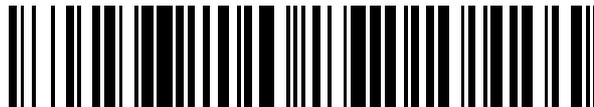


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 562 069**

51 Int. Cl.:

**C07J 5/00**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.04.2009 E 09726748 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.12.2015 EP 2273994**

54 Título: **Formas en estado sólido de un fármaco**

30 Prioridad:

**03.04.2008 US 42240**

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

**02.03.2016**

73 Titular/es:

**NEURMEDIX, INC. (100.0%)  
11601 Wilshire Blvd. No. 1100  
Los Angeles CA 90025, US**

72 Inventor/es:

**WHITE, STEVEN K.;  
IVANISEVIC, IGOR;  
STEPHENS, KYLE;  
ANDRES, MARK y  
WOLF, BRENTON**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 562 069 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

Formas en estado sólido de un fármaco

**Campo de la invención**

5 La invención se refiere a formas en estado sólido de 17-etinil-10R,13S-dimetil 2,3,4,7,8R,9S,10,11,12,13,14S,15, 16,17-hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantreno-3R,7R,17S-triol y a métodos para la preparación de estas formas en estado sólido.

10 La invención se refiere además a formulaciones sólidas que comprenden las formas en estado sólido, y a métodos para usar las formas en estado sólido que incluyen las formas polimórficas y formas pseudopolimórficas, en la preparación de formulaciones sólidas y líquidas. La invención se refiere además a métodos para usar las formas en estado sólido para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la hiperglucemia y la autoinmunidad. También se incluyen las formas de dosificación unitaria para las formulaciones sólidas y líquidas.

**Antecedentes de la invención**

15 La capacidad de una sustancia para existir en más de una forma cristalina se denomina generalmente polimorfismo, y estas diferentes formas cristalinas se llaman normalmente "polimorfos" y pueden ser referidas por ciertas propiedades analíticas tales como sus patrones de difracción de rayos X de polvo (XRPD). En general, el polimorfismo refleja la capacidad de una molécula para cambiar su conformación o para formar diferentes interacciones inter e intramoleculares. Esto puede dar como resultado diferentes disposiciones atómicas que se reflejan en las redes cristalinas de diferentes polimorfos. Sin embargo, el polimorfismo no es una característica universal de los sólidos, ya que algunas moléculas pueden existir en una o más formas cristalinas mientras que otras moléculas no pueden. Por tanto, la existencia o alcance del polimorfismo para un compuesto dado es impredecible.

20 Los diferentes polimorfos de una sustancia poseen diferentes energías de red cristalina y por tanto cada polimorfo muestra normalmente una o más propiedades físicas diferentes en estado sólido, tales como la densidad, punto de fusión, color, estabilidad, velocidad de disolución, fluidez, compatibilidad con la molienda, granulación y compactación y/o uniformidad de distribución [Ver, por ejemplo P. DiMartino, et al., *J. Thermal Anal.* 48:447-458 (1997)]. La capacidad de un compuesto dado para existir en una o más formas cristalinas (es decir, polimorfos) es impredecible como lo son las propiedades físicas de cualquier forma cristalina única. Las propiedades físicas de una forma polimórfica pueden afectar a su idoneidad en las formulaciones farmacéuticas. Por ejemplo, esas propiedades pueden afectar positiva o negativamente a la estabilidad, disolución y biodisponibilidad de una formulación en estado sólido, lo que posteriormente afecta a la idoneidad o eficacia de tales formulaciones en el tratamiento de la enfermedad.

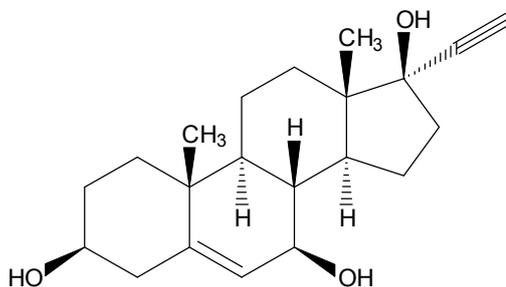
30 Un polimorfo individual que tiene una o más propiedades deseables puede ser adecuado para el desarrollo de una formulación farmacéutica que tiene la(s) propiedad(es) deseada(s). La existencia de un compuesto con una(s) forma(s) polimórfica(s) que tiene propiedades no deseadas puede dificultar o impedir el desarrollo de la forma polimórfica como un agente farmacéutico.

35 En el caso de una sustancia química que existe en más de una forma polimórfica, las formas menos estables termodinámicamente se pueden convertir de vez en cuando en la forma más estable termodinámicamente a una temperatura dada tras un periodo de tiempo suficiente. Cuando esta transformación es rápida, tal forma inestable termodinámicamente se denomina forma "metaestable". En algunos casos, una forma metaestable puede presentar estabilidad química y física suficientes en condiciones normales de almacenamiento para permitir su uso en una forma comercial. Del mismo modo, la forma amorfa de un ingrediente farmacéutico activo puede tener diferente solubilidad en comparación con un material cristalino dado debido a la reducción de las fuerzas de la red cristalina en el material amorfo que se deben superar para llevar a cabo la disolución en líquidos acuosos o no acuosos.

40 El documento US 2008/0015174 se refiere al uso de 17 $\alpha$ -etinilandrost-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol para tratar una serie de enfermedades, tales como la enfermedad de la prediabetes, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, hiperglucemia, resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa.

**Compendio de la invención**

50 En una realización principal, la invención proporciona nuevas formas en estado sólido de 17-etinil-10R,13S-dimetil 2,3,4,7,8R,9S,10,11,12,13,14S,15, 16,17-hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantreno-3R,7R,17S-triol, que se representa por la Fórmula 1. Este compuesto es adecuado para tratar una enfermedad relacionada con la inflamación, hiperglucemia, autoinmunidad y enfermedades relacionadas tales como la diabetes y colitis ulcerosa.



Fórmula 1

- 5 El compuesto de la Fórmula 1 (en lo sucesivo denominado también Compuesto 1 o 17 $\alpha$ -etinil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol) se ha preparado en formas amorfas y cristalinas, y en particular formas cristalinas mencionadas en esta memoria como la Forma I, Forma II, Forma III o Forma IV.

Las enfermedades relacionadas con la hiperglucemia incluyen hiperglucemia, resistencia a la insulina, diabetes tipo 2 (que incluye formas con (1) resistencia a la insulina predominante o profunda, (2) deficiencia de insulina predominante y alguna resistencia a la insulina y (3) formas intermedias entre éstas), obesidad y enfermedades hiperlipidémicas tales como hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. Las formulaciones que comprenden una forma en estado sólido del Compuesto 1, que incluye la forma I cristalina esencialmente libre de Compuesto 1 amorfo, el Compuesto 1 amorfo esencialmente libre de Compuesto 1 cristalino y una mezcla de formas cristalinas y amorfas del Compuesto 1 son por tanto útiles para tratar, prevenir, mejorar o retardar la progresión de la diabetes tipo 2 u otras enfermedades de hiperglucemia, en un sujeto tal como un humano o un mamífero.

Las enfermedades relacionadas con la autoinmunidad incluyen la diabetes tipo 1 (que incluye la diabetes mellitus mediada por inmunidad y diabetes mellitus idiopática), esclerosis múltiple, neuritis óptica, enfermedad de Crohn (enteritis regional), colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria del intestino, artritis reumatoide y tiroiditis de Hashimoto. Las formulaciones que comprenden una forma en estado sólido del Compuesto 1 que incluye la Forma I cristalina, esencialmente libre de otras formas cristalinas y amorfas del Compuesto 1, y una mezcla de formas cristalinas y amorfas del Compuesto 1 son por tanto útiles para tratar, prevenir, mejorar o retardar la progresión de la artritis, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, neuritis óptica u otra enfermedad autoinmune, en un sujeto tal como un humano o mamífero.

En la diabetes, las formulaciones descritas en esta memoria son útiles para (1) mejorar la función de las células- $\beta$  en los islotes de Langerhans (por ejemplo, aumentar la secreción de insulina), (2) reducir la tasa de daño de las células de los islotes, (3) aumentar los niveles de receptores de insulina o actividad para aumentar la sensibilidad celular a la insulina y/o (4) modular la actividad de receptores de glucocorticoides para disminuir la resistencia a la insulina en células que son resistentes a la insulina.

Una realización de la invención se dirige a una forma cristalina particular del Compuesto 1 (por ejemplo, Forma I cristalina) sustancialmente libre o esencialmente libre de otras formas cristalinas o amorfas del Compuesto 1.

En algunas realizaciones, la presente invención se dirige a una forma polimórfica particular (por ejemplo, Forma I o Forma II cristalinas) o forma pseudopolimórfica (por ejemplo, Forma III o Forma IV cristalinas) del Compuesto 1 que está sustancialmente libre o esencialmente libre de otro polimorfo, formas pseudopolimórficas o cristalinas del Compuesto 1.

35 Otra realización de la invención se dirige al Compuesto 1 amorfo, en donde normalmente el material amorfo está sustancialmente libre o esencialmente libre de Compuesto 1 cristalino.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos de fabricación, aislamiento y/o caracterización de las formas en estado sólido de la invención. Algunas de estas realizaciones están dirigidas a métodos para preparar el Compuesto 1 en forma cristalina. Otras de tales realizaciones están dirigidas a métodos para preparar el Compuesto 1 en forma amorfa.

40 En algunas realizaciones, una forma en estado sólido del Compuesto 1 se caracteriza o identifica por métodos que comprenden difracción de rayos X de polvo (XRPD) y uno o más métodos térmicos que incluyen medidas de análisis térmico diferencial (DTA), calorimetría diferencial de barrido (DSC), calorimetría diferencial de barrido modulada (mDSC), análisis termogravimétrico (TGA), análisis termogravimétrico-infrarrojo (TG-IR) y puntos de fusión.

En algunas realizaciones, una forma en estado sólido del Compuesto 1 se caracteriza o identifica mediante métodos que incluyen XRPD y un método de espectroscopía vibracional tal como la espectroscopía Raman.

Otras realizaciones de la invención se refieren a formulaciones sólidas que comprenden una forma en estado sólido del Compuesto 1 y métodos para la preparación de la formulación sólida.

- 5 En ciertas realizaciones, la presente invención comprende el uso de las formas en estado sólido de la invención para preparar un producto farmacológico final. Los productos farmacológicos preferidos se preparan generalmente usando la Forma I, Forma III o  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta$ , $7\beta$ , $17\beta$ -triol amorfo.

10 Otras realizaciones de la invención se refieren a formulaciones farmacéuticamente aceptables que comprenden una forma cristalina particular (por ejemplo, la Forma I, Forma II, Forma III o Forma IV cristalinas) del Compuesto 1 que está sustancialmente libre o esencialmente libre de otras formas en estado sólido, tales como Compuesto 1 amorfo u otras formas cristalinas del Compuesto 1, y a métodos para la preparación de las formulaciones con formulaciones sólidas y líquidas que comprenden la Forma I más preferida.

15 Incluso otras realizaciones de la invención se refieren a formulaciones líquidas preparadas poniendo en contacto o mezclando al menos una forma en estado sólido del Compuesto 1 con un excipiente líquido en el que el Compuesto 1 tiene suficiente solubilidad, opcionalmente en presente de otro excipiente, y a métodos para la preparación de la formulación líquida.

20 Otras realizaciones relacionadas con poner en contacto o mezclar al menos una forma en estado sólido de Compuesto 1 con un excipiente líquido están dirigidas a formulaciones sólidas como formulación en suspensión en donde al menos cierta cantidad de Compuesto 1 está presente como partículas en la formulación. Estas formulaciones en suspensión se hacen usando una forma en estado sólido descrita en esta memoria.

Otra realización más de la invención se dirige a métodos para tratar una enfermedad relacionada con la hiperglucemia y autoinmunidad en un sujeto con una formulación sólida que comprende una forma en estado sólido del Compuesto 1 tal como la amorfa o una forma cristalina del Compuesto 1.

25 Otra realización más de la invención se dirige a métodos para tratar una enfermedad relacionada con hiperglucemia, tal como la diabetes tipo 2, en un sujeto con una formulación sólida que comprende una forma cristalina particular (por ejemplo, la Forma I, Forma II, Forma III o Forma IV cristalinas) del Compuesto 1 que está sustancialmente libre de otras formas en estado sólido tales como las formas amorfa y otras cristalinas del Compuesto 1.

30 Otra realización de la invención se dirige a métodos para tratar una enfermedad relacionada con autoinmunidad, tal como la diabetes tipo 1, artritis reumatoide o tiroiditis de Hashimoto y una enfermedad inflamatoria del intestino tal como la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, en un sujeto con una formulación sólida que comprende una forma en estado sólido del Compuesto 1, tal como la amorfa o una forma cristalina del Compuesto 1. En estas realizaciones se prefiere la Forma I cristalina.

35 Realizaciones de la invención incluyen también el uso de Compuesto 1 en forma amorfa o cristalina para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad relacionada con hiperglucemia o autoinmunidad.

Incluso otras realizaciones se dirigen a métodos para preparar formulaciones líquidas usando una forma en estado sólido del Compuesto 1, y a los usos de tales formulaciones para tratar una enfermedad relacionada con hiperglucemia o autoinmunidad.

40 Otras realizaciones y ventajas de la presente invención son como se describen en otro lugar de la memoria descriptiva que incluye las realizaciones numeradas y las reivindicaciones.

#### Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 es un patrón de XRPD de baja resolución, de la Forma I de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta$ , $7\beta$ , $17\beta$ -triol preparada mediante recristalización masiva.

45 La FIG. 2 es un patrón de XRPD de alta resolución, de la Forma I de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta$ , $7\beta$ , $17\beta$ -triol después de micronización masiva.

La FIG. 3 es una XRPD de baja resolución, de material cristalino de una preparación alternativa de la Forma I de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta$ , $7\beta$ , $17\beta$ -triol.

La FIG. 4 proporciona termogramas de calorimetría diferencial de barrido y análisis termogravimétrico de una muestra que contiene la Forma I cristalina de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta$ , $7\beta$ , $17\beta$ -triol.

50 La FIG. 5 es un espectro de espectroscopía Raman con región ampliada para una muestra que contiene la Forma I cristalina de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta$ , $7\beta$ , $17\beta$ -triol.

La FIG. 6 son fotografías, en microscopio, de cristales de la Forma I cristalina de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol con ampliación 10X.

La FIG. 7 es un patrón de XRPD de baja resolución, de una muestra que contiene la Forma II cristalina de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol.

- 5 La FIG. 8 muestra termogramas de calorimetría diferencial de barrido y termogravimétricos de una muestra que contiene la Forma II cristalina de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol.

La FIG. 9 es una comparación de un patrón de XRPD obtenido experimentalmente para la Forma I cristalina de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol con reflexiones permitidas de una solución de indexación.

- 10 La FIG. 10 es una comparación de un patrón de XRPD obtenido experimentalmente para la Forma II cristalina de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol con reflexiones permitidas de una solución de indexación.

La FIG. 11 es una XRDP de baja resolución, de una muestra que contiene la Forma III cristalina de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol.

La FIG. 12 son termogramas de calorimetría diferencial de barrido y análisis termogravimétrico de una muestra que contiene la Forma III cristalina de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol.

- 15 La FIG. 13 es un espectro Raman con región ampliada para una muestra que contiene la Forma III cristalina de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol.

La FIG. 14 es un patrón de XRPD de baja resolución, de una muestra que contiene la Forma IV cristalina de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol.

- 20 La FIG. 15 son termogramas de calorimetría diferencial de barrido y análisis termogravimétrico de una muestra que contiene la Forma IV cristalina de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol.

La FIG. 16 es un espectro Raman con región ampliada para una muestra que contiene la Forma IV cristalina de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol.

La FIG. 17 es un patrón de XRPD de baja resolución, de una muestra que contiene  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo esencialmente libre de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino.

- 25 La FIG. 18 proporciona termogramas de calorimetría diferencial de barrido y análisis termogravimétrico de una muestra que contiene  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo sustancialmente libre  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino.

La FIG. 19 es un espectro Raman con región ampliada para una muestra que contiene  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo sustancialmente libre de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino.

### 30 Descripción detallada

#### Definiciones

- 35 Como se usan en esta memoria o en su defecto estén establecidos o implicados por el contexto, los términos que se definen en esta memoria tienen los significados que se especifican. Las descripciones de realizaciones y ejemplos que se describen ilustran la invención y no se pretende que limiten en modo alguno. A menos que se contraindique o implique lo contrario, por ejemplo, por elementos u opciones mutuamente exclusivos en las descripciones o a lo largo de esta memoria descriptiva, los términos “uno” y “una” significan uno(a) o más y el término “o” significa y/o.

- 40 A menos que se especifique lo contrario de forma explícita o por el contexto, las cantidades porcentuales se expresan como % en peso (peso/peso). Por tanto, una formulación de dosificación sólida que contiene al menos aproximadamente 2% de Compuesto 1 es una formulación de dosificación sólida o suspensión que contiene al menos aproximadamente 2% peso/peso de Compuesto 1. Compuesto 1 sólido que contiene 0,1% de agua significa que 0,1% peso/peso de agua está asociado con el sólido.

- 45 “Alrededor de” y “aproximadamente”, cuando se usan en conexión con un valor numérico o intervalo de valores que se proporciona para describir una forma sólida particular, por ejemplo una temperatura específica o intervalo de temperatura, tal como por ejemplo la que describe una fusión, deshidratación, desolvatación o transición vítrea; un cambio de masa, tal como, por ejemplo, un cambio de masa como una función de la temperatura o humedad; un contenido de disolvente o agua en términos de, por ejemplo, masa o un porcentaje; o una posición de banda, tal como, por ejemplo, en análisis por espectroscopía IR o Raman o XRPD; indican que el valor o intervalo de valores se puede desviar en una medida considerada razonable para un experto normal en la técnica mientras se describe la particular forma en estado sólido. Concretamente, los términos “alrededor de” y “aproximadamente”, cuando se usan en este contexto, indican que el valor numérico o intervalo de valores puede variar en 20%, 10%, 9%, 8%, 7%,

6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1% ó 0,01% del valor o intervalo de valores enumerados mientras se describe la particular composición o forma en estado sólido.

“Estado sólido”, como se usa en esta memoria, se refiere a un estado físico de un compuesto o composición que comprende el compuesto, tal como 17 $\alpha$ -etnil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol (es decir, Compuesto 1); en donde al menos aproximadamente 2-10% de la masa del compuesto que está presente existe como un sólido. Típicamente, la mayor parte de la masa de Compuesto 1 estará en forma de estado sólido. Más típicamente, entre al menos aproximadamente 80-90% de la masa de Compuesto 1 está en forma sólida. Las formas en estado sólido incluyen formas cristalinas, cristalinas desordenadas, policristalinas, microcristalinas, nanocristalinas, parcialmente cristalinas, amorfas y semisólidas o sus mezclas, opcionalmente con Compuesto 1 no sólido o no cristalino. Las formas en estado sólido del Compuesto 1 incluyen además polimorfos, pseudopolimorfos, hidratos, solvatos, hidratos deshidratados y solvatos desolvatados y sus mezclas, opcionalmente con Compuesto 1 no sólido o no cristalino. Por tanto, las formas en estado sólido de Compuesto 1 incluirán una sola forma polimórfica del Compuesto 1, una sola forma pseudopolimórfica de Compuesto 1, una mezcla de dos o más, típicamente dos o tres, formas polimórficas o pseudopolimórficas de Compuesto 1 o una combinación de cualesquiera de estas formas en estado sólido, opcionalmente con Compuesto 1 no sólido o no cristalino, siempre y cuando al menos aproximadamente 2-10% de la masa de Compuesto 1 esté en forma sólida.

El término “cristalino” y términos relacionados usados en esta memoria, cuando se usan para describir una sustancia, componente o producto, significan que la sustancia, componente o producto es cristalino como se determina por inspección visual o generalmente con un método adecuado, normalmente un método de difracción de rayos-X tal como difracción de rayos-X de polvo [Ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18<sup>th</sup> ed., Mack Publishing, Easton Pa., p173 (1990); The United States Pharmacopeia, 23<sup>rd</sup> ed., pp. 1843-1844 (1995)].

La expresión “formas cristalinas” y términos relacionados en esta memoria se refieren a las diversas modificaciones cristalinas de una sustancia dada, que incluyen, pero no se limitan a, polimorfos, solvatos, hidratos, solvatos mixtos, co-cristales y otros complejos moleculares. Una forma cristalina puede ser también una mezcla de diversas modificaciones cristalinas de una sustancia dada tal como una combinación de formas pseudopolimórficas o polimórficas, una combinación de una o más formas polimórficas con uno o más pseudopolimorfos o una combinación de tales formas con formas en estado amorfo o no sólido de la sustancia. Las combinaciones típicas son de dos o más formas polimórficas o pseudopolimórficas, una mezcla de una forma polimórfica con una forma pseudopolimórfica o una mezcla de una forma polimórfica o pseudopolimórfica con material amorfo. Normalmente las formas cristalinas se distinguen generalmente entre sí por sus patrones de XRPD. Las formas en estado sólido que tienen diferentes morfologías cristalinas, pero patrones de XRPD esencialmente idénticos, se consideran que son formas cristalinas diferentes, puesto que diferentes morfologías pueden presentar diferentes propiedades relacionadas con la forma física. Las propiedades relacionadas con la forma física incluyen la velocidad de disolución, estabilidad, higroscopicidad, propiedades mecánicas tales como la dureza, resistencia a la tracción, compatibilidad (formación de comprimidos) y las relacionadas con la manipulación, por ejemplo el flujo, filtración, mezcla y otras propiedades físicas o farmacéuticas como se describen en esta memoria para diferentes polimorfos.

“Polimorfo”, como se usa en esta memoria, se refiere a una forma cristalina definida de 17 $\alpha$ -etnil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol (es decir, Compuesto 1). Los polimorfos normalmente difieren en sus propiedades físicas debido al orden de las moléculas en la red cristalina del polimorfo. Por tanto, los polimorfos pueden presentar una o más diferencias en las propiedades físicas o farmacéuticas, que incluyen higroscopicidad, solubilidad, velocidad de disolución intrínseca, velocidades de reacción en estado sólido (es decir, la estabilidad química de un ingrediente farmacéutico como sustancia farmacológica o producto farmacológico), estabilidad cristalina (es decir, tendencia a la transición a una forma cristalina termodinámicamente más estable), energía libre superficial, tensión interfacial, resistencia mecánica (por ejemplo, dureza, fragilidad, deformación plástica, docilidad, maleabilidad, etc.), resistencia a la tracción, compactibilidad (es decir, formación de comprimidos) y capacidad de procesamiento (por ejemplo, manipulación, fluencia, mezcla, etc.). Las diferencias en las propiedades físicas y mecánicas de las formas polimórficas de una sustancia farmacológica puede afectar también a la ampliación y transferencia de procedimientos de laboratorio a través de una planta piloto y después a plena producción.

Los polimorfos existentes como hidratos, solvatos o solvatos mixtos se denominan generalmente pseudopolimorfos y representan diferentes formas polimórficas o en estado sólido, dado que una forma polimórfica isoestructural es anhidra o no es un solvato. Los pseudopolimorfos que difieren en la identidad del solvato o estequiometría se consideran también como diferentes formas polimórficas una respecto de otra. Por ejemplo, el Compuesto 1 existente como un solvato (por ejemplo, la Forma III cristalina) es una forma en estado sólido diferente teniendo en cuenta otro solvato (por ejemplo, la Forma IV cristalina) o una forma anhidra (por ejemplo, la Forma I cristalina). Los perfiles de estabilidad de los hidratos y solvatos a diversas temperaturas y/o a diferentes presiones de vapor del agua (por ejemplo, humedad relativa) o disolventes orgánicos diferirán a veces de los de la forma isoestructural anhidra o desolvatada. Tales diferencias pueden influir en la formulación, procesamiento o estabilidad de un ingrediente farmacéutico activo (por ejemplo, el Compuesto 1), como sustancia farmacológica en un producto farmacológico bajo diversas condiciones de almacenamiento.

Por tanto, diferentes formas cristalinas o polimórficas pueden tener diferentes propiedades físicas tales como, por ejemplo, temperaturas de fusión, calores de fusión, solubilidades, y/o espectros de vibración como resultado de la

disposición o conformación de las moléculas en la red cristalina (ver, por ejemplo, Byrn, S. R., Pfeiffer, R. R., y Stowell, J. G. (1999) *Solid-State Chemistry of Drugs*, 2<sup>nd</sup> ed., SSCI, Inc.: West Lafayette, Ind.). Las diferencias en las propiedades físicas mostradas por los polimorfos y pseudopolimorfos pueden afectar a los parámetros farmacéuticos tales como la estabilidad en almacenamiento, compresibilidad y densidad (importante en la formulación y fabricación de productos), y velocidad de disolución, que puede ser un factor importante en la biodisponibilidad. Las diferencias en la estabilidad pueden ser el resultado de cambios en la reactividad química (por ejemplo, la oxidación diferencial, de manera que una forma de dosificación se decolora más rápidamente cuando se compone de un polimorfo o pseudopolimorfo que cuando se compone de otra forma polimórfica) o de cambios mecánicos (por ejemplo, los comprimidos se desmoronan en el almacenamiento mientras un polimorfo cinéticamente favorecido se convierte en un polimorfo termodinámicamente más estable) o de ambos (por ejemplo, los comprimidos de un polimorfo son más susceptibles a la descomposición a alta humedad). Como resultado de las diferencias en la cinética de solubilidad/disolución, en el caso extremo, algunas transiciones polimórficas pueden dar como resultado falta de actividad o, en el otro extremo, toxicidad. Además, las propiedades físicas del cristal pueden ser importantes en el procesamiento, por ejemplo, un polimorfo podría ser más probable que forme solvatos o hidratos que pueden ser difíciles de filtrar o lavar libres de impurezas debido a, por ejemplo, diferencias en la morfología cristalina y/o distribución de tamaños de partículas.

Típicamente, las formas cristalinas se distinguen unas de otras por una o más propiedades físicas o analíticas tales como la velocidad de disolución, la espectroscopía infrarroja y Raman, técnicas de difracción de rayos-X tales como las técnicas de difracción en monocristal y de difracción en polvo, RMN de estado sólido (SS-NMR), técnicas térmicas tales como punto de fusión, análisis térmico diferencial (DTA), calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis termogravimétrico (TGA) y otros métodos como los descritos en otro lugar de la memoria descriptiva. Los métodos adicionales para caracterizar o distinguir un pseudopolimorfo de otra forma polimórfica incluyen análisis elemental, titulación de Karl-Fisher, análisis de sorción dinámica de vapor, análisis espectroscópico infrarrojo-termogravimétrico (TG-IR), cromatografía de gases de disolventes residuales y <sup>1</sup>H-NMR.

La expresión "forma cristalina isoestructural", como se usa en esta memoria, se refiere a una forma cristalina de una sustancia que tiene una semejanza estructural común con otra forma cristalina, que incluye el espaciado entre planos aproximadamente similar en la red cristalina. Por tanto, las formas cristalinas isoestructurales tendrán motivos similares de empaquetamiento molecular, pero diferentes parámetros de la celda unidad (una traslación de simetría). Debido a su semejanza estructural común, las formas cristalinas isoestructurales tienen normalmente patrones de difracción de rayos X de polvo similares, pero no necesariamente idénticos. Una forma cristalina isoestructural puede estar basada en una sustancia que es una molécula neutra o un complejo molecular. La forma cristalina isoestructural puede ser un solvato, que incluye un hidrato, o una forma cristalina de solvato desolvatado de la sustancia. Las formas isoestructurales que son solvatos de un polimorfo se denominan a veces pseudopolimórficas del polimorfo no solvatado. Una forma cristalina solvatada contiene normalmente uno o más disolventes en la red cristalina, incluyendo el agua, que puede ser el disolvente o disolventes de cristalización usados en la preparación de la forma cristalina.

"Amorfo", como se usa en esta memoria, se refiere a una forma en estado sólido de un compuesto (por ejemplo, Compuesto 1) en donde en la estructura tridimensional las posiciones de las moléculas unas con respecto a otras son esencialmente aleatorias [por ejemplo, ver Hancock et al. "Características y significado del estado amorfo en sistemas farmacéuticos" *J. Pharm. Sci.* Vol 86, pp. 1-12 (1997)]. Como resultado, el material amorfo tendrá orden de corto alcance de tipo líquido, y cuando se examina mediante difracción de rayos-X producirá generalmente dispersión difusa, ancha, que dará como resultado la intensidad de pico a veces centrada en uno o más halos amorfos. Por tanto, el análisis de XRPD de material amorfo proporcionará un patrón de 2-theta con una o más bandas anchas sin picos característicos.

El Compuesto 1 amorfo se puede caracterizar a veces por su temperatura de transición vítrea ( $T_g$ ), que define una transición de fase de pseudo-segundo orden en la que una masa fundida subenfriada del Compuesto 1 produce, al enfriar, una estructura vítrea con propiedades similares a las del Compuesto 1 cristalino. Sin embargo, dado que  $T_g$  es un parámetro cinético, su valor será dependiente de la velocidad de enfriamiento de la masa fundida y de las condiciones de medida usadas para su determinación (por ejemplo, cuanto más lenta es la velocidad de enfriamiento de la masa fundida, más baja será  $T_g$ ). Además, la  $T_g$  de una muestra amorfa tal como Compuesto 1 amorfo será muy dependiente de la cantidad de agua presente. Por ejemplo, un aumento del 1% en el contenido de agua puede bajar la  $T_g$  10°C aproximadamente o más. La temperatura de transición vítrea para una muestra de Compuesto 1 amorfo se puede obtener mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC), que presentará un cambio de capacidad calorífica con una transición endotérmica de segundo orden que aparece como una transición gradual. El punto de inflexión de esta transición proporciona  $T_g$ .

"Formulación" o "formulación farmacéuticamente aceptable", como se usa en esta memoria, se refiere a una composición que comprende 17 $\alpha$ -etilnil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol (es decir, Compuesto 1), presente en una forma en estado sólido además de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Las formulaciones incluyen composiciones preparadas a partir de una forma en estado sólido de Compuesto 1, en donde la composición es adecuada para administración a un ser humano. La formulación puede estar compuesta por, o prepararse a partir de, uno, dos o más formas cristalinas de Compuesto 1, por ejemplo un único polimorfo o forma pseudopolimórfica de Compuesto 1, una mezcla de dos formas polimórficas de Compuesto 1 o una mezcla de una

forma polimórfica de Compuesto 1 y una forma pseudopolimórfica de Compuesto 1. La formulación puede estar compuesta por, o prepararse a partir de Compuesto 1 amorfo o una mezcla de una forma polimórfica o pseudopolimórfica de Compuesto 1 y Compuesto 1 amorfo. Normalmente, las formulaciones estarán compuestas por, o se prepararán a partir de, una sola forma cristalina de Compuesto 1 (por ejemplo, la Forma I, Forma II, Forma III o Forma IV cristalinas), Compuesto 1 amorfo o, menos preferiblemente, una mezcla de una sola forma polimórfica o pseudopolimórfica y Compuesto 1 amorfo. Las formulaciones preferidas contienen la Forma I de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol.

“Formulación sólida”, como se usa en esta memoria, se refiere a una formulación en donde el Compuesto 1 está en forma de estado sólido en presencia de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables en donde la mayor parte de la cantidad de masa de la forma en estado sólido del Compuesto 1 usado en la preparación de la formulación permanece en esa forma en estado sólido durante al menos aproximadamente 6 meses a temperatura ambiente, normalmente durante al menos aproximadamente 12 meses ó 24 meses a temperatura ambiente, cuando se mezcla con los excipientes en las proporciones requeridas para la formulación en estado sólido. Las unidades de dosificación que son una formulación sólida incluyen comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, suspensiones y otras unidades de dosificación típicamente asociadas con la administración oral de un ingrediente activo farmacéuticamente en forma de estado sólido a un paciente que lo necesite.

“Formulación líquida”, como se usa en esta memoria, se refiere a una formulación en donde una o más formas en estado sólido de Compuesto 1 se han mezclado o puesto en contacto con uno o más excipientes, en donde al menos uno de los excipientes está en forma líquida o no sólida (es decir, un excipiente no sólido), en las proporciones requeridas para la formulación líquida, de tal manera que una mayoría de la cantidad de masa de Compuesto 1 se disuelve en el excipiente no sólido. Las unidades de dosificación que contienen una formulación líquida incluyen jarabes, geles, ungüentos y otras unidades de dosificación típicamente asociadas con la administración parenteral o enteral de un ingrediente farmacéuticamente activo a un sujeto en necesidad del mismo en forma de estado no sólido.

“Sustancialmente libre”, como se usa en esta memoria, se refiere a un compuesto tal como el Compuesto 1 en donde más de aproximadamente 60% en peso del compuesto está presente como la forma en estado sólido dada. Por ejemplo, la expresión Compuesto 1 cristalino “sustancialmente libre” de material amorfo se refiere a una forma en estado sólido de Compuesto 1 en donde más de aproximadamente 60% de Compuesto 1 está en una o más formas cristalinas. Tales composiciones contienen preferiblemente al menos 80% aproximadamente, más preferiblemente al menos 90% aproximadamente, de Compuesto 1 en una o más formas cristalinas con el resto presente como Compuesto 1 amorfo o no cristalino. En otro ejemplo, la expresión Compuesto 1 amorfo “sustancialmente libre” de formas cristalinas se refiere a una forma en estado sólido de Compuesto 1 en donde más de 60% de Compuesto 1 es amorfo. Tales composiciones contienen normalmente al menos 80% aproximadamente, preferiblemente al menos 90% aproximadamente, más preferiblemente al menos 95% aproximadamente, de Compuesto 1 amorfo, con el resto presente como una o más formas cristalinas de Compuesto 1. En otro ejemplo más, la expresión Forma I “sustancialmente libre” de otras formas cristalinas se refiere a una composición en estado sólido en donde más de aproximadamente 60% de Compuesto 1 existe como una sola forma cristalina. Tales composiciones contienen normalmente al menos 80% aproximadamente, preferiblemente al menos 90% aproximadamente, más preferiblemente al menos 95% aproximadamente de Compuesto 1 como una sola forma cristalina. Las formulaciones preferidas contienen al menos 80% aproximadamente, preferiblemente al menos 90% aproximadamente y más preferiblemente al menos 95% aproximadamente de Compuesto 1 como Forma I, con el restante Compuesto 1 presente como otras formas cristalinas o en forma amorfa o una combinación de las mismas. Otras formulaciones preferidas contienen al menos 80% aproximadamente, preferiblemente al menos 90% aproximadamente y más preferiblemente al menos 95% aproximadamente de Compuesto 1 en forma amorfa con el restante Compuesto 1 presente en una o más formas cristalinas. Las formulaciones más preferidas contienen aproximadamente 95-99% de la Forma I de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol, particularmente preferidas con aproximadamente 97%, aproximadamente 98% o aproximadamente 99%.

“Esencialmente libre”, como se usa en esta memoria, se refiere a un componente identificado como no estando presente en una cantidad que es detectable en las condiciones típicas usadas para su detección o que afecte negativamente a las propiedades deseadas de una composición o formulación en la que el componente se puede encontrar. Por ejemplo, “esencialmente libre de líquido” significa una composición o formulación en forma sólida que no contiene agua o disolvente, en forma líquida, en una cantidad que afectaría negativamente a la aceptabilidad farmacéutica de la formulación o composición para usar en una forma de dosificación sólida para ser administrada a un sujeto que la necesite. Una suspensión se considera una formulación sólida y para tales formulaciones no se consideran incluidos dentro de esta definición el(los) excipiente(s) líquido(s) que comprende(n) la formulación en suspensión. La “Forma I cristalina esencialmente libre de Compuesto 1 amorfo” se refiere a una forma cristalina específica de Compuesto 1 en la que el Compuesto 1 amorfo no se detecta por análisis de XRPD. Normalmente el límite de detección para material amorfo dentro de material cristalino es aproximadamente 10%.

“Sustancialmente puro”, como se usa en esta memoria, se refiere a una forma en estado sólido de Compuesto 1 que contiene menos de aproximadamente 3% o menos de aproximadamente 2% en peso de impurezas totales, o más preferiblemente menos de aproximadamente 1% en peso de agua, y/o menos de aproximadamente 0,5% en peso de impurezas tales como subproductos de descomposición o de síntesis o disolvente orgánico residual. El disolvente

residual no incluye disolvente que es parte de un solvato de una forma en estado sólido de Compuesto 1 (por ejemplo, un pseudopolimorfo).

5 “Sustancialmente idéntico”, como se usa en esta memoria, se refiere a características físicas medidas que son comparables en valor o trazos de datos que son comparables en la posición de pico y amplitud o intensidad dentro del alcance de las variaciones que normalmente están asociadas con la posición o manejo de muestras o la identidad de un instrumento utilizado para adquirir los trazos o características físicas o debido a otras variaciones o fluctuaciones encontradas normalmente dentro o entre entornos de laboratorio o instrumentación analítica.

10 “Hidrato”, como se usa en esta memoria, se refiere a una forma en estado sólido de Compuesto 1 que contiene moléculas de agua como una parte integral de la forma en estado sólido y no se refiere al agua que no está unida específicamente al compuesto en su mayor parte. Los hidratos de Compuesto 1 en una forma cristalina pueden ser hidratos de sitios aislados o hidratos de canal. Los hidratos pueden contener cantidades estequiométricas o no estequiométricas de moléculas de agua por molécula de Compuesto 1. Normalmente, el agua estará presente en un hidrato en la relación de 0,25, 0,5, 1,0, 1,5 ó 2,0 con relación al Compuesto 1 en una base molar.

15 “Solvato”, como se usa en esta memoria, se refiere a una forma en estado sólido de Compuesto 1 que contiene moléculas de disolvente que se combinan en una relación definida con las moléculas del compuesto y es una parte integral de la forma en estado sólido y no se refiere a disolvente que no está unido específicamente al compuesto en su mayor parte. Cuando la molécula de disolvente es agua, tales solvatos se conocen como hidratos.

20 “Enfermedad inflamatoria”, como se usa en esta memoria, se refiere a una enfermedad que se caracteriza por la presencia inapropiada o patológica de inflamación o su dolor o fiebre asociados. La inflamación se puede presentar como un brote como por ejemplo en una enfermedad autoinmune tal como la esclerosis múltiple. La inflamación puede ser aguda o crónica y presentarse en enfermedades tales como la diabetes Tipo 2, enfermedad de Alzheimer y cáncer metastásico, por ejemplo cáncer metastásico de próstata o mama.

25 Las enfermedades inflamatorias incluyen enfermedades autoinmunes, tales como la esclerosis múltiple, una enfermedad de lupus, por ejemplo lupus sistémico eritematoso, una enfermedad artrítica, por ejemplo artritis reumatoide, y una enfermedad inflamatoria del intestino, como por ejemplo colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn. Las enfermedades inflamatorias incluyen también enfermedades metabólicas, tales como las enfermedades hiperglucémicas, diabetes, enfermedades de cirrosis hepática, por ejemplo esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedades de hígado graso, enfermedades pulmonares agudas y crónicas, por ejemplo enfermedad pulmonar obstructiva (COPD), asma aguda, asma crónica, enfisema, bronquitis aguda, bronquitis alérgica, bronquitis crónica y fibrosis pulmonar.

30 “Enfermedad metabólica”, como se usa en esta memoria, incluye enfermedades tales como la diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, obesidad, síndrome metabólico, resistencia a la insulina, hiperglucemia, utilización o tolerancia deteriorada a la glucosa, síntesis de insulina deteriorada o reducida, una enfermedad hiperlipidémica, tal como hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, ácidos grasos libres elevados, o daño macrovascular, tal como aterosclerosis arterial, hipolipidemias o aterosclerosis vascular. La hipercolesterolemia incluye hipercolesterolemia-LDL o colesterol LDL elevado. Las hipolipidemias incluyen hipocolesterolemia-HDL o bajos niveles de colesterol HDL. La diabetes tipo 1 incluye la diabetes mellitus inmunomediada y la diabetes mellitus idiopática. La diabetes tipo 2 incluye formas con resistencia a la insulina predominante o profunda, deficiencia de insulina predominante y alguna resistencia a la insulina y formas intermedias entre éstas.

40 También se pueden usar formas en estado sólido de Compuesto 1 para tratar enfermedades o afecciones asociadas con neuroinflamación, tales como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica y degeneración macular relacionada con la edad.

45 Un “excipiente”, “vehículo”, “vehículo farmacéuticamente aceptable” o expresiones similares significan uno o más componentes o ingredientes que son aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de las composiciones o formulaciones que comprenden el Compuesto 1 como ingrediente farmacéutico activo que está en la forma de estado sólido cuando se mezcla con los excipientes. Estos excipientes normalmente no son excesivamente perjudiciales para un sujeto al que la formulación de la composición se va a administrar. Los excipientes incluyen uno o más componentes usados normalmente en las técnicas de formulación farmacéutica, por ejemplo, uno, dos o más de cargas, aglutinantes, disgregantes, dispersantes, agentes de conservación, fluidificantes, tensioactivos y lubricantes. Los excipientes ejemplares incluyen povidona, crospovidona, almidón de maíz, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina, goma arábiga, polisorbato 80, butilparabeno, propilparabeno, metilparabeno, BHA, EDTA, laurilsulfato sódico, cloruro sódico, cloruro potásico, dióxido de titanio, estearato magnésico, aceite de ricino, aceite de oliva, aceite vegetal, agentes tamponantes tales como hidróxido sódico, fosfato sódico monobásico, fosfato sódico dibásico, hidróxido potásico, fosfato potásico monobásico, fosfato potásico dibásico, fosfato potásico tribásico, carbonato potásico, bicarbonato potásico, hidróxido amónico, cloruro amónico, sacáridos tales como manitol, glucosa, fructosa, sacarosa o lactosa.

Un “sujeto” significa un ser humano o un animal. Normalmente el animal es un mamífero o vertebrado tal como un primate no humano, perro o roedor.

Un "agente superficialmente activo" (tensioactivo) significa una sustancia que, a bajas concentraciones, interacciona entre las superficies de un sólido y fluido en el que el sólido es insoluble o escasamente soluble. El fluido puede ser un excipiente líquido presente en una formulación de suspensión que comprende una forma en estado sólido de un ingrediente farmacéuticamente activo, tal como una forma cristalina del Compuesto 1, el excipiente líquido y el agente superficialmente activo que actúa para mejorar la capacidad de suspensión. Alternativamente, el agente superficialmente activo puede estar presente en una forma de dosificación sólida oral que comprende un polimorfo o pseudopolimorfo del Compuesto 1 (por ejemplo, la Forma I, Forma II, Forma III o Forma IV cristalinas), la forma amorfa del Compuesto 1 o una mezcla de los mismos y el agente superficialmente activo, que actúa para mejorar la velocidad de disolución del ingrediente farmacéutico activo en el fluido gástrico. Los agentes tensioactivos son anfipáticos en estructura que tienen tanto regiones polares (hidrófilas) y no polares (hidrófobas) en la misma molécula. Ejemplos de agentes superficialmente activos usados en las técnicas de formulación se dan en Corrigan, O.I.; Healy, A.M. "Tensioactivos en Productos y Sistemas Farmacéuticos" en *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* 2<sup>nd</sup> ed. Taylor y Francis, 2006, pp. 3583 - 3596.

Una "suspensión" se refiere generalmente a una forma en estado sólido del Compuesto 1 que está presente, normalmente como un sólido finamente dividido (por ejemplo, micronizado), en un portador (vehículo) líquido en un tiempo anterior a la administración de la suspensión. La suspensión puede ser o bien lista para usar o un polvo seco reconstituido como una forma de dosificación de la suspensión justo antes de usar. Las suspensiones incluyen normalmente un agente de suspensión o floculante, un agente humectante, si el agente de suspensión o floculante que está presente no sirve ya para este fin, un agente tamponante y un agente de conservación. En una suspensión coloidal, las partículas de Compuesto 1 son normalmente inferiores a aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  de tamaño. En una suspensión gruesa éstas son mayores que aproximadamente 1  $\mu\text{m}$ . El límite superior práctico para las partículas individuales de Compuesto 1 que se suspende en suspensiones gruesas es aproximadamente 50  $\mu\text{m}$  a 75  $\mu\text{m}$  aunque alguna proporción de partículas de hasta 200  $\mu\text{m}$  puede ser adecuada dependiendo de la capacidad de la suspensión para ser administrada con jeringa. Consideraciones de diseño para el desarrollo de una suspensión para administración oral o parenteral se dan en Akers, et al. *J. Parenteral Sci. Tech.* 1987 Vol. 41, pp. 88-96; Nash, RA "Suspensiones" en *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* 2<sup>nd</sup> ed. Taylor y Francis, 2006, pp 3597-3610.

Métodos de caracterización e identificación para formas en estado sólido

#### Morfología

La morfología cristalina se refiere a la simetría en un cristal como se muestra por sus caras cristalinas debido a la ordenada disposición interna de los átomos en la estructura cristalina. La morfología cristalina de una forma cristalina particular se describe a veces por el sistema cristalino de la forma cristalina, a saber, triclínico, monoclinico, ortorrómbico, tetragonal, hexagonal o isométrico. Más típicamente, la morfología cristalina de cristales de una muestra de material cristalino se refiere al aspecto físico de la mayoría de los cristales de la muestra y se indica mediante una etiqueta descriptiva de la forma, tal como hojas, placas, cristales tabulares, agujas, etc. La morfología cristalina se puede determinar por observación, por ejemplo mediante evaluación microscópica con ampliación de aproximadamente 2X, 10X, 40X ó 100X usando luz normal o polarizada.

#### Difracción de rayos-X de polvo

La difracción de rayos-X de polvo (XRPD) se usa normalmente para caracterizar o identificar compuestos cristalinos (ver, por ejemplo, U.S. Pharmacopoeia, volumen 23, 1995, método 941, pp. 1843-1845, U.S.P. Pharmacopoeia Convention, Inc., Rockville, Md.; Stout et al, X-Ray Structure Determination; A Practical Guide, MacMillan Co., New York, N.Y. 1968). Cuando un haz de rayos-X interacciona con una forma cristalina se produce normalmente un patrón de difracción, caracterizado por secuencias de máximos de intensidad en posiciones que dependen de las características de la red de la forma cristalina. Por tanto, las posiciones y la intensidad relativa de las líneas de la XRPD son indicativas de una forma cristalina particular que proporcionan una "huella dactilar" que frecuentemente es específica para una forma cristalina dada, aunque picos de difracción débiles o muy débiles pueden no siempre aparecer en patrones de difracción repetidos obtenidos de lotes sucesivos de cristales. Este es particularmente el caso si otras formas cristalinas están presentes en la muestra en cantidades apreciables, por ejemplo, cuando una forma polimórfica o pseudopolimórfica se ha transformado en parcialmente hidratada, deshidratada, desolvatada o se calienta para dar una cantidad significativa de otra forma polimórfica o pseudopolimórfica.

Además, las intensidades relativas de las bandas, particularmente los valores de incidencia de rayos-X a bajo ángulo ( $2\theta$  bajo), pueden variar debido a los efectos de orientación preferida derivados de las diferencias en, por ejemplo, hábito cristalino, tamaño de partícula y otras condiciones de medida. Por tanto, se mira normalmente a las posiciones relativas de los picos junto con su amplitud. Picos de XRPD anchos, que pueden consistir en dos o más picos individuales situados estrechamente juntos, se pueden producir por componentes amorfos, formas cristalinas desordenadas o dispersión parásita del haz principal. Picos anchos para diferentes muestras de la misma forma en estado sólido se encuentran generalmente dentro de aproximadamente de 0,3-1 grados  $2\theta$ . Picos de XRPD agudos aislados para diferentes muestras de la misma forma en estado sólido se encuentran normalmente para datos de resolución normal dentro de aproximadamente 0,1 grados  $2\theta$  o a veces dentro de aproximadamente  $\pm 0,2$  grados  $2\theta$  en sucesivos análisis por XRPD. Por tanto, cuando un pico de XRPD agudo aislado en una posición dada se identifica como que se encuentra a, por ejemplo, aproximadamente 16,1 ó 16,07, esto significa que el pico está a

16,1 ± 0,1 ó 16,07 ± 0,1. Cuando un pico de XRPD ancho en una posición dada se identifica como que se encuentra a aproximadamente un valor dado de grados 2θ, esto significa que el pico está en ese valor de grados 2θ ± 0,3.

Un patrón de XRPD se puede describir mediante "Picos Prominentes". Los picos prominentes se seleccionan de los picos observados identificando preferiblemente los picos de bajo ángulo que no se solapan. Un pico prominente tendrá intensidad relativa de al menos 5% o más típicamente al menos aproximadamente 10% o al menos aproximadamente 15% o al menos aproximadamente 20% de intensidad relativa en comparación con el pico más intenso del patrón de difracción de rayos-X. A veces, uno o más picos de intensidad inferior a 5% se pueden considerar prominentes y se usan además de uno o más picos que son más prominentes (es decir, al menos aproximadamente 10% o al menos aproximadamente 15% o al menos aproximadamente 20% de intensidad relativa) con el fin de describir un patrón de XRPD para una forma cristalina de 17α-etinil-androst-5-eno-3β,7β,17β-triol.

En condiciones intra-laboratorio reproducibles usando el mismo instrumento y protocolo para obtener los patrones de XRPD, las diferencias en las ubicaciones de picos de XRPD y en intensidades obtenidas de sucesivos análisis de XRPD para diferentes muestras de la misma forma en estado sólido que tienen el mismo grado de cristalinidad se deben principalmente a diferencias en la preparación de muestras o pureza de las muestras.

Por lo general, no es necesario confiar en todos los picos que se observan en una muestra polimórfica o pseudopolimórfica purificada descrita en esta memoria, ya que incluso una sola banda puede ser diagnóstico de una forma polimórfica o pseudopolimórfica dada de Compuesto 1. Más bien, la identificación debe centrarse en la posición de picos y patrón general, particularmente en la selección de picos prominentes para distinguir las diversas formas polimórficas y pseudopolimórficas descritas en esta memoria. Normalmente, una forma polimórfica o pseudopolimórfica individual de Compuesto 1 se describe con referencia a los 2, 3 ó 4 picos más intensos o a 2, 3 ó 4 picos prominentes y opcionalmente con referencia a otra u otras dos propiedades físicas o analíticas. Estas propiedades incluyen el punto de fusión, una o más transiciones térmicas observadas en el análisis térmico diferencial (DTA) o calorimetría diferencial de barrido (DSC), pérdida de peso porcentual en el TGA que ocurre dentro de un intervalo definido de temperaturas, uno o más picos de absorción observados en espectroscopía infrarroja o Raman y la velocidad de disolución intrínseca. Los métodos estandarizados para obtener datos de XRPD, DTA, DSC, DR, etc. se han descrito por ejemplo en U.S. Pharmacopoeia, volumen 23, 1995, United States Pharmacopoeial Convention, Inc., Rockville, MD, pp 2292-2296 y 2359-2765.

Un método para identificar una forma polimórfica o pseudopolimórfica conocida dentro de una presunta muestra en estado sólido, tal como una formulación en estado sólido que comprende la forma polimórfica o pseudopolimórfica conocida, implica obtener uno o más patrones de XRPD de la(s) muestra(s) que contiene(n) la forma polimórfica o pseudopolimórfica conocida, que se comparan después con los patrones de XRPD de la presunta muestra en estado sólido usando, por ejemplo, un método de análisis de racimos heurístico como el descrito por ejemplo en la publicación de solicitud de patente de EE.UU. No. 2004/0103130. Se puede usar también el análisis de racimos heurístico para análisis cuantitativo de muestras que contienen fases cristalinas mezcladas (por ejemplo, mezcla de dos o más formas polimórficas) o fases cristalinas y desordenadas mezcladas (por ejemplo, mezcla de una forma polimórfica y amorfa) como se describe por ejemplo en la publicación de solicitud de patente de EE.UU. No 2004/0103130.

Las comparaciones de funciones atómicas de distribución de pares (PDFs) derivadas de patrones de XRPD se pueden usar también para identificar un polimorfo o pseudopolimorfo conocido en una presunta muestra en estado sólido, tal como una formulación en estado sólido que comprende la forma polimórfica o pseudopolimórfica conocida. Si dos formas cristalinas son de la misma molécula con el mismo empaquetamiento molecular, sus PDFs serán esencialmente las mismas. Para determinar si dos PDFs derivadas de, por ejemplo, una forma polimórfica conocida o forma pseudopolimórfica y una formulación en estado sólido sospechosa de contener estas formas cristalinas son esencialmente idénticas, las PDFs se comparan mediante, por ejemplo, el método descrito en la publicación de solicitud de patente de EE.UU. No. 2007/0243620.

Si se puede obtener un(os) patrón(es) de XRPD de alta resolución de un polimorfo o pseudopolimorfo esencialmente puro, entonces los parámetros de la celda unidad (como se describe en la sección sobre análisis de rayos-X de monocristales) se pueden determinar para la forma cristalina mediante un método de indexación como, por ejemplo, en la publicación de solicitud de patente de EE.UU. No. 2007/0270397. Para un pseudopolimorfo, si se puede obtener una forma cristalina isoestructural (es decir, una forma cristalina de referencia), tal como una forma anhidra isoestructural que se puede obtener de la deshidratación y/o desolvatación del pseudopolimorfo, entonces la comparación del volumen de la celda unidad de la forma cristalina isoestructural con el volumen de la celda unidad determinado a partir del(de los) patrón(es) de XRPD de alta resolución puede permitir la determinación de la estequiometría del pseudopolimorfo (es decir, el número de moléculas de agua o de disolvente por molécula de Compuesto 1). En tales aplicaciones, los parámetros de la celda unidad para la forma cristalina isoestructural de referencia se pueden obtener a partir del análisis de rayos-X de monocristales u obtenerse de la indexación de los datos de XRPD para esta forma de referencia.

La indexación se puede usar también para determinar si una forma en estado sólido del Compuesto 1 contiene una forma cristalina dada esencialmente libre de otras formas cristalinas. Esto se puede hacer comparando las reflexiones permitidas de la celda unidad determinada mediante un método de indexación mencionado

anteriormente con los picos del patrón de XRPD obtenido experimentalmente teniendo en cuenta aquellos picos que estarían ausentes debido a interferencia destructiva. La presencia de uno o más picos prominentes en la XRPD experimental no permitidos por la solución de indexación indica la presencia de otra u otras formas cristalinas más del Compuesto 1.

## 5 Espectroscopía vibracional

Las técnicas de diagnóstico que se pueden usar opcionalmente para caracterizar formas cristalinas de Compuesto 1, tales como una forma polimórfica o pseudopolimórfica, incluyen técnicas de espectroscopía vibracional tales como la infrarroja (IR) y Raman, que miden el efecto de la energía incidente sobre una muestra en estado sólido debido a la presencia de enlaces químicos particulares dentro de las moléculas de la muestra que vibran en respuesta a la energía incidente. Como los polimorfos y formas pseudopolimórficas pueden poseer características IR y Raman diferentes unas de otras, los espectros IR y Raman proporcionan información complementaria y pueden proporcionar una huella dactilar para la identificación de un polimorfo particular. [ver, Anderton, C. *Eur. Pharm. Rev.*, Vol. 9, pp. 68-74 (2004)].

La espectroscopía Raman es capaz de determinar la identidad y/o cuantificación de polimorfos o pseudopolimorfos en una matriz compleja, tal como una formulación de comprimidos, y de distinguir entre formas amorfas y cristalinas o discernir entre formas múltiples polimórficas y pseudopolimórficas del Compuesto 1 [ver, por ejemplo, Pratiwia, D., et al. "Análisis cuantitativo de mezclas polimórficas de hidrocloreto de ranitidina por espectroscopía Raman y análisis de componentes principales" *Eur. J. Pharm. Biopharm.* Vol. 54, No. 3, pp. 337-341 (2002)]. Para formulaciones que contienen una mezcla de formas cristalinas, es posible a veces el reconocimiento de aproximadamente 10% de impureza polimórfica o pseudopolimórfica del Compuesto 1 (que representa un límite de detección absoluta de aproximadamente 0,05% peso/peso).

Para determinar la identidad o cuantificación de polimorfos o pseudopolimorfos de una forma cristalina del Compuesto 1 dentro de una matriz compleja tal como una formulación sólida usando los métodos de espectroscopía vibracional anteriores, se usa a veces la técnica de reflectancia total atenuada (ATF) (ver por ejemplo Salari, H., et al. "Aplicación de la espectroscopía FTIR de reflectancia total atenuada al análisis de mezclas de polimorfos farmacéuticos" *Intl. J. Pharm.*, Vol. 163, No. 1, pp. 157-166(1998)].

Otra técnica para la identificación o cuantificación de material cristalino, tal como una forma cristalina de Compuesto 1, es la espectroscopía infrarroja de transformada de Fourier de reflectancia difusa (DRIFTS) (ver, por ejemplo, Tantishaiyakul, V., et al. "Uso de la DRIFTS y PLS para la determinación de polimorfos de piroxicam solo y en combinación con excipientes farmacéuticos: Una nota técnica" *AAPS PharmSciTech*, Vol. 9, No. 1, pp. 95-99 (2008)].

En otra técnica más, la espectroscopía de infrarrojo cercano (NIR) se puede usar también en la identificación o análisis cuantitativo de una forma cristalina, tal como una forma polimórfica o pseudopolimórfica (por ejemplo, hidrato) del Compuesto 1 en una mezcla de formas en estado sólido o la identificación de una forma polimórfica o pseudopolimórfica en una formulación sólida tal como un comprimido que contiene la forma polimórfica o pseudopolimórfica del Compuesto 1.

A veces puede existir solapamiento de bandas IR o Raman de diferentes formas cristalinas del Compuesto 1 examinado por diversos métodos de espectroscopía vibracional, de manera que la identificación o cuantificación requiere métodos de deconvolución para obtener información para cada componente individual. Tales métodos de deconvolución incluyen regresión de mínimos cuadrados parciales, análisis de componentes principales u otras metodologías [ver, por ejemplo, Reich, G. "Espectroscopía de infrarrojo cercano y formación de imágenes: Principios básicos y aplicaciones farmacéuticas" *Adv. Drug Deliv. Rev.*, Vol. 57, pp. 1109-43 (2005)].

## Resonancia magnética nuclear de estado sólido (SS-NMR)

Las técnicas de diagnóstico que se pueden usar opcionalmente para caracterizar polimorfos del Compuesto 1 incluyen técnicas de RMN de estado sólido [para ejemplos ver Tishmack, P.A., et al. "Espectroscopía de resonancia magnética nuclear de estado sólido: Aplicaciones farmacéuticas," *J. Pharm. Sci.* Vol. 92, No. 3, pp. 441- 474 (2003)]. Estas técnicas ofrecen la ventaja de ser no destructivas y no invasivas. La espectroscopía SS-NMR es a veces adecuada para probar formulaciones farmacológicas, tales como las que comprenden el Compuesto 1, porque las resonancias de RMN para la mayoría de los excipientes farmacéuticos se producen en un intervalo estrecho del espectro de RMN.

La SS-NMR se puede aplicar también para analizar formulaciones sólidas que comprenden el Compuesto 1 y por tanto pueden ser útiles para detectar diferentes formas en estado sólido del Compuesto 1 en presencia de excipientes. Para detectar Compuesto 1 amorfo en una muestra en estado sólido de Compuesto 1, el límite de detección para la SS-NMR se espera que sea aproximadamente 10-20%, dependiendo de la ubicación relativa de los picos de las formas amorfa y cristalinas en sus espectros, porque los picos amorfos son generalmente muy anchos. Este es aproximadamente el mismo límite de detección para la XRPD. Además, debido a que la espectroscopía de RMN es por naturaleza una técnica cuantitativa (es decir, la intensidad de señal es relativa al número de sitios nucleares en esa frecuencia de resonancia específica), la espectroscopía SS-NMR puede permitir

determinar la contribución de las formas cristalinas del Compuesto 1, o de Compuesto 1 cristalino y amorfo, en una mezcla de tales formas.

#### Procedimientos de análisis térmico

5 Las técnicas de diagnóstico que se pueden usar opcionalmente para caracterizar polimorfos de Compuesto 1 incluyen el análisis térmico diferencial (DTA), calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis termogravimétrico (TGA) y medidas de puntos de fusión.

10 El DTA y la DSC miden las temperaturas de transición térmica a las que una forma cristalina absorbe o libera calor cuando su estructura cristalina cambia o funde. El TGA se usa para medir la estabilidad térmica y la fracción de componentes volátiles de una muestra monitorizando el cambio de peso a medida que la muestra se calienta. Si la espectroscopía infrarroja se aplica a los componentes volátiles liberados durante el análisis TGA de un pseudopolimorfo (TGA-IR), entonces la composición molecular del pseudopolimorfo se puede determinar. Estas técnicas son, por tanto, útiles para caracterizar formas en estado sólido que existen como solvatos y/o hidratos.

15 El DTA implica calentar una muestra de prueba de una forma en estado sólido de Compuesto 1 y una referencia inerte bajo condiciones idénticas mientras se registra cualquier diferencia de temperatura entre la muestra y la referencia.

La DSC mide la energía necesaria para establecer una diferencia de temperatura de casi cero entre una muestra y una referencia inerte mientras se someten a regímenes de calentamiento idénticos.

20 Las temperaturas de transición térmica observadas en la DSC y el DTA aparecen dentro de aproximadamente  $2^{\circ}\text{C}$  ó  $\pm 2^{\circ}\text{C}$  en sucesivos análisis usando una velocidad de barrido de temperaturas de  $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$  y pueden aparecer dentro de aproximadamente  $1^{\circ}\text{C}$  ó  $\pm 1^{\circ}\text{C}$  dependiendo de la velocidad de barrido de temperaturas usada (proporcionando a veces mayor precisión con velocidades de barrido más lentas tales como  $5^{\circ}\text{C}/\text{min}$  ó  $1^{\circ}\text{C}/\text{min}$ ). Cuando una muestra de Compuesto 1 tiene una transición en DSC o DTA a un valor dado, significa que la transición en DSC o DTA estará normalmente dentro de aproximadamente  $2^{\circ}\text{C}$  ó  $\pm 2^{\circ}\text{C}$  para esa muestra para una transición aguda tal como un pico endotérmico agudo. Para transiciones anchas, una temperatura de transición se refiere al centro del pico (para las transiciones exotérmicas o valle (para transiciones endotérmicas) de esa transición. Para transiciones anchas, en particular las resultantes de la deshidratación o desolvatación, los análisis sucesivos usando una velocidad de barrido de temperaturas de  $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$  pueden presentarse dentro de aproximadamente  $3^{\circ}\text{C}$  ó  $\pm 3^{\circ}\text{C}$  ó más para cada transición ancha. Se pueden identificar diferentes formas cristalinas que incluyen formas polimórficas y pseudopolimórficas, al menos en parte, sobre la base de sus diferentes perfiles de temperatura de transición en sus termógrafos de DSC o DTA.

35 El análisis térmico se lleva a cabo normalmente a una velocidad de barrido de temperaturas de  $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ . Se pueden usar velocidades de barrido inferiores tales como  $5^{\circ}\text{C}/\text{min}$  ó  $1^{\circ}\text{C}/\text{min}$  si se sospecha de solapamiento de transiciones de temperatura. Por tanto, una presunta transición debida a un cambio en la forma polimórfica a un polimorfo diferente más estable antes de la fusión completa de la muestra se puede discernir usando una velocidad de barrido más lenta. Una transición durante el análisis térmico de un polimorfo formado cinéticamente a un polimorfo termodinámicamente más estable antes de la fusión completa se puede evitar usando una velocidad de barrido más rápida que no deje tiempo para que se produzca la transición.

#### Métodos de adquisición de datos para la caracterización e identificación

40 Los datos proporcionados en diversas Figuras, Tablas y Ejemplos se obtuvieron usando los siguientes métodos e instrumentación.

#### Difracción de rayos-X de polvo

45 Los patrones de XRPD se obtuvieron usando uno de los siguientes métodos. Un difractómetro PANalytical X'Pert Pro. Un haz incidente de radiación  $\text{Cu K}\alpha$  se obtuvo usando una fuente Optix de enfoque fino, largo. Se usó un espejo multicapa graduado elípticamente para enfocar los rayos-X de  $\text{Cu K}\alpha$  de la fuente a través de la muestra y en el detector. Se usó un deflector de haz y una atmósfera de helio para minimizar el fondo generado por dispersión del aire. Se usaron rendijas Soller para los haces incidentes y difractados para minimizar la divergencia axial. Antes del análisis, se analizó una muestra de silicio (NIST SRM 640c) para verificar la posición del pico de Si 111. Los patrones de difracción se recogieron usando un detector de barrido sensible a la posición (X'Celerator) situado a 240 mm de la muestra. Los datos se recogieron y analizaron usando software X'Pert Pro Data Collector (v. 2.2b). La muestra se insertó entre dos películas de  $3\ \mu$  de espesor, se analizó en geometría de transmisión, y se giró para optimizar las estadísticas de orientación.

55 Los patrones de XRPD se recogieron también usando un difractómetro Inel XRG-3000 dotado de un detector curvado sensible a la posición con un intervalo  $2\theta$  de  $120^{\circ}$ . Se utilizó un haz incidente de radiación  $\text{Cu K}\alpha$  (40 kV, 30 mA) para recoger datos en tiempo real con una resolución de  $0,03^{\circ}\ 2\theta$  partiendo de aproximadamente  $4^{\circ}\ 2\theta$ . La rendija del monocromador se fijó en 5 mm por  $160\ \mu\text{m}$ . Antes del análisis se analizó un patrón de silicio (NIST SRM

640c) para verificar la posición del pico de Si 111. La radiación de la difracción se detectó mediante un detector de centelleo de yoduro sódico. Las muestras se analizaron durante 300 s. Las muestras se prepararon para análisis introduciéndolas en capilares de vidrio de paredes delgadas. Cada capilar se montó sobre una cabeza del goniómetro y se giró durante la adquisición de datos.

5 Patrones de XRPD se obtuvieron también en un difractómetro de rayos-X de polvo Shimadzu WRD-6000 con radiación Cu K $\alpha$ . El difractómetro estaba dotado de un tubo de rayos-X de enfoque fino y largo y un monocromador de grafito curvado. El voltaje del tubo y amperaje se fijaron en 40 kV y 40 mA, respectivamente. Las rendijas de divergencia y dispersión se fijaron en 1° y la rendija de recepción se fijó en 0,15 mm. Antes del análisis se analizó un patrón de silicio (NIST SRM 640c) para verificar la posición del pico de Si 111. La radiación de difracción se detectó  
10 mediante un detector de centelleo de yoduro sódico. Los datos se recogieron y analizaron usando software XRD-6100/7000 (v. 5.0). Las muestras se prepararon para análisis colocándolas en un soporte de silicio de ruido de fondo cero.

Los patrones de difracción de rayos-X presentados en esta memoria están acompañados por picos marcados y/o tablas con listas de picos. Los datos de picos indicados, en la mayoría de las circunstancias, están dentro del  
15 intervalo de hasta aproximadamente 30° 2 $\theta$ . Se usaron a veces algoritmos de redondeo para redondear cada pico al 0,1° ó 0,01° 2 $\theta$  más cercano, dependiendo del instrumento usado para recoger los datos y/o la resolución inherente de picos.

Las ubicaciones de los picos indicados a lo largo del eje-x (grado 2 $\theta$ ) en las figuras y tablas se determinaron automáticamente usando el software PATTERNMATCH™ 2.4.0 y se redondearon a una o dos cifras significativas  
20 tras el punto decimal en base a los criterios anteriores. La variabilidad en la posición de los picos se da dentro de  $\pm 0,1^\circ 2\theta$  en base a las recomendaciones descritas en la discusión USP de la variabilidad en la difracción de rayos-X de polvo dada en United States Pharmacopeia, USP 31, NF 26, Vol. 1, p. 374. Para los listados de los espacios-d, la longitud de onda usada para calcular los espacios-d fue 1,541874 Å, un promedio ponderado de las longitudes de onda de Cu-K $\alpha$ 1 y Cu-K $\alpha$ 2 [Phys. Rev., Vol. A56, No. 6, pp. 4554-4568 (1997)]. La variabilidad asociada con las  
25 estimaciones de los espacios-d se calculó a partir de la recomendación USP en cada espacio-d y se proporciona en las respectivas tablas de datos.

#### Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Se realizó DSC usando un calorímetro diferencial de barrido TA Instruments Q2000. La calibración de la temperatura se realizó usando indio metal NIST con trazabilidad. La muestra se colocó en una bandeja de aluminio para DSC, y  
30 el peso se registró con exactitud. La bandeja se cubrió con una tapa perforada con un colimador de orificio delimitante de láser, y la tapadera se engarzó. Una bandeja de aluminio engarzada, pesada, se colocó en el lado de referencia de la celda. La celda de muestra se equilibró a 25°C, en algunos casos se enfrió a -30°C y se calentó bajo una purga de nitrógeno a una velocidad de 10°C/minuto, hasta una temperatura final de 300°C. Se usó indio metal como patrón de calibración. Las temperaturas indicadas están en los máximos de transición. Para estudios sobre la  
35 temperatura de transición vítrea (T $_g$ ) de material amorfo, la muestra se equilibró a -20°C y después se calentó bajo nitrógeno a una velocidad de 1°C/min, hasta 160°C. Se indica la T $_g$  del punto de inflexión de la transición.

#### Análisis térmico diferencial (DTA)

Se realizó DTA simultáneamente usando un instrumento Seiko SSC 5200 TG/DTA. La calibración de la temperatura se realizó usando indio metal NIST con trazabilidad. La muestra se colocó en una bandeja de aluminio y se cubrió  
40 sin apretar con una tapa y el peso se registró con exactitud. La celda de muestra se equilibró a 25°C y después se calentó bajo una purga de nitrógeno a una velocidad de 10°C/minuto, hasta una temperatura final de 300°C. Las temperaturas indicadas están en los máximos de transición.

#### Análisis termogravimétrico (TGA)

Se realizó TGA usando un analizador termogravimétrico TA Instruments Q5000 IR o simultáneamente con DTA/DSC  
45 un instrumento Seiko SSC 5200 TG/DTA. La calibración de la temperatura se realizó usando níquel y ALUMEL™. Cada muestra se colocó en una bandeja de aluminio /o/ platino. La bandeja se selló herméticamente con una tapa que se abrió usando un mecanismo de perforación justo antes de ser introducida en el horno TG. El horno se calentó bajo nitrógeno a una velocidad de 10°C/minuto hasta una temperatura final de 350°C.

#### Análisis termogravimétrico-infrarrojo (TG-IR)

Se realizó TG-IR en un analizador termogravimétrico (TG) TA Instruments modelo 2050 interconectado a un espectrofotómetro infrarrojo de transformada de Fourier (TF-IR) Magna-IR 560TM (Thermo Nicolet) dotado de una  
50 fuente de IR medio/lejano Ever-Glo, un divisor de haz de bromuro potásico (KBr) y un detector de mercurio cadmio telurio (MCT-A). La verificación de longitudes de onda FT-IR se realizó usando poli(estireno) y los patrones de calibración TG fueron níquel y Alumel™. La muestra se colocó en una bandeja de muestras de platino, y la bandeja se introdujo en el horno TG. El instrumento TG se inició primero, seguido inmediatamente por el instrumento TG-IR.  
55 El instrumento TG se hizo funcionar bajo un flujo de helio a 90 y c10 cc/min, para la purga y equilibrio,

respectivamente. El horno se calentó bajo nitrógeno a una velocidad de 20°C/minuto hasta una temperatura final de 250°C. Los espectros infrarrojos se obtuvieron aproximadamente cada 32 segundos durante aproximadamente 13 minutos. Cada espectro IR usó 32 barridos acumulados obtenidos con una resolución espectral de 4 cm<sup>-1</sup>. Los volátiles se identificaron mediante una búsqueda en la librería espectral de alta resolución de fase vapor Nicolet.

## 5 Espectroscopía FT-Raman

Los espectros Raman se adquirieron en un módulo accesorio Nexus 670 FT-Raman interconectado a un espectrofotómetro Nexus 670 FT-IR (Thermo Nicolet) dotado de un detector de arseniuro de indio galio (InGaAs). La verificación de longitudes de onda se realizó usando azufre y ciclohexano. Cada muestra se preparó para análisis colocándola en un tubo de vidrio y posicionando el tubo en un soporte de tubo revestido de oro. Para irradiar la muestra se usaron aproximadamente 0,5 W de potencia del laser de Nd:YVO<sub>4</sub> (1064 nm de longitud de onda de excitación). Cada espectro usó 256 barridos acumulados obtenidos con una resolución espectral de 4 cm<sup>-1</sup>.

Los espectros Raman se adquirieron también en un módulo accesorio Nexus 670 FT-Raman interconectado a un espectrofotómetro Nexus 670 FT-IR (Thermo Nicolet) dotado de un detector de arseniuro de indio galio (InGaAs). La verificación de longitudes de onda se realizó usando azufre y ciclohexano. Cada muestra se preparó para análisis colocándola en un tubo de vidrio y posicionando el tubo en un soporte de tubo revestido de oro.

## Formulaciones

Las formulaciones que comprenden el Compuesto 1 como ingrediente farmacéutico activo tendrán un porcentaje significativo de Compuesto 1 en una o más de sus formas en estado sólido, normalmente en una o dos formas en estado sólido. Formulaciones ejemplares contienen al menos aproximadamente 60% o por lo general al menos aproximadamente 90% de Compuesto 1 en una forma en estado sólido. Las formulaciones comprenderán normalmente una o más formas dadas en estado sólido del Compuesto 1, sustancialmente libre de otras formas en estado sólido, y uno o más, típicamente 1, 2, 3 ó 4 excipientes o vehículos. Otras formulaciones pueden contener Compuesto 1 en una o más formas en estado sólido, típicamente una o dos. Otras formulaciones son generalmente sólidos, precipitados, geles, suspensiones y coloides que contienen una o más formas en estado sólido del Compuesto 1, tales como la forma amorfa del Compuesto 1, Forma I cristalina o Forma III cristalina del Compuesto 1 o una mezcla de las mismas. Las formulaciones preferidas usan una sola forma cristalina, con la Forma I preferida. Las dosificaciones unitarias orales preferidas para uso humano contendrán aproximadamente 2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg ó 40 mg de una forma en estado sólido de Compuesto 1 por dosis unitaria, con dosis unitarias preferidas de 2 mg, 5 mg y 10 mg en el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas en seres humanos y dosis unitarias preferidas de 15 mg y 20 mg para tratar enfermedades inflamatorias agudas en seres humanos.

Aunque es posible administrar el Compuesto 1 en su estado sólido como un compuesto puro a un sujeto, normalmente se presenta como una formulación sólida esencialmente libre de líquido o menos frecuentemente una suspensión sólida. Las formulaciones se usarán normalmente para preparar dosificaciones unitarias, por ejemplo comprimidos, cápsulas o pastillas para administración oral, bucal o sublingual. Alternativamente, las realizaciones incluyen una formulación para administración parenteral (por ejemplo, subcutánea, subdérmica, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal o aerosol) producida por el procedimiento de poner en contacto una forma en estado sólido de Compuesto 1, tal como Compuesto 1 amorfo, o una forma cristalina de Compuesto 1 (por ejemplo, la Forma I), con un excipiente líquido, por ejemplo uno, dos, tres o más cualesquiera de agua, disolución acuosa tamponada, PEG 100, PEG 200, PEG 300, PEG 400, propilenglicol, benzoato de bencilo, alcohol bencílico o etanol, y opcionalmente esterilizar la disolución y opcionalmente dispensar la disolución en viales o ampollas (normalmente vidrio de color ámbar), que pueden ser de un solo uso o de uso múltiple, y opcionalmente almacenar la formulación a temperatura reducida (aproximadamente 0-12°C, o aproximadamente 2-10°C). Tales formulaciones opcionalmente también se pueden usar para administración oral y opcionalmente pueden contener uno o más de una sal, tampón o bacteriostático o agente de conservación (por ejemplo, NaCl, BHA, BHT o EDTA). A veces se usa un agente superficialmente activo para afecta a una suspensión o se incorpora en una forma de dosificación sólida oral para ayudar a la disolución de la forma en estado sólido del Compuesto 1, por ejemplo la Forma I, en el tracto gástrico. En general, se prefieren las formulaciones para administración oral para aplicaciones terapéuticas humanas, particularmente preferidas con formulaciones orales sólidas.

Los agentes superficialmente activos usados en una suspensión o una forma sólida del Compuesto 1 en un(os) excipiente(s) líquido(s) incluyen tensioactivos no iónicos, catiónicos y aniónicos. Los ejemplos de tensioactivos preferidos incluyen, pero no se limitan a, un laurilsulfato, dodecilsulfato sódico, polisorbato 40 y polisorbato 80.

En una realización se usa laurilsulfato sódico como un agente superficialmente activo en una forma de dosificación unitaria, tal como un comprimido o una cápsula, para administración oral en el tratamiento de una enfermedad descrita en esta memoria en donde la formulación comprende la Forma I cristalina esencialmente libre de otras formas en estado sólido del Compuesto 1 y el agente superficialmente activo, comprendiendo opcionalmente uno o más excipientes adicionales.

## Micronización

Para mejorar la velocidad de disolución de una forma cristalina de Compuesto 1 en una formulación que comprende al menos una forma cristalina de Compuesto 1 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables en una forma de dosificación sólida, o para afectar a la capacidad de ser suspendida en una suspensión para administración oral o parenteral que comprende una forma cristalina del Compuesto 1 y un(os) excipiente(s) líquido(s), la forma cristalina se puede moler a un tamaño de volumen medio de partícula ponderado ( $D_v, 50$ ) o diámetro medio de aproximadamente 0,01-200  $\mu\text{m}$ , o aproximadamente 0,1-100  $\mu\text{m}$  o preferiblemente aproximadamente 3-50  $\mu\text{m}$ . El tamaño de volumen medio de partícula ponderado ( $D_v, 50$ ) o el diámetro medio para el Compuesto 1 cristalino molido puede ser, por tanto, relativamente pequeño, por ejemplo aproximadamente 0,1-1,0  $\mu\text{m}$ , o algo mayor, por ejemplo aproximadamente 3-100  $\mu\text{m}$ . Preferiblemente, el tamaño de volumen medio de partícula ponderado ( $D_v, 50$ ) o el diámetro medio son aproximadamente 5, aproximadamente 10, aproximadamente 15 o aproximadamente 20 micrómetros. El tamaño de partícula ( $D_v, 90$ ) es típicamente aproximadamente 5 micrómetros, aproximadamente 10, aproximadamente 15, aproximadamente 20, aproximadamente 25 o aproximadamente 30 micrómetros. El tamaño de partícula preferido tiene el ( $D_v, 90$ )  $\leq$  10 micrómetros o ( $D_v, 90$ ) de aproximadamente 7 micrómetros.

Los métodos de micronización incluyen molinos de bolas, molinos de púas, molinos de chorro (por ejemplo, molinos de chorro de energía de fluido) y molienda, tamizado y precipitación de un(os) compuesto(s) a partir de una disolución, ver por ejemplo las patentes de EE.UU. No. 4.919.341; 5.202.129; 5.271.944; 5.424.077 y 5.455.049. El tamaño de partícula se determina mediante, por ejemplo, métodos de microscopía electrónica de transmisión, microscopía electrónica de barrido, microscopía óptica, difracción de rayos-X y dispersión de la luz o análisis de contador Coulter (ver, por ejemplo, "Caracterización de Sólidos", D. McGlinchey, Ed., Blackwell Publishing, 2005).

Por tanto, el Compuesto 1 cristalino puede comprender o consistir esencialmente en un polvo que contiene uno, dos o más de estos tamaños de volumen medio de partícula ponderado o tamaños de diámetro medio de partícula y el polvo se puede poner en contacto con un(os) excipiente(s) sólido(s), que se pueden mezclar y opcionalmente comprimir o dar forma en una forma deseada. Alternativamente, el Compuesto 1 cristalino en forma de un polvo como se ha descrito anteriormente se pone en contacto con un(os) excipiente(s) líquido(s) para preparar una formulación líquida o una composición líquida que se incorpora en una formulación sólida o suspensión. Las formulaciones micronizadas adecuadas incluyen, por tanto, suspensiones acuosas u oleosas de Compuesto 1 cristalino.

#### Protocolos o métodos de dosificación

En el tratamiento de cualquiera de las enfermedades o síntomas descritos en esta memoria, se puede administrar continuamente (diariamente) o de modo intermitente las composiciones o formulaciones que comprenden una forma cristalina o amorfa del Compuesto 1 a un sujeto que padece de, o es susceptible de contraer, la enfermedad o síntoma, preferiblemente administrando una formulación que comprende la Forma I.

Las dosificaciones de Compuesto 1 en forma de estado sólido administradas por las vías descritas en esta memoria y el uso de terapias de combinación con otros agentes o tratamientos terapéuticos estándar se podrían aplicar esencialmente como se ha descrito anteriormente para cualquiera de las enfermedades o afecciones que están descritas en esta memoria. Así, el Compuesto 1 en forma de estado sólido se puede administrar profiláctica o terapéuticamente en enfermedades crónicas o se puede administrar en el momento de, o relativamente pronto después de, un episodio agudo tal como un brote de dolor asociado con una enfermedad que está siendo tratada. La administración profiláctica se usa para reducir la incidencia o la gravedad esperada de un episodio, por ejemplo, un brote de esclerosis múltiple, artritis o asma.

#### Métodos de preparación de las formas en estado sólido

Las formas cristalinas de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol descritas en los Ejemplos se obtuvieron usando uno o más de los métodos siguientes.

Evaporación rápida (FE): Se prepararon disoluciones saturadas de Compuesto 1 en diversos disolventes como se muestra en la Tabla 5 a temperatura ambiente. Las disoluciones se filtraron en viales limpios y se dejaron evaporar en condiciones ambientales, sin tapar.

Evaporación muy rápida (VFE): Una disolución de Compuesto 1 se preparó en etanol a temperatura elevada. La muestra se filtró en una placa de Petri limpia y se insufló nitrógeno sobre la muestra para facilitar el secado. Los sólidos se recogieron y se analizaron inmediatamente.

Evaporación lenta (SE): Se prepararon disoluciones saturadas de Compuesto 1 en diversos disolventes como se muestra en la Tabla 5 a temperatura ambiente. Las disoluciones se filtraron en viales limpios y estos viales se cubrieron con papel de aluminio. La lámina se perforó con pequeños agujeros y se dejó evaporar en condiciones ambientales.

Enfriamiento lento (SC): Se prepararon disoluciones saturadas de Compuesto 1 en diversos disolventes como se muestra en la Tabla 5 a temperatura elevada. La disolución se filtró inmediatamente en un vial caliente. El vial se selló y se dejó enfriar lentamente. Los sólidos que se formaron se aislaron por filtración a vacío y se dejaron secar en condiciones ambientales.

Suspensión a temperatura ambiente o temperatura elevada: Se prepararon muestras de Compuesto 1 en diversos disolventes como se muestra en la Tabla 5 de manera que en cada vial estaban presentes sólidos en exceso. Las mezclas se agitaron en un vial cerrado, bien a temperatura ambiente o a temperatura elevada usando un agitador orbital. Después de varios días los sólidos se aislaron por filtración a vacío y se dejaron secar en condiciones ambientales.

Enfriamiento intensivo (CC): Se prepararon disoluciones saturadas de Compuesto 1 en diversos disolventes como se muestra en la Tabla 5, bien a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas. Las muestras se sometieron a choque térmico colocándolas rápidamente a temperaturas sub-ambiente. Después de varios minutos, los viales se revisaron para la precipitación. En ausencia de precipitación, los viales se almacenaron en sub-ambiente. Los sólidos resultantes se aislaron por filtración a vacío y normalmente se secaron al aire a temperatura ambiente.

Precipitación intensa (CP): Se prepararon disoluciones de Compuesto 1 en diversos disolventes como se muestra en la Tabla 5, bien a temperatura elevada o ambiente. Las disoluciones se filtraron rápidamente en viales que contenían antidisolvente a temperatura ambiente con el fin de inducir la formación de sólido. Después de varios minutos, los viales se revisaron para la precipitación. En ausencia de precipitación, los viales se almacenaron en sub-ambiente. Los sólidos resultantes se aislaron por filtración a vacío y normalmente se secaron a temperatura ambiente.

Difusión de vapor de un líquido (LVD): Se prepararon disoluciones saturadas de Compuesto 1 en diversos disolventes como se muestra en la Tabla 5 a temperatura ambiente. Las disoluciones se filtraron en viales limpios y se colocaron destapados en un vial más grande que contenía un disolvente difusor. El vial más grande se tapó y se dejó en condiciones ambientales durante varios días. Los sólidos resultantes se aislaron por filtración a vacío y se secaron al aire a temperatura ambiente.

Sonicación: Se prepararon disoluciones sobresaturadas de Compuesto 1 a temperaturas ambiente. Las muestras se sometieron brevemente a sonicación con sonda (procesador Cole-Parmer Ultrasonic con sonda de 3 mm). Las muestras se taparon y dejaron a temperatura ambiente durante la nucleación/crecimiento de sólido. Los sólidos que se formaron después de la sonicación se aislaron inmediatamente y se secaron en condiciones ambientales.

#### Realizaciones numeradas

Algunos aspectos preferidos de la invención y temas relacionados incluyen las siguientes realizaciones numeradas:

1. Una forma en estado sólido de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol en donde la forma en estado sólido es  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino sustancialmente libre de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol en forma amorfa.

2. La forma en estado sólido de la realización 1, en donde el  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino es la Forma I de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol esencialmente libre de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo y opcionalmente sustancialmente libre de otras formas cristalinas de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol. En esta realización, la Forma I del Compuesto 1 se caracteriza opcionalmente por un patrón de difracción de rayos-X de polvo que tiene tres o cuatro de los valores de grados 2-theta seleccionados del grupo que consiste en 10,4, 16,2, 17,8 y 28,8 y opcionalmente con uno o más valores de grados 2-theta seleccionados del grupo que consiste en 12,6, 15,1, 16,7 y 27,3. Una descripción de la Forma I del Compuesto 1 tiene valores de grados 2-theta de 10,4, 16,2, 17,8 y 28,8 y opcionalmente con un valor de grados 2-theta de 15,0 ó 27,3. Otra descripción de la Forma I del Compuesto 1 tiene valores de grados 2-theta de 10,4, 16,2, 17,8 y 28,8 y opcionalmente con un valor de grados 2-theta de 16,1 y 27,3. Otra descripción ejemplar de la Forma I del Compuesto 1 tiene valores de grados 2-theta de 16,2, 17,8, 28,8 y 15,1.

3. La forma en estado sólido de la realización 1, en donde el  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino es la Forma I de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol caracterizada por un patrón de difracción de rayos-X de polvo sustancialmente idéntico al patrón de difracción de rayos-X de polvo de la Figura 1, Figura 2 ó Figura 3 y opcionalmente termogramas de calorimetría diferencial de barrido y análisis termogravimétrico sustancialmente idénticos a los termogramas de calorimetría diferencial de barrido y análisis termogravimétrico de la Figura 4.

4. La forma en estado sólido de la realización 1, 2 ó 3 caracterizada por o caracterizada además por un espectro Raman sustancialmente idéntico al espectro Raman de la Figura 5. En esta realización, la Forma I del Compuesto 1 se caracteriza por una, dos o tres absorciones Raman seleccionadas del grupo que consiste en 2993, 2974, 2947, 2937, 2887, 2860 y 2843  $\text{cm}^{-1}$ ; opcionalmente con una, dos o tres absorciones seleccionadas del grupo que consiste en 2106, 1674, 1467 y 1437  $\text{cm}^{-1}$  o una, dos o tres absorciones seleccionadas del grupo que consiste en 744, 712, 683, 484, 471, 457, 438, 247 y 226  $\text{cm}^{-1}$ . Una descripción de la Forma I del Compuesto 1 tiene absorciones Raman a 2887, 2106, 1674, 1437 y 712  $\text{cm}^{-1}$  y opcionalmente una absorción a 247 ó 226  $\text{cm}^{-1}$ . Otra descripción de la Forma I del Compuesto 1 tiene absorciones Raman a 2887, 2106, 1674, 1437, 712 y 683  $\text{cm}^{-1}$  y opcionalmente una absorción a 484, 471 ó 457. Otra descripción ejemplar de la Forma I del Compuesto 1 tiene absorciones Raman a 2106, 1674, 1437, 712 y 683  $\text{cm}^{-1}$  y opcionalmente con una absorción a 1467  $\text{cm}^{-1}$ .

5. La forma en estado sólido de la realización 1, en donde el  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino es la Forma II de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol esencialmente libre de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo y opcionalmente sustancialmente libre de otras formas cristalinas de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol. En esta realización, la Forma II del Compuesto 1 se caracteriza opcionalmente por un patrón de difracción de rayos-X de polvo que tiene uno, dos o tres valores de grados 2-theta seleccionados del grupo que consiste en 2,5, 5,0 y 7,6 y dos o más valores de grados 2-theta seleccionados del grupo que consiste en 10,4, 16,2, 17,8 y 28,8. Una descripción de la Forma II del Compuesto 1 tiene valores de grados 2-theta de 2,5, 5,0 y 16,2 y opcionalmente con un valor de grados 2-theta de 10,4 ó 28,8. Otra descripción de la Forma II del Compuesto 1 tiene valores de grados 2-theta de 2,5, 16,2 y 28,8 y opcionalmente con un valor de grados 2-theta de 10,4 ó 17,8. Otra descripción ejemplar la Forma II del Compuesto 1 tiene valores de grados 2-theta de 2,5, 5,0, 10,4, 16,2, 17,8 y 28,8.

6. La forma en estado sólido de la realización 1, en donde el material cristalino es la Forma II de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol caracterizada por un patrón de difracción de rayos-X de polvo sustancialmente idéntico al patrón de difracción de rayos-X de polvo de la Figura 6 y opcionalmente termogramas de calorimetría diferencial de barrido y análisis termogravimétrico sustancialmente idénticos a los termogramas de calorimetría diferencial de barrido y análisis termogravimétrico de la Figura 7.

7. La forma en estado sólido de la realización 1, en donde el  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino es la Forma III de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol esencialmente libre de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo y opcionalmente libre de otras formas cristalinas de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol. En esta realización la Forma III del Compuesto 1 se caracteriza opcionalmente por un patrón de difracción de rayos-X de polvo que tiene dos o tres valores de grados 2-theta seleccionados del grupo que consiste en 15,2, 15,7, 16,6 y opcionalmente con uno o más valores de grados 2-theta seleccionados del grupo que consiste en 8,3, 12,3, 18,4 y 27,8. Una descripción de la Forma III del Compuesto 1 tiene valores de grados 2-theta de 15,2, 16,6 y 27,8 y opcionalmente con un valor de grados 2-theta de 8,3 ó 12,3. Otra descripción de la Forma III del Compuesto 1 tiene valores de grados 2-theta de 15,2, 16,6 y 27,8 y opcionalmente con un valor de grados 2-theta de 8,3 ó 12,3. Otra descripción ejemplar de la Forma III del Compuesto 1 tiene valores de grados 2-theta de 15,2, 15,7, 16,6 y 27,8.

8. La forma en estado sólido de la realización 1, en donde el material cristalino es la Forma III de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol caracterizada por un patrón de difracción de rayos-X de polvo sustancialmente idéntico al patrón de difracción de rayos-X de polvo de la Figura 11 y opcionalmente termogramas de calorimetría diferencial de barrido y análisis termogravimétrico sustancialmente idénticos a los termogramas de calorimetría diferencial de barrido y análisis termogravimétrico de la Figura 12.

9. La forma en estado sólido de la realización 1, 8 ó 9, caracterizada por o caracterizada además por un espectro Raman sustancialmente idéntico al espectro Raman de la Figura 13. En esta realización, la Forma III del Compuesto 1 se caracteriza por una, dos o tres absorciones Raman seleccionadas del grupo que consiste en 2985, 2966, 2950, 2933, 2893, 2853 y 2833  $\text{cm}^{-1}$ ; opcionalmente con una, dos o tres absorciones seleccionadas del grupo que consiste en 2108, 1666, 1469 and 1437  $\text{cm}^{-1}$  o una, dos o tres absorciones seleccionadas del grupo que consiste en 711, 681, 457, 436, 251 y 224  $\text{cm}^{-1}$ . Una descripción de la Forma III del Compuesto 1 tiene absorciones Raman a 2950, 2934, 2108, 1666, 1437 y 711  $\text{cm}^{-1}$  y opcionalmente una absorción a 250 ó 224  $\text{cm}^{-1}$ . Otra descripción de la Forma III del Compuesto 1 tiene absorciones Raman a 2985, 2950, 2108, 1437, 1666, 711 y 681  $\text{cm}^{-1}$  y opcionalmente una absorción a 457 ó 436  $\text{cm}^{-1}$ . Otra descripción ejemplar de la Forma III del Compuesto 1 tiene absorciones Raman a 2108, 1666, 1437, 712 y 681  $\text{cm}^{-1}$  y opcionalmente con una absorción a 1469  $\text{cm}^{-1}$ .

10. La forma en estado sólido de la realización 1, en donde el material cristalino es la Forma IV de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol esencialmente libre de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo y opcionalmente sustancialmente libre de otras formas cristalinas de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol. En esta realización, la Forma IV del Compuesto 1 se caracteriza opcionalmente por un patrón de difracción de rayos-X de polvo que tiene dos o tres valores de grados 2-theta seleccionados del grupo que consiste en 15,1, 15,7, 16,6 y opcionalmente con uno o más valores de grados 2-theta seleccionados del grupo que consiste en 8,3, 10,3, 12,3, 16,6 y 27,8. Una descripción de la Forma IV del Compuesto 1 tiene valores de grados 2-theta de 15,1, 16,6 y 27,8 y opcionalmente con un valor de grados 2-theta de 8,3 ó 12,3. Otra descripción de la Forma IV del Compuesto 1 tiene valores de grados 2-theta de 15,7, 16,6 y 27,8 y opcionalmente con un valor de grados 2-theta de 8,3, 12,3 ó 16,6. Otra descripción ejemplar de la Forma IV del Compuesto 1 tiene valores de grados 2-theta de 8,3, 15,1, 15,7, 16,6 y 27,8.

11. La forma en estado sólido de la realización 1, en donde el material cristalino es la Forma IV de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol caracterizada por un patrón de difracción de rayos-X de polvo sustancialmente idéntico al patrón de difracción de rayos-X de polvo de la Figura 14 y opcionalmente termogramas de calorimetría diferencial de barrido y análisis termogravimétrico sustancialmente idénticos a los termogramas de calorimetría diferencial de barrido y análisis termogravimétrico de la Figura 15.

12. La forma en estado sólido de la realización 1, 10 ó 11, caracterizada por o caracterizada además por un espectro Raman sustancialmente idéntico al espectro Raman de la Figura 16. En esta realización, la Forma IV del Compuesto 1 se caracteriza por una, dos o tres absorciones Raman seleccionadas del grupo que consiste en 2985, 2966, 2950, 2933, 2891, 2858 y 2833  $\text{cm}^{-1}$ ; opcionalmente con una, dos o tres absorciones seleccionadas del grupo que consiste

- en 2108, 1666, 1469 y 1437  $\text{cm}^{-1}$  o una, dos o tres absorciones seleccionadas del grupo que consiste en 711, 681, 467, 457, 436 y 224  $\text{cm}^{-1}$ . Una descripción de la Forma IV del Compuesto 1 tiene absorciones Raman a 2950, 2933, 2108, 1666, 1437 y 711  $\text{cm}^{-1}$  y opcionalmente una absorción a 1469 ó 457  $\text{cm}^{-1}$ . Otra descripción de la Forma IV del Compuesto 1 tiene absorciones Raman a 2985, 2950, 2108, 1666, 1437, 711 y 681  $\text{cm}^{-1}$  y opcionalmente una absorción a 467 ó 457  $\text{cm}^{-1}$ . Otra descripción ejemplar de la Forma IV del Compuesto 1 tiene absorciones Raman a 2108, 1666, 1437, 711 y 681  $\text{cm}^{-1}$  y opcionalmente con una absorción a 1469  $\text{cm}^{-1}$ .
- 5 13. Una forma en estado sólido de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol en donde la forma en estado sólido es  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo sustancialmente libre de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol en forma cristalina.
- 10 14. La forma en estado sólido de la realización 13 esencialmente libre de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino y opcionalmente caracterizada por un patrón de difracción de rayos-X de polvo sustancialmente idéntico al patrón de difracción de rayos-X de polvo de la Figura 17 y opcionalmente por un flujo de calor reversible en un termograma de calorimetría diferencial de barrido modulada sustancialmente idéntico al flujo de calor reversible mostrado en la Figura 18.
- 15 15. La forma en estado sólido de la realización 13 ó 14 caracterizada por o caracterizada además por un espectro Raman sustancialmente idéntico al espectro Raman de la Figura 19. En esta realización, el Compuesto 1 amorfo se caracteriza por una, dos o tres absorciones Raman seleccionadas del grupo que consiste en 2972, 2937, 2889 y 2858  $\text{cm}^{-1}$ ; opcionalmente con una, dos o tres absorciones seleccionadas del grupo que consiste en 2106, 1674 y 1439  $\text{cm}^{-1}$  o una, dos o tres absorciones seleccionadas del grupo que consiste en 748, 684, 484, 470, 436 y 226  $\text{cm}^{-1}$ . Una descripción de Compuesto 1 amorfo tiene absorciones Raman a 2972, 2106, 1674, 1439 y 684  $\text{cm}^{-1}$  y opcionalmente una absorción a 226  $\text{cm}^{-1}$ . Otra descripción de Compuesto 1 amorfo tiene absorciones Raman a 2937, 2106, 1674, 1439, 748 y 684  $\text{cm}^{-1}$  y opcionalmente una absorción a 484, 470 ó 436. Otra descripción ejemplar de Compuesto 1 amorfo tiene absorciones Raman a 2106, 1674, 1439 y 684  $\text{cm}^{-1}$  y opcionalmente con una absorción a 748  $\text{cm}^{-1}$ .
- 20 16. Una formulación que comprende una forma en estado sólido de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 25 17. La formulación de la realización 16 en donde dicho al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable es dodecilsulfato sódico.
- 30 18. La formulación de la realización 16 en donde los excipientes farmacéuticamente aceptables son dodecilsulfato sódico, celulosa microcristalina y estearato magnésico.
19. La formulación de la realización 16, 17 ó 18 en donde la forma en estado sólido es  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol en forma cristalina.
20. La formulación de la realización 19 en donde la forma cristalina está esencialmente libre de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo.
- 35 21. La formulación de la realización 20 en donde la forma cristalina es la Forma I cristalina esencialmente libre de otras formas cristalinas de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol.
22. La formulación de la realización 16,17 ó 18 en donde la forma en estado sólido es  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol en forma amorfa.
- 40 23. La formulación de la realización 22 en donde la forma amorfa está esencialmente libre  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol en forma cristalina.
24. Un método para tratar una enfermedad inflamatoria que comprende administrar a un ser humano o mamífero que lo necesite una cantidad eficaz de una formulación que comprende una forma en estado sólido de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
25. El método de la realización 24 en donde la enfermedad inflamatoria es una enfermedad inflamatoria del intestino.
- 45 26. El método de la realización 24 en donde la enfermedad inflamatoria es una enfermedad inflamatoria pulmonar.
27. El método de la realización 26 en donde la enfermedad inflamatoria pulmonar es fibrosis quística, asma, bronquitis o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- 50 28. Un método para tratar el síndrome metabólico, la tolerancia deteriorada a la glucosa (pre-diabetes) o una enfermedad hiperglucémica que comprende administrar a un ser humano o mamífero que lo necesite una cantidad eficaz de una formulación que comprende una forma en estado sólido de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En estas realizaciones, los pacientes que tienen el síndrome metabólico se caracterizan normalmente por tener tres o más de las cinco enfermedades siguientes: hipertensión,

- obesidad abdominal (una circunferencia de cintura de al menos 102 cm en hombres adultos y una circunferencia de cintura de al menos 88 cm en mujeres adultas), colesterol HDL bajo (menos de 40 mg/dL en hombres adultos y menos de 50 mg/dL en mujeres adultas, triglicéridos en suero elevados (al menos 150 mg/dL) y una glucosa en plasma en ayunas (al menos 100 mg/dL). Los pacientes que tienen tolerancia deteriorada a la glucosa se caracterizan normalmente por tener un nivel de glucosa en plasma en ayunas de 100 mg/dL a 125 mg/dL y/o un nivel de glucosa postprandial de 140-200, que se mide normalmente a las 2 horas después de la ingesta de 75 g de glucosa anhidra en una prueba oral de tolerancia a la glucosa. Los pacientes que tienen tolerancia deteriorada a la glucosa se consideran normalmente pre-diabéticos cuando la glucosa postprandial es 140-200 mg/dL. La glucosa en ayunas deteriorada y la tolerancia deteriorada a la glucosa identifica a los individuos en riesgo para desarrollar la diabetes mellitus manifiesta en el tiempo. En realizaciones preferidas, el método de tratamiento es para el tratamiento de la tolerancia deteriorada a la glucosa. En otras realizaciones preferidas, el método de tratamiento es para el tratamiento de la hiperglucemia.
29. El método de la realización 28 en donde la enfermedad hiperglucémica es la diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2. Los pacientes que tienen diabetes que pueden ser tratados se caracterizan normalmente por tener un nivel de glucosa plasmática en ayunas de al menos 126 mg/dL y/o un nivel de glucosa postprandial de al menos 200 mg/dL. En realizaciones preferidas, la enfermedad hiperglucémica es la diabetes tipo 2.
30. Un método para tratar la inflamación asociada con una enfermedad hiperproliferativa que comprende administrar a un ser humano o mamífero que lo necesite una cantidad eficaz de una formulación que comprende una forma en estado sólido de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
31. El método de la realización 30 en donde la enfermedad hiperproliferativa es cáncer de mama, cáncer de próstata o hiperplasia prostática benigna.
32. Un método para tratar una enfermedad neurodegenerativa que comprende administrar a un ser humano o mamífero que lo necesite una cantidad eficaz de una formulación que comprende una forma en estado sólido de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
33. El método de la realización 32 en donde la enfermedad neurodegenerativa es la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y esclerosis lateral amiotrófica.
34. Un método para tratar una enfermedad autoinmune que comprende administrar a un ser humano o mamífero que lo necesite una cantidad eficaz de una formulación que comprende una forma en estado sólido de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
35. El método de la realización 34 en donde la enfermedad autoinmune es la esclerosis múltiple, artritis reumatoide, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, tiroiditis de Hashimoto, lupus sistémico eritematoso o neuritis óptica.
36. El método de cualquiera de las realizaciones 24-35 en donde la forma en estado sólido es la Forma I de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol. En estas realizaciones, la Forma I de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol puede estar esencialmente libre de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo, por ejemplo, cuando se usa en (a) el método de la realización 25, 29 ó 30 ó (b) el método de la realización 35 ó 36.
37. El método de cualquiera de las realizaciones 24-35 en donde la forma en estado sólido es la Forma I, Forma II, Forma III o Forma IV de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol o una mezcla de ellas en donde la forma en estado sólido está esencialmente libre de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo. En estas realizaciones, la Forma I de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol puede estar esencialmente libre de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo, por ejemplo cuando se usa en (a) el método de la realización 25, 29 ó 30 o (b) el método de la realización 35 ó 36.
38. El método de cualquiera de las realizaciones 24-35 en donde la forma en estado sólido es  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo.
39. El método de cualquiera de las realizaciones 24-35 en donde la forma en estado sólido es  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo, en donde la forma en estado sólido está esencialmente libre de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol en forma cristalina.
- Otras realizaciones de la invención relacionadas con  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol en forma de estado sólido incluyen las siguientes realizaciones numeradas.
- 1A. Una forma en estado sólido de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol.
- 2A. La forma en estado sólido de la realización 1A en donde la forma en estado sólido es una o más formas cristalinas de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol sustancialmente libre de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo.

- 3A. La forma en estado sólido de la realización 1A en donde la forma en estado sólido es un polimorfo o pseudopolimorfo de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol.
- 4A. La forma en estado sólido de la realización 1A en donde el polimorfo o pseudopolimorfo de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol está esencialmente libre de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo.
- 5 5A. La forma en estado sólido de la realización 1A en donde la forma en estado sólido es una forma cristalina de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol y está esencialmente libre de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo.
- 6A. La forma en estado sólido de la realización 1A en donde la forma en estado sólido se obtiene a partir de una suspensión de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol en metanol-agua esencialmente como se describe en el Ejemplo 1.
- 10 7A. La forma en estado sólido de la realización 1A en donde la forma en estado sólido se obtiene a partir de una disolución en metanol-agua esencialmente como se describe en el Ejemplo 2.
- 8A. La forma en estado sólido de la realización 1A en donde la forma en estado sólido se prepara por micronización esencialmente como se describe en el Ejemplo 3.
- 15 9A. La forma en estado sólido de la realización 1A en donde la forma en estado sólido se obtiene a partir de una disolución en tetrahidrofurano-metanol esencialmente como se describe en el Ejemplo 4.
- 10A. La forma en estado sólido de la realización 1A en donde la forma en estado sólido se caracteriza por: (a) un patrón de rayos-X de polvo con valores de grados 2-theta de  $10,41 \pm 0,1$ ,  $16,20 \pm 0,1$  y  $17,85 \pm 0,1$  y opcionalmente uno o más valores de grados 2-theta de  $12,68 \pm 0,1$ ,  $15,12 \pm 0,1$ ,  $16,72 \pm 0,1$  y  $20,91 \pm 0,1$  y opcionalmente con (b) un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que tiene un pico endotérmico prominente a  $266^\circ\text{C}$  aproximadamente (inicio a  $259^\circ\text{C}$  aproximadamente) obtenido con una velocidad de calentamiento de  $10^\circ\text{C}/\text{min}$  o (c) termograma de TGA con pérdida de peso despreciable o pérdida de peso  $\leq 0,5\%$  desde aproximadamente  $30^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $200^\circ\text{C}$ , obtenido con una velocidad de calentamiento de  $10^\circ\text{C}/\text{min}$  o se caracteriza por (a) y (b) o (a), (b) y (c).
- 20 11A. La forma en estado sólido de la realización 4A en donde la forma en estado sólido se caracteriza por un patrón de difracción de rayos-X de polvo y un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) sustancialmente idéntico al patrón de difracción de rayos-X de polvo de la Figura 1, Figura 2 ó Figura 3 y opcionalmente con los termogramas de DSC-TGA de la Figura 4.
- 25 12A. La forma en estado sólido de la realización 4A, 10A ó 11A caracterizada o caracterizada además por el espectro Raman sustancialmente idéntico al de la Figura 5A ó Figura 5B o un espectro de espectroscopía Raman con absorciones en las posiciones de pico de aproximadamente  $2106$  y  $1674\text{ cm}^{-1}$ , opcionalmente con una, dos o tres absorciones con posiciones de pico seleccionadas del grupo que consiste en  $2947$ ,  $2887$ ,  $976$ ,  $507$ ,  $484$ ,  $470$ ,  $370$ ,  $301$ ,  $247$  y  $226\text{ cm}^{-1}$ .
- 30 13A. La forma en estado sólido de la realización 4A, 10A ó 11A caracterizada o caracterizada además por cristales que tienen la morfología de la Figura 6A ó Figura 6B.
- 35 14A. La forma en estado sólido de la realización 4A en donde la forma en estado sólido se caracteriza por: (a) un patrón de rayos-X de polvo con valores de grados 2-theta de  $2,5$ ,  $5,0$ ,  $16,22 \pm 0,1$  y opcionalmente uno o más valores de 2-theta de  $7,6$ ,  $10,40$ ,  $12,66$ ,  $14,36$ ,  $15,08$ ,  $16,73$ ,  $17,75$  y  $18,29 \pm 0,1$  y opcionalmente por (b) un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico prominente a aproximadamente  $266^\circ\text{C}$  (inicio a aproximadamente  $259^\circ\text{C}$ ) o (c) un termograma de TGA con pérdida de peso despreciable o pérdida de peso  $\leq 0,5\%$  desde aproximadamente  $30^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $200^\circ\text{C}$ , obtenido con una velocidad de calentamiento de  $10^\circ\text{C}/\text{min}$  o se caracteriza por (a) y (b) o (a), (b) y (c).
- 40 15A. La forma en estado sólido de la realización 4A en donde la forma en estado sólido se caracteriza por un patrón de difracción de rayos-X de polvo y termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) sustancialmente idéntico al patrón de difracción de rayos-X de polvo de la Figura 7 y el termograma de DSC-TGA de la Figura 8.
- 45 16A. La forma en estado sólido de la realización 4A en donde la forma en estado sólido se caracteriza por: (a) un patrón de rayos-X de polvo con valores de grados 2-theta de  $15,25$ ,  $15,64$  y  $16,60 \pm 0,1$  y opcionalmente uno o más valores de grados 2-theta seleccionados del grupo que consiste en  $8,35$ ,  $12,31$ ,  $18,25$ ,  $20,08$  y  $27,82 \pm 0,1$  y opcionalmente con (b) un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico agudo a aproximadamente  $266^\circ\text{C}$  (inicio a aproximadamente  $258^\circ\text{C}$ ) y un pico endotérmico prominente ancho centrado a aproximadamente  $105^\circ\text{C}$ , opcionalmente con un pico endotérmico a aproximadamente  $1,7^\circ\text{C}$  o (c) un termograma de TGA con pérdida de peso de aproximadamente  $9,6\%$  desde aproximadamente  $20^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $100^\circ\text{C}$ , obtenido con una velocidad de calentamiento de  $10^\circ\text{C}/\text{min}$  o se caracteriza por (a) y (b) o (a), (b) y (c).
- 50

- 17A. La forma en estado sólido de la realización 4A en donde la forma en estado sólido se caracteriza por un patrón de difracción de rayos-X de polvo y un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) sustancialmente idéntico al patrón de difracción de rayos-X de polvo de la Figura 11 y al termograma de DSC-TGA de la Figura 12.
- 5 18A. La forma en estado sólido de la realización 4A, 16A ó 17A caracterizada o caracterizada además por un espectro Raman sustancialmente idéntico al de la Figura 13A o Figura 13B o un espectro de espectroscopía Raman con absorciones en posiciones de pico de aproximadamente 2108 y 1666  $\text{cm}^{-1}$ , opcionalmente con una, dos o tres absorciones con posiciones de pico seleccionadas del grupo que consiste en 2950, 2933, 1469, 983, 681, 654, 517, 380, 251 y 224  $\text{cm}^{-1}$ .
- 10 19A. La forma en estado sólido de la realización 4A, en donde la forma en estado sólido se caracteriza por: (a) un patrón de rayos-X de polvo con dos o más valores de 2-theta seleccionados del grupo que consiste en 15,24, 15,66 y 16,62  $\pm$  0,1 y opcionalmente con uno o más valores 2-theta de 8,34, 10,50, 12,30, 16,23 y 27,78  $\pm$  0,1 y opcionalmente con (b) un termograma de DSC que tiene un pico endotérmico prominente agudo a aproximadamente 266°C (inicio a aproximadamente 257°C) y un pico endotérmico ancho centrado a aproximadamente 98°C, opcionalmente con un pico endotérmico agudo a aproximadamente 79°C o aproximadamente 88°C (c) un termograma de TGA que tiene aproximadamente 9,0 o aproximadamente 9,7% en peso de pérdida de peso desde aproximadamente 20°C a aproximadamente 110°C obtenido con una velocidad de calentamiento de 10°C/min o se caracteriza por (a) y (b) o (a), (b) y (c).
- 15 20A. La forma en estado sólido de la realización 4A en donde la forma en estado sólido se caracteriza por un patrón de difracción de rayos-X de polvo y un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) sustancialmente idéntico al patrón de difracción de rayos-X de polvo de la Figura 14 y al termograma de DSC-TGA de la Figura 15.
- 20 21A. La forma en estado sólido de la realización 4A, 19A ó 20A caracterizada o caracterizada además por un espectro Raman sustancialmente idéntico al de la Figura 16A o un espectro de espectroscopía Raman con absorciones en las posiciones de pico de aproximadamente 2108 y 1666  $\text{cm}^{-1}$ , opcionalmente con una, dos o tres absorciones con posiciones de pico seleccionadas del grupo que consiste en 2950, 2933, 1469, 983, 681, 654, 577, 467, 380, 251 y 224  $\text{cm}^{-1}$ .
- 25 22A. La forma en estado sólido de la realización 1A en donde la forma en estado sólido se caracteriza por un patrón de difracción de rayos-X de polvo y un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) sustancialmente idéntico al patrón de difracción de rayos-X de polvo de la Figura 17 y al termograma de DSC modulada de la Figura 18.
- 30 23A. La forma en estado sólido de la realización 1A ó 23A caracterizada o caracterizada además por un espectro Raman sustancialmente idéntico al de la Figura 19A ó Figura 19B o un espectro Raman con absorciones en las posiciones de pico de aproximadamente 2105 y 1673  $\text{cm}^{-1}$ ; opcionalmente con una, dos o tres posiciones de pico seleccionadas del grupo que consiste en 2972, 2937, 684, 538, 484, 470, 372 y 226  $\text{cm}^{-1}$ .
- 35 25A. La forma en estado sólido de la realización 1A en donde la forma en estado sólido es 17 $\alpha$ -etinil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol amorfo esencialmente libre de 17 $\alpha$ -etinil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol en forma cristalina.
- 26A. Una formulación que comprende o se prepara a partir de una forma en estado sólido de 17 $\alpha$ -etinil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 27A. La formulación de la realización 26A en donde la forma en estado sólido es una o más formas cristalinas de 17 $\alpha$ -etinil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol.
- 40 28A. La formulación de la realización 27A en donde dicha una forma cristalina es una forma polimórfica o pseudopolimórfica de 17 $\alpha$ -etinil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol y está sustancialmente libre de 17 $\alpha$ -etinil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol en forma amorfa.
- 45 29A. La formulación de la realización 27A en donde dicha una forma cristalina es una forma polimórfica o pseudopolimórfica de 17 $\alpha$ -etinil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol y está esencialmente libre de 17 $\alpha$ -etinil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol amorfo.
- 30A. La formulación de la realización 27A en donde la forma en estado sólido es una sola forma cristalina de 17 $\alpha$ -etinil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol esencialmente libre de 17 $\alpha$ -etinil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol amorfo.
- 31A. La formulación de la realización 30A en donde dicha una sola forma cristalina es una forma anhidra.
- 32A. La formulación de la realización 30A en donde la única forma cristalina es la Forma I.
- 50 33A. La formulación de la realización 28A ó 29A en donde dicha una forma cristalina es un pseudopolimorfo, opcionalmente seleccionado del grupo que consiste en la Forma III y Forma IV cristalinas.

- 34A. La formulación de la realización 28A ó 29A en donde dicha una forma cristalina es la Forma I sustancialmente libre o esencialmente libre de otras formas cristalinas de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol.
- 35A. La formulación de la realización 27A, 28A ó 29A en donde la forma cristalina es, o está compuesta por, la Forma I cristalina.
- 5 36A. La formulación de la realización 27A, 28A ó 29A en donde la forma cristalina es, o está compuesta por, la Forma III cristalina.
- 37A. La formulación de la realización 27A, 28A ó 29A en donde la forma cristalina es, o está compuesta por, la Forma IV.
- 10 38A. La formulación de la realización 26A en donde la forma en estado sólido es  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo.
- 39A. La formulación de la realización 38A en donde el  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo está sustancialmente libre de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino.
- 40A. La formulación de cualquiera de las realizaciones 26A-33A, 38A, 39A en donde la formulación es una formulación sólida.
- 15 41A. La formulación de cualquiera de las realizaciones 26A-33A, 38A, 39A en donde la formulación es una formulación líquida preparada a partir de una forma en estado sólido de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol.
- 42A. La formulación de la realización 40A en donde la formulación comprende  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol en forma cristalina sustancialmente libre de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol en forma amorfa.
- 20 43A. La formulación de la realización 40A en donde la formulación comprende  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo sustancialmente libre de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol en forma cristalina.
- 44A. La formulación de la realización 41A en donde la formulación se prepara a partir de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol en forma cristalina sustancialmente libre de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol en forma amorfa.
- 45A. La formulación de la realización 41A en donde la formulación se prepara a partir de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo sustancialmente libre de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol en forma cristalina.
- 25 46A. La formulación de la realización 40A en donde la formulación sólida es para dosificación oral.
- 47A. La formulación de la realización 46A en donde dicho al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable es un agente superficialmente activo en una cantidad suficiente para proporcionar disolución al 90% de la formulación en agua a temperatura ambiente después de 30 min.
- 48A. La formulación de la realización 47A en donde el agente superficialmente activo es laurilsulfato sódico.
- 30 49A. La formulación de 46A en donde los excipientes farmacéuticamente aceptables están compuestos por laurilsulfato sódico, celulosa microcristalina y estearato magnésico.
- 50A. La formulación de cualquiera de las realizaciones 46A en donde los excipientes farmacéuticamente aceptables consisten esencialmente en laurilsulfato sódico, celulosa microcristalina y estearato magnésico en cantidades relativas a la forma en estado sólido de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol como las proporcionadas por la
- 35 Tabla 14 ó Tabla 15.
- 51A. Una forma de dosificación oral que comprende una formulación de cualquiera de las realizaciones 26A-33A, 38A, 39A o una forma en estado sólido de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol.
- 52A. La forma de dosificación oral de la realización 51 en donde la forma de dosificación es un comprimido o cápsula.
- 40 53A. Un método para tratar una enfermedad hiperglucémica que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol en una forma en estado sólido o en una formulación sólida que comprende la forma en estado sólido de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 45 54A. El método de la realización 53A en donde la forma en estado sólido es una forma cristalina de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol sustancialmente libre de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol en forma amorfa.

- 55A. El método de la realización 53A en donde la forma en estado sólido es una forma polimórfica o pseudopolimórfica de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol esencialmente libre o sustancialmente libre de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo y otras formas cristalinas de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol.
- 56A. El método de la realización 55A en donde la forma polimórfica es la Forma I cristalina.
- 5 57A. El método de cualquiera de las realizaciones 53A-56A en donde la enfermedad hiperglucémica es la diabetes tipo 2 o síndrome metabólico.
- 58A. Un método para preparar una formulación sólida que comprende la etapa de mezclar una forma en estado sólido de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol con uno, dos, tres o cuatro de otros excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 10 59A. El método de la realización 58A en donde la forma en estado sólido es la Forma I cristalina.
- 60A. El método de la realización 58A en donde la forma en estado sólido es  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo.
- 61A. El método de la realización 58A en donde un excipiente es laurilsulfato sódico.
- 62A. Un método para preparar una formulación líquida que comprende  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol y excipientes farmacéuticamente aceptables en donde al menos un excipiente es un excipiente líquido, que comprende la etapa de poner en contacto o mezclar una forma en estado sólido de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol con el excipiente líquido, opcionalmente en presencia de otro excipiente.
- 15 63A. El método de la realización 62<sup>a</sup> en donde la forma en estado sólido es la Forma I cristalina.
- 64A. El método de la realización 62A en donde la forma en estado sólido es  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo.
- 20 65A. Un método para tratar una enfermedad hiperglucémica que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol en una formulación líquida preparada según el método de la realización 62A.
- 66A. El método de la realización 65A en donde la enfermedad hiperglucémica es la diabetes tipo 2 o síndrome metabólico.
- 25 67A. Un producto, en donde el producto es una forma en estado sólido de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol, preparado por el procedimiento de acuerdo esencialmente con el Ejemplo 1.
- 68A. Un producto, en donde el producto es una forma en estado sólido de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol, preparado mediante un procedimiento que comprende las etapas de (a) preparar una suspensión de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol en 75:25 en volumen de metanol:agua; (b) secar los sólidos obtenidos de la etapa (a) a vacío (aproximadamente 28 pulgadas de Hg (94,802 kPa)) a aproximadamente 45°C hasta una pérdida por secado de aproximadamente 0,5%.
- 30 69A. Un producto, en donde el producto es una forma en estado sólido de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol, preparado por un procedimiento que comprende las etapas de añadir agua suficiente para mantener el volumen de una mezcla de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol en 10:1 en peso de metanol:agua durante la destilación de la mezcla a presión ambiente para disminuir en aproximadamente el 50% el volumen inicial aportado por el metanol en donde  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol está presente entre aproximadamente 4-5% en peso respecto al volumen total inicial.
- 35 70A. El producto de la realización 69A en donde el procedimiento comprende además la etapa de enfriar la disolución a una temperatura final entre aproximadamente 0-5°C y manteniéndola a la temperatura final durante aproximadamente 1 h.
- 71A. Un producto preparado por un procedimiento que comprende la etapa de reducir en el 50% en volumen una disolución de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol en tetrahidrofurano:metanol con relación de volumen entre aproximadamente 5:1 y 10:1 en donde  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol está presente en porcentaje de peso a volumen de entre 5-10% con relación al volumen inicial de la disolución.
- 45 72A. El producto de la realización 71A en donde la relación en volumen de tetrahidrofurano al agua es aproximadamente 6,5:1 y el porcentaje de peso a volumen de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol al volumen de disolvente inicial es aproximadamente 7,5%.
- 50 Otros aspectos de la invención relacionados con  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino incluyen las siguientes realizaciones numeradas.

- 1B. Una forma cristalina de 17 $\alpha$ -etnil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol.
- 2B. La forma cristalina de la realización 1B en donde la forma cristalina es un pseudopolimorfo, un polimorfo o una mezcla de los mismos.
- 3B. La forma cristalina de la realización 2B en donde el pseudopolimorfo es un solvato.
- 5 4B. La forma cristalina de la realización 2B en donde la forma cristalina es un pseudopolimorfo en donde el pseudopolimorfo consiste esencialmente en 17 $\alpha$ -etnil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol y un alcohol, agua de hidratación o una mezcla de los mismos.
- 5B. La forma cristalina de la realización 4B en donde el alcohol es etanol o metanol.
- 10 6B. La forma cristalina de la realización 4B en donde el pseudopolimorfo es un solo pseudopolimorfo caracterizado por la fórmula molecular de C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub> · 1 CH<sub>3</sub>OH, C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub> · 0,5 CH<sub>3</sub>OH · 0,5 H<sub>2</sub>O, C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub> · 1 H<sub>2</sub>O o C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub> · 2 H<sub>2</sub>O.
- 7B. La forma cristalina de la realización 3B en donde el solvato es un hidrato.
- 8B. La forma cristalina de la realización 7B en donde el hidrato es el di-hidrato que tiene la fórmula molecular C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub> · 2 H<sub>2</sub>O.
- 15 9B. La forma cristalina de la realización 3B, 7B ó 8B en donde el pseudopolimorfo está esencialmente libre de 17 $\alpha$ -etnil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol en otras formas cristalinas y tiene un termograma de análisis termogravimétrico con pérdida de peso entre aproximadamente 9 y 10% desde aproximadamente 20°C a aproximadamente 110°C, obtenido usando una rampa de temperatura de 10°C/min.
- 20 10B. La forma cristalina de la realización 3B, 7B ó 8B en donde el pseudopolimorfo es un solo polimorfo esencialmente libre de 17 $\alpha$ -etnil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol en otras formas cristalinas y tiene un termograma de análisis termogravimétrico con pérdida de peso entre aproximadamente 9,0% y aproximadamente 9,7% desde aproximadamente 20°C a aproximadamente 110°C, obtenido usando una rampa de temperatura de 10°C/min.
- 11B. La forma cristalina de la realización 3B en donde el único pseudopolimorfo es un solvato que comprende metanol o etanol.
- 25 12B. La forma cristalina de la realización 3B en donde el pseudopolimorfo es un solvato que comprende agua de hidratación.
- 13B. La forma cristalina de la realización 4B en donde el pseudopolimorfo es un único pseudopolimorfo esencialmente libre de 17 $\alpha$ -etnil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol en otras formas cristalinas y tiene un termograma de análisis termogravimétrico esencialmente idéntico al proporcionado en la Figura 12.
- 14B. La forma cristalina de la realización 13B en donde el único pseudopolimorfo es la Forma III cristalina.
- 30 15B. La forma cristalina de la realización 4B en donde el pseudopolimorfo es un único pseudopolimorfo esencialmente libre de 17 $\alpha$ -etnil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol en otras formas cristalinas y tiene un termograma de análisis termogravimétrico esencialmente idéntico al proporcionado en la Figura 15.
- 16B. La forma cristalina de la realización 15B en donde el único pseudopolimorfo es la Forma IV cristalina.
- 17B. La forma cristalina de la realización 1B en donde la forma cristalina es una forma anhidra.
- 35 18B. La forma cristalina de la realización 17B en donde la forma anhidra es un producto preparado a partir de un procedimiento que comprende la etapa de la desolvatación completa de la Forma III, Forma IV cristalinas o una de las mismas.
- 19B. La forma cristalina de la realización 17B en donde la forma anhidra es, o está compuesta por, la Forma I cristalina.
- 40 20B. La forma cristalina de la realización 17B en donde la forma anhidra es, o está compuesta por, la Forma II cristalina.
- 21B. La forma cristalina de la realización 1B en donde la forma cristalina se caracteriza por uno o más, normalmente 2, 3 ó 4 picos prominentes de XRPD de la Tabla 1A, Tabla 1B o Tabla 4; opcionalmente con un pico endotérmico prominente a aproximadamente 266°C obtenido por calorimetría diferencial de barrido usando una rampa de temperatura de 10°C o pérdida de peso despreciable cuando se calienta desde aproximadamente 20°C a aproximadamente 100°C como se determina por análisis termogravimétrico (TGA) usando una rampa de temperatura de 10°C/min.
- 45

- 22B. La forma cristalina de la realización 1B en donde la forma cristalina se caracteriza por uno o más, normalmente 2, 3 ó 4 picos prominentes de XRPD de la Tabla 1A, Tabla 1B o Tabla 4, opcionalmente con un punto de fusión aparente de aproximadamente 256°C como se determina en un tubo capilar abierto.
- 5 23B. La forma cristalina de la realización 1B en donde la forma cristalina se caracteriza por uno o más, normalmente 2, 3 ó 4 picos prominentes de XRPD de la Tabla 6; opcionalmente con un pico endotérmico prominente a aproximadamente 259°C obtenido por termograma de calorimetría diferencial de barrido usando una rampa de temperatura de 10°C/min.
- 10 24B. La forma cristalina de la realización 1B en donde la forma cristalina se caracteriza por uno o más, normalmente 2, 3 ó 4 picos prominentes de la Tabla 9; opcionalmente con un pico endotérmico prominente a aproximadamente 256°C o un pico endotérmico ancho centrado a aproximadamente 105°C obtenido por termograma de calorimetría diferencial de barrido usando una rampa de temperatura de 10°C/min o pérdida de peso de aproximadamente 9,5% cuando se calienta desde aproximadamente 20°C a aproximadamente 100°C como se determina por análisis termogravimétrico (TGA) usando una rampa de temperatura de 10°C/min.
- 15 25B. La forma cristalina de la realización 1B en donde la forma cristalina se caracteriza por uno o más, normalmente 2, 3 ó 4 picos prominentes de XRPD de la Tabla 11; opcionalmente con un pico endotérmico prominente a aproximadamente 266°C obtenido por termograma de calorimetría diferencial de barrido usando una rampa de temperatura de 10°C/min o pérdida de aproximadamente 9,0% o aproximadamente 9,7% cuando se calienta desde aproximadamente 30°C a 100°C como se determina por análisis termogravimétrico (TGA) usando una rampa de temperatura de 10°C/min.
- 20 26B. La forma cristalina de la realización 1B en donde la forma cristalina se caracteriza por una función de distribución de pares calculada a partir de un patrón de XRPD de la Figura 2.
- 27B. La forma cristalina de la realización 1B en donde la forma cristalina se caracteriza por una o más absorciones prominentes, normalmente una, dos o tres absorciones prominentes, en el espectro Raman de la Figura 5B.
- 25 28B. La forma cristalina de la realización 1B en donde la forma cristalina se caracteriza por una o más absorciones prominentes, normalmente una, dos o tres absorciones, en el espectro Raman de la Figura 13B.
- Otros aspectos de la invención relacionados con 17 $\alpha$ -etnil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol cristalino incluyen las siguientes realizaciones numeradas.
- 1C. 17 $\alpha$ -etnil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol cristalino.
- 30 2C. El 17 $\alpha$ -etnil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol cristalino de la realización 1C en donde el 17 $\alpha$ -etnil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol cristalino está sustancialmente libre de 17 $\alpha$ -etnil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol amorfo, opcionalmente como se caracteriza por un método analítico descrito en esta memoria tal como análisis por XRPD, DSC, TGA, TGA-IR, punto de fusión, espectroscopía Raman, análisis de Karl Fisher y/o elemental. Las formas cristalinas de 17 $\alpha$ -etnil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol incluyen formas anhidras, hidratos y solvatos, que incluyen solvatos mixtos de agua-disolvente. En estas realizaciones, 17 $\alpha$ -etnil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol que está sustancialmente libre de
- 35 17 $\alpha$ -etnil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol amorfo contendrá normalmente y preferiblemente menos de aproximadamente 10% peso/peso o menos de aproximadamente 7% peso/peso del material amorfo.
- 3C. El 17 $\alpha$ -etnil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol cristalino de la realización 2C como cristales de la Forma III. Esta forma de 17 $\alpha$ -etnil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol es un material solvato que comprende agua de hidratación y normalmente está sustancialmente libre de 17 $\alpha$ -etnil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol amorfo.
- 40 4C. La Forma III cristalina de 17 $\alpha$ -etnil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol de la realización 3C que contiene menos de aproximadamente 10% peso/peso o menos de aproximadamente 7% peso/peso de otras formas cristalinas de 17 $\alpha$ -etnil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol, opcionalmente como se caracterizan por un método analítico descrito en esta memoria tal como análisis por XRPD, DSC, TGA, TG-IR, punto de fusión o espectroscopía Raman.
- 45 5C. La forma III cristalina de 17 $\alpha$ -etnil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol de la realización 4C que tiene (1) un patrón de XRPD con picos prominentes de 15,64  $\pm$  0,1 y 16,60  $\pm$  0,1 grados 2 $\theta$  y con picos prominentes opcionales de 15,25  $\pm$  0,1 y 27,82  $\pm$  0,1 grados 2 $\theta$ ; opcionalmente con (2) un termograma de DTA o DSC que tiene un pico endotérmico agudo con inicio a aproximadamente 258°C y un pico endotérmico ancho centrado a aproximadamente 105°C y (3) termograma de TGA con aproximadamente 9,6% de pérdida de peso desde aproximadamente 19°C a aproximadamente 100°C usando una rampa de temperatura de 10°C/min.
- 50 6C. La Forma III cristalina de 17 $\alpha$ -etnil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol de la realización 4C ó 5C que tiene un espectro Raman con uno, dos o tres picos prominentes de la Figura 13B o sustancialmente idéntico al mostrado en la Figura 13B.

- 7C. El  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino de la realización 2C como cristales de la Forma IV. Esta forma de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol es un solvato que comprende metanol y normalmente está sustancialmente libre de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo.
- 5 8C. La Forma IV cristalina de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol de la realización 7C que contiene menos de aproximadamente 10% peso/peso o menos de aproximadamente 7% peso/peso de otras formas cristalinas de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol, opcionalmente caracterizada por un método analítico descrito en esta memoria tal como XRPD, DSC, TGA, TGA-IR, punto de fusión o espectroscopía Raman.
- 10 9C. La forma IV cristalina de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol de la realización 7C que tiene (1) un patrón de XRPD con picos prominentes a  $15,66 \pm 0,1$  y  $16,62 \pm 0,1$  grados  $2\theta$  y con picos prominentes opcionales a  $8,34 \pm 0,1$  y  $15,24 \pm 0,1$  grados  $2\theta$ ; opcionalmente con (2) un termograma de DTA o DSC que tiene un pico endotérmico agudo con inicio entre aproximadamente  $257^\circ\text{C}$  y  $258^\circ\text{C}$  y un pico endotérmico ancho centrado a aproximadamente  $98^\circ\text{C}$  y (3) termograma de TGA con pérdida de aproximadamente 9,7% desde aproximadamente  $17^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $110^\circ\text{C}$  usando una rampa de temperatura de  $10^\circ\text{C}/\text{min}$ .
- 15 10C. La Forma IV cristalina de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol de la realización 7C que tiene (1) un patrón de XRPD con picos prominentes a  $15,66 \pm 0,1$  y  $16,62 \pm 0,1$  grados  $2\theta$  y con picos prominentes opcionales a  $8,34 \pm 0,1$  y  $15,24 \pm 0,1$  grados  $2\theta$ ; opcionalmente con (2) un termograma de DTA o DSC que tiene un pico endotérmico agudo con inicio entre aproximadamente  $257^\circ\text{C}$  y  $258^\circ\text{C}$  y termograma de TGA con pérdida de aproximadamente 9% desde aproximadamente  $30^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $100^\circ\text{C}$  usando una rampa de temperatura de  $10^\circ\text{C}/\text{min}$ .
- 20 11C. La Forma IV cristalina de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol de la realización 8C, 9C ó 10C que tiene un espectro Raman con uno, dos o tres picos prominentes de la Figura 19B o sustancialmente idéntico al mostrado en la Figura 19B.
- 25 12C. El  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino de la realización 2C en donde la forma cristalina se caracteriza por suficiente biodisponibilidad del material cristalino para ser adecuado para administración de una vez al día o dos veces al día de dosis orales unitarias de 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg ó 50 mg a un ser humano, tal como un ser humano que tiene una enfermedad hiperglucémica o autoinmune.
- 30 13C. El  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino de la realización 12C en donde la forma cristalina se caracteriza por suficiente estabilidad en almacenamiento a  $65^\circ\text{C}$  y humedad relativa de 75% durante al menos 6 meses en donde la suficiente estabilidad se caracteriza por un cambio inferior a aproximadamente 5% peso/peso en la degradación de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol a un degradante o por conversión inferior a aproximadamente 5% a otra forma en estado sólido.
- 35 14C. El  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino de la realización 13C en donde la forma cristalina es o está compuesta por la Forma I.
- 40 15C. El  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino de la realización 2C como cristales de la Forma I. Esta forma de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol es una forma anhidra y no contiene un disolvente como se mide por un método analítico descrito en esta memoria tal como titulación de Karl Fisher y/o análisis elemental y/o análisis TG-IR y en realizaciones preferidas está sustancialmente libre de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo, opcionalmente como se mide por un método analítico descrito en esta memoria tal como XRPD, DSC/DTA, TGA, espectroscopía Raman o espectroscopía de RMN de estado sólido.
- 45 16C. La Forma I cristalina de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol de la realización 14C que contiene menos de aproximadamente 10% peso/peso o menos de aproximadamente 7% peso/peso de otras formas cristalinas de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol, opcionalmente como se caracterizan por un método analítico descrito en esta memoria tal como XRPD, DSC/DTA, TGA, espectroscopía Raman o espectroscopía de RMN de estado sólido.
- 50 17C. La Forma I cristalina de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol de la realización 16C que tiene un patrón de XRPD con picos prominentes a  $16,2 \pm 0,1$ ,  $16,7 \pm 0,1$  y  $17,8 \pm 0,1$  grados  $2\theta$  y picos prominentes opcionales a  $10,4 \pm 0,1$ ,  $12,6 \pm 0,1$ ,  $15,1 \pm 0,1$  grados  $2\theta$ ; opcionalmente con (2) un termograma de DTA o DSC que tiene un pico endotérmico con inicio a aproximadamente  $258^\circ\text{C}$  y termograma de TGA con pérdida en % en peso despreciable en un intervalo de temperatura de aproximadamente  $30^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $100^\circ\text{C}$  usando una rampa de temperatura de  $10^\circ\text{C}/\text{min}$ .
- 18C. La Forma I cristalina de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol de la realización 17C en donde los cristales tienen la morfología de cristales tabulares o agujas.
- 19C. La Forma I cristalina de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol de la realización 16C o 17C que tiene un espectro Raman con uno, dos o tres picos prominentes de la Figura 5 o sustancialmente idéntica a la mostrada en la Figura 5B.

- 20C. El  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino de la realización 12C en donde la forma cristalina es, o está compuesta por, la Forma II.
- 5 21C. El  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino de la realización 2C como cristales de la Forma II. Esta forma de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol es una forma anhidra como se determina por un método analítico descrito en esta memoria tal como titulación de Karl Fisher y/o análisis elemental y/o TGA y en realizaciones preferidas está sustancialmente libre de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo, opcionalmente como se mide por un método analítico descrito en esta memoria tal como XRPD, DSC/DTA, TGA, espectroscopía Raman o espectroscopía de RMN de estado sólido.
- 10 22C. La Forma II cristalina de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol de la realización 21C que contiene menos de aproximadamente 10% peso/peso o menos de aproximadamente 7% peso/peso de otras formas cristalinas de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol, opcionalmente como se caracterizan por un método analítico descrito en esta memoria tal como XRPD, DSC/DTA, TGA, espectroscopía Raman o espectroscopía de RMN de estado sólido.
- 15 23C. La Forma II cristalina de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol de la realización 21C que tiene un patrón de XRPD con picos prominentes a  $2,5 \pm 0,1$ ,  $5,0 \pm 0,1$  y  $16,2 \pm 0,1$  grados 2-theta; opcionalmente con picos prominentes a  $7,6 \pm 0,1$ ,  $10,4 \pm 0,1$ ,  $17,8 \pm 0,1$  grados 2-theta y (2) un termograma de DTA o DSC que tiene un pico endotérmico a  $266^\circ\text{C}$  y termograma de TGA con pérdida en % en peso despreciable en un intervalo de temperatura de aproximadamente  $30^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $100^\circ\text{C}$  usando una rampa de temperatura de  $10^\circ\text{C}/\text{min}$ .
- 20 24C. Uso de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino, o uso de una composición que comprende uno o más excipientes y  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad hiperglucémica o autoinmune. En estas realizaciones se prefiere el uso de la Forma I o Forma III cristalinas de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol, con la más preferida Forma I. En estos usos pueden estar presentes cantidades apreciables de dos formas cristalinas, pero preferiblemente hay solamente 1 forma cristalina presente, por ejemplo una sola forma cristalina comprende al menos aproximadamente 90% peso/peso o al menos aproximadamente 93% peso/peso del  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol que está presente.
- 25 25C. El uso según la realización 24C en donde la enfermedad autoinmune es la diabetes tipo 1, artritis reumatoide, colitis ulcerosa o tiroiditis de Hashimoto y la enfermedad hiperglucémica es la diabetes tipo 2 o síndrome metabólico.
- 30 26C. El uso según la realización 25C en donde el  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino está sustancialmente libre de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo, opcionalmente como se caracteriza por un método analítico descrito en esta memoria tal como XRPD, DSC/DTA, TGA, TGA-IR, espectroscopía Raman y/o RMN de estado sólido.
- 35 27C. Un método para producir  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino que comprende la etapa de (i) reducir en volumen una disolución de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol en metanol-agua, metanol-tetrahidrofurano o acetona, opcionalmente a vacío y/o con calentamiento a aproximadamente  $35^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $70^\circ\text{C}$ , o (ii) separar el metanol de una disolución de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol en metanol-agua por destilación simultánea a la adición de agua en donde el volumen inicial de la disolución se mantiene sustancialmente, o (iii) separar el etanol de una disolución de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol en etanol por evaporación, opcionalmente a vacío y/o con calentamiento a aproximadamente  $35^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $80^\circ\text{C}$ , o (iv) preparar una suspensión de o mezclar  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol en isopropanol o en metil-etil-cetona, o (v) precipitar con agua una disolución de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol en etanol, opcionalmente a una temperatura de aproximadamente  $0^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $35^\circ\text{C}$ , o (vi) reducir el volumen de una disolución de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol en metanol-cloroformo, opcionalmente a vacío y/o con calentamiento a aproximadamente  $35^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $65^\circ\text{C}$ .
- 40 45 Otros aspectos de la invención relacionados con  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo incluyen las siguientes realizaciones numeradas.
- 45 1D.  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo.
- 50 2D. El  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo de la realización 1D en donde el  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo está sustancialmente libre de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino como se mide mediante análisis por XRPD, opcionalmente en donde el  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo está sustancialmente libre de la Forma I y/o Forma II cristalinas de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol.
- 3D. El  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo de la realización 1D en donde el  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo está sustancialmente libre de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino como se mide mediante análisis por XRPD, opcionalmente en donde el  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo está sustancialmente libre de la Forma I cristalina.

- 4D. El  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo de la realización 1D en donde el  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo está sustancialmente libre de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino como se mide mediante análisis por XRPD, opcionalmente en donde el  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo está sustancialmente libre de la Forma I y Forma II cristalinas.
- 5 4D. El  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo de la realización 1D en donde el  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo contiene menos de aproximadamente 8% peso/peso de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino.
- 5D. El  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo de la realización 1D en donde el  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo contiene menos de aproximadamente 5% peso/peso de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino.
- 10 5D. Una formulación farmacéutica que comprende uno o más excipientes y  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo, opcionalmente en donde el  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo es como se describe en cualquiera de las realizaciones 1D-4D.
- 6D. Un producto, en donde el producto es  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo, producido mediante un procedimiento que comprende la etapa de liofilización de una mezcla de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol y t-butanol.
- 15 7D. El producto de la realización 6D en donde el  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo (1) está sustancialmente libre de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino como se mide mediante análisis por XRPD, o (2) contiene menos de aproximadamente 8% peso/peso de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino, o (3) contiene menos de aproximadamente 5% peso/peso de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino, opcionalmente en donde el  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino es la Forma I de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol.
- 20 8D. Uso de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo, o uso de una composición que comprende uno o más excipientes y  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad hiperglucémica o autoinmune.
- 25 9D. El uso según la realización 8D en donde la enfermedad autoinmune es la diabetes tipo 1, artritis reumatoide, colitis ulcerosa o tiroiditis de Hashimoto y la enfermedad hiperglucémica es la diabetes tipo 2 o síndrome metabólico. En estos usos, el material amorfo comprende preferiblemente al menos aproximadamente 90% peso/peso o al menos aproximadamente 95% peso/peso del  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol que está presente.
- 30 10D. El uso según la realización 9D en donde el  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo está sustancialmente libre de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino como se mide mediante análisis por XRPD o en donde el  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo contiene menos de aproximadamente 8% peso/peso o menos de aproximadamente 5% peso/peso de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino.
- 1E.  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino.
- 35 2E. El  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino de la realización 1E en donde el  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino está sustancialmente libre de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo.
- 3E. El  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino de la realización 2E en donde la forma cristalina de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol es una forma anhidra o está caracterizada por una pérdida de peso despreciable o una pérdida de peso de aproximadamente 0,5% o menos cuando se calienta entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 105°C usando una rampa de temperatura de 10°C/min.
- 40 4E. La forma anhidra cristalina de la realización 3E en donde la forma anhidra es la Forma I o la Forma II de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol o una mezcla de las mismas.
- 5E. La forma anhidra cristalina de la realización 4E en donde la forma anhidra es la Forma I de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol sustancialmente libre de la Forma II de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol.
- 45 6E. La forma anhidra cristalina de la realización 5E en donde la Forma I de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol se caracteriza por, o tiene, un patrón de difracción de rayos-X de polvo con posiciones de pico de  $10,38 \pm 0,1$ ,  $16,20 \pm 0,1$  y  $17,75 \pm 0,1$  grados 2-theta, opcionalmente con una, dos o tres posiciones de pico seleccionadas del grupo que consiste en  $12,66 \pm 0,1$ ,  $15,10 \pm 0,1$ ,  $16,73 \pm 0,1$ ,  $28,92 \pm 0,1$  grados 2-theta.
- 50 7E. La forma anhidra cristalina de la realización 6E en donde la Forma I de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol se caracteriza además por, o tiene, un termograma de calorimetría diferencial de barrido con un pico endotérmico prominente a aproximadamente 266°C obtenido usando una rampa de temperatura de 10°C/min.

- 8E. La forma anhidra cristalina de la realización 5E en donde la Forma I de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol está sustancialmente libre de la Forma II, Forma III y Forma IV de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol o en donde la Forma I de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol comprende al menos aproximadamente 90% peso/peso de todo el  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino que está presente.
- 5 9E. La forma anhidra cristalina de cualquiera de las realizaciones 5E-8E en donde la Forma I de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol tiene un espectro de espectroscopía Raman con posiciones de pico a aproximadamente 2105 y 1673  $\text{cm}^{-1}$ , opcionalmente con una, dos o tres posiciones de pico seleccionadas del grupo que consiste en aproximadamente 2887, 1467, 1437, 833, 712, 681, 484, 470, 457, 247 y 226  $\text{cm}^{-1}$  o sustancialmente idéntico al de la Figura 5A o Figura 5B.
- 10 10E. La forma anhidra cristalina de la realización 6E en donde la Forma I de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol se caracteriza por, o tiene, un grupo espacial  $P2_12_12_1$  (#19) de cristalografía de rayos-X de monocristal.
- 11E. La forma anhidra cristalina de la realización 8E en donde la Forma I de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol se caracteriza por la morfología de la Figura 6A o Figura 6B.
- 12E. La forma anhidra cristalina de la realización 8E en donde la Forma I de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol se caracteriza por la morfología de hojas o placas.
- 15 13E. La forma anhidra cristalina de la realización 4E en donde el  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino es una mezcla de la Forma II y Forma I de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol sustancialmente libre de la Forma III y Forma IV de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol.
- 14E. La forma anhidra cristalina de la realización 4E en donde el  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino es la Forma II de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol sustancialmente libre de la Forma I de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol.
- 20 15E. La forma anhidra cristalina de la realización 14E en donde la Forma II de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol se caracteriza por, o tiene, un patrón de difracción de rayos-X de polvo con posiciones de pico a  $2,49 \pm 0,1$ ,  $5,04 \pm 0,1$  y  $16,20 \pm 0,1$  grados 2-theta, opcionalmente con una, dos o tres posiciones de pico seleccionadas del grupo que consiste en  $10,44 \pm 0,1$ ,  $12,69 \pm 0,1$ ,  $15,12 \pm 0,1$ ,  $16,71 \pm 0,1$ ,  $17,73 \pm 0,1$  y  $28,92 \pm 0,1$  grados 2-theta.
- 25 16E. La forma anhidra cristalina de la realización 14E en donde la Forma II de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol se caracteriza además por, o tiene, un termograma de calorimetría diferencial de barrido con un pico endotérmico prominente a aproximadamente 259°C, opcionalmente con un pico exotérmico débil centrado a aproximadamente 207°C, obtenido usando una rampa de temperatura de 10°C/min.
- 30 17E. La forma anhidra cristalina de la realización 13E en donde la Forma II de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol está sustancialmente libre de la Forma I, Forma III y Forma IV de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol o en donde la Forma II de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol comprende al menos aproximadamente 90% peso/peso de todo el  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino que está presente.
- 35 18E. La forma anhidra cristalina de la realización 14E en donde la Forma II de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol se caracteriza por, o tiene, un grupo espacial  $P2_12_12$  (#18) de cristalografía de rayos-X de monocristal.
- 19E. El  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino de la realización 2E en donde la forma cristalina de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol es un solvato o está caracterizada por una pérdida de peso en blanco cuando se calienta entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 105°C usando una rampa de temperatura de 10°C/min.
- 40 20E. El solvato cristalino de la realización 19E en donde el  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino es la Forma III o Forma IV de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol o una mezcla de las mismas.
- 21E. El solvato cristalino de la realización 20E en donde el solvato es la Forma III de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol sustancialmente libre de la Forma I y Forma II de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol.
- 22E. El solvato cristalino de la realización 21E en donde la Forma III de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol se caracteriza por, o tiene, un patrón de difracción de rayos-X de polvo con posiciones de pico de  $15,24 \pm 0,1$ ,  $15,66 \pm 0,1$  y  $16,62 \pm 0,1$  grados 2-theta, opcionalmente con una, dos o tres posiciones de pico seleccionadas del grupo que consiste en  $8,37 \pm 0,1$ ,  $12,30 \pm 0,1$  y  $27,78 \pm 0,1$  grados 2-theta.
- 45 23E. El solvato cristalino de la realización 20E en donde la Forma III de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol se caracteriza además por, o tiene, un termograma de calorimetría diferencial de barrido con un pico endotérmico prominente a 266°C o un pico endotérmico ancho centrado a aproximadamente 105°C ó 107°C y opcionalmente con un pico endotérmico a aproximadamente 1,7°C o aproximadamente 2,3°C obtenido usando una rampa de temperatura de 10°C/min.
- 50

- 24E. El solvato cristalino de la realización 19E en donde la Forma III de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol está sustancialmente libre de la Forma I, Forma II o Forma IV de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol o en donde la Forma III de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol comprende al menos aproximadamente 90% peso/peso de todo el  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino que está presente.
- 5 25E. La forma anhidra cristalina de cualquiera de las realizaciones 21E-24E en donde la Forma III de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol se caracteriza por, o tiene, un espectro de espectroscopía Raman con posiciones de pico a aproximadamente 2108 y 1666  $\text{cm}^{-1}$ , opcionalmente con una, dos o tres posiciones de pico seleccionadas del grupo que consiste en aproximadamente 2950, 1469, 1437, 711, 681, 251 y 224  $\text{cm}^{-1}$  o sustancialmente idéntico al de la Figura 13A o Figura 13B.
- 10 26E. El solvato cristalino de la realización 19E en donde el solvato es la Forma IV de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol sustancialmente libre de la Forma I y Forma II de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol.
- 15 27E. El solvato cristalino de la realización 26E en donde la Forma IV de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol se caracteriza por, o tiene, un patrón de difracción de rayos-X de polvo con posiciones de pico de  $15,24 \pm 0,1$ ,  $15,66 \pm 0,1$  y  $16,62 \pm 0,1$  grados 2-theta, opcionalmente con una, dos o tres posiciones de pico seleccionadas del grupo que consiste en  $8,34 \pm 0,1$ ,  $10,50 \pm 0,1$ ,  $12,30 \pm 0,1$ ,  $16,23 \pm 0,1$  y  $27,78 \pm 0,1$  grados 2-theta.
- 20 28E. El solvato cristalino de la realización 27E en donde la Forma IV de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol se caracteriza además por, o tiene, un termograma de calorimetría diferencial de barrido con un pico endotérmico prominente a aproximadamente 266°C o un pico endotérmico ancho centrado a aproximadamente 98°C y opcionalmente con un pico endotérmico agudo entre aproximadamente 75-90°C obtenido usando una rampa de temperatura de 10°C/min.
- 29E. El solvato cristalino de la realización 19E en donde la Forma IV de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol está sustancialmente libre de la Forma I, Forma II y Forma III de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol o en donde la Forma IV de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol comprende al menos aproximadamente 90% peso/peso de todo el  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino que está presente.
- 25 30E. El solvato cristalino de cualquiera de las realizaciones 19E-24E en donde la Forma IV de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol se caracteriza por, o tiene, un espectro de espectroscopía Raman con posiciones de pico a aproximadamente 2107 y 1666  $\text{cm}^{-1}$ , opcionalmente con una, dos o tres posiciones de pico seleccionadas del grupo que consiste en 2950, 1469, 1437, 711, 467, 457 y 224  $\text{cm}^{-1}$  o sustancialmente idéntico al de la Figura 13A o Figura 13B.
- 30 31E. El solvato cristalino de la realización 19E en donde el solvato comprende al menos un alcohol de  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ , agua o una combinación de los mismos.
- 32E. El solvato cristalino de la realización 31E en donde el solvato consiste esencialmente en un alcohol de  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  o un alcohol de  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  y agua de hidratación.
- 33E. El solvato cristalino de la realización 32E en donde el alcohol de  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  es etanol o metanol.
- 35 34E. El solvato cristalino de la realización 19E en donde el solvato consiste esencialmente en agua de hidratación.
- 35E. El solvato cristalino de la realización 28E en donde el  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino es la Forma IV o Forma V de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol.
- 40 36E. El solvato cristalino de la realización 31E en donde el  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino es la Forma III o Forma IV, en donde la Forma III o Forma IV de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol está sustancialmente libre de la Forma I y Forma II cristalinas de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol.
- 37E.  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo.
- 38E. El  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo de la realización 36E en donde el  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo está sustancialmente libre de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino o contiene menos de aproximadamente 10% peso/peso de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino.
- 45 39E. El  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo de la realización 40E en donde el  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo se caracteriza por, o tiene: (1) un patrón de difracción de rayos-X de polvo con una banda ancha a aproximadamente 16 grados 2-theta o patrón de difracción de rayos-X de polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 17; (2) un termograma de análisis termogravimétrico con pérdida de peso de entre aproximadamente 11-12% cuando se calienta desde aproximadamente 30°C a aproximadamente 110°C o una pérdida de peso de entre aproximadamente 15-17% cuando se calienta desde aproximadamente 30°C a aproximadamente 200°C, obtenido usando una rampa de temperatura de 10°C/min; (3) un termograma de análisis
- 50

térmico de DSC modulada que proporciona una temperatura de transición vítrea de aproximadamente 44°C obtenido usando una rampa de temperatura de 1°C/min o (4) una combinación de las características descritas en (1) y (2) ó (1) y (3).

- 5 40E. Un método para producir la forma anhidra cristalina de la Forma I de 17 $\alpha$ -etinil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol que comprende la etapa de recuperar 17 $\alpha$ -etinil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol a partir de una mezcla de 17 $\alpha$ -etinil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol, metanol y agua.
- 41E. Un método para producir la forma anhidra cristalina de la Forma II de 17 $\alpha$ -etinil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol que comprende la etapa de recuperar 17 $\alpha$ -etinil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol a partir de una mezcla de 17 $\alpha$ -etinil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol y metil-etil-cetona o acetato de etilo.
- 10 42E. Un método para producir la forma anhidra cristalina de la Forma III de 17 $\alpha$ -etinil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol que comprende la etapa de recuperar 17 $\alpha$ -etinil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol a partir de una mezcla de 17 $\alpha$ -etinil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol, metanol y cloroformo.
- 43E. Un método para producir la forma anhidra cristalina de la Forma IV de 17 $\alpha$ -etinil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol que comprende la etapa de recuperar 17 $\alpha$ -etinil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol a partir de una mezcla de 17 $\alpha$ -etinil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol, etanol y agua.
- 15 44E. Una formulación que comprende uno o más excipientes y 17 $\alpha$ -etinil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol cristalino.
- 45E. La formulación de la realización 44E en donde la formulación es una formulación sólida, opcionalmente comprimidos, cápsulas u otra forma de dosificación unitaria adecuada para administración oral.
- 20 46E. Un método para preparar una formulación que comprende la etapa de poner en contacto, mezclar y/o mezclar homogéneamente 17 $\alpha$ -etinil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol amorfo o cristalino o una mezcla de los mismos con uno, dos, tres, cuatro o más excipientes para obtener una mezcla y procesar la mezcla para obtener una formulación, opcionalmente en donde la formulación es una formulación sólida o comprende dosificaciones unitarias adecuadas para administración oral a seres humanos, opcionalmente comprimidos, comprimidos oblongos o cápsulas.
- 47E. El método de la realización 46E en donde el 17 $\alpha$ -etinil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol cristalino es un solvato.
- 25 48E. El método de la realización 47E en donde el solvato cristalino comprende etanol o metanol y agua de hidratación.
- 49E. El método de la realización 47E en donde el solvato cristalino consiste esencialmente en agua de hidratación.
- 50E. El método de la realización 47E en donde el solvato es la Forma III o Forma IV o una mezcla de las mismas.
- 30 51E. El método de la realización 46E en donde el 17 $\alpha$ -etinil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol cristalino es una forma anhidra.
- 52E. El método de la realización 46E en donde la forma anhidra cristalina es la Forma I de 17 $\alpha$ -etinil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol.
- 53E. El método de cualquiera de las realizaciones 46E-52E en donde al menos un excipiente es un agente superficialmente activo, opcionalmente laurilsulfato sódico o Polisorbato-80.
- 35 54E. El método de cualquiera de las realizaciones 46E-52E en donde al menos un excipiente es un vehículo líquido, opcionalmente en donde la formulación es una formulación líquida.
- 55E. El método de la realización 54E en donde otro excipiente es una ciclodextrina.
- 56E. El método de la realización 55E en donde la ciclodextrina es sulfobutiléter- $\beta$ -ciclodextrina o hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina.
- 40 57E. Un método para tratar una enfermedad inflamatoria en un sujeto, que comprende administrar al sujeto o suministrar a los tejidos del sujeto una cantidad eficaz de 17 $\alpha$ -etinil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol cristalino, una formulación que comprende 17 $\alpha$ -etinil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol cristalino y al menos uno o más excipientes o una formulación preparada a partir de 17 $\alpha$ -etinil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol cristalino y uno, dos, tres, cuatro o más excipientes.
- 45 58E. El método de la realización 57E en donde el 17 $\alpha$ -etinil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol cristalino es la Forma I o la Forma III de 17 $\alpha$ -etinil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol esencialmente libre de 17 $\alpha$ -etinil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol amorfo.
- 59E. El método de la realización 58E en donde la enfermedad inflamatoria es una enfermedad metabólica.

- 60E. El método de la realización 59E en donde la enfermedad metabólica es una enfermedad hiperglucémica.
- 61E. El método de 60E en donde la enfermedad metabólica es la diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 o síndrome metabólico.
- 62E. El método de la realización 57E en donde la enfermedad inflamatoria es una enfermedad autoinmune.
- 5 63E. El método de la realización 62E en donde la enfermedad autoinmune es la diabetes tipo 1, esclerosis múltiple, artritis reumatoide o colitis ulcerosa.
- 64E. El método de la realización 57E en donde la enfermedad inflamatoria es una enfermedad hiperproliferativa.
- 65E. El método de la realización 64E en donde la enfermedad hiperproliferativa es cáncer de próstata, cáncer de mama o hiperplasia prostática benigna.
- 10 66E. El método de la realización 57E en donde la enfermedad inflamatoria es una enfermedad inflamatoria del intestino.
- 67E. El método de la realización 66E en donde la enfermedad inflamatoria del intestino es colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn o síndrome inflamatorio del intestino.
- 68E. El método de la realización 57E en donde la enfermedad inflamatoria es una enfermedad inflamatoria pulmonar.
- 15 69E. El método de la realización 68E en donde la enfermedad inflamatoria pulmonar es asma, COPD o fibrosis quística.
- 70E. El método de la realización 57E en donde la enfermedad inflamatoria es una enfermedad neurodegenerativa.
- 71E. El método de la realización 70E en donde la enfermedad neurodegenerativa es la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer o la esclerosis lateral amiotrófica.
- 20 72E. Un método para tratar una enfermedad inflamatoria en un sujeto, que comprende administrar al sujeto o suministrar a los tejidos del sujeto una cantidad eficaz de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo, una formulación que comprende  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo y al menos uno o más excipientes o una formulación preparada a partir de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo y uno, dos, tres, cuatro o más excipientes.
- 25 73E. El método de la realización 72E en donde el  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo está sustancialmente libre de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino.
- 74E. El método de la realización 72E en donde la enfermedad inflamatoria es una enfermedad metabólica.
- 75E. El método de la realización 74E en donde la enfermedad metabólica es una enfermedad hiperglucémica.
- 30 76E. El método de la realización 75E en donde la enfermedad metabólica es la diabetes tipo 1, la diabetes tipo 2 o síndrome metabólico.
- 77E. El método de la realización 72E en donde la enfermedad inflamatoria es una enfermedad autoinmune.
- 78E. El método de la realización 77E en donde la enfermedad autoinmune es la esclerosis múltiple, artritis reumatoide o colitis ulcerosa.
- 35 79E. El método de la realización 72E en donde la enfermedad inflamatoria es una enfermedad hiperproliferativa.
- 80E. El método de la realización 79E en donde la enfermedad hiperproliferativa es el cáncer de próstata, cáncer de mama o hiperplasia prostática benigna.
- 81E. El método de la realización 72E en donde la enfermedad inflamatoria es una enfermedad inflamatoria del intestino.
- 40 82E. El método de la realización 81E en donde la enfermedad inflamatoria del intestino es colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn o síndrome inflamatorio del intestino.
- 83E. El método de la realización 72E en donde la enfermedad inflamatoria es una enfermedad inflamatoria pulmonar.
- 45 84E. El método de la realización 83E en donde la enfermedad inflamatoria pulmonar es el asma, COPD o fibrosis quística.

- 85E. El método de la realización 72E en donde la enfermedad inflamatoria es una enfermedad neurodegenerativa.
- 86E. El método de la realización 85E en donde la enfermedad neurodegenerativa es la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer o esclerosis lateral amiotrófica.
- 5 87E. Uso de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino o amorfo, o uso de una composición que comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino o amorfo, para la preparación de un medicamento.
- 88E. Uso de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino, o uso de una composición que comprende uno o más excipientes y  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad inflamatoria.
- 10 89E. Una forma anhidra cristalina de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol en donde la forma anhidra cristalina se caracteriza por, o tiene, un grupo espacial  $P2_12_12_1$  (#19) de cristalografía de rayos-X.
- 90E. Una forma anhidra cristalina de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol que se caracteriza por, o tiene, los parámetros de la celda unidad en angstroms de  $a=11,740$ ,  $b=12,273$ ,  $c=12,339$ ,  $\alpha=90^\circ$ ,  $\beta=90^\circ$ ,  $\gamma=90^\circ$ ,  $Z'/Z=1/4$  y volumen de la celda unidad de  $1777,9 \text{ \AA}^3$  determinado a partir de la indexación del patrón de XRPD de la Figura 1B.
- 15 91E. Una forma anhidra cristalina de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol en donde la forma anhidra cristalina se caracteriza por, o tiene, un grupo espacial  $P2_12_12$  (#18) de cristalografía de rayos X.
- 92E. Una forma anhidra cristalina de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol en donde la forma anhidra cristalina se caracteriza por, o tiene, los parámetros de la celda unidad  $a=12,273$ ,  $b=12,339$ ,  $c=35,220$ ,  $\alpha=90^\circ$ ,  $\beta=90^\circ$ ,  $\gamma=90^\circ$ ,  $Z'/Z=3/12$  y volumen de la celda unidad de  $5333,6 \text{ \AA}^3$  determinado a partir de la indexación del patrón de XRPD de la
- 20 Figura 1B y reducción de la simetría de la celda unidad determinada a partir de ello.
- 93E. Un solvato cristalino de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol en donde el solvato cristalino comprende al menos un alcohol de  $C_1$ - $C_4$ , agua o una combinación de los mismos.
- 94E. Un solvato cristalino de la realización 92E en donde el solvato es un hidrato.
- 25 95E.  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo en donde el  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo se caracteriza por un halo de rayos-X amorfo o un patrón de XRPD sustancialmente idéntico al patrón de XRPD de la Figura 18 opcionalmente caracterizado por absorciones Raman a  $2105$  y  $1673 \text{ cm}^{-1}$  y opcionalmente con una, dos o tres absorciones seleccionadas del grupo que consiste en  $2971$ ,  $2938$ ,  $2890$  y  $2859 \text{ cm}^{-1}$ .
- 96E. Un método para producir  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino que comprende la etapa de reducir en volumen una disolución de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol en metanol-agua, metanol-tetrahidrofurano o
- 30 acetona o separar el metanol de una disolución de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol en metanol-agua por destilación simultánea a la adición de agua en donde el volumen inicial de la disolución se mantiene sustancialmente o separar el disolvente de una disolución de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol en etanol por evaporación o formando suspensión de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -trio en isopropanol.
- 35 97E. El método de la realización 95E en donde el  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino son agujas de la Forma I cristalina.
- 98E. El método de la realización 95E en donde el  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino son cristales tabulares de la Forma I cristalina.
- 99E. El método de la realización 95E en donde el  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino son placas u hojas de la Forma I cristalina.
- 40 100E. Un método para producir la Forma II de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol que comprende la etapa de formar suspensión de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol en metil-etil-cetona.
- 101E. Un método para producir la Forma III de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol que comprende la etapa de precipitar con agua una disolución de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol en etanol.
- 45 102E. Un método para producir la Forma IV de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol que comprende la etapa de reducir en volumen una disolución de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol en metanol-cloroformo.
- 103E. Un método para producir  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo que comprende la etapa de separar el disolvente de una disolución de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol en t-butanol por liofilización.
- 104E. Una formulación que comprende uno o más excipientes y  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino.

- 105E. La formulación de la realización 104E en donde la formulación es una formulación sólida, opcionalmente comprimidos, cápsulas u otra forma de dosificación unitaria adecuada para administración oral.
- 106E. Un método para preparar una formulación que comprende la etapa de poner en contacto, mezclar y/o mezclar homogéneamente  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo o cristalino con uno, dos, tres, cuatro o más excipientes para obtener una mezcla y procesar la mezcla para obtener una formulación, en donde la formulación es una formulación sólida, una formulación líquida o comprende dosificaciones unitarias adecuadas para administración oral a seres humanos en donde las dosificaciones unitarias son comprimidos, comprimidos oblongos o cápsulas.
- 107E. El método de la realización 106E en donde el  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino es un solvato.
- 108E. El método de la realización 107E en donde el solvato cristalino es un hidrato.
- 109E. El método de la realización 106E en donde el  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino es una forma anhidra.
- 110E. El método de la realización 109E en donde la forma anhidra cristalina es la Forma I de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol.
- 111E. El método de la realización 106E en donde al menos uno de los excipientes es un agente superficialmente activo.
- 112E. El método de la realización 111E en donde dicho al menos un excipiente es una sal de laurilsulfato o Polisorbato-80 y en donde el  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino es la Forma I de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol.
- 113E. El método de la realización 106E en donde uno de los excipientes es un vehículo líquido y en donde la formulación es una formulación líquida.
- 114E. El método de la realización 113E en donde otro excipiente es una ciclodextrina.
- 115E. El método de la realización 114E en donde la ciclodextrina es sulfobutiléter- $\beta$ -ciclodextrina o hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina.
- 116E. Un método para tratar una enfermedad inflamatoria en un sujeto, que comprende administrar al sujeto o suministrar a los tejidos del sujeto una cantidad eficaz de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino, una formulación que comprende  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino y al menos un excipiente o una formulación preparada a partir de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino y uno, dos, tres, cuatro o más excipientes.
- 117E. El método de la realización 116E en donde el  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino es la Forma I de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol.
- 118E. El método de la realización 116E ó 117E en donde la enfermedad inflamatoria es una enfermedad metabólica.
- 119E. El método de la realización 118E en donde la enfermedad metabólica es la diabetes tipo 2.
- 120E. Un método para tratar una enfermedad autoinmune en un sujeto, que comprende administrar al sujeto o suministrar a los tejidos del sujeto una cantidad eficaz de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino, una formulación que comprende  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino y al menos un excipiente o una formulación preparada a partir de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino y uno, dos, tres, cuatro o más excipientes.
- 121E. El método de la realización 120E en donde el  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino es la Forma I de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol.
- 122E. El método de la realización 120E ó 121E en donde la enfermedad autoinmune es artritis reumatoide o colitis ulcerosa.

## Ejemplos

### Ejemplo 1

Síntesis masiva de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol

- 3 $\beta,7\beta$ -Bis-(trimetilsiloxi)-5-androsten-17-ona: Una mezcla de 14,87 Kg de androst-5-en-17-ona- $3\beta,7\beta$ -diol, 23,8 Kg de HMDS y 0,7 Kg de catalizador de sacarina en 100 L de acetonitrilo se calentaron a reflujo durante 8 horas con agitación bajo atmósfera de nitrógeno. El amoníaco liberado se purgó bajo ligero vacío. El volumen de reacción se

redujo después por destilación para recoger 30 L de destilado (requiere aproximadamente 2 h). El volumen de reacción se redujo adicionalmente a ½ del volumen de reacción original por destilación a presión reducida (700 mm de Hg), que requiere aproximadamente 2 h de calentamiento a 50°C. La suspensión espesa uniforme resultante se enfría a 5°C (requiere aproximadamente 3 h), con acetonitrilo adicional añadido para mantener un mínimo volumen de mezcla, y se mantuvo a esa temperatura durante 1. El producto precipitado se recogió por filtración y se secó a 45-50°C a vacío (29 mm de Hg) a una pérdida por secado (LOD) no superior al 1% (requiere 20 h) para proporcionar 16 Kg (rendimiento de 81%) del compuesto del título (95% de pureza).

17 $\alpha$ -Etilil-5-androsteno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol: a 11,02 Kg de TMS-acetileno en 56,5 L de tetrahidrofurano (THF) a -27°C bajo una atmósfera de nitrógeno se añadieron 8,51 L de n-BuLi 10 M. El n-butil-litio se añadió muy lentamente para mantener una temperatura a -7 a -27°C (requiere aproximadamente 2 h) y la reacción resultante se agitó 10 min. a aproximadamente 0°C para producir TMS-acetiluro de litio. A la disolución de TMS-acetiluro de litio se añadió una disolución de 25,41 Kg de 3 $\beta$ ,7 $\beta$ -bis-(trimetilsiloxi)-5-androsten-17-ona en 95,3 L de THF filtrada a través de un filtro de 25  $\mu$ m mientras se dejaba subir la temperatura de reacción a 20-25°C. Después de completar la adición, la temperatura de reacción se aumentó a 40-45°C. Para desactivar los contenidos del reactor, se añadieron 31,8 L de metanol durante un periodo de aproximadamente 1 h seguido por 3,81 Kg de KOH en 18,4 L dando una temperatura del reactor final de 50°C. El acetileno liberado se purgó bajo ligero vacío. Los contenidos del reactor se concentraron después por destilación a 80°C durante 1 h y después a vacío (175 mm de Hg) a aproximadamente 70°C (con una temperatura inicial de 25°C para evitar borboteo súbito) a ½ del volumen original del recipiente. El residuo se enfrió a aproximadamente 10°C y se añadieron 35,0 Kg de agua desionizada, seguido por 16,4 Kg de HCl 12 N mientras se mantenía una temperatura del recipiente de aproximadamente 10°C y dando un pH final de 1. Se añadieron 26,0 kg adicionales de agua desionizada y la mezcla resultante se agitó a aproximadamente 5°C durante 1 h. La suspensión resultante se filtró y lavó con mezcla 75:25 de metanol:agua (16,9 L de metanol, 5,6 L de agua). Los sólidos recogidos se secaron a vacío (28 pulgadas de Hg, 94,802 kPa) a 45°C durante 12 h para una pérdida por secado no superior a 0,5% para proporcionar 9,6 Kg del compuesto del título (rendimiento de 83%).

## Ejemplo 2

Preparación de una forma en estado sólido que comprende la Forma I cristalina de 17 $\alpha$ -etilil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol.

Una suspensión de 2,1 Kg de 17 $\alpha$ -etilil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol en 40,2 Kg de metanol, preparada a partir del Ejemplo 1, y 4,2 Kg de agua en un reactor de 250 L se calentaron a reflujo con agitación hasta que todos los sólidos se habían disueltos. El reactor se enfrió a 55-60°C y los contenidos se bombearon hacia fuera en un tambor receptor a través de un filtro de 25 micrómetros. Al reactor se transfirieron 2,4 Kg de metanol que después se calentó a 55-60°C. El enjuague de metanol se transfirió después al tambor receptor como antes. Los contenidos del tambor receptor se transfirieron de nuevo al reactor que se equipó para destilación a vacío. Los contenidos del reactor se agitaron y calentaron a reflujo, manteniéndose una temperatura del recipiente  $\leq$  45°C, a vacío hasta que se obtuvo un volumen de destilado que es igual a 1,1 a 1,5 veces el volumen de metanol que se había añadido al reactor antes de la destilación. Se añadió agua desionizada durante la destilación para mantener el volumen necesario para agitar (se pueden usar 20-60 Kg de agua). Se obtuvo un volumen final de disolución de 20-25 L en el reactor. La disolución se enfrió a 0-5°C y se mantuvo a esa temperatura durante al menos 1 h. La suspensión del reactor se filtró después a través de un filtro secador Rosenmund. El reactor se enjuaga con 10 Kg de agua desionizada. El enjuague de agua se usa después para lavar el producto filtrado. La torta del filtro se seca a vacío a 50°C durante al menos 12 h tras lo cual se prueba una muestra para pérdida por secado. El secado se suspendió cuando la pérdida por secado era  $\leq$  0,5%, secado para obtener 1,9 Kg del material del título.

El Compuesto 1 cristalino (Forma I de 17 $\alpha$ -etilil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol (Compuesto 1) obtenido por de este procedimiento está representado por el patrón de XRPD de baja resolución (patrón A) de la Figura 1. El listado de picos para el patrón A de XRPD se proporciona en la Tabla 1A.

Tabla 1A. Listado de picos para el patrón XRPD de la Forma I cristalina

### Patrón A de baja resolución

2 $\theta$	espacio $d$ (Å)	Intensidad (%)
9,65 $\pm$ 0,1	9,158	1,1
10,41 $\pm$ 0,1	8,494	25,0
12,68 $\pm$ 0,1	6,978	7,4
14,32 $\pm$ 0,1	6,179	3,6
15,12 $\pm$ 0,1	5,857	33,4

## ES 2 562 069 T3

16,20 ± 0,1	5,468	53,5
16,72 ± 0,1	5,299	16,0
17,85 ± 0,1	4,966	100
18,25 ± 0,1	4,857	2,8
20,39 ± 0,1	4,351	1,3
20,91 ± 0,1	4,246	6,5
21,76 ± 0,1	4,081	1,7
22,10 ± 0,1	4,018	1,4
22,88 ± 0,1	3,884	1,0
23,95 ± 0,1	3,712	1,9
24,11 ± 0,1	3,688	2,9
24,94 ± 0,1	3,567	1,0
25,47 ± 0,1	3,495	1,7
26,10 ± 0,1	3,404	0,7
26,61 ± 0,1	3,347	2,5
27,00 ± 0,1	3,300	2,7
27,49 ± 0,1	3,242	3,6
27,98 ± 0,1	3,187	1,5
28,93 ± 0,1	3,084	7,5
29,84 ± 0,1	2,992	1,1
30,48 ± 0,1	2,931	1,5
30,81 ± 0,1	2,900	1,0
31,49 ± 0,1	2,839	2,9
32,19 ± 0,1	2,778	0,8
32,49 ± 0,1	2,754	1,4
33,70 ± 0,1	2,657	1,1
34,60 ± 0,1	2,590	0,7
34,88 ± 0,1	2,570	0,8
36,11 ± 0,1	2,486	0,5
36,48 ± 0,1	2,461	0,5
36,98 ± 0,1	2,429	0,6
37,90 ± 0,1	2,372	1,1
38,16 ± 0,1	2,356	1,6
39,05 ± 0,1	2,305	0,6
39,84 ± 0,1	2,261	3,9

## Ejemplo 3

Micronización de la Forma I cristalina de  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol.

- 5 Material cristalino del Ejemplo 2 se alimentó por alimentador vibratorio a la cámara de trituración de un Compresor de Aire Jet-O-Mizer Model 0101, con salida del compresor de aire en torno a 120 psi (827,37 kPa), presión de aire en la Tobera Impulsora y Tobera de Trituración de aproximadamente 110 psi (758,42 kPa) con una alimentación del vibrador de ~5-10 g/min.  $17\alpha$ -etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino (Compuesto 1) que tiene una distribución de tamaño de partícula (promedio ponderado de volumen) dada en la Tabla 2 (Resultado antes de la micronización) se microniza de esta manera para proporcionar Compuesto 1 cristalino que tiene una distribución de tamaño de partícula (promedio ponderado de volumen) dado en la Tabla 2 (Resultado después de la micronización).

Tabla 2. Distribución de tamaño de partícula para la Forma I cristalina micronizada

## Compuesto 1

Nombre de la prueba	Resultado antes de la micronización	Resultado después de la micronización
90% como D(0,90)	90% es $\leq 331,57$ micrómetros	90% es $\leq 7,00$ micrómetros
95% como D(0,95)	95% es $\leq 409,25$ micrómetros	95% es $\leq 8,47$ micrómetros
50% como D(0,50)	50% es $\leq 148,84$ micrómetros	50% es $\leq 3,33$ micrómetros
10% como D(0,10)	10% es $\leq 67,45$ micrómetros	10% es $\leq 1,68$ micrómetros
5% como D(0,05)	5% es $\leq 49,47$ micrómetros	5% es $\leq 1,14$ micrómetros

- 15  $17\alpha$ -Etnil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino obtenido por de este procedimiento se representa por el patrón de XRPD de baja resolución de la Figura 2. El patrón de XRPD de la Figura 2 es esencialmente idéntico al patrón de XRPD de la Figura 1 (Patrón A). El listado de picos para el patrón de XRPD de rayos-X de polvo de la Figura 2 se proporciona en la Tabla 1B.

Tabla 1B

Listado de picos para el patrón de XRPD de la Forma I cristalina micronizada

## 20 Patrón A de alta resolución

2 $\theta$	espacio $d$ (Å)	Intensidad (%)
10,38 $\pm$ 0,1	8,520 $\pm$ 0,083	15
12,64 $\pm$ 0,1	7,004 $\pm$ 0,056	9
14,33 $\pm$ 0,1	6,182 $\pm$ 0,043	4
15,08 $\pm$ 0,1	5,876 $\pm$ 0,039	9
16,20 $\pm$ 0,1	5,472 $\pm$ 0,034	100
16,73 $\pm$ 0,1	5,303 $\pm$ 0,032	20
17,75 $\pm$ 0,1	4,996 $\pm$ 0,028	24
18,20 $\pm$ 0,1	4,873 $\pm$ 0,027	4
20,46 $\pm$ 0,1	4,351 $\pm$ 0,021	1
20,89 $\pm$ 0,1	4,258 $\pm$ 0,020	3
21,76 $\pm$ 0,1	4,084 $\pm$ 0,019	2
22,15 $\pm$ 0,1	4,017 $\pm$ 0,018	2

22,95 ± 0,1	3,886 ± 0,017	2
24,12 ± 0,1	3,690 ± 0,015	4
24,91 ± 0,1	3,575 ± 0,014	1
25,49 ± 0,1	3,497 ± 0,014	3
26,56 ± 0,1	3,358 ± 0,012	3
27,03 ± 0,1	3,303 ± 0,012	3
27,46 ± 0,1	3,246 ± 0,012	4
27,95 ± 0,1	3,195 ± 0,011	3
28,92 ± 0,1	3,088 ± 0,010	11
29,82 ± 0,1	2,996 ± 0,010	2

5 Los termogramas de DSC y TGA para la Forma I usando una rampa de temperatura de 10°C/min se presentan en la Figura 4. El termograma de DSC muestra un pico endotérmico prominente agudo a aproximadamente 266°C, que por lo demás no tiene rasgos distintivos. El termograma de TGA muestra aproximadamente 0,5% de pérdida de peso desde aproximadamente 30°C a aproximadamente 200°C y una adicional pérdida de peso de aproximadamente 1,2% desde 200°C a 250°C con pérdida de peso significativa comenzando a partir de ahí. El análisis de TG-IR indica pérdida de acetileno que está asociada con esta pérdida significativa de peso. La determinación del punto de fusión en un capilar abierto muestra un punto de fusión aparente a aproximadamente 256°C. El uso de velocidades de barrido más lentas (por ejemplo 2°C/min) en DSC proporciona múltiples picos endotérmicos algunos de temperatura incluso inferior. Estas diferencias entre DSC y los métodos de capilar abierto pueden ser atribuibles a cantidades variables de descomposición que se producen dependiendo de las condiciones y técnica usada.

10 El listado de picos para las absorciones Raman del espectro Raman de la Forma I mostrado en la Figura 5 se proporciona en la Tabla 3.

15

Tabla 3. Listado de picos para absorciones del el espectro Raman de la Forma I

cm <sup>-1</sup>	Intensidad						
150,4	3,83	644,0	3,38	1081,8	2,53	2105,9	14,34
225,6	8,87	682,6	1,18	1099,2	1,36	2842,5	5,57
246,8	3,36	711,5	0,78	1120,4	1,49	2859,9	6,80
287,3	2,22	1,56	1,15	1132,0	2,64	2886,9	11,19
300,8	2,22	9,53	2,43	1176,3	2,68	2937,0	8,58
335,5	2,74	744,3	1,18	1195,6	3,23	2946,7	7,37
370,2	4,75	808,0	1,58	1214,9	2,51	2973,7	7,17
399,1	1,31	833,0	1,93	1241,9	1,22	2993,0	6,75
437,7	4,14	862,0	2,13	1263,1	2,17	3037,3	1,37
457,0	3,16	892,9	1,97	1297,8	2,12	3280,3	1,72
470,5	5,90	914,0	3,38	1322,9	2,58	3365,2	0,90
484,0	2,04	954,5	1,18	1349,9	1,89		
507,1	2,23	975,8	0,78	1384,6	2,03		
580,4	5,28	1004,7	1,15	1436,7	6,38		

cm <sup>-1</sup>	Intensidad						
607,4	1,83	1022,0	2,43	1467,5	2,94		
624,8	1,62	1052,9	1,18	1673,9	6,07		

## Ejemplo 4

Preparaciones alternativas de formas en estado sólido que comprenden la Forma I cristalina de 17 $\alpha$ -etnil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol.

- 5 Una suspensión de 33,37 g de 17 $\alpha$ -etnil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol, preparado a partir del Ejemplo 2, en 372 mL de THF y 56 mL de metanol se calentó a reflujo y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después de filtrar a través de Celita el filtrado se redujo en volumen en 50% a presión reducida y después se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente. Los sólidos recogidos se secaron a vacío a 50°C durante 2 d para dar 17,72 g del material del título.
- 10 El 17 $\alpha$ -etnil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol cristalino (Compuesto 1) obtenido por este procedimiento es de pureza  $\geq$  99% y está representado por el patrón de XRPD de baja resolución de la Figura 3, que es sustancialmente idéntico al patrón de XRPD de la Figura 1 ó Figura 2. El listado de picos para el patrón de XRPD de la Figura 3 se proporciona en la Tabla 4.

Tabla 4. Listado de picos para el patrón de XRPD de Compuesto 1 cristalino

- 15 obtenido con baja resolución de una preparación alternativa

2 $\theta$	espacio $d$ (Å)	Intensidad (%)
10,30 $\pm$ 0,1	8,584	10
12,54 $\pm$ 0,1	7,051	7
14,98 $\pm$ 0,1	5,917	8
16,07 $\pm$ 0,1	5,510	100
16,58 $\pm$ 0,1	5,344	18
17,63 $\pm$ 0,1	5,028	23
18,07 $\pm$ 0,1	4,906	4
20,73 $\pm$ 0,1	4,282	4
23,94 $\pm$ 0,1	3,715	6
25,33 $\pm$ 0,1	3,513	5
26,39 $\pm$ 0,1	3,374	5
26,88 $\pm$ 0,1	3,314	6
27,32 $\pm$ 0,1	3,262	8
27,80 $\pm$ 0,1	3,207	4
28,78 $\pm$ 0,1	3,100	21
32,30 $\pm$ 0,1	2,769	3
37,82 $\pm$ 0,1	2,377	4
38,06 $\pm$ 0,1	2,362	4
39,60 $\pm$ 0,1	2,274	8

Otros métodos para preparar Compuesto 1 cristalino que tiene patrones de XRPD sustancialmente o esencialmente idénticos al patrón A de XRPD se dan en la Tabla 5. El material cristalino que tiene el patrón A de XRPD con la morfología de cristales tabulares, hojas, placas o agujas se denomina cristales tabulares de la Forma I, hojas de la Forma I, placas de la Forma I o agujas de la Forma I, respectivamente. El material cristalino preparado a partir del Ejemplo 3 tiene la morfología de cristales tabulares. La Figura 6 proporciona observaciones en el microscopio óptico de cristales tabulares de la Forma I y agujas de la Forma I. Los cristales tabulares de la Forma I se espera que tengan la ventaja de características de flujo favorables (es decir, de manejo) en la fabricación. Las agujas de la Forma I tienen ventajas esperadas asociadas con las partículas que tienen una mayor relación superficie a volumen.

Tabla 5. Otros diversos métodos de preparación para el Compuesto 1 cristalino que tiene el patrón A de XRPD y sus morfologías

Sistema disolvente	Técnica	Morfología
Acetona	SC/FE	Placas
Dioxano	Suspensión	Indefinida
Dioxano	SC	Placas, agujas
Etanol	VFE	Indefinida
Etanol	FE	Cristales tabulares
Etanol:heptano (1:6)	CP	Indefinida
Isopropanol	Suspensión	Indefinida
Metanol	Evaporación rotatoria	Indefinida
Tetrahidrofurano	FE	Hojas de vidrio
Tetrahidrofurano	SC/FE	Placas
Tetrahidrofurano:etanol (1:1)	FE	Hojas de vidrio
Trifluoroetanol	FE	Hojas

Ejemplo 5

Preparación de una mezcla cristalina-amorfa de 17 $\alpha$ -etnil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol.

Una disolución etanólica de 17 $\alpha$ -etnil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol (7,0 g en 263 mL) se secó por pulverización usando un secador por pulverización Yamato modelo Pulvis GB22 y una bomba de laboratorio FMI usando las condiciones siguientes: temperatura del ambiente del aire atomizador, temperatura de entrada de 57°C, temperatura del aire de secado de 57°C, caudal de aire de secado de 0,20 m<sup>2</sup>/min. Y un ajuste de bomba de 0,5. Las partículas así obtenidas se secan a vacío a 40°C durante 2-3 h para dar 4,89 g del material del título. La forma en estado sólido del Compuesto 1 preparada de esta manera es principalmente la Forma I cristalina con aproximadamente 5-10% de Compuesto 1 amorfo.

Ejemplo 6

Preparación de una forma en estado sólido que comprende la Forma II cristalina de 17 $\alpha$ -etnil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol

Compuesto 1 sustancialmente puro, preferiblemente con 99% o mayor pureza, como cristales de la Forma I micronizados se sometió a suspensión a temperatura ambiente en acetato de etilo durante 9 días. El filtrado se recogió y se filtró adicionalmente a través de un filtro de 0,2 micrómetros y se dejó evaporar a temperatura y presión ambiente hasta que se produjeron cristales. Alternativamente, se usó metil-etil-cetona como disolvente de suspensión.

17 $\alpha$ -Etnil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol cristalino obtenido por este procedimiento se representa por el patrón de XRPD de baja resolución (patrón C) de la Figura 7. El listado de picos para el patrón de XRPD de la Figura 7 se proporciona en la Tabla 6.

Tabla 6. Listado de picos para el patrón C de XRPD de baja resolución

2θ	Intensidad (%)
2,49 ± 0,1	10
5,04 ± 0,1	4
7,56 ± 0,1	3
10,44 ± 0,1	4
12,69 ± 0,1	4
14,43 ± 0,1	3
15,09 ± 0,1	3
16,20 ± 0,1	100
16,68 ± 0,1	4
17,73 ± 0,1	4
20,79 ± 0,1	3
21,72 ± 0,1	3
24,12 ± 0,1	3
28,92 ± 0,1	3

El patrón C es similar al patrón A excepto para la presencia de picos de bajo ángulo 2θ a 2,5, 5,0 y 7,6.

5 Los termogramas de DSC y TGA para este material cristalino usando una rampa de temperatura de 10°C/min se presentan en la Figura 8. El termograma de DSC muestra un pico exotérmico ancho débil centrado a aproximadamente 207°C y un pico endotérmico prominente agudo a aproximadamente 259°C (inicio a aproximadamente 246°C). El termograma de TGA muestra aproximadamente 1,3% de pérdida de peso desde aproximadamente 30°C a aproximadamente 200°C y una pérdida de peso adicional de aproximadamente 2,3% desde 200°C a 250°C con pérdida de peso significativa comenzando a partir de ahí. El análisis por TG-IR indica que la pérdida de acetileno está asociada con esta significativa pérdida de peso.

#### 10 Ejemplo 7

Determinación computacional de los parámetros de la celda unidad de la Forma I

15 El patrón de XRPD de alta resolución de la Figura 1B fue indexado usando DASH™ versión 3.1. La solución indexada se verificó e ilustró usando CHECKCELL™ versión 11/01/04. La Figura 9 compara el patrón indexado de la Forma I con el patrón A obtenido experimentalmente. El acuerdo entre las posiciones de pico permitidas (líneas continuas) y los picos observados indica una dimensión consistente de la celda unidad. Ausencias sistemáticas debidas a interferencia constructiva de diferentes picos permitidos (líneas punteadas) indican que el símbolo de extinción asignado es consistente con el patrón observado. El grupo espacial [P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub> (#19)] para la Forma I consistente con el símbolo de extinción asignado, los parámetros de la celda unidad y cantidades derivadas de ellos están tabulados en la Tabla 8. La indexación exitosa indica que este material cristalino está compuesto  
20 principalmente por una sola fase cristalina.

La solución de indexación anterior no explica el pico de bajo ángulo 2-theta observado para la forma en estado sólido obtenida del Ejemplo 6. Estas reflexiones son consistentes con la reducción de la simetría de la celda unidad derivada para la Forma I reduciendo el giro helicoidal 2<sub>1</sub> del eje corto a un eje de rotación binario y triplicando este eje (es decir, tres celdas unidad vecinas cristalográficamente equivalentes se convierten en no equivalentes). El  
25 grupo de simetría (P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub> #18) y los parámetros de la celda unidad obtenidos tras estas operaciones de simetría se proporcionan en la Tabla 8. La Figura 10 compara el patrón indexado de la Forma II con el patrón C obtenido experimentalmente.

Tabla 8. Soluciones de indexación y cantidades derivadas

Forma	Forma I	Forma II
Familia y grupo espacial	Ortorrómico P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> (#19)	Ortorrómico P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 (#18)
Z'/Z	1/4	3/12
a (Å)	11,740	12,273
b (Å)	12,273	12,339
c (Å)	12,339	35,220
α (grados)	90	90
β (grados)	90	90
γ (grados)	90	90
Volumen (Å <sup>3</sup> /celda)	1777,9	5333,6
V/Z (Å <sup>3</sup> /unidad asim.)	444,5	
Composición asumida <sup>a</sup>	C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> O <sub>3</sub>	
Densidad (g/cm <sup>3</sup> ) <sup>a</sup>	1,24	
Fracción en peso de disolvente (%) <sup>a</sup>	N/D	
Archivo XRPD	329880	331226

## Ejemplo 8

Preparación de una forma en estado sólido que comprende la Forma III cristalina de 17 $\alpha$ -etnil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol

- 5 La Forma III se preparó por precipitación intensa de una disolución etanólica de Compuesto 1 sustancialmente puro a temperatura ambiente añadiendo agua a la disolución para proporcionar una relación de disolvente EtOH:agua de 1:8.

10 17 $\alpha$ -Etnil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol cristalino obtenido por este procedimiento se representa por el patrón de XRPD de baja resolución (patrón B) de la Figura 11. El listado de picos para el patrón de XRPD de la Figura 11 se proporciona en la Tabla 9.

Tabla 9. Listado de picos para el patrón B de XRPD de baja resolución

2 $\theta$	espacio $d$ (Å)	Intensidad (%)
7,41 $\pm$ 0,1	11,979 $\pm$ 0,164	2
8,34 $\pm$ 0,1	10,602 $\pm$ 0,128	7
10,23 $\pm$ 0,1	8,622 $\pm$ 0,085	3
12,27 $\pm$ 0,1	7,214 $\pm$ 0,059	4
14,67 $\pm$ 0,1	6,038 $\pm$ 0,041	3
15,24 $\pm$ 0,1	5,814 $\pm$ 0,038	54
15,66 $\pm$ 0,1	5,659 $\pm$ 0,036	100
16,59 $\pm$ 0,1	5,344 $\pm$ 0,032	32

## ES 2 562 069 T3

$2\theta$	espacio $d$ (Å)	Intensidad (%)
18,21 ± 0,1	4,872 ± 0,027	5
18,54 ± 0,1	4,786 ± 0,026	3
19,32 ± 0,1	4,601 ± 0,024	3
20,04 ± 0,1	4,431 ± 0,022	5
20,37 ± 0,1	4,360 ± 0,021	3
21,87 ± 0,1	4,064 ± 0,018	3
22,11 ± 0,1	4,021 ± 0,018	5
22,77 ± 0,1	3,905 ± 0,017	3
23,10 ± 0,1	3,855 ± 0,017	3
24,18 ± 0,1	3,681 ± 0,015	5
24,42 ± 0,1	3,650 ± 0,015	4
24,69 ± 0,1	3,610 ± 0,014	5
25,11 ± 0,1	3,551 ± 0,014	6
25,65 ± 0,1	3,481 ± 0,013	4
25,86 ± 0,1	3,445 ± 0,013	4
26,19 ± 0,1	3,403 ± 0,013	3
26,73 ± 0,1	3,335 ± 0,012	3
27,75 ± 0,1	3,215 ± 0,011	11

5 Los termogramas de DSC y TGA para este material cristalino usando una rampa de temperatura de 10°C/min se presentan en la Figura 12. El termograma de DSC muestra un pico endotérmico prominente agudo a aproximadamente 260°C (inicio a aproximadamente 258°C), un pico endotérmico adicional a aproximadamente 1,7°C (inicio a aproximadamente -4,16°C) y un pico endotérmico ancho centrado a aproximadamente 105°C. Asociada con los dos picos endotérmicos de DSC inferiores está la pérdida de peso de aproximadamente 9,6% en el TGA desde aproximadamente 20°C a aproximadamente 110°C. El análisis de TG-IR indica que la pérdida de agua está asociada con esta pérdida de peso. Estos resultados son consistentes con un pseudopolimorfo que es un dihidrato.

10 El listado de picos para las absorciones Raman en el espectro Raman de la Figura 13 de este material cristalino se muestra en la Tabla 10.

Tabla 10. Listado de picos para absorciones Raman para una forma en estado sólido que comprende la Forma III cristalina

$\text{cm}^{-1}$	Intensidad	$\text{cm}^{-1}$	Intensidad	$\text{cm}^{-1}$	Intensidad	$\text{cm}^{-1}$	Intensidad
146,5	2,52	744,3	0,90	1133,9	0,89	2854,1	1,26
223,6	1,94	809,9	0,43	1160,9	0,44	2892,7	1,14
250,6	1,53	862,0	0,41	1182,1	0,85	2933,2	2,41
293,1	0,73	875,5	0,50	1195,6	0,64	2950,5	1,67
335,5	1,12	894,7	0,87	1226,5	0,59	2966,0	1,94
379,8	1,09	914,0	0,39	1251,5	0,93	2985,2	1,36

## ES 2 562 069 T3

cm <sup>-1</sup>	Intensidad						
401,1	0,37	952,6	0,50	1278,5	0,57	3029,6	0,31
435,8	1,54	970,0	0,66	1299,7	0,64	3272,6	0,36
457,0	1,20	983,5	0,63	1319,0	0,95		
516,8	1,10	1008,5	1,03	1344,1	0,79		
580,4	1,19	1027,8	0,55	1380,7	0,51		
605,5	0,51	1049,0	0,81	1436,7	1,78		
619,0	0,45	1068,3	0,63	1469,4	0,99		
653,7	0,48	1081,8	0,55	1666,1	1,43		
680,7	3,55	1105,0	0,79	2107,8	2,88		
711,5	0,54	1118,5	0,71	2832,9	0,79		

### Ejemplo 9

Preparación de una forma en estado sólido que comprende la Forma IV de 17 $\alpha$ -etinil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol

- 5 La Forma IV se preparó disolviendo aproximadamente 24 mg de Compuesto 1 sustancialmente puro en aproximadamente 1 mL de cloroformo:metanol 1:1 y filtrando la disolución a través de un filtro de 0,2 micrómetros. La disolución se dejó después evaporar a temperatura y presión ambiente hasta que se formaron los sólidos.

17 $\alpha$ -Etinil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol cristalino obtenido por este procedimiento se representa por el patrón de XRPD de baja resolución de la Figura 14. El listado de picos del patrón de XRPD de la Figura 14 se proporciona en la Tabla 11.

- 10 Tabla 11. Listado de picos para el patrón de XRPD de la Forma IV

2 $\theta$	Intensidad (%)
7,44 $\pm$ 0,1	2,6
8,31 $\pm$ 0,1	3,1
10,44 $\pm$ 0,1	2,7
12,27 $\pm$ 0,1	2,7
15,24 $\pm$ 0,1	67
15,66 $\pm$ 0,1	100
16,20 $\pm$ 0,1	3,2
16,62 $\pm$ 0,1	69
17,85 $\pm$ 0,1	2,3
18,21 $\pm$ 0,1	2,5
18,51 $\pm$ 0,1	2,3
19,32 $\pm$ 0,1	2,3
20,04 $\pm$ 0,1	2,6
20,43 $\pm$ 0,1	2,5
22,11 $\pm$ 0,1	2,5

2θ	Intensidad (%)
22,86 ± 0,1	2,2
23,22 ± 0,1	2,2
24,48 ± 0,1	2,3
24,69 ± 0,1	2,6
25,08 ± 0,1	2,6
25,56 ± 0,1	2,3
25,92 ± 0,1	2,3
26,22 ± 0,1	2,2
26,73 ± 0,1	1,9
27,75 ± 0,1	2,5
30,15 ± 0,1	1,7
31,32 ± 0,1	1,8
32,25 ± 0,1	1,8
34,47 ± 0,1	1,6
37,74 ± 0,1	1,6

5 Los termogramas de DSC y TGA para este material cristalino usando una rampa de temperatura de 10°C/min se presentan en la Figura 15. El termograma de DSC muestra un pico endotérmico prominente agudo a aproximadamente 266°C (inicio a aproximadamente 257°C), un pico endotérmico adicional a aproximadamente 79°C (inicio a aproximadamente 75°C) o 88°C (inicio a aproximadamente 84°C) y un pico endotérmico ancho que se solapa centrado a aproximadamente 98°C. Asociada con estos dos picos endotérmicos inferiores de DSC está la pérdida de peso de aproximadamente 9,7% en el TGA desde aproximadamente 20°C a aproximadamente 110°C. Estos resultados son consistentes con un pseudopolimorfo que comprende Compuesto 1 y metanol.

10 El listado de picos para las absorciones Raman en el espectro Raman de la Figura 16 de este material cristalino se muestra en la Tabla 12.

Tabla 12. Listado de picos para las absorciones Raman para una forma en estado sólido que comprende la Forma IV cristalina

cm <sup>-1</sup>	Intensidad						
146,5	1,82	808,0	0,34	1195,6	0,56	2950,5	1,72
223,6	1,52	877,4	0,41	1226,5	0,49	2966,0	1,92
291,1	0,54	894,7	0,75	1251,5	0,80	2985,2	1,36
335,5	0,78	914,0	0,32	1276,6	0,50	3029,6	0,33
377,9	0,79	952,6	0,45	1299,7	0,57	3270,7	0,26
435,8	1,12	970,0	0,55	1319,0	0,75		
457,0	0,92	983,5	0,50	1344,1	0,63		
466,6	0,80	1008,5	0,82	1380,7	0,40		
516,8	0,77	1027,8	0,47	1436,7	1,43		
580,4	0,99	1049,0	0,68	1469,4	0,76		

## ES 2 562 069 T3

cm <sup>-1</sup>	Intensidad						
605,5	0,42	1068,3	0,52	1666,1	1,10		
622,8	0,38	1081,8	0,46	2107,8	2,81		
653,7	0,38	1105,0	0,65	2832,9	0,85		
680,7	2,81	1118,5	0,56	2858,0	1,41		
711,5	0,43	1133,9	0,71	2890,7	1,28		
744,3	0,71	1180,2	0,69	2933,2	2,39		

### Ejemplo 10

#### Preparación de 17 $\alpha$ -etnil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol amorfo

5 El Compuesto 1 amorfo se preparó calentando primero una mezcla de 150 mg de Compuesto 1 en 11 mL de t-butanol a 45°C y después filtrando la disolución para separar los sólidos residuales. La disolución se liofilizó después para proporcionar el material del título. El análisis por XRPD muestra una banda ancha centrada a aproximadamente 16 grados 2-theta sin picos distintivos como se muestra en la Figura 17 consistente para material amorfo.

10 El termograma de DSC modulada, usando una rampa de temperatura de 1°C/min, muestra en la Figura 18 un trazo de flujo de calor reversible (trazo intermedio de la DSC) que proporciona una temperatura de transición vítrea (T<sub>g</sub>) de 44°C cuando se mide en el punto de inflexión del trazo. El trazo superior de la DSC de esta Figura muestra el flujo de calor no reversible y el trazo inferior de DSC es el flujo total de calor. El TGA, usando una rampa de temperatura de 10°C/min, también en la Figura 18, muestra una pérdida de peso de aproximadamente 11,5% desde aproximadamente 30°C a aproximadamente 110°C y una pérdida adicional de peso de aproximadamente 5% entre aproximadamente 110°C y aproximadamente 200°C con pérdida significativa a partir de ahí. Un breve estrés térmico de una muestra de Compuesto 1 amorfo a 40°C dio como resultado material cristalino que contiene la Forma I. El listado de picos para las absorciones Raman en el espectro Raman de la Figura 19 de material amorfo se da en la

15 Tabla 13.

Tabla 13. Listado de picos para absorciones Raman para el Compuesto 1 amorfo

cm <sup>-1</sup>	Intensidad	cm <sup>-1</sup>	Intensidad	cm <sup>-1</sup>	Intensidad
146,5	0,52	833,0	0,15	1673,9	0,55
225,6	0,99	862,0	0,22	2105,8	1,15
331,6	0,34	894,7	0,38	2858,0	1,03
372,1	0,50	914,0	0,26	2888,8	1,02
435,8	0,47	973,8	0,29	2937,0	1,45
470,5	0,62	1006,6	0,37	2971,7	1,22
484,0	0,32	1052,9	0,32		
512,9	0,32	1103,0	0,31		
538,0	0,20	1120,4	0,37		
580,4	0,67	1174,4	0,42		
607,4	0,32	1199,5	0,34		
622,8	0,26	1251,5	0,30		
684,5	1,08	1301,7	0,30		
711,5	0,23	1326,7	0,32		

## ES 2 562 069 T3

cm <sup>-1</sup>	Intensidad	cm <sup>-1</sup>	Intensidad	cm <sup>-1</sup>	Intensidad
748,2	0,73	1384,6	0,26		
808,0	0,18	1438,6	0,95		

### Ejemplo 11

Formulaciones que comprenden, o preparadas a partir de, una forma en estado sólido de 17 $\alpha$ -etnil-androst-5-eno-3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,17 $\beta$ -triol.

- 5 Los siguientes son ejemplos de listas de ingredientes usados en la preparación de formulaciones que contienen Compuesto 1 en una forma en estado sólido (por ejemplo, la Forma I) que es adecuada para dosificación oral.

Tabla 14. Formulación que contiene 25 de Compuesto 1 en forma de estado sólido

Sustancia farmacológica	% peso/peso	mg/cápsula
Compuesto 1 micronizado	10	25
Excipientes		
Laurilsulfato sódico, NF	20	50
Celulosa microcristalina, NF (Avicel PH 102)	43,2	108
Crospovidona, NF (Polypasdone XL-	26	65
Estearato magnésico, NF	0,8	2
Total	100	250
Cápsula de gelatina dura # 1		

- 10 Tabla 15. Formulación que contiene 5 mg de Compuesto 1 en forma de estado sólido

Sustancia farmacológica	% peso/peso	mg/cápsula
Compuesto 1 micronizado	3,3	5
Excipientes		
Laurilsulfato sódico, NF	16,7	25
Celulosa microcristalina, NF (Avicel PH 102)	49,3	74
Crospovidona, NF (Polypasdone XL-	30,0	45
Estearato magnésico, NF	0,7	1
Total	100	150
Cápsula de gelatina dura # 2		

El siguiente es un ejemplo de lista de ingredientes usados en la preparación de una formulación en suspensión de Compuesto 1 en una forma en estado sólido (por ejemplo, la Forma I) adecuada para dosificación oral o parenteral.

Tabla 16. Formulación en suspensión que contiene Compuesto 1 en forma de estado sólido

Sustancia farmacológica	peso/volumen o % peso/volumen
Compuesto 1 micronizado	3 mg/mL
Excipientes	
Polisorbato 80	2
Carboximetilcelulosa sódica	0,1
Cloruro sódico	0,9
Fenol	0,05
Agua desionizada	

Se pueden preparar formulaciones en suspensión de al menos hasta 100 mg/mL usando la formulación de la Tabla 16. En las formulaciones anteriores y en los ejemplos siguientes se micronizan preferiblemente formas en estado sólido de Compuesto 1 (por ejemplo, amorfo o Forma I cristalina) a un tamaño de partícula medio ponderado en volumen ( $D_v, 50$ ) de entre aproximadamente 3 a aproximadamente 100 micrómetros antes de mezclar con excipientes. En una realización, la Forma I cristalina se microniza para dar un tamaño de partícula con  $(D_v, 90) \leq 10 \mu\text{m}$  (tamaño de partícula que contiene 90% (ponderado en volumen) de todas las partículas). La selección del tamaño de partícula apropiado es un compromiso entre la biodisponibilidad mejorada para una forma en estado sólido de Compuesto 1 en una formulación dada debido a la velocidad de disolución mejorada de Compuesto 1 en estado sólido y el mayor coste de fabricación de la formulación a medida que disminuye el tamaño de partícula. Por ejemplo, los tamaños de partícula con un tamaño de partícula medio ponderado en volumen o diámetro medio inferior a aproximadamente 3 micrómetros requiere normalmente micronización en lecho fluidizado [por ejemplo, ver Julia Z. H. et al. "Granulación en lecho fluidizado de un fármaco micronizado poco soluble en agua, de baja densidad: comparación con granulación de alta cizalladura" *Int. J. Pharm.* Vol. 237, No. 1-2, pp. 1-14 (2002)], que es más costosa que la molienda por chorro a un tamaño de partícula más grande y es un proceso más difícil de ampliar.

Con potencias de dosificación inferiores a 5 mg (por ejemplo, 1 mg), a veces se lleva a cabo una pre-mezcla de Compuesto 1 micronizado con un agente superficialmente activo tal como laurilsulfato sódico antes de mezclar con los excipientes restantes con el fin de obtener una distribución uniforme de Compuesto 1 dentro de la formulación.

20

## REIVINDICACIONES

1.  $17\alpha$ -Etinilandrost-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triole cristalino.
2. El  $17\alpha$ -etinilandrost-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triole cristalino de la reivindicación 1 sustancialmente libre de  $17\alpha$ -etinilandrost-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triole amorfo, que se caracteriza por que más de 60% de  $17\alpha$ -etinilandrost-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triole es cristalino.
3. El  $17\alpha$ -etinilandrost-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triole cristalino de la reivindicación 2 en donde la forma cristalina de  $17\alpha$ -etinilandrost-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triole es una forma anhidra.
4. La forma anhidra cristalina de la reivindicación 3 en donde la forma anhidra es la Forma I de  $17\alpha$ -etinilandrost-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triole que tiene
  - (i) un patrón de difracción de rayos-X de polvo con posiciones de pico de  $10,38 \pm 0,1$ ,  $16,20 \pm 0,1$  y  $17,75 \pm 0,1$  grados 2-theta, o
  - (ii) un termograma de calorimetría diferencial de barrido con un pico endotérmico agudo a  $266^\circ\text{C}$ , obtenido usando una rampa de temperatura de  $10^\circ\text{C}/\text{min}$  y un patrón de difracción de rayos-X de polvo con posición de pico de  $10,38 \pm 0,1$ ,  $16,20 \pm 0,1$  y  $17,75 \pm 0,1$  grados 2-theta, con una, dos o tres posiciones de pico seleccionadas del grupo que consiste en  $12,66 \pm 0,1$ ,  $15,10 \pm 0,1$ ,  $16,73 \pm 0,1$ ,  $28,92 \pm 0,1$  grados 2-theta.
5. La forma anhidra cristalina de la reivindicación 3 ó 4 en donde el  $17\alpha$ -etinilandrost-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triole cristalino es la Forma I que tiene (i) un espectro de espectroscopía Raman con absorciones en posiciones de pico de  $2106$  y  $1674\text{ cm}^{-1}$ , y una, dos o tres absorciones con posiciones de pico seleccionadas del grupo que consiste en  $2887$ ,  $1467$ ,  $1437$ ,  $712$ ,  $683$ ,  $247$  y  $226\text{ cm}^{-1}$  o un espectro Raman sustancialmente idéntico al de la Figura 5A o la región de la Figura 5A representada por la Figura 5B, (ii) una morfología esencialmente como la mostrada en la Figura 6A o la Figura 6B, o (iii) las características de (i) y (ii).
6. La forma anhidra cristalina de la reivindicación 3 en donde la forma anhidra es la Forma II de  $17\alpha$ -etinilandrost-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triole que tiene
  - (i) un patrón de difracción de rayos-X de polvo con posiciones de pico de  $2,49 \pm 0,1$ ,  $5,04 \pm 0,1$  y  $16,20 \pm 0,1$  grados 2-theta, o
  - (ii) un termograma de calorimetría diferencial de barrido con un pico endotérmico agudo a aproximadamente  $259^\circ\text{C}$  obtenido usando una rampa de temperatura de  $10^\circ\text{C}/\text{min}$  y un patrón de difracción de rayos-X de polvo con posición de pico de  $2,49 \pm 0,1$ ,  $5,04 \pm 0,1$  y  $16,20 \pm 0,1$  grados 2-theta, con una, dos o tres posiciones de pico seleccionadas del grupo que consiste en  $7,46 \pm 0,1$ ,  $10,44 \pm 0,1$ ,  $17,73 \pm 0,1$ ,  $28,92 \pm 0,1$  grados 2-theta.
7. El  $17\alpha$ -etinilandrost-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triole cristalino de la reivindicación 2 en donde la forma cristalina de  $17\alpha$ -etinilandrost-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triole es un solvato.
8. El solvato del  $17\alpha$ -etinilandrost-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triole cristalino de la reivindicación 7 en donde el solvato es la Forma III que tiene:
  - (i) un patrón de difracción de rayos-X de polvo con posiciones de pico de  $15,25 \pm 0,1$ ,  $15,64 \pm 0,1$ ,  $16,60 \pm 0,1$  grados 2-theta
  - (ii) un termograma de calorimetría diferencial de barrido con un pico endotérmico ancho centrado entre  $105$ - $108^\circ\text{C}$  obtenido usando una rampa de temperatura de  $10^\circ\text{C}/\text{min}$ , y un patrón de difracción de rayos-X de polvo con posición de pico de  $15,25 \pm 0,1$ ,  $15,64 \pm 0,1$ ,  $16,60 \pm 0,1$  grados 2-theta y una, dos o tres posiciones de pico seleccionadas del grupo que consiste en  $8,35 \pm 0,1$ ,  $12,31 \pm 0,1$  y  $27,82 \pm 0,1$  grados 2-theta,
  - (iii) un termograma de análisis termogravimétrico con pérdida de peso entre  $8$ - $9,6\%$  desde  $20^\circ\text{C}$  a  $100^\circ\text{C}$  usando una rampa de temperatura de  $10^\circ\text{C}/\text{min}$  y un termograma de calorimetría diferencial de barrido con pico endotérmico ancho centrado entre  $105$ - $108^\circ\text{C}$  obtenido usando una rampa de temperatura de  $10^\circ\text{C}/\text{min}$ , o
  - (iv) las características de (i) y (iii).
9. El solvato de  $17\alpha$ -etinilandrost-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triole cristalino de la reivindicación 7 u 8 en donde el solvato cristalino es la Forma III que tiene un espectro de espectroscopía Raman con absorciones en posiciones de pico de  $2108$  y  $1666\text{ cm}^{-1}$ , y una, dos o tres absorciones con posiciones de pico seleccionadas del grupo que consiste en  $2950$ ,  $2933$ ,  $1469$ ,  $1437$ ,  $711$ ,  $681$ ,  $251$  y  $224\text{ cm}^{-1}$  o un espectro Raman sustancialmente idéntico al de la Figura 13A o la región de la Figura 13A representada por la Figura 13B.

10. El solvato de  $17\alpha$ -etinilandrost-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino de la reivindicación 8 en donde el solvato es la Forma IV que tiene

(i) un patrón de difracción de rayos-X de polvo con posiciones de pico de  $15,24 \pm 0,1$ ,  $15,66 \pm 0,1$ ,  $16,62 \pm 0,1$  grados 2-theta,

5 (ii) un termograma de calorimetría diferencial de barrido con un pico endotérmico ancho centrado a  $98^\circ\text{C}$  obtenido usando una rampa de temperatura de  $10^\circ\text{C}/\text{min}$ , y un patrón de difracción de rayos-X de polvo con posición de pico de  $15,24 \pm 0,1$ ,  $15,66 \pm 0,1$ ,  $16,62 \pm 0,1$  grados 2-theta, dos o tres posiciones de pico seleccionadas del grupo que consiste en  $8,34 \pm 0,1$ ,  $10,50 \pm 0,1$ ,  $12,30 \pm 0,1$ ,  $16,23 \pm 0,1$  y  $27,78 \pm 0,1$  grados 2-theta,

10 (iii) un termograma de análisis termogravimétrico con pérdida de peso de aproximadamente 9-9,7% desde  $20^\circ\text{C}$  a  $100^\circ\text{C}$  usando una rampa de temperatura de  $10^\circ\text{C}/\text{min}$  y un termograma de calorimetría diferencial de barrido con un pico endotérmico ancho centrado en  $98^\circ\text{C}$  obtenido usando una rampa de temperatura de  $10^\circ\text{C}/\text{min}$ , o

(iv) las características de (i) y (iii) o (ii) y (iii).

15 11. El solvato de  $17\alpha$ -etinilandrost-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino de la reivindicación 7 ó 10 en donde la Forma IV tiene un espectro de espectroscopía Raman con absorciones en las posiciones de pico de  $2107$  y  $1666\text{ cm}^{-1}$ , y una, dos o tres absorciones con posiciones de pico seleccionadas del grupo que consiste en  $2950$ ,  $2933$ ,  $1469$ ,  $1437$ ,  $711$ ,  $681$ ,  $467$  y  $224\text{ cm}^{-1}$  o un espectro Raman sustancialmente idéntico al de la Figura 16A o la región de la Figura 16A representada por la Figura 16B.

20 12.  $17\alpha$ -Etinilandrost-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo sustancialmente libre de  $17\alpha$ -etinilandrost-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino que se caracteriza por que más de 60% del  $17\alpha$ -etinilandrost-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol que está presente es en forma amorfa.

13. El  $17\alpha$ -etinilandrost-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo de la reivindicación 12 que tiene

(i) un patrón de difracción de rayos-X de polvo con una banda ancha centrada en 16 grados 2-theta o un patrón de difracción de rayos-X de polvo sustancialmente idéntico a la Figura 20,

25 (ii) un termograma de análisis térmico diferencial modulado con  $T_g$  de  $44^\circ\text{C}$ , obtenido del punto de inflexión del trazo del flujo de calor reversible, usando una rampa de temperatura de  $1^\circ\text{C}/\text{min}$  o

(iii) las características de (i) y (ii)

14. El  $17\alpha$ -etinilandrost-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo de la reivindicación 12 ó 13 que tiene

30 (i) una pérdida de peso de 11% en el termograma de análisis termogravimétrico cuando se calienta desde  $30^\circ\text{C}$  a  $110^\circ\text{C}$  y una pérdida adicional de peso de 5% cuando se calienta adicionalmente a  $200^\circ\text{C}$ , obtenido usando una rampa de temperatura de  $10^\circ\text{C}/\text{min}$ ,

(ii) un espectro Raman con absorciones en las posiciones de pico de  $2105$  y  $1673\text{ cm}^{-1}$ ; opcionalmente con una, dos o tres posiciones de pico seleccionadas del grupo que consiste en  $2972$ ,  $2937$ ,  $1439$ ,  $748$ ,  $684$ ,  $484$ ,  $470$  y  $226\text{ cm}^{-1}$  o un espectro Raman sustancialmente idéntico al de la Figura 19A o Figura 19B, o

(iii) las características de (i) y (ii)

35 15. Un método para producir la Forma I cristalina de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol de la reivindicación 4 que comprende la etapa de

40 reducir en volumen una disolución de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol en metanol-agua, metanol-tetrahidrofurano o acetona o separar el metanol de una disolución de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol en metanol-agua por destilación simultánea con la adición de agua en donde el volumen inicial de la disolución se mantiene sustancialmente o separar el disolvente de una disolución de  $17\alpha$ -etinil-androst-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol en etanol por evaporación.

16.  $17\alpha$ -Etinilandrost-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino de la reivindicación 1 para usar en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o un trastorno metabólico en un sujeto, en donde el tratamiento comprende la administración al sujeto de una cantidad eficaz de  $17\alpha$ -etinilandrost-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino.

45 17. El  $17\alpha$ -etinilandrost-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino de la reivindicación 16 en donde el  $17\alpha$ -etinilandrost-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino es la Forma I sustancialmente libre de  $17\alpha$ -etinilandrost-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo u otras formas cristalinas de  $17\alpha$ -etinilandrost-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol, que se caracteriza por que más de 60% de  $17\alpha$ -etinilandrost-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol es cristalino o más de 60% del  $17\alpha$ -etinilandrost-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol que está presente es la Forma I.

18. El  $17\alpha$ -etinilandrost-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino de la reivindicación 16 en donde el trastorno metabólico es la diabetes tipo 2, hiperglucemia, obesidad o hipercolesterolemia.

5 19. El  $17\alpha$ -etinilandrost-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino de la reivindicación 16 en donde la enfermedad inflamatoria es la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, inflamación asociada con isquemia, hemorragia o un trauma, una enfermedad autoinmune o una enfermedad inflamatoria del intestino.

20. El  $17\alpha$ -etinilandrost-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino de la reivindicación 19 en donde la enfermedad inflamatoria asociada con isquemia o hemorragia es un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular y en donde la enfermedad autoinmune o enfermedad inflamatoria del intestino es la diabetes tipo 1, esclerosis múltiple o artritis reumatoide, colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.

10 21.  $17\alpha$ -Etinilandrost-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino de la reivindicación 1 sustancialmente libre de  $17\alpha$ -etinilandrost-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo de la reivindicación 12, o una composición que comprende  $17\alpha$ -etinilandrost-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol cristalino de la reivindicación 1 sustancialmente libre de  $17\alpha$ -etinilandrost-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol amorfo de la reivindicación 12 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para usar como un medicamento, que se caracteriza por que más de 60% del  $17\alpha$ -etinilandrost-5-eno- $3\beta,7\beta,17\beta$ -triol es cristalino.

15

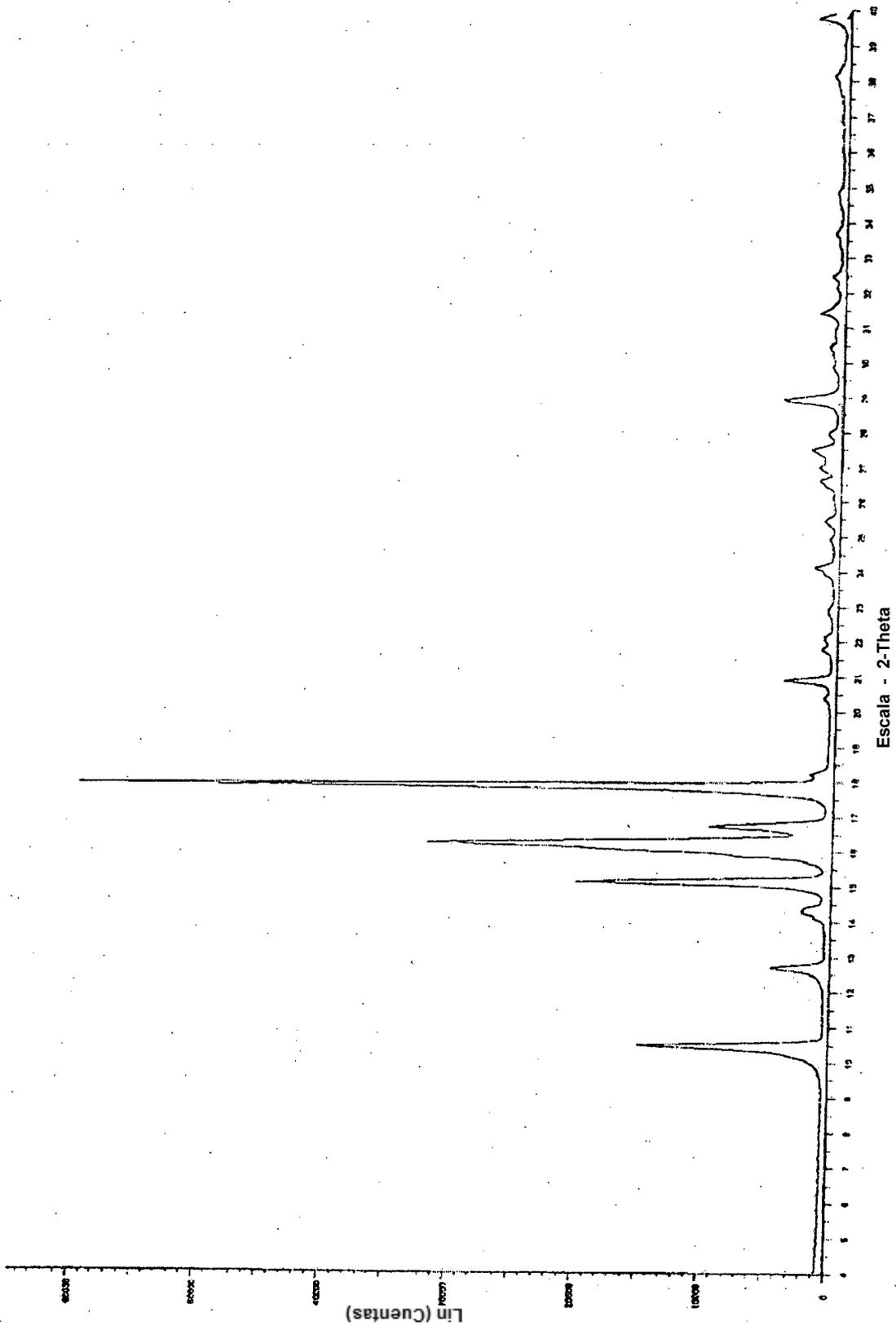
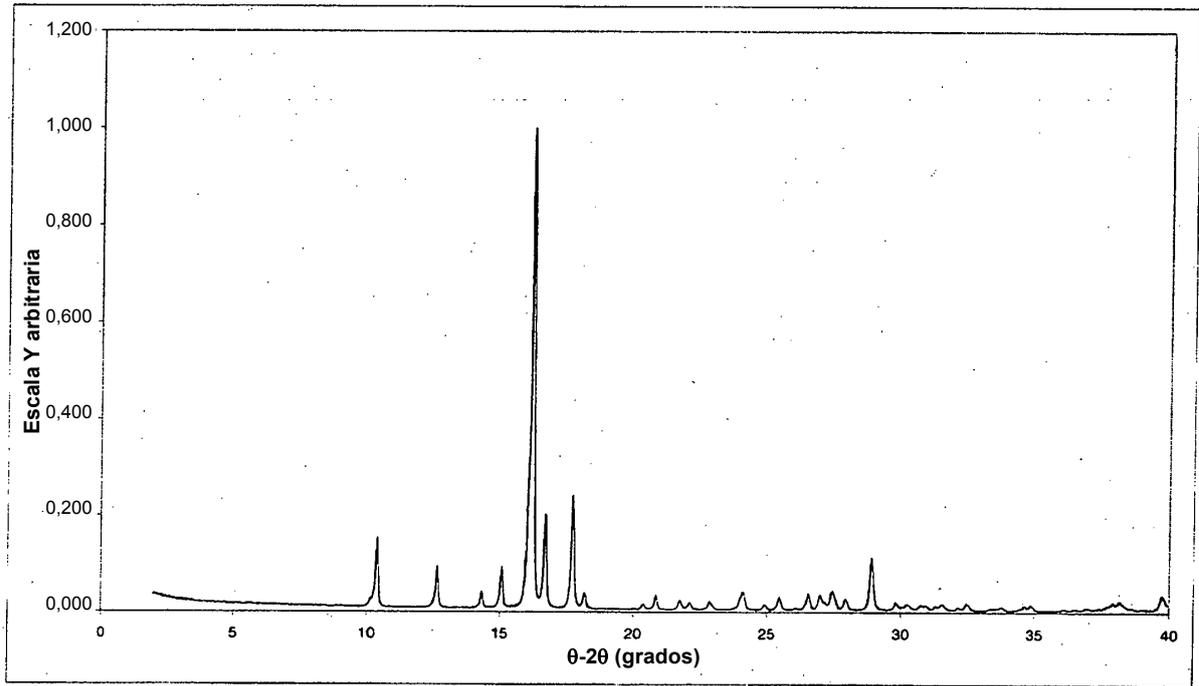
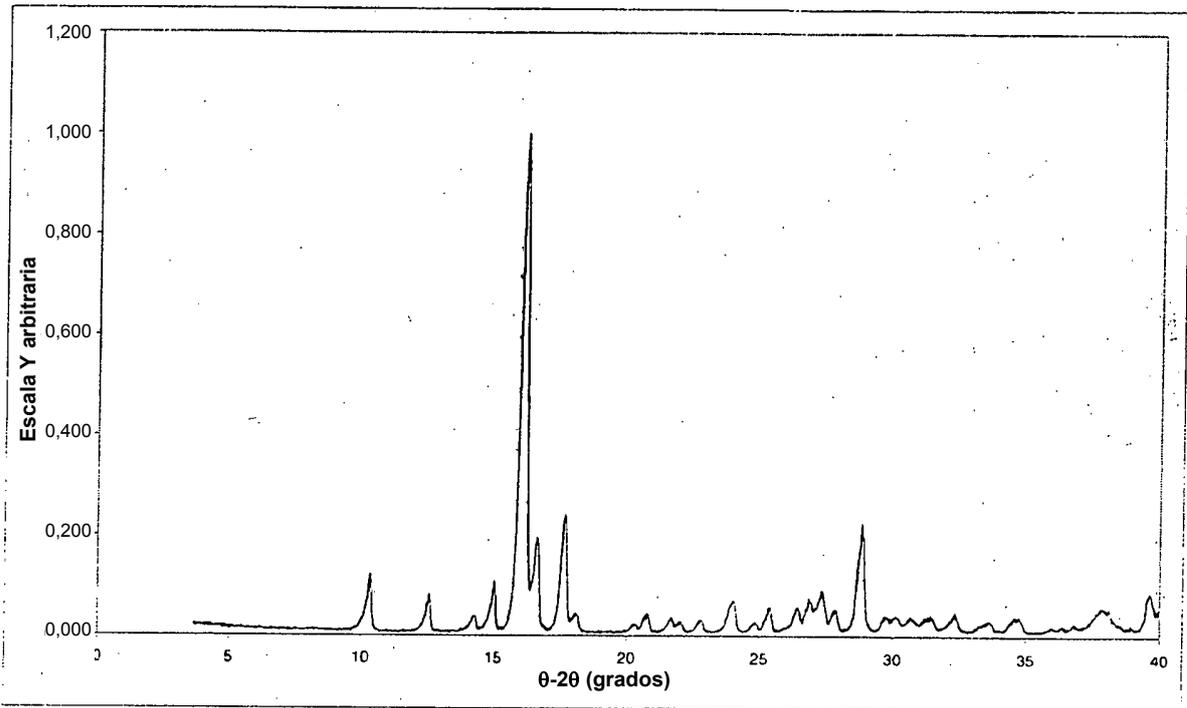


FIG. 1



*FIG. 2*



*FIG. 3*

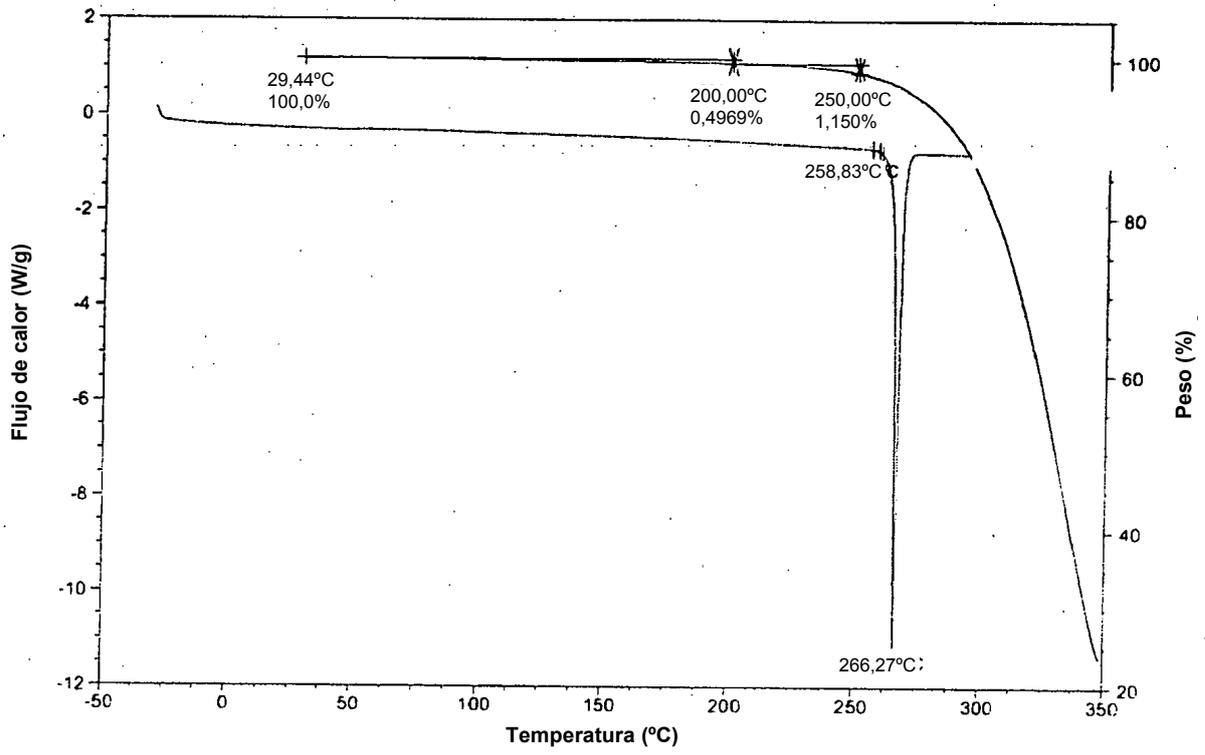
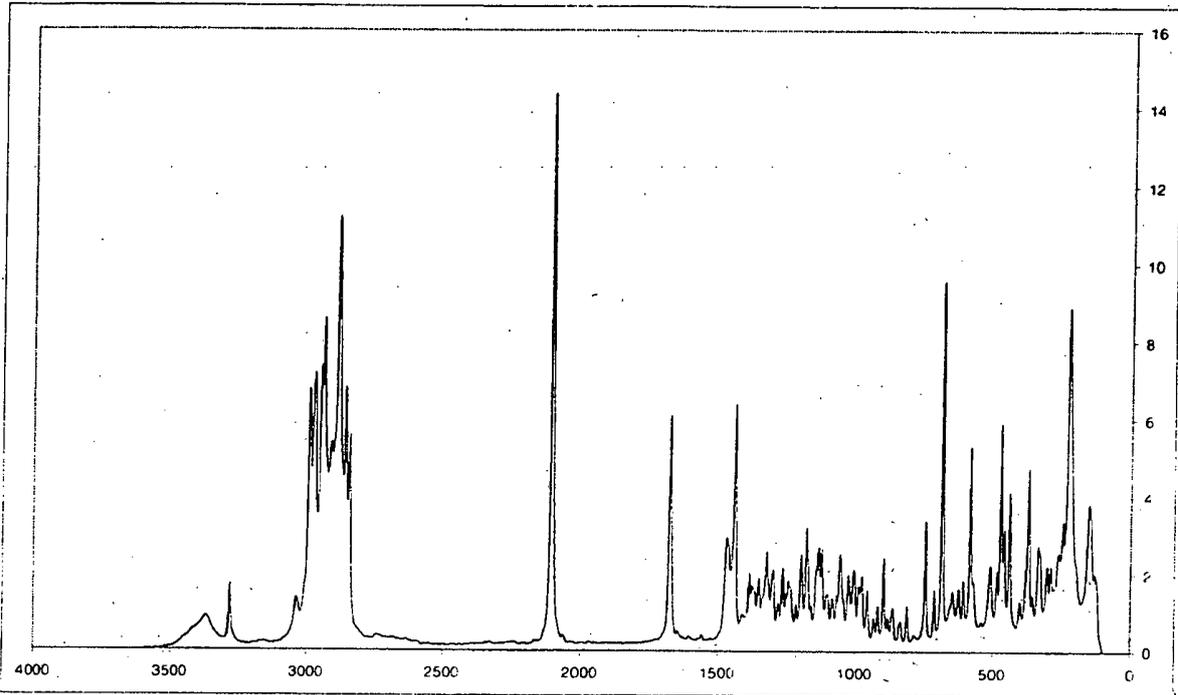
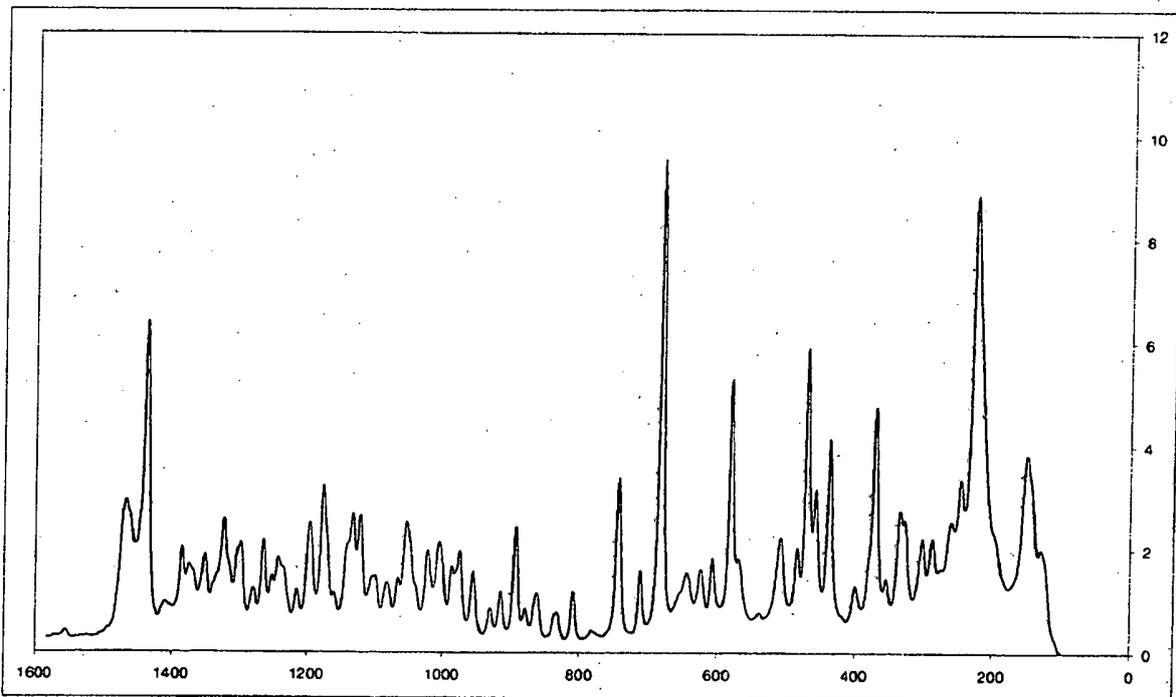


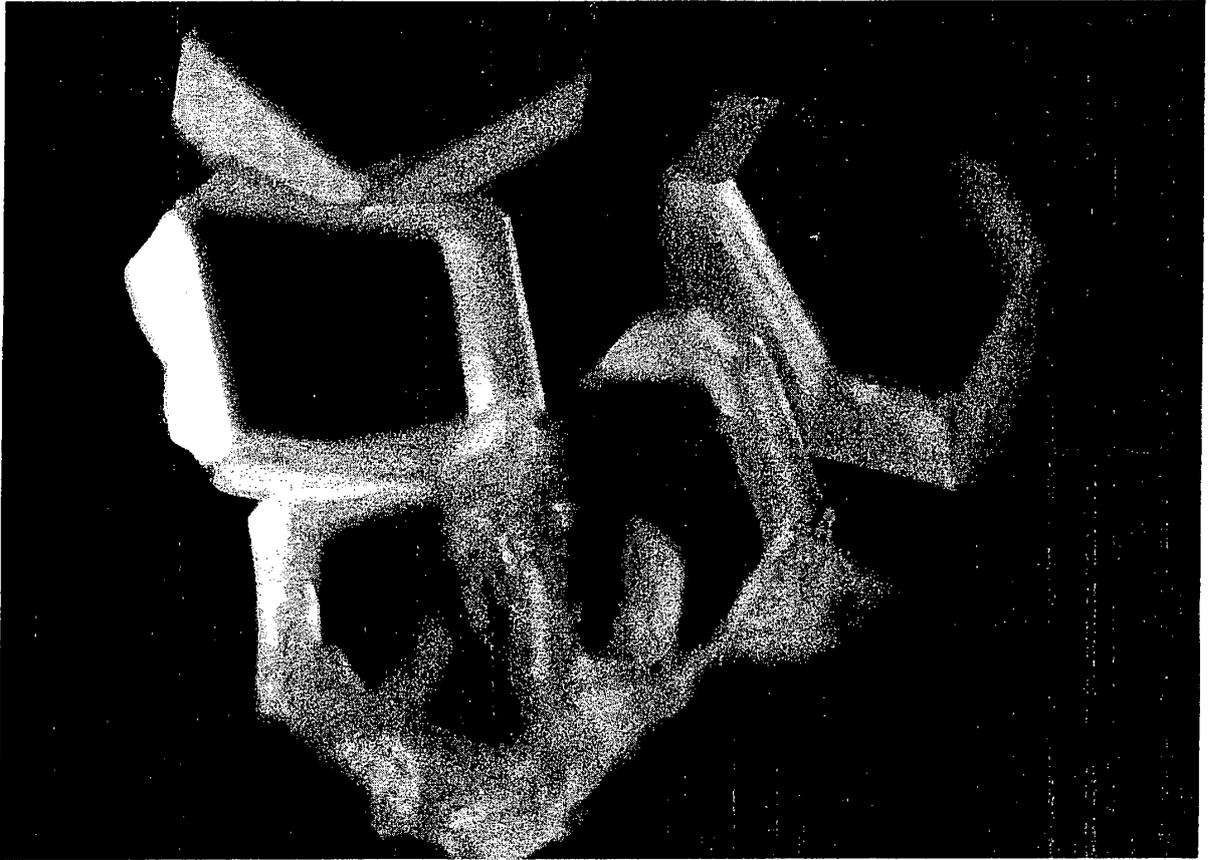
FIG. 4



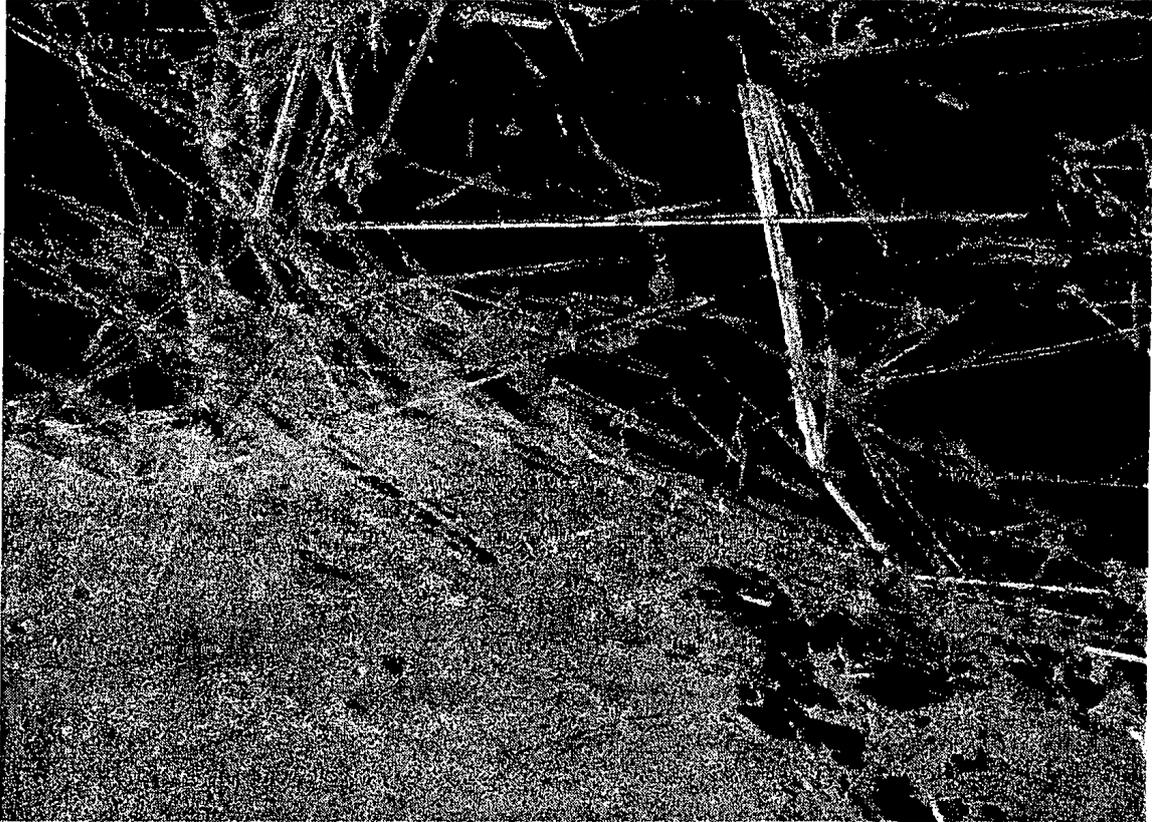
*FIG. 5A*



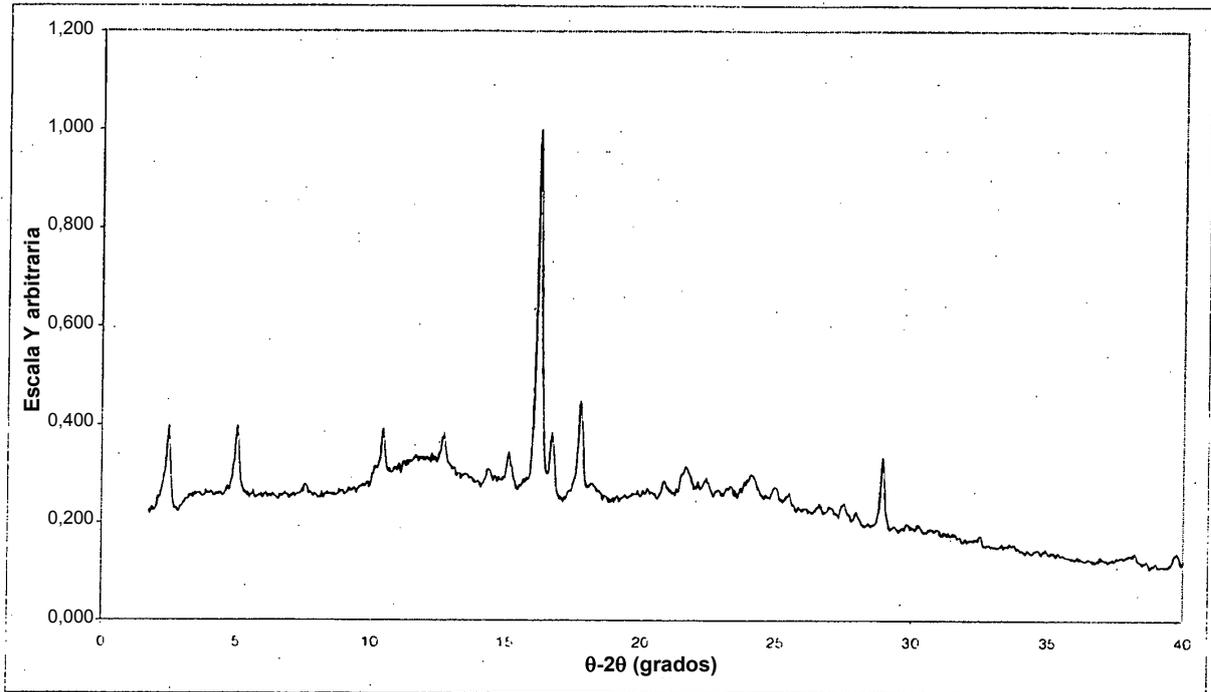
*FIG. 5B*



*FIG. 6A*



*FIG. 6B*



*FIG. 7*

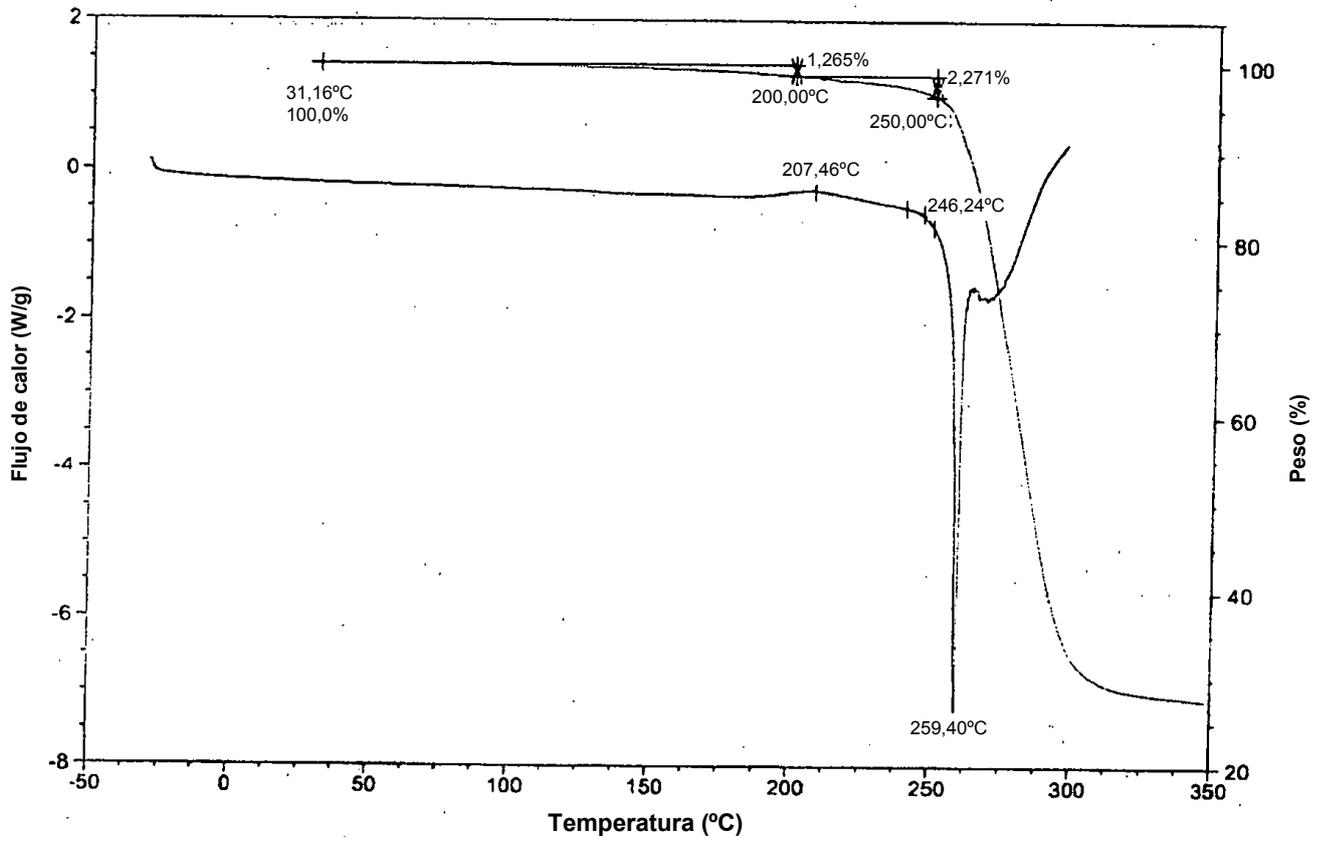


FIG. 8

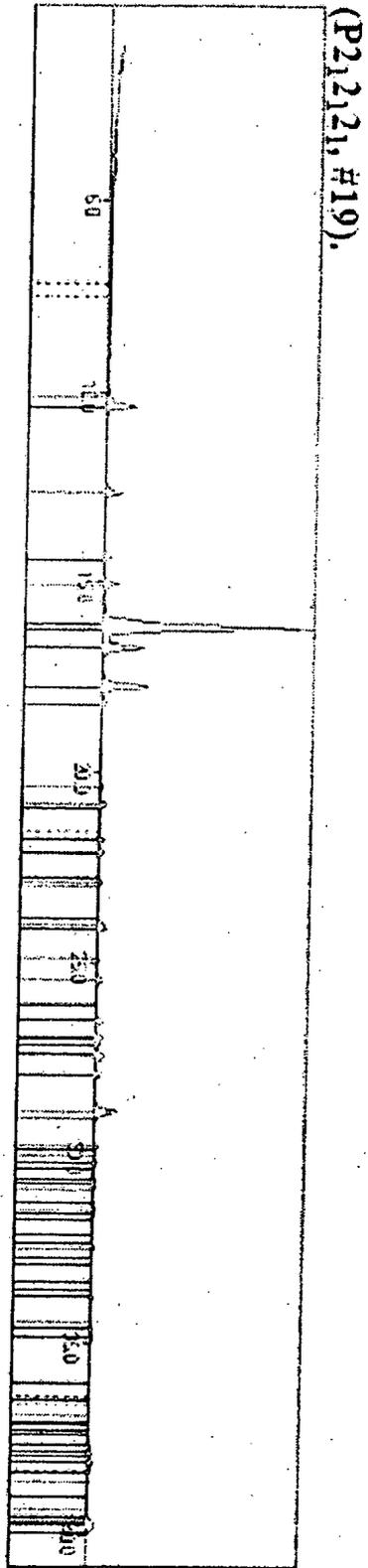


FIG. 9

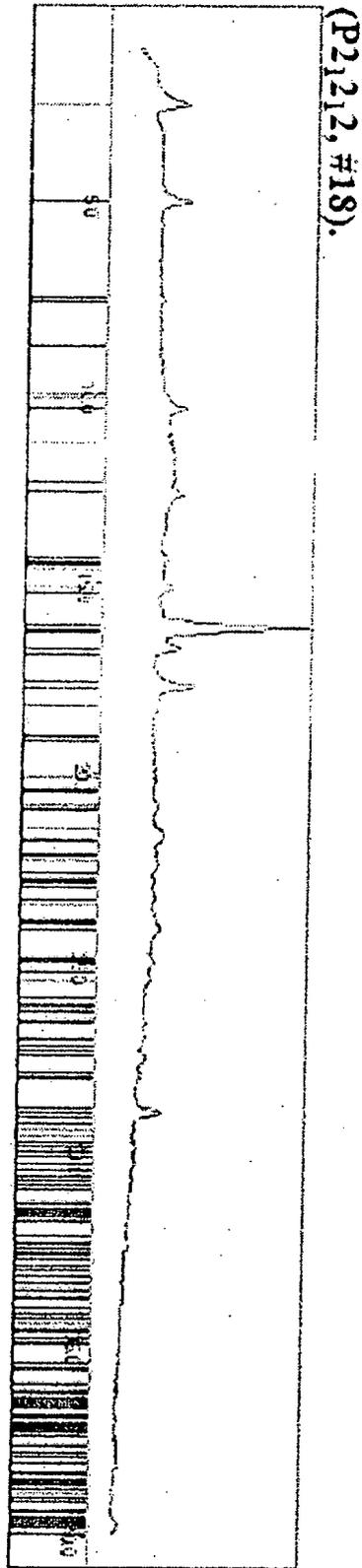
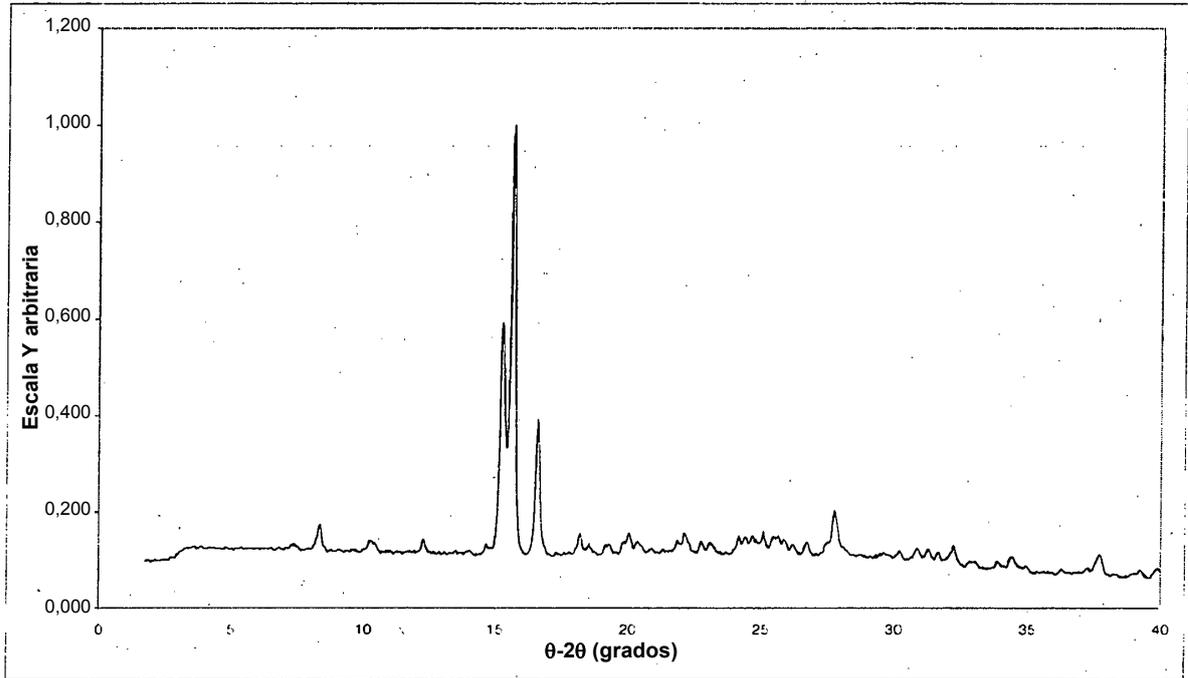


FIG. 10



*FIG 11*

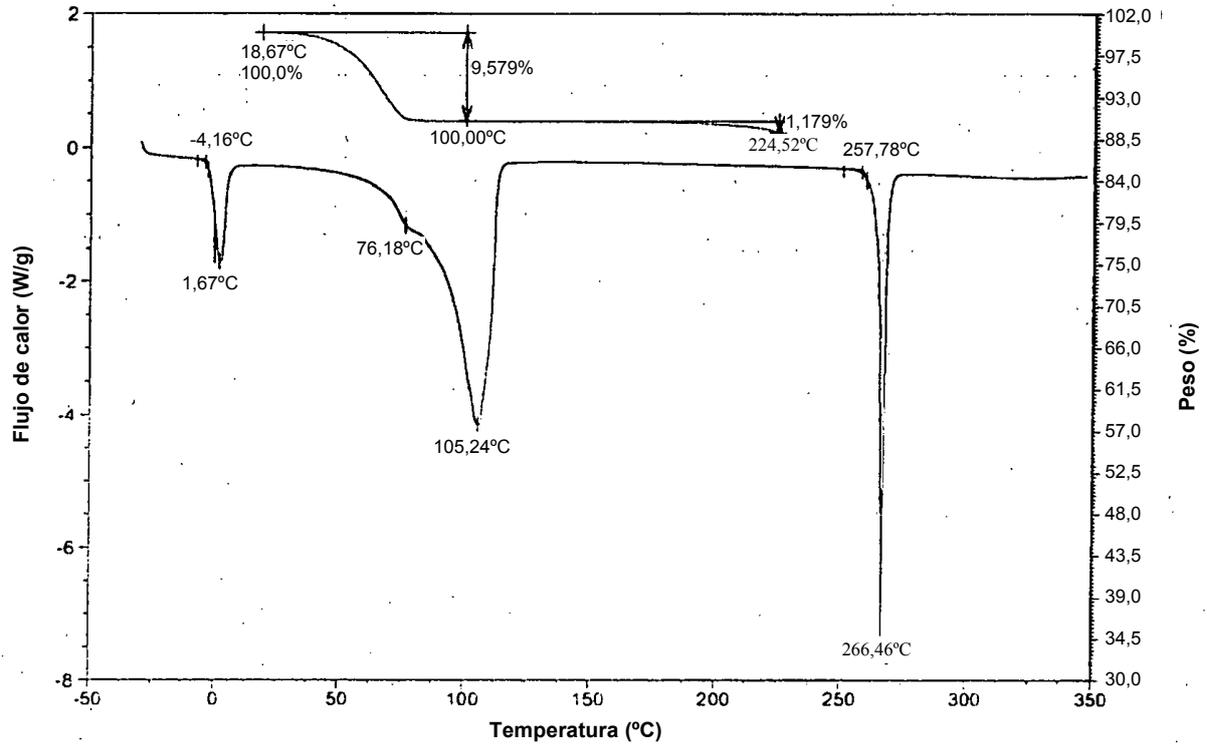
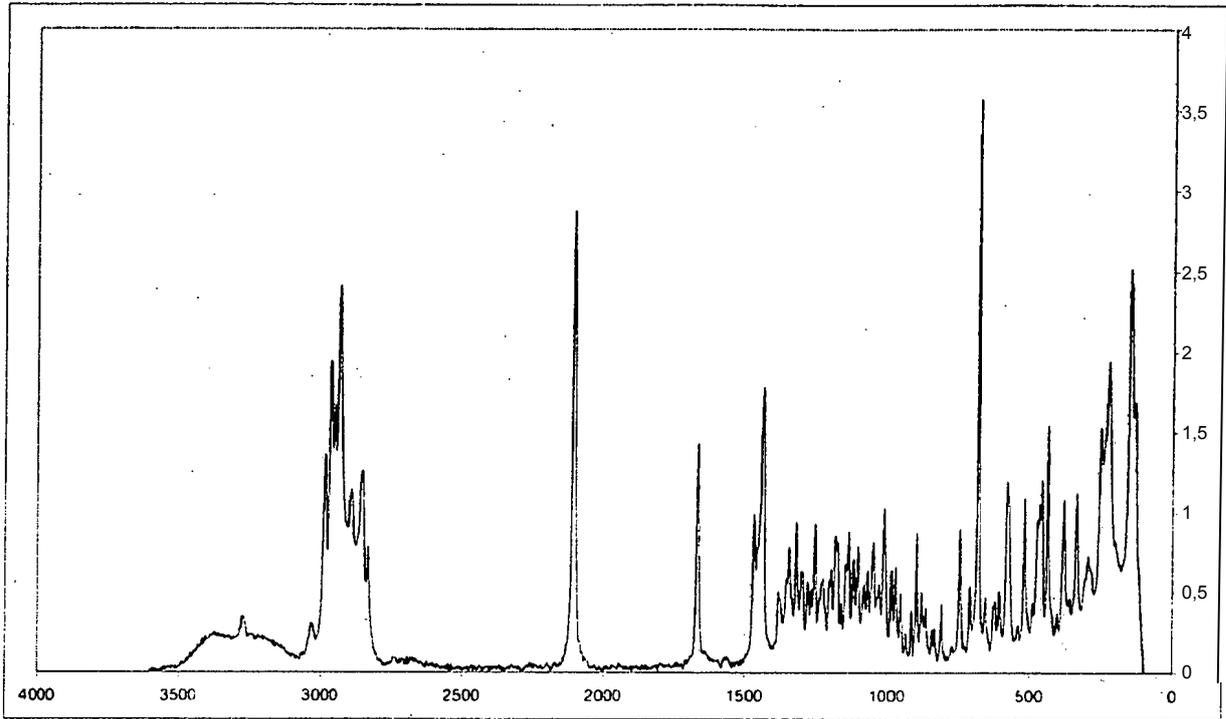
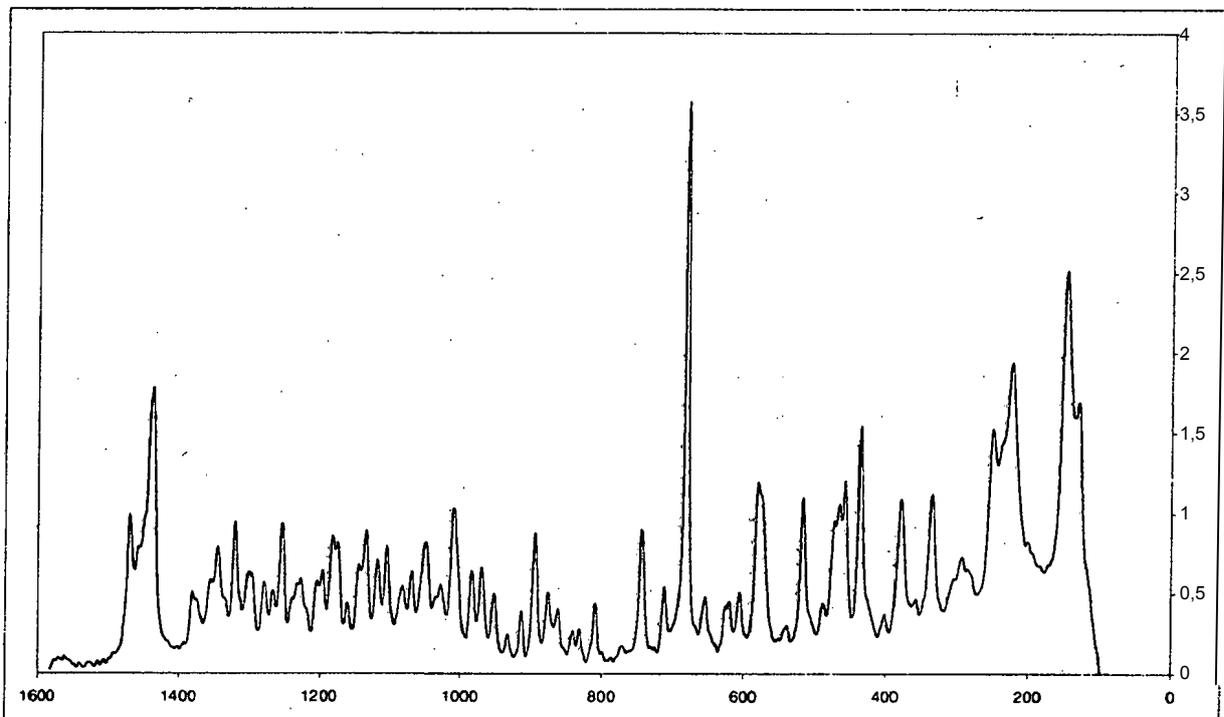


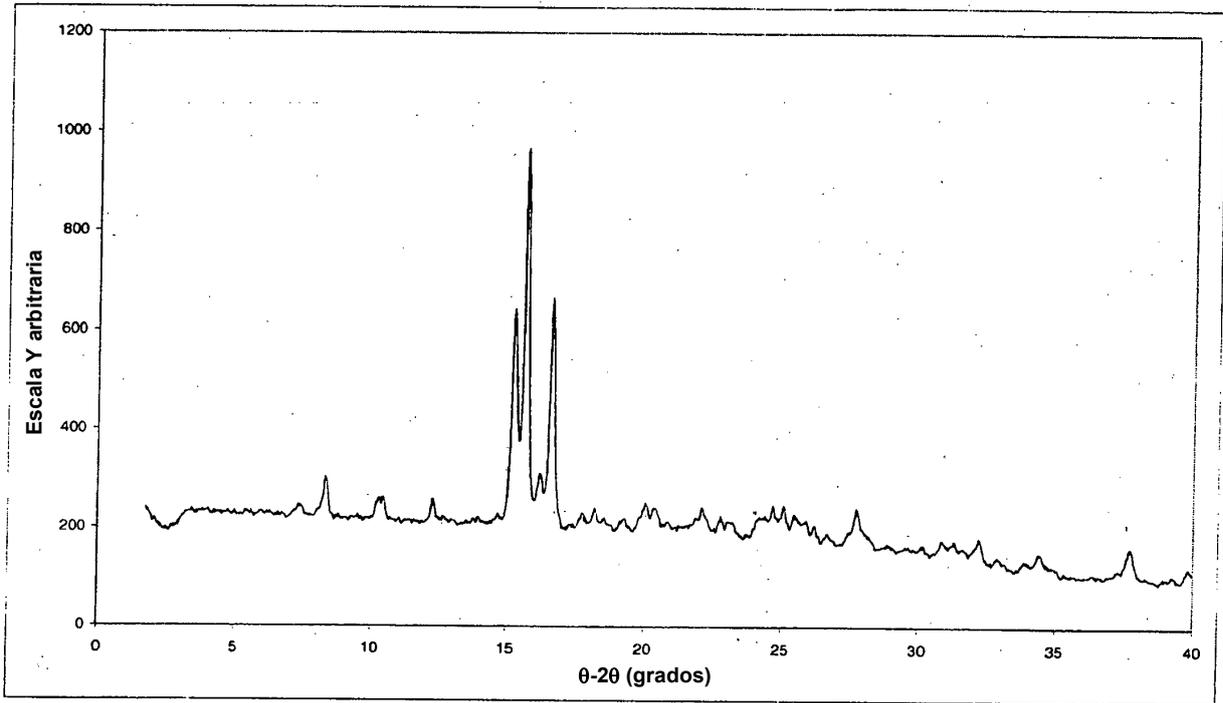
FIG 12



*FIG. 13A*



*FIG. 13B*



*FIG. 14*

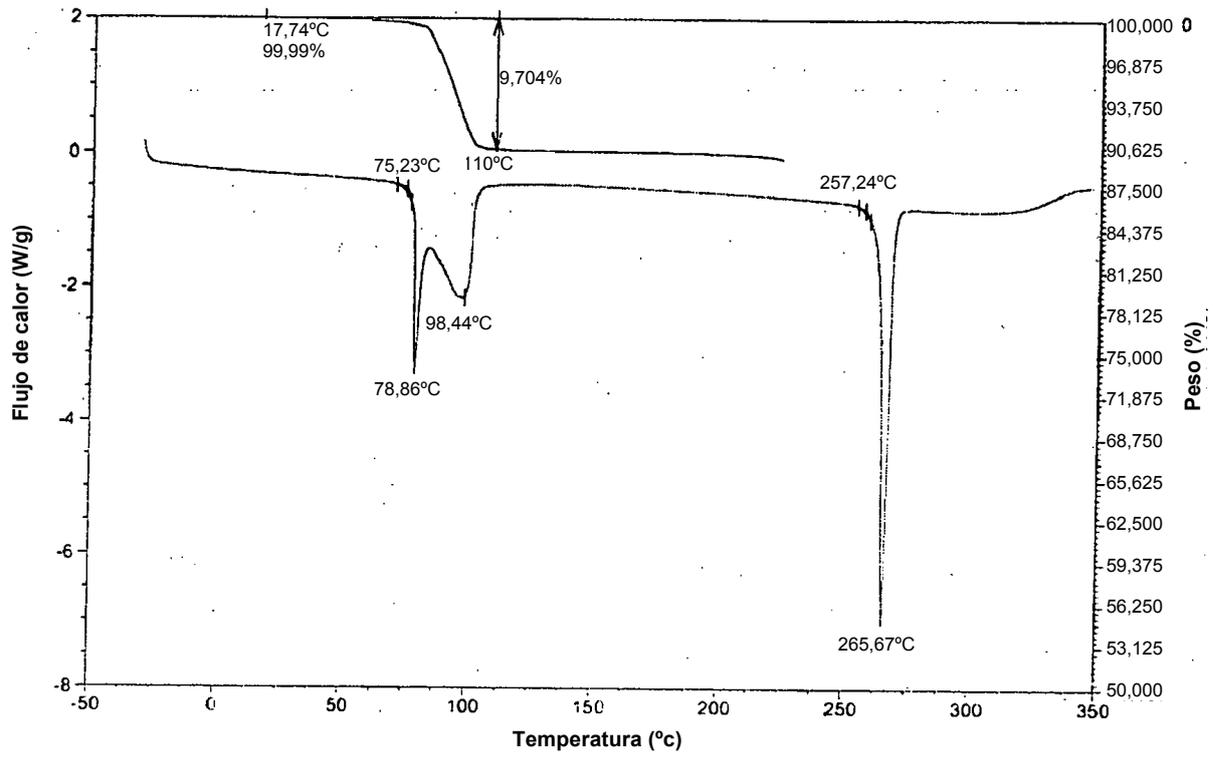


FIG. 15

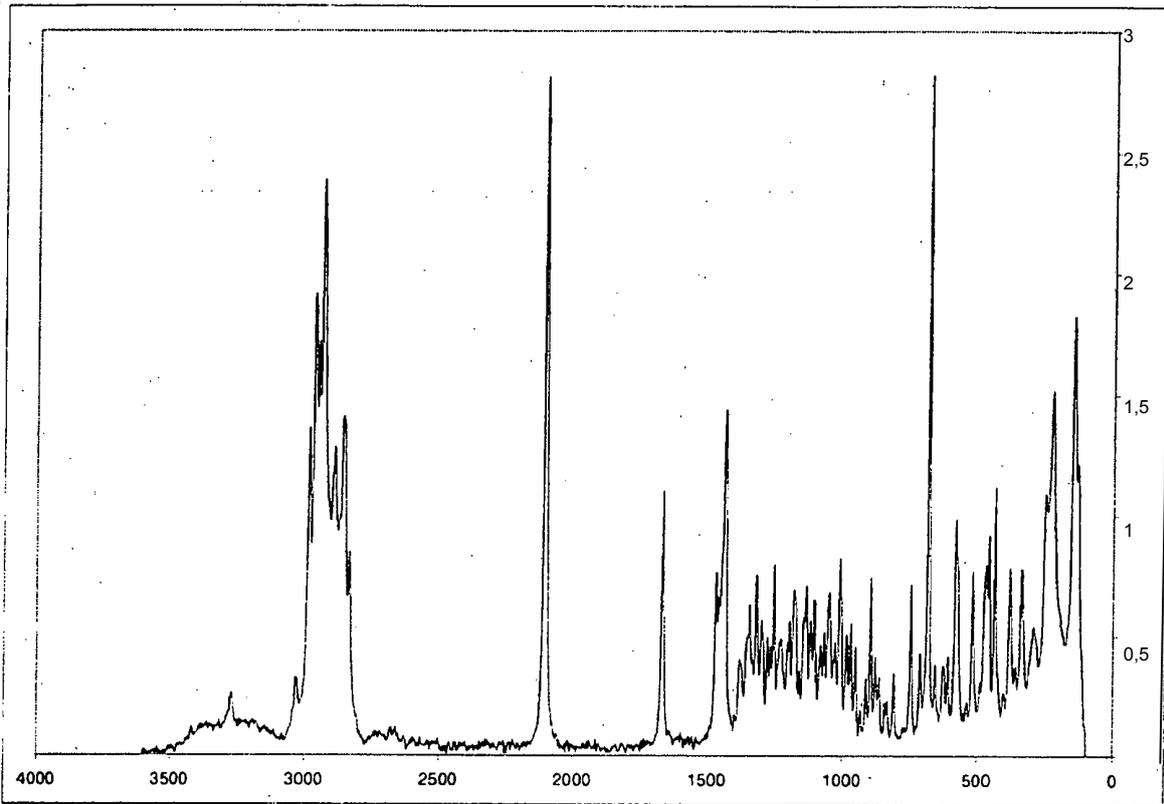


FIG. 16A

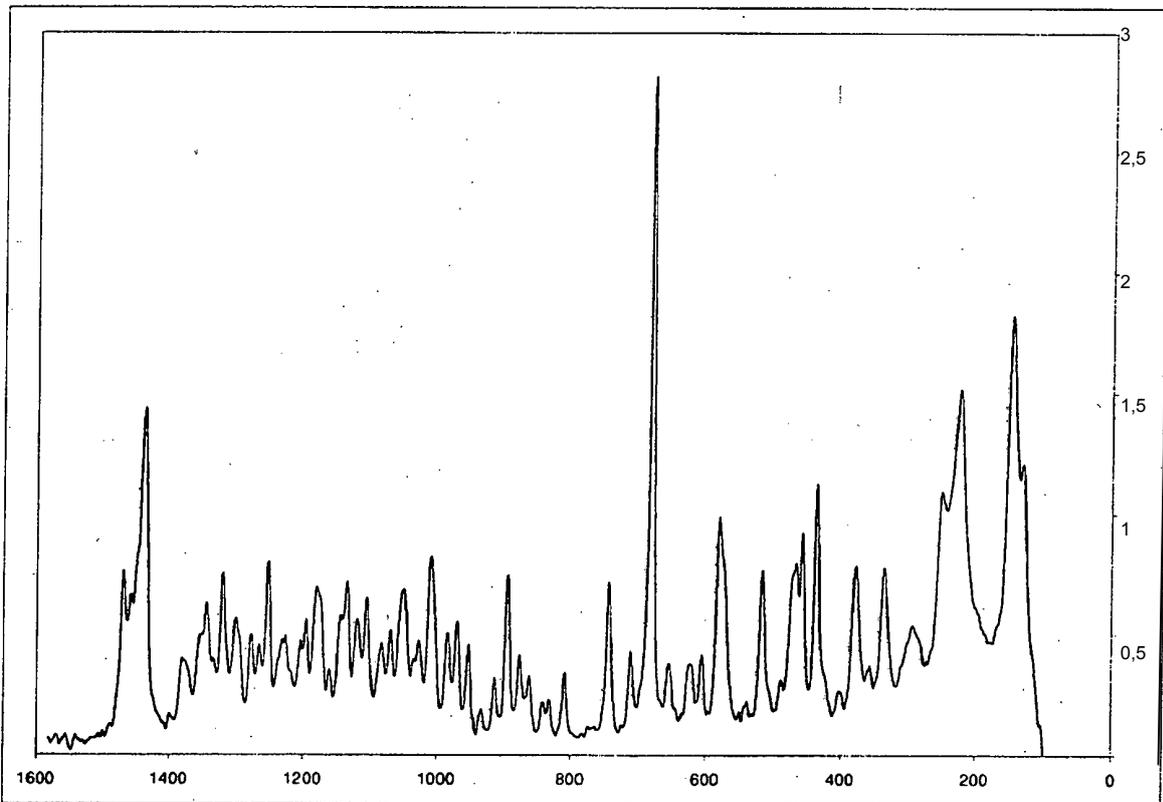
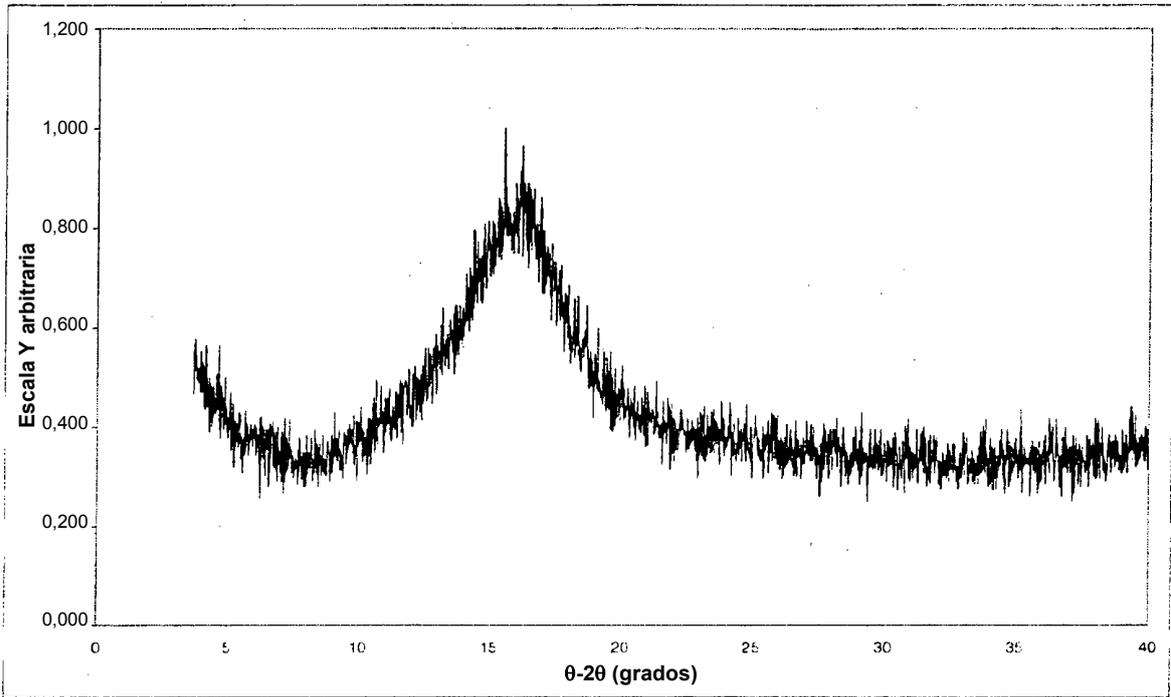


FIG. 16B



*FIG. 17*

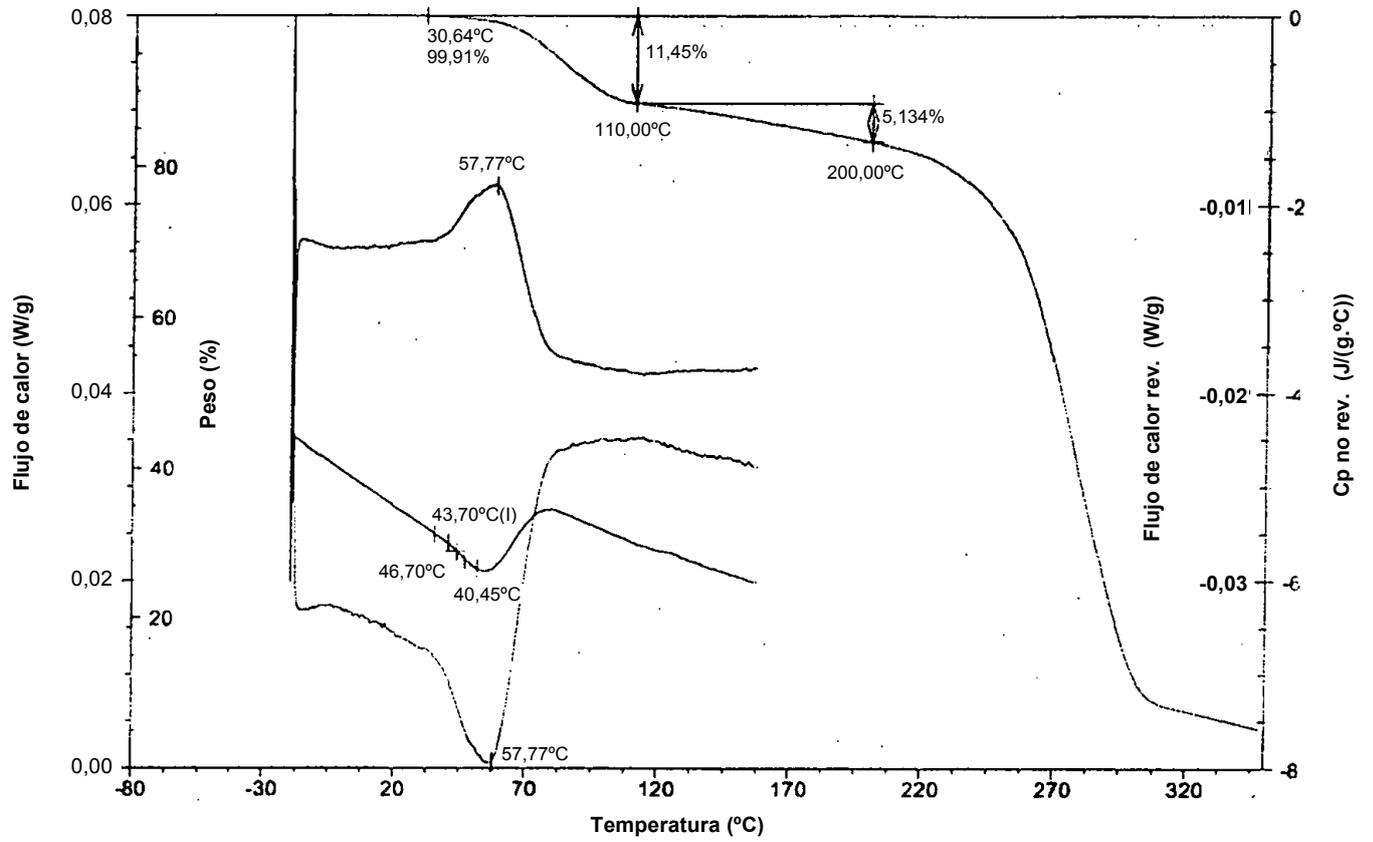


FIG. 18

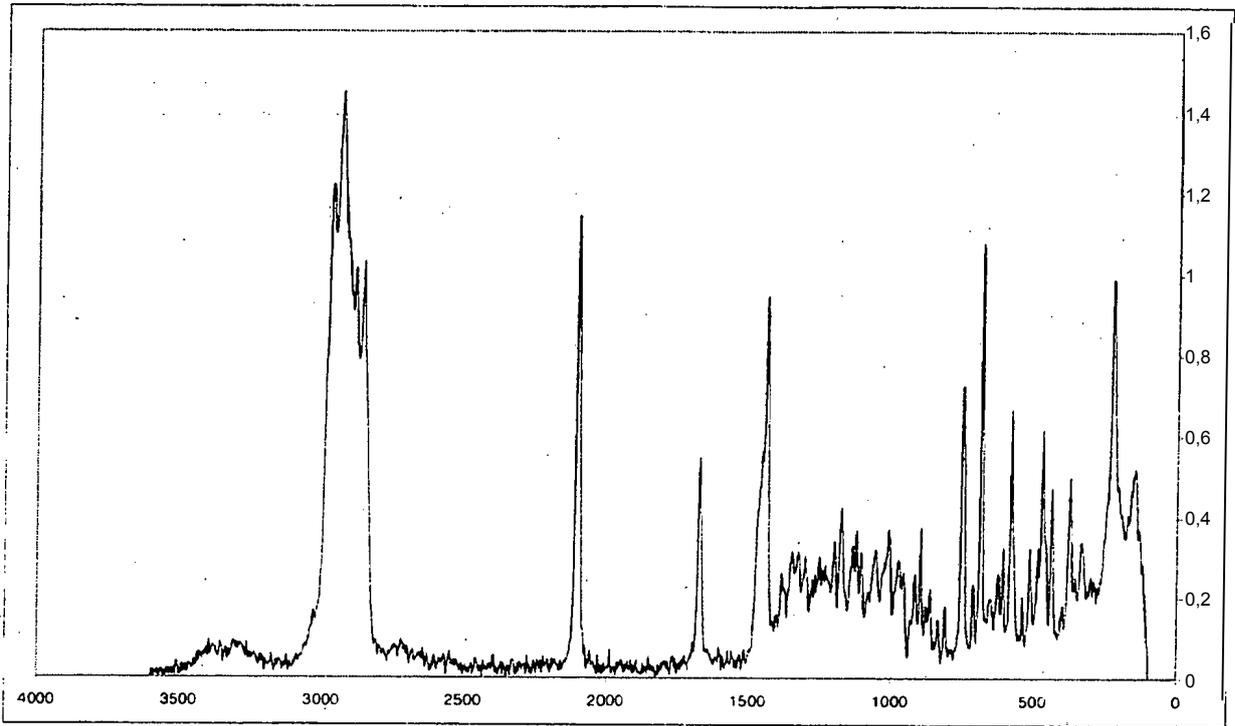


FIG. 19A

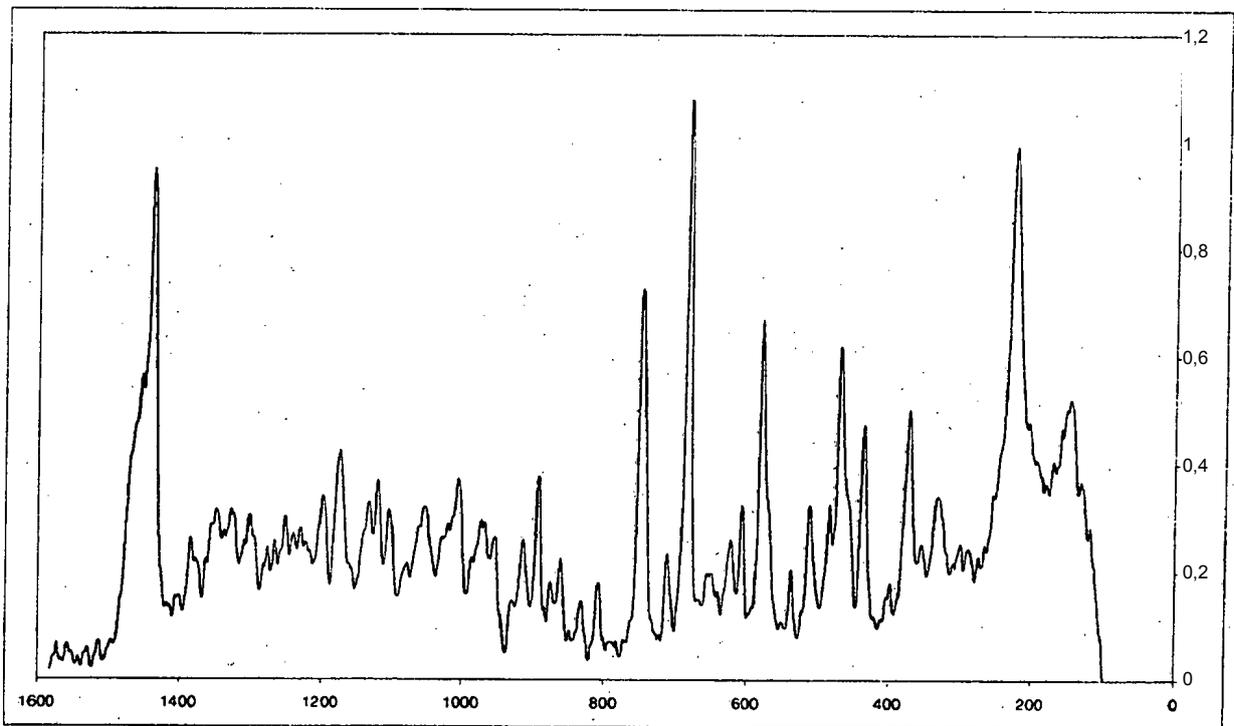


FIG. 19B