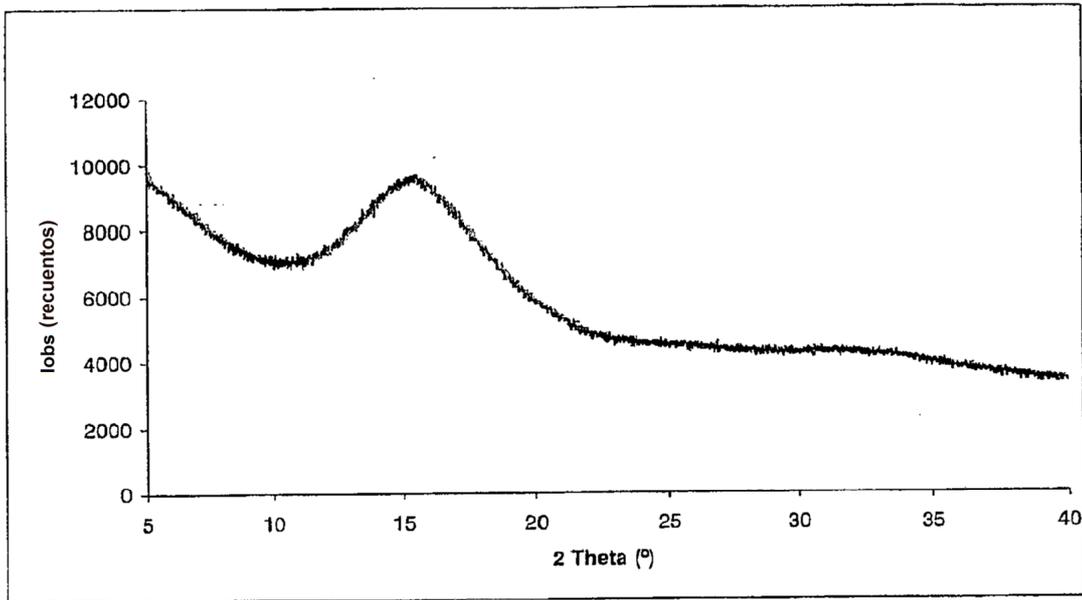


Fig. 3. XRPD de 21-fosfato disódico de prednisolona secado por aspersion