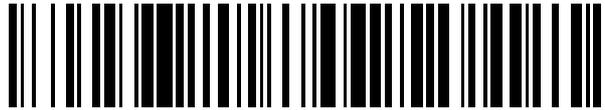


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 633 814**

51 Int. Cl.:

C07C 67/52 (2006.01)

C07C 69/533 (2006.01)

A61K 31/22 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.04.2011 PCT/IB2011/001277**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.10.2011 WO11128780**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.04.2011 E 11731076 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.06.2017 EP 2558435**

54 Título: **Mebutato de ingenol cristalino ortorrómbico**

30 Prioridad:

16.04.2010 US 325032 P

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

25.09.2017

73 Titular/es:

**LEO PHARMA A/S (100.0%)
Industriparken 55
2750 Ballerup, DK**

72 Inventor/es:

OGBOURNE, STEVEN MARTIN

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 633 814 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

Mebutato de ingenol cristalino ortorrómbico

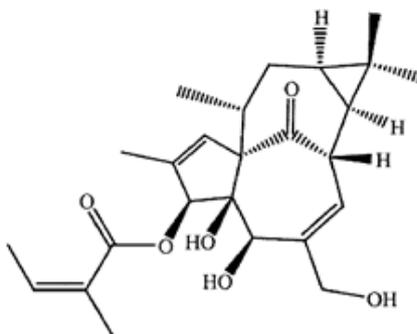
5 Campo de la invención

Esta invención se refiere a una forma cristalina ortorrómbica de mebutato de ingenol, a los métodos de preparación de esta, y a su uso.

10 Antecedentes de la invención

El mebutato de ingenol tiene la estructura mostrada en la Fórmula 1 y los siguientes nombres químicos:

- 1) Ácido 2-butenoico, 2-metil (1aR,2S,5R,5aS,6S,8aS,9R,10aR)-1a,2,5,5a,6,9,10,10a-octahidro-5,5a-dihidroxi-4-(hidroximetil)-1,1,7,9-tetrametil-11-oxo-1H-2,8a-metanociclopenta[a]ciclopropa[e]ciclodecen-6-il éster, (2Z)-
- 15 2) (1aR,2S,5R,5aS,6S,8aS,9R,10aR)-5,5a-dihidroxi-4-(hidroximetil)-1,1,7,9-tetrametil-11-oxo-1a,2,5,5a,6,9,10,10a-octahidro-1H-2,8a-metano-ciclopenta[a]ciclopropa[e]ciclodecen-6-il(2Z)-2-metilbut-2-enoato



Fórmula 1- Mebutato de Ingenol

El mebutato de ingenol (sinónimos: PEP005, ingenol-3-angelato, CAS núm. 75567-37-2) puede aislarse a partir de diversas especies de Euphorbia, y particularmente a partir de Euphorbia peplus y Euphorbia drummondii. El mebutato de ingenol tiene la estructura mostrada en la Fórmula 1.

35

La preparación de mebutato de ingenol mediante extracción con etanol al 95 % a partir de la savia de Euphorbia peplus, Euphorbia hirta y/o Euphorbia drummondii; seguida por purificación cromatográfica se ha descrito en el documento núm. EP1015413 B1. El aislamiento a partir de Euphorbia peplus también se ha descrito por Hohmann et. al. Planta Med. 66, 3, (2000). Otras solicitudes de patentes dirigidas al mebutato de ingenol y otros derivados de ingenol farmacéuticamente activos incluyen los documentos núms. WO 2008/131491, WO 2007/068963, WO 2007/059584 y WO 2007/053912.

40

Se ha encontrado que el mebutato de ingenol es altamente tóxico para las células cancerosas de la piel por medio de una rápida interrupción mitocondrial y muerte celular por necrosis primaria, mientras que las células normales son menos sensibles al mebutato de ingenol.

45

Se ha mostrado que el mebutato de ingenol es un potente fármaco contra el cáncer y terapéuticamente eficaz en cantidades de microgramos. Hallazgos recientes a partir de un estudio Fase III que evaluó el mebutato de ingenol en el tratamiento de la queratosis actínica (AK), un precursor común para el cáncer de piel, se presentaron en el 68vo Encuentro Anual de la Academia Americana de Dermatología (AAD) (Discusión de Carteles de la Sesión Científica: P105). Los resultados de la REGION-I del estudio demostraron que el tratamiento con Gel de mebutato de ingenol una vez al día durante 2 días consecutivos (n=117) en lugares diferentes a la cabeza resultó en la eliminación significativa de las lesiones de AK en comparación con el vehículo o placebo (n=118). El estudio mostró una reducción media de aproximadamente 66,7 % en el número de lesiones de AK, (p<0,0001), una tasa de eliminación completa de aproximadamente 27,4 % (p<0,0001) que incluye los lugares extremadamente difíciles de tratar de la parte posterior de la mano y el brazo, y una tasa de eliminación parcial de aproximadamente 44,4 % (p<0,0001).

55

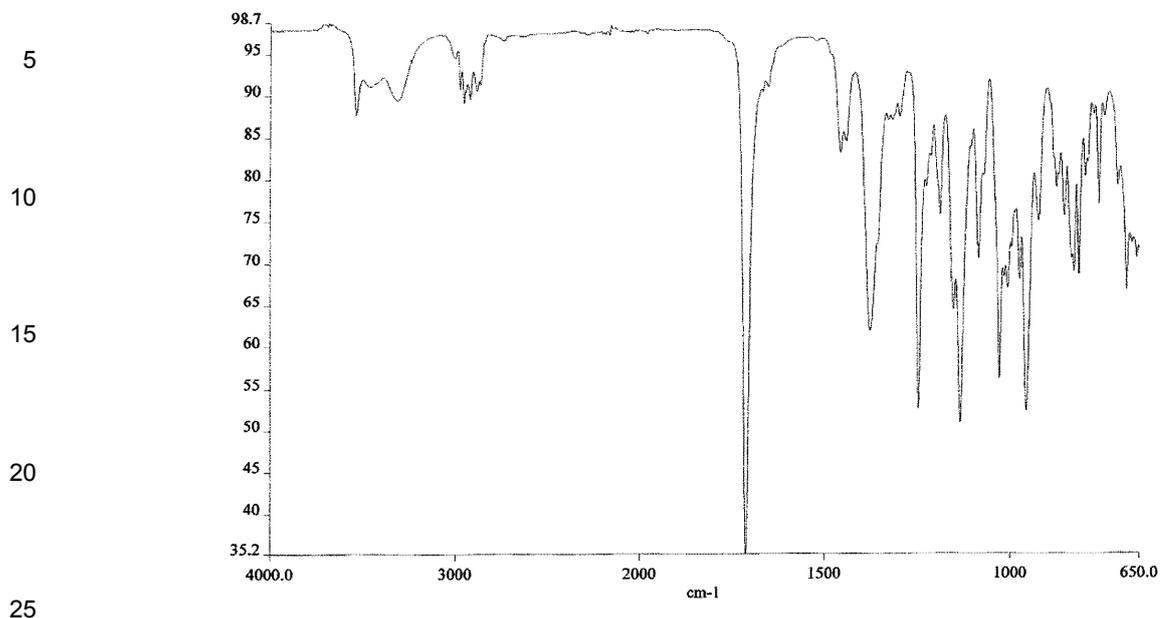
El mebutato de ingenol está comercialmente disponible en forma amorfa, es decir, de Sigma-Aldrich. Sin embargo, no se ha informado una forma cristalina del mebutato de ingenol.

60 Resumen de la invención

Esta invención se dirige a una novedosa forma cristalina de mebutato de ingenol, a composiciones farmacéuticas que comprenden esta forma cristalina, y a métodos para su preparación y uso.

65 Por lo tanto, una primera modalidad de la invención incluye una forma cristalina ortorrómbica de mebutato de ingenol.

En una modalidad, la forma cristalina ortorrómbica del compuesto de la Fórmula 1 tiene un espectro infrarrojo de la transformada de Fourier de reflectancia total atenuada (FTIR-ATR) esencialmente similar al mostrado en el Gráfico 1:



El Gráfico 1 es un espectro FTIR-ATR característico del mebutato de ingenol cristalino adquirido mediante el uso del accesorio de Reflectancia Total Atenuada Universal en un espectrómetro Spectrum One FTIR de Perkin Elmer.

En otra modalidad, la forma cristalina ortorrómbica del compuesto de mebutato de ingenol se caracteriza por un espectro infrarrojo de la transformada de Fourier de reflectancia total atenuada (FTIR-ATR) que exhibe uno o más máximos de reflectancia total atenuada a aproximadamente 3535, 2951, 1712, 1456, 1378, 1246, 1133, 1028 y/o 956 cm^{-1} ($\pm 3 \text{ cm}^{-1}$), respectivamente.

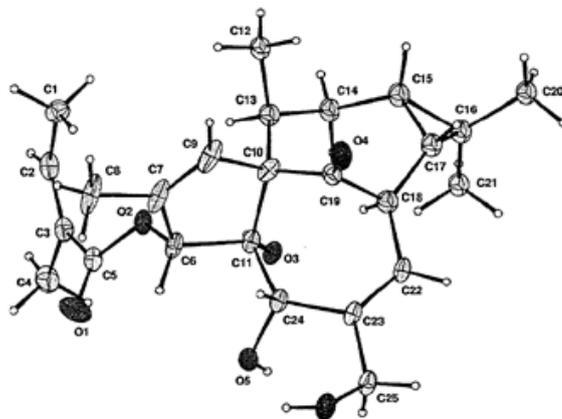
Aún en otra modalidad, la forma cristalina ortorrómbica de mebutato de ingenol tiene una curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC) que comprende un evento con un inicio en aproximadamente $153 \text{ }^\circ\text{C}$ ($\pm 5 \text{ }^\circ\text{C}$). La curva de DSC distintiva se caracterizó mediante el uso de un instrumento DSC 8500 de Perkin Elmer, con una velocidad de calentamiento de $20 \text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$.

Aún en otra modalidad, la forma cristalina ortorrómbica de mebutato de ingenol tiene uno o más parámetros del cristal único que se enumeran en la Tabla 1:

Sistema cristalino	Ortorrómbico
Grupo espacial:	P212121
Dimensiones de la celda unitaria:	a = 7,1295(4) Å
	b = 7,7558(4) Å
	c = 41,375(2) Å
Volumen:	2287,9(2) Å ³
Moléculas por celda unitaria (Z)	4
Densidad (calculada)	1,250 Mg/m ³

Aún en otra modalidad, la forma cristalina ortorrómbica de mebutato de ingenol comprende átomos en posiciones atómicas con relación al origen de la celda unitaria como se expone más adelante en la Tabla 2, o longitudes de enlace o ángulos de enlace como se expone más adelante en la Tabla 3.

Aún en otra modalidad, la forma cristalina ortorrómbica de mebutato de ingenol tiene una estructura obtenida mediante cristalografía de rayos X de cristal único (XRC) como se muestra en la Fórmula 2:



Fórmula 2-Configuración de mebutato de ingenol cristalino

Obtenida mediante cristalografía de Rayos X de cristal único (XRC). Elipsoides térmicos dibujados al nivel de probabilidad del 35%

5
10
15
20

La invención proporciona mebutato de ingenol cristalino ortorrómbico. En algunas modalidades, la forma cristalina ortorrómbica se caracteriza además por un espectro FTIR-ATR que exhibe máximos de reflectancia total atenuada a aproximadamente 3535, 2951, 1712, 1456, 1378, 1246, 1133, 1028 y/o 956 cm^{-1} ($\pm 3 \text{ cm}^{-1}$). En algunas modalidades, la forma cristalina ortorrómbica tiene una curva de calorimetría diferencial de barrido que comprende un evento con un inicio en aproximadamente $153 \pm$ aproximadamente $5 \text{ }^\circ\text{C}$. En algunas modalidades, la forma cristalina ortorrómbica puede obtenerse mediante cristalización del compuesto de fórmula 1 a partir de acetona, acetonitrilo, etanol, 2-propanol, heptano, metil terc-butil éter, dimetoxietano, tolueno, una mezcla de acetona y heptano, una mezcla de acetona y c-hexano, una mezcla de acetona e i-octano, una mezcla de acetona y xileno, una mezcla de acetonitrilo y agua, una mezcla de etanol y agua, una mezcla de 2-propanol y agua, una mezcla de 2 propanol y heptano, una mezcla de 1,4-dioxano y heptano, una mezcla de 1,4-dioxano, dimetil sulfóxido y heptano o una mezcla de tolueno y heptano. En modalidades de la invención el mebutato de ingenol cristalino ortorrómbico se obtiene a partir de acetonitrilo o de una mezcla de etanol y agua. En algunas modalidades, una forma cristalina tiene parámetros de cristal único XRC que son sustancialmente idénticos a los que se proporcionan en la Tabla 1. En algunas modalidades, la forma cristalina ortorrómbica comprende átomos en las posiciones atómicas con relación al origen de la celda unitaria como se expone en la Tabla 2, o longitudes de enlace o ángulos de enlace como se expone en la Tabla 3.

Preferentemente, el mebutato de ingenol cristalino ortorrómbico de la presente invención tiene una pureza cristalina de al menos aproximadamente 99.5 % (p. ej., según se mide mediante HPLC como se describe en el Ejemplo 1). En algunas modalidades, la pureza cristalina es al menos aproximadamente 99,7 % o con mayor preferencia, aproximadamente 99,72 %. En algunas modalidades, la pureza cristalina es al menos aproximadamente 99,9 %.

La invención proporciona, además, mebutato de ingenol cristalino ortorrómbico o mebutato de ingenol cristalino ortorrómbico altamente puro para su uso como un medicamento. La presente invención contempla, además, el uso de mebutato de ingenol ortorrómbico o mebutato de ingenol ortorrómbico altamente puro para el tratamiento tópico de trastornos de la piel, específicamente, cánceres u otras afecciones de la piel que implican células neoplásicas, tales como queratosis solar o queratosis actínica. Los cánceres de piel contemplados por la presente invención incluyen, entre otros, cáncer de piel, melanoma, melanoma maligno, carcinoma de células de Merkel, carcinoma de células escamosas, y carcinoma de células basales (BCC), que incluye carcinoma de células basales superficiales (sBCC).

La invención proporciona, además, una composición farmacéutica que comprende mebutato de ingenol cristalino ortorrómbico y uno o más portadores o vehículos farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, la composición farmacéutica es adecuada para la administración tópica de una composición farmacéutica para suministrar una cantidad eficaz de mebutato de ingenol cristalino a un área de tratamiento de la piel para tratar un trastorno de la piel. De acuerdo con la presente invención, la composición farmacéutica puede formularse como un líquido o semisólido, tal como un gel, crema, ungüento, pomada, bálsamo, líquido, suspensión o loción. La invención proporciona, además, un método para fabricar una composición farmacéutica que comprende mebutato de ingenol cristalino, el método comprende combinar mebutato de ingenol cristalino con un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona, además, un método para tratar trastornos de la piel, tales como cáncer u otra afección que implique células neoplásicas, el método comprende aplicar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica de la invención a un área de tratamiento en un sujeto con necesidad de esta.

65 Definiciones

El término "alquil alcoholes lineales o ramificados C1-C6" incluye metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, terc-butanol, y 2-butanol.

El término "alquil nitrilos lineales o ramificados C2-C6" incluye acetonitrilo y propionitrilo.

5

Descripción detallada de la invención

10

La presente invención se refiere a una forma cristalina ortorrómbica de mebutato de ingenol. Esta forma cristalina específica sorprendentemente posee propiedades físicas las cuales se considera que facilitan la manipulación y fabricación del API y de formas de dosificación final.

15

20

Se conoce bien que la facilidad y seguridad con que se preparan las formas de dosificación, así como las propiedades del fármaco, puede depender de factores tales como, pero sin limitaciones, la pureza, solubilidad, homogeneidad, higroscopicidad, y características de flujo del ingrediente farmacéutico activo (API). Estas propiedades pueden alterarse o mejorarse si puede producirse una forma específica cristalina, en lugar de amorfa, del API. De acuerdo con la presente invención, se ha descubierto sorprendentemente que la capacidad de procesamiento y las propiedades fisicoquímicas de un mebutato de ingenol cristalino son ventajosas. Para las formulaciones farmacéuticas de la presente invención, la disponibilidad de un mebutato de ingenol cristalino únicamente proporciona una variedad de formulaciones tópicas mediante el uso, por ejemplo, de suspensiones o técnicas de micronización o nano-procesamiento. El proceso para obtener la forma cristalina del compuesto de fórmula I adicionalmente mejora la pureza del compuesto y elimina subproductos de las etapas de aislamiento anteriores.

El Gráfico 1 anterior muestra un espectro FTIR-ATR característico de la forma cristalina.

25

La Tabla 1 anterior muestra los Parámetros de Cristal Único para la forma cristalina. Las coordenadas atómicas seleccionadas y los parámetros térmicos isotrópicos determinados a partir de los datos se proporcionan en la Tabla 2. Las longitudes de enlace y los ángulos de enlace se exponen en la Tabla 3. Otros datos del cristal y detalles de refinamiento de la estructura se proporcionan en la Tabla 4.

30

La Fórmula 2 anterior muestra la Configuración de Cristal Único del mebutato de ingenol cristalino.

35

Una composición cristalina de la materia descrita en la presente invención puede prepararse a partir del mebutato de ingenol amorfo (es decir, no cristalino) o impuro. La preparación del mebutato de ingenol se describe en el documento núm. EP1015413 B1, o por Hohmann et. al., Planta Med. 66, 3, (2000).

40

Un método preferido en la presente para formar mebutato de ingenol cristalino comprende disolver el compuesto amorfo en un disolvente o mezcla de disolventes. Los disolventes preferidos en la presente invención incluyen alquil alcoholes lineales o ramificados C1-C6 tales como etanol y alquil nitrilos lineales o ramificados C2-C6 tales como acetonitrilo. En un aspecto de la invención el disolvente es acetona, etanol, 2-propanol, heptano, metil terc-butil éter, dimetoxietano, tolueno, una mezcla de acetona y heptano, una mezcla de acetona y c-hexano, una mezcla de acetona e i-octano, una mezcla de acetona y xileno, una mezcla de acetonitrilo y agua, una mezcla de 2-propanol y agua, una mezcla de 2-propanol y heptano, una mezcla de 1,4 dioxano y heptano, una mezcla de 1,4 dioxano, dimetil sulfóxido y heptano o una mezcla de tolueno y heptano.

45

Preferentemente, el disolvente se calienta, el compuesto amorfo se disuelve en él hasta un punto aproximadamente igual a la saturación, opcionalmente puede añadirse agua, y la solución resultante se deja enfriar hasta una temperatura a la cual la cantidad total del compuesto disuelto ya no es soluble en el disolvente o mezcla de disolventes. Los cristales se aíslan mediante filtración y se secan, opcionalmente al vacío opcionalmente a una temperatura elevada.

50

Aún en otro aspecto, esta invención se refiere al mebutato de ingenol cristalino aislado de la presente invención como se definió anteriormente, el cual tiene una pureza polimórfica de al menos aproximadamente 80 %, tal como aproximadamente 81 %, aproximadamente 82 %, aproximadamente 83 %, aproximadamente 84 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 86 %, aproximadamente 87 %, aproximadamente 88 %, aproximadamente 89 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %.

60

Aún en otro aspecto, esta invención se refiere al mebutato de ingenol aislado de la presente invención como se definió anteriormente, el cual tiene un grado de cristalinidad de al menos aproximadamente 80 %, tal como aproximadamente 81 %, aproximadamente 82 %, aproximadamente 83 %, aproximadamente 84 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 86 %, aproximadamente 87 %, aproximadamente 88 %, aproximadamente 89 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %.

65

Aún en otro aspecto, esta invención se refiere al mebutato de ingenol cristalino aislado de la presente invención como se

definió anteriormente, el cual contiene al menos aproximadamente 90 % de la isoforma 'b', es decir ingenol-3-mebutato, tal como aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 %.

5

Formulaciones farmacéuticas y métodos de tratamiento

Otra modalidad de la invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden una forma cristalina ortorrómbica de mebutato de ingenol y uno o más portadores o vehículos farmacéuticamente aceptables.

10

Las formulaciones farmacéuticas pueden incluir administración tópica, oral, rectal, parenteral (intravenosa, intramuscular), transdérmica, bucal, nasal, sublingual o subcutánea.

15

En una modalidad específica las composiciones farmacéuticas de la invención son adecuadas para administración tópica.

La forma cristalina de un compuesto de fórmula I es útil en formulaciones farmacéuticas en donde el compuesto permanece como cristal tal como en suspensiones. Las suspensiones pueden fabricarse a partir de mebutato de ingenol cristalino procesado tal como mebutato de ingenol cristalino micronizado o nano-procesado. La suspensión puede usarse como es, por ejemplo, en aerosoles o procesarse en otras formulaciones farmacéuticas tales como cremas, geles, ungüentos u otras formulaciones útiles para la aplicación tópica.

20

En general, el mebutato de ingenol cristalino se dispersa en un vehículo. El vehículo puede ser agua u otro vehículo adecuado, en donde el mebutato de ingenol cristalino se mantiene como una suspensión y que tiene una viscosidad adecuada para suministrar y evitar que la sustancia activa se asiente durante el almacenamiento. El vehículo también pueden ser mezclas de disolventes.

25

Otros aditivos pueden ser estabilizadores, emulsionantes, potenciadores de la penetración, agentes gelificantes y otros componentes usados comúnmente en formulaciones dérmicas, p. ej., antioxidantes, conservantes, pigmentos, agentes calmantes para la piel, agentes de cicatrización para la piel y agentes acondicionadores de la piel cf. CTFA Cosmetic Ingredients Handbook, 2a Ed., 1992. En una modalidad de la invención, el conservante es alcohol bencílico.

30

La presente invención proporciona una suspensión de mebutato de ingenol cristalino para propósitos farmacéuticos como se describió anteriormente. La concentración del compuesto en la formulación farmacéutica se determina sobre la base de la enfermedad que se va a tratar. Para la administración tópica, un mebutato de ingenol cristalino puede típicamente, estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 20 % en peso de la composición, tal como aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 10 %. En otras modalidades de la presente invención, un mebutato de ingenol cristalino está presente en una cantidad de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 1 % en peso. En otra modalidad de la presente invención, un mebutato de ingenol cristalino está presente en una cantidad de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 0,5 %. Aún en otra modalidad de la presente invención, un mebutato de ingenol cristalino está presente en una concentración de aproximadamente 0,1 %.

35

40

Los ejemplos de formulaciones farmacéuticas de la presente invención incluyen geles farmacéuticos tópicos formulados con, p. ej., 0,015 % o 0,05 % de mebutato de ingenol (amorfo o cristalizado) en peso del gel, alcohol isopropílico, hidroxietilcelulosa, ácido cítrico monohidrato, citrato de sodio dihidrato, alcohol bencílico y agua purificada.

45

En el tratamiento, por ejemplo, de queratosis actínica en la cara y/o el cuero cabelludo de un sujeto, un gel tópico de mebutato de ingenol al 0,015 % de la presente invención puede aplicarse en la cara y el cuero cabelludo al área de la piel afectada (área de tratamiento) una vez al día durante 3 días consecutivos.

50

En el tratamiento, por ejemplo, de la queratosis actínica en el tronco y/o las extremidades de un sujeto, un gel tópico de mebutato de ingenol al 0,05 % de la presente invención puede aplicarse en el tronco y las extremidades al área de la piel afectada (área de tratamiento) una vez al día durante 2 días consecutivos.

55

Un área de tratamiento puede definirse, por ejemplo, como un área contigua de aproximadamente 25 cm² (p. ej., 5 cm x 5 cm). El gel de, por ejemplo, un tubo o empaque de dosis unitaria que contiene aproximadamente 0,47 g del gel, puede comprimirse sobre la yema de los dedos y extenderse uniformemente sobre toda el área de tratamiento, lo que permite que el gel se seque en aproximadamente 15 minutos. Preferentemente, un tubo de dosis unitaria (tubo con tapa de rosca o paquetes individuales) puede usarse para un área de tratamiento. Inmediatamente después de la aplicación de un gel al área de tratamiento, los sujetos deben lavarse sus manos.

60

En condiciones de uso máximo, p. ej., cuando un área contigua de tratamiento de aproximadamente 100 cm² se trata de manera tópica con 4 dosis unitarias de gel de mebutato de ingenol al 0,05 % una vez al día durante 2 días consecutivos, se considera que existe poca o ninguna absorción sistémica del mebutato de ingenol. Así, la presente invención contempla que hasta al menos aproximadamente 2 tubos de dosis unitaria, cada uno lleno con gel de mebutato de ingenol al 0,05 % en una cantidad de aproximadamente 0,47 g, o aproximadamente 6 tubos de dosis unitaria, cada uno lleno con gel de mebutato de ingenol al 0,015 % en una cantidad de aproximadamente 0,47 g, pueden aplicarse a un área de tratamiento

65

una vez al día durante 2 días consecutivos, que equivale a un área de tratamiento máxima afectada con queratosis actínica de aproximadamente 100 cm², sin provocar que el tratamiento se limite a una absorción sistémica de mebutato de ingenol.

5 Otra modalidad de la invención incluye el uso de una forma cristalina de un compuesto de Fórmula 1 como un medicamento.

En otra modalidad de la presente invención, se incluye el uso de una forma cristalina de un compuesto de fórmula 1 para el tratamiento de queratosis actínica o queratosis solar, o queratosis seborreica.

10 Otra modalidad de la invención incluye una forma cristalina de un compuesto de Fórmula 1 para el tratamiento de cáncer u otras afecciones que implican células neoplásicas, infecciones virales, infecciones bacterianas, cicatrización de heridas, piel fotodañada y arrugas de la piel.

15 En una modalidad de la invención, una forma cristalina de un compuesto de Fórmula 1 se contempla para su uso en el tratamiento de carcinoma de células basales (BCC), BCC nodular, carcinoma de células basales superficiales (sBCC), carcinoma de células escamosas o carcinoma de células escamosas in situ (SCCIS).

20 En una modalidad de la invención, una forma cristalina de un compuesto de Fórmula 1 se contempla para su uso en el tratamiento de queratosis actínica.

En una modalidad de la invención, una forma cristalina de un compuesto de Fórmula 1 se contempla para su uso en el tratamiento de queratosis seborreica.

25 En una modalidad de la invención, una forma cristalina de un compuesto de Fórmula 1 se contempla para su uso en el tratamiento de piel fotodañada y arrugas finas.

En una modalidad de la invención, una forma cristalina de un compuesto de Fórmula 1 se contempla para su uso en el tratamiento de una lesión o trastorno provocados por infección del HPV.

30 En una modalidad de la invención, una lesión es una verruga común o una verruga genital o perianal.

En una modalidad de la invención se contempla el uso de una forma cristalina de un compuesto de Fórmula 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de queratosis actínica o queratosis solar.

35 En una modalidad de la invención se contempla el uso de una forma cristalina de un compuesto de Fórmula 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de queratosis seborreica.

En una modalidad de la invención se contempla el uso de una forma cristalina de un compuesto de Fórmula 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer u otras afecciones que implican células neoplásicas.

40 En una modalidad de la invención se contempla el uso de una forma cristalina de un compuesto de Fórmula 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infecciones virales, infecciones bacterianas, cicatrización de heridas, piel fotodañada y arrugas de la piel.

45 En una modalidad de la invención se contempla el uso de una forma cristalina de un compuesto de Fórmula 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de carcinoma de células basales (BCC), BCC nodular, carcinoma de células basales superficiales (sBCC), carcinoma de células escamosas o carcinoma de células escamosas in situ (SCCIS).

50 En una modalidad de la invención se contempla el uso de una forma cristalina de un compuesto de Fórmula 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de piel fotodañada y arrugas finas.

En una modalidad de la invención se contempla el uso de una forma cristalina de un compuesto de Fórmula 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de lesión o trastorno provocado por la infección del HPV.

55 En una modalidad de la invención se contempla el uso de una forma cristalina de un compuesto de Fórmula 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una verruga común o una verruga genital o perianal.

60 El término "cáncer" en el contexto de la presente invención pretende cubrir cánceres de piel, tales como cáncer de piel no melanoma, melanoma, melanoma maligno, carcinoma de células de Merkel, carcinoma de células escamosas, y carcinoma de células basales. Los carcinomas de células basales incluyen los carcinomas de células basales superficiales así como los carcinomas de células basales nodulares. Otros tipos de cáncer incluyen cánceres hematológicos, tales como cánceres mieloides en particular tales como leucemia mieloide aguda y leucemia mieloide crónica; cáncer de próstata y vejiga que incluyen hiperplasia prostática benigna, carcinoma intraepitelial prostático, carcinoma de la vejiga, adenocarcinoma de próstata y carcinoma de células renales. Otros cánceres incluyen cáncer relacionado con SIDA, neoma acústico, carcinoma adenocístico, cáncer adrenocortical, metaplasia mieloide angiogénica, alopecia, sarcoma de partes blandas alveolares, cáncer anal, angiosarcoma, anemia aplásica, astrocitoma, ataxia-telangiectasia, carcinoma de

células basales (bcc), cáncer de vejiga, cáncer de hueso, cáncer de intestino, glioma de tronco encefálico, cánceres de cerebro y del SNC, cáncer de mama, cánceres del SNC, cánceres carcinoides, cáncer de cuello uterino, cánceres de cerebro en la infancia, cáncer en la infancia, sarcoma de tejido blando en la infancia, condrosarcoma, coriocarcinoma, cánceres colorrectales, linfoma cutáneo de células T, dermatof[í]brosarcoma-protuberans, cáncer de células redondas pequeñas desmoplásicas, carcinoma ductal, cánceres del sistema endocrino, cáncer endometrial, ependimoma, cáncer esofágico, sarcoma de Ewing, cáncer del conducto biliar extrahepático, cáncer de ojo, ojo: melanoma, retinoblastoma, cáncer de las trompas de Falopio, anemia de Fanconi, fibrosarcoma, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico, cánceres gastrointestinales, cáncer carcinóide gastrointestinal, cánceres del sistema genitourinario, cánceres de células germinales, enfermedad trofoblástica gestacional, glioma, cánceres ginecológicos, neoplasias hematológicas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hepatocelular, cáncer de mama hereditario, histiocitosis, enfermedad de Hodgkin, virus del papiloma humano, mola hidatiforme, hipercalcemia, cáncer de hipofaringe, melanoma intraocular, cáncer de células T de islas, sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón, histiocitosis de células de Langerhan, cáncer de laringe, leiomiomas, síndrome de Li-Fraumeni, cáncer de labios, liposarcoma, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, linfedema, linfoma, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, cáncer de mama en hombres, cáncer rabdoide maligno de riñón, meduloblastoma, mesotelioma, cáncer metastásico, cáncer de boca, neoplasia endocrina múltiple, micosis fungoide, síndromes mielodisplásicos, mieloma, trastornos mieloproliferativos, cáncer nasal, cáncer nasofaríngeo, nefroblastoma, neuroblastoma, neurofibromatosis, síndrome de Nijmegen, cáncer de pulmón de células no pequeñas (nscl), cánceres oculares, cáncer esofágico, cáncer de la cavidad oral, cáncer de orofaringe, osteosarcoma, cáncer ovárico con ostomía, cáncer de páncreas, cáncer paranasal, cáncer de paratiroides, cáncer de glándula parótida, cáncer de pene, cáncer neuroectodérmico periférico, cáncer de pituitaria, policitemia vera, cáncer de próstata, cánceres raros y trastornos asociados, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, síndrome de Rothmund Thomson, cáncer de glándula salival, sarcoma, schwannoma, síndrome de Sézary, cáncer de pulmón de células pequeñas (scl), cáncer de intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, cánceres de la médula espinal, cáncer de estómago, sarcoma sinovial, cáncer testicular, cáncer del timo, cáncer de tiroides, cáncer de células de transición (vejiga), cáncer de células de transición (renal-pelvis/- uréter), cáncer trofoblástico, cáncer uretral, cáncer del sistema urinario, uroplquinas, sarcoma uterino, cáncer de útero, cáncer vaginal, cáncer de vulva, macroglobulinemia de Waldenstrom y cáncer de Wilms. El cáncer sólido que se trata mediante el uso de los métodos de la presente invención puede ser una lesión primaria o puede ser el resultado de metástasis de un cáncer primario. Además, si el cáncer sólido es una metástasis de un cáncer primario, el cáncer primario puede ser un cáncer sólido primario como se describió anteriormente o puede ser un cáncer primario disperso.

En una modalidad de la invención, el "cáncer" es cáncer de piel. En modalidades de la invención, el cáncer de piel es cáncer de piel no melanoma, melanoma maligno, carcinoma de células de Merkel, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células escamosas, o carcinoma de células basales tales como carcinomas de células basales superficiales o carcinoma de células basales nodulares.

El término "piel fotodañada" en el contexto de la presente invención pretende cubrir líneas finas, arrugas y envejecimiento por UV. El envejecimiento por UV se manifiesta frecuentemente por un aumento del grosor epidérmico o atrofia epidérmica y lo más notable por elastosis solar, la acumulación de material que contiene elastina justo debajo de la unión de la dermis y la epidermis. El colágeno y las fibras elásticas se fragmentan y desorganizan. A nivel cosmético puede observarse un enrojecimiento y/o engrosamiento de la piel, lo que da lugar a una apariencia curtida, fragilidad cutánea y pigmentación irregular, pérdida de tono y elasticidad, así como arrugas, sequedad, manchas solares y formación de surcos profundos.

El término "infecciones virales" en el contexto de la presente invención pretende cubrir infecciones por HPV que conducen a la formación de verrugas en el cuerpo, tales como la piel, genitales y boca. HPV se refiere al virus de papiloma humano. Otros virus se seleccionan de adenovirus, papovavirus, herpes virus (tales como simple) varicella-zoster, virus de Epstein-Barr, virus de CMV, Poxvirus (tales como virus de la viruela) virus de vaccinia, virus de hepatitis A, virus de hepatitis B, virus de hepatitis C, Rhinovirus, poliovirus, virus de rubeola, arbovirus, virus de la rabia, virus de influenza A y B, virus del sarampión, virus de la parotiditis, HIV, HTLV I y II. En una modalidad de la invención la infección por HPV se refiere a verrugas comunes o verrugas genitales.

El término "infecciones bacterianas" en el contexto de la presente invención pretende cubrir infecciones bacterianas procariotas y eucariotas y bacterias Gram positivas, Gram negativas y Gram variables así como bacterias intracelulares. Los ejemplos de bacterias incluyen Treponema, Borrelia, Neisseria, Legionella, Bordetella, Escherichia, Salmonella, Shigella, Klebsiella, Yersinia, Vibrio, Hemophilus, Rickettsia, Chlamydia, Mycoplasma, Staphylococcus, Streptococcus, Bacillus, Clostridium, Corynebacterium, Propionibacterium, Mycobacterium, Ureaplasma y Listeria. En particular las especies: Treponema pallidum, Borrelia burgdorferi, Neisseria gonorrhoea, Legionella pneumophila, Bordetella pertussis, Escherichia coli, Salmonella typhi, Salmonella typhimurium, Shigella dysenteriae, Klebsiella pneumoniae, Yersinia pestis, Vibrio cholerae, Hemophilus influenza, Rickettsia rickettsii, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma pneumoniae, Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Bacillus anthracis, Clostridium botulinum, Clostridium tetani, Clostridium perfringens, Corynebacterium diphtheriae, Propionibacterium acne, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium leprae y Listeria monocytogenes. Los organismos eucariotas inferiores incluyen levaduras y hongos tales como Pneumocystis carinii, Candida albicans, Aspergillus, Histoplasma capsulatum, Blastomyces dermatitidis, Cryptococcus neoformans, Trichophyton y Microsporium. Los organismos eucariotas complejos incluyen gusanos, insectos, arácnidos, nematodos, ameboides, Entamoeba histolytica, Giardia lamblia, Trichomonas vaginalis, Trypanosoma brucei gambiense, Trypanosoma cruzi, Blastidium coli, Toxoplasma gondii, Cryptosporidium o Leishmania.

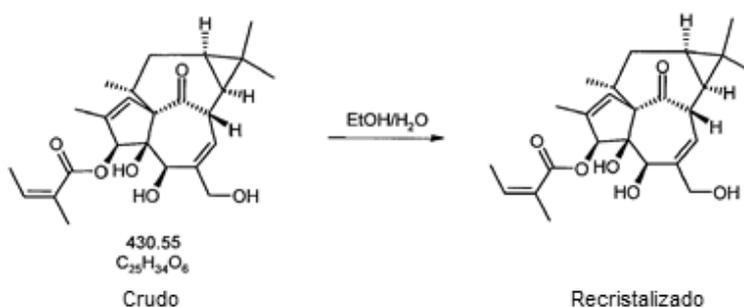
En el contexto de la presente invención el término "cicatrización de heridas" significa: que se reduce o disminuye al mínimo el tejido de cicatrización o que mejora la cosmesis o el resultado funcional en la reducción de heridas y cicatrices, en donde la herida es cutánea, crónica o, por ejemplo, asociada con la diabetes, e incluye cortes y laceraciones, incisiones quirúrgicas, pinchazos, grietas, arañazos, heridas por compresión, abrasiones, heridas por fricción, heridas crónicas, úlceras, heridas por efecto térmico, heridas por químicos, heridas que resultan a partir de infecciones patogénicas, donante de injerto/trasplante de piel y sitios receptores, afecciones de la respuesta inmunitaria, heridas orales, heridas del estómago o intestino, cartílago o hueso dañados, sitios de amputación y lesiones de la córnea.

Otra modalidad de la invención incluye una forma cristalina de un compuesto de Fórmula 1 para el tratamiento de cáncer, en donde el cáncer es cáncer de piel tal como melanoma maligno, carcinoma de células de Merkel, carcinoma de células escamosas, o carcinoma de células basales.

La presente invención se ejemplificará mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de mebutato de ingenol cristalino



Cuatro lotes de mebutato de ingenol crudo (aproximadamente 22 g, 51,1 mmol) se combinan en un recipiente de aproximadamente 500 ml. El etanol (aproximadamente 154 ml) se carga en el recipiente y la mezcla se agita de aproximadamente 15 a 25 °C (la mayoría de mebutato de ingenol crudo estaba en solución después de 5 minutos de agitación). Un baño de aceite se calienta previamente a aproximadamente 40 °C y el recipiente se baja dentro de él (esto afectó toda la disolución). Se cargó agua purificada (aproximadamente 176 ml) por goteo al recipiente hasta que la mezcla se volvió permanentemente opaca. La mezcla se agita durante aproximadamente 5 a 6 minutos a aproximadamente 30 a 35 °C (temperatura interna), en este punto la mezcla es ligeramente opaca y se realiza otra carga de agua (22 ml). La mezcla se agita durante otros aproximadamente 10 a 12 minutos de aproximadamente 35 a 40 °C (temperatura interna) después la fuente de calor se elimina y la mezcla opaca se enfría a aproximadamente 20 a 25 °C y se agita a esta temperatura durante aproximadamente 45 a 50 minutos. La reacción se enfría adicionalmente a aproximadamente 0 a 5 °C y se agita a esta temperatura durante aproximadamente 130 a 135 minutos. La suspensión se filtra al vacío y los sólidos recolectados se lavan con la mitad de los líquidos de recristalización filtrados (usados para enjuagar el recipiente de la reacción). Los sólidos recolectados se lavan adicionalmente con agua purificada (2 x 110 ml) seguido de heptano (2 x 110 ml) y la torta del filtro se seca al vacío durante aproximadamente 140 minutos. Los sólidos recolectados se secan adicionalmente en un horno al vacío a aproximadamente 40 a 45 °C para proporcionar mebutato de ingenol como un sólido (aproximadamente 19,85 g, aproximadamente 90 %, aproximadamente 90 % p/p). Pureza mediante análisis por HPLC: aproximadamente 99,72 % de área.

Ejemplo 2: Preparación de mebutato de ingenol cristalino

Cinco lotes de mebutato de ingenol crudo se combinan en una mezcla de aproximadamente 43,6 g (que contiene aproximadamente 28,07 g de mebutato de ingenol) mediante resuspensión en acetona (aproximadamente 233 ml) y se transfiere a un matraz de fondo redondo que se continúa con evaporación hasta la sequedad en un evaporador giratorio. La mezcla de mebutato de ingenol crudo seco se añade a aproximadamente 38 ml de acetonitrilo y después se hace rotar lentamente durante aproximadamente 10 minutos en el evaporador giratorio mientras se calienta con el uso de un baño de agua (aproximadamente 40 °C). Esto da como resultado la disolución completa, después de lo cual la temperatura en el baño de agua se disminuye en aproximadamente 5 °C en aproximadamente cada 25-30 minutos hasta que la temperatura llega a aproximadamente 25 °C durante aproximadamente otro 25 minutos. El matraz se retira del evaporador giratorio y se cierra antes de colocarlo en el congelador a aproximadamente -20 °C durante aproximadamente 11 días. Los cristales comenzaron a crecer después de aproximadamente 5 días. El sobrenadante (aproximadamente 15,5 ml) se elimina mediante el uso de una pipeta Pasteur antes que los cristales de mebutato de ingenol se recolecten en una membrana de filtro PTFE mediante el uso de filtración al vacío. El matraz de cristalización se enjuaga mediante el uso de acetonitrilo enfriado previamente (24 ml) y los cristales se extienden para cubrir el filtro uniformemente antes de realizar el lavado adicional por goteo mediante el uso de acetonitrilo enfriado previamente (2 x 24 ml). Tras la finalización, los cristales se secan parcialmente al vacío durante aproximadamente 15 minutos seguido de un flujo de nitrógeno durante aproximadamente 1½ horas. Esta da como resultado aproximadamente 10,9 g de cristales de mebutato de ingenol (aproximadamente 39 % de rendimiento en base a mebutato de ingenol).

Ejemplo 3: Estructura de Cristal Único XRC de mebutato de ingenol cristalino

Se estudió un cristal representativo en forma de varilla (aproximadamente 0,3 mm x aproximadamente 0,05 mm x aproximadamente 0,05 mm) obtenido mediante el uso del método del Ejemplo 1 y un conjunto de datos se recopiló en un difractómetro con detector de área Nonius KappaCCD.

Otros detalles experimentales: Difractómetro: detector de área Nonius KappaCCD (barridos ϕ y barridos ω para llenar la unidad asimétrica). Determinación de la celda: DirAx (Duisenberg, A.J.M. (1992). J Appl. Cryst. 25, 92-96) Recopilación de datos: Recopilación (Collect: Data collection software, R Hoof, Nonius B.V., 1998). Reducción de datos y refinamiento de la celda: Denzo (Z. Otwinowski y W. Minor, Methods in Enzymology (1997) vol. 276: Macromolecular Crystallography parte A, pp. 307-326; C. W. Carter, Jr. y R. M. Sweet, Eds., Academic Press). Corrección de la absorción: Sheldrick, G. M. SADABS - Escala del detector de área Bruker Nonius y corrección de la absorción - V2.10 solución de estructuras: SHELXS97 (G.M. Sheldrick, Acta Cryst. (1990) A46 467- 473). Refinamiento de estructuras: SHELXS97 (G.M. Sheldrick (1997), Universidad de Gottingen, Alemania). Gráficos: Cameron - A Molecular Graphics Package. (D. M. Watkin, L. Pearce and C.K Prout, Chemical Crystallography Laboratory, Universidad de Oxford, 1993).

Detalles especiales: Todos los átomos de hidrógeno se colocan en posiciones ideales y se vuelven a alinear mediante el uso de un modelo de conducción. Existe un trastorno conformacional en el anillo macrocíclico.

En la Tabla 1 anterior se proporcionan detalles del cristal. En la Tabla 2 se proporcionan las coordenadas atómicas seleccionadas y los parámetros térmicos isotrópicos determinados a partir de los datos. Otros datos del cristal y detalles del refinamiento de la estructura se proporcionan en la Tabla 4.

Tabla 2. Las coordenadas atómicas [$\times 10^4$], parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente [$\text{\AA}^2 \times 10^3$] y factores de ocupancia de sitios. U_{eq} se define como un tercio de la traza del tensor U^i ortogonalizado.

Átomo	x	y	z	Ueq	S.o.f
C1	3825(5)	3707(5)	428(1)	38(1)	1
C2	5900(5)	3903(5)	425(1)	37(1)	1
C3	7212(5)	2727(5)	453(1)	33(1)	1
C4	9278(5)	3151(6)	417(1)	50(1)	1
C5	6793(5)	850(5)	497(1)	35(1)	1
C6	4864(6)	-1236(4)	772(1)	33(1)	1
C7	2887(6)	-1430(5)	656(1)	46(1)	1
C8	2444(8)	-1555(5)	302(1)	62(1)	1
C9	1694(6)	-1429(5)	902(1)	49(1)	1
C10	2614(5)	-1194(4)	1225(1)	32(1)	1
C11	4774(5)	-1556(4)	1144(1)	27(1)	1
C12A	213(9)	1111(9)	1274(1)	35(1)	0,539(2)
C13A	2274(10)	698(9)	1325(1)	35(1)	0,539(2)
C14A	2828(9)	1265(8)	1668(1)	35(1)	0,539(2)
C15A	1838(10)	382(9)	1957(1)	35(1)	0,539(2)
C16A	2919(10)	-191(9)	2256(2)	35(1)	0,539(2)
C17A	2113(10)	-1546(9)	2025(2)	35(1)	0,539(2)
C20A	1909(10)	-75(9)	2578(1)	35(1)	0,539(2)
C21A	4992(9)	65(9)	2283(1)	35(1)	0,539(2)
C18A	3229(5)	-2388(5)	1771(1)	35(1)	0,539(2)
C12B	1705(11)	2107(10)	1216(2)	35(1)	0,461(2)
C13B	2166(12)	586(9)	1441(2)	35(1)	0,461(2)
C14B	549(11)	552(11)	1702(2)	35(1)	0,461(2)
C15B	606(12)	-493(10)	2018(2)	35(1)	0,461(2)

ES 2 633 814 T3

5	C16B	2124(12)	-533(11)	2279(2)	35(1)	0,461(2)
	C17B	1868(12)	-2096(11)	2067(2)	35(1)	0,461(2)
	C20B	1363(12)	-759(11)	2623(2)	35(1)	0,461(2)
	C21B	3804(11)	657(10)	2260(2)	35(1)	0,461(2)
	C18B	3229(5)	-2388(5)	1771(1)	35(1)	0,461(2)
10	C19	1975(5)	-2445(4)	1474(1)	30(1)	1
	C22	4360(5)	-3988(4)	1775(1)	30(1)	1
	C23	5375(5)	-4415(4)	1518(1)	26(1)	1
15	C24	5371(5)	-3501(4)	1188(1)	28(1)	1
	C25	6607(5)	-5983(4)	1526(1)	33(1)	1
	O1	7605(5)	-262(4)	356(1)	66(1)	1
20	O2	5432(4)	550(3)	717(1)	30(1)	1
	O3	6091(3)	-592(3)	1322(1)	28(1)	1
	O4	587(3)	-3356(4)	1454(1)	41(1)	1
25	O5	7194(3)	-3705(3)	1045(1)	31(1)	1
	O6	6344(4)	-7081(3)	1249(1)	38(1)	1

Tabla 3 - Longitudes de enlace [A]

30	C1-C2	1,488(5)	C15A-C17A	1,534(9)
	C2-C3	1,311(5)	C16A-C21A	1,496(10)
	C3-C5	1,497(5)	C16A-C20A	1,519(9)
35	C3-C4	1,516(5)	C16A-C17A	1,532(9)
	C5-O1	1,191(5)	C17A-C18A	1,472(7)
	C5-O2	1,350(4)	C18A-C22	1,480(5)
40	C6-O2	1,461(4)	C18A-C19	1,519(4)
	C6-C7	1,496(6)	C12B-C13B	1,538(10)
	C6-C11	1,560(4)	C13B-C14B	1,580(10)
45	C7-C9	1,327(6)	C14B-C15B	1,539(10)
	C7-C8	1,502(5)	C15B-C16B	1,530(11)
	C9-C10	1,502(5)	C15B-C17B	1,548(11)
50	C10-C19	1,487(5)	C16B-C17B	1,509(11)
	C10-C13A	1,543(7)	C16B-C21B	1,514(11)
	C10-C11	1,602(5)	C16B-C20B	1,533(10)
	C10-C13B	1,675(8)	C19-O4	1,219(4)
55	C11-O3	1,409(4)	C22-C23	1,329(4)
	C11-C24	1,578(5)	C23-C25	1,500(5)
	C12A-C13A	1,519(10)	C23-C24	1,538(4)
60	C13A-C14A	1,539(8)	C24-O5	1,436(4)
	C14A-C15A	1,547(9)	C25-O6	1,440(4)
	C15A-C16A	1,524(9)		

65

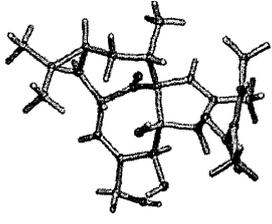
ES 2 633 814 T3

Tabla 3 - Ángulos de enlace [°]

5	C3-C2-C1	129,6(4)	C9-C10-C13B	119,5(4)
	C2-C3-C5	123,0(3)	C11-C10-C13B	116,1(4)
10	C2-C3-C4	122,2(4)	O3-C11-C6	113,8(3)
	C5-C3-C4	114,6(3)	O3-C11-C24	105,5(2)
	O1-C5-O2	123,7(3)	C6-C11-C24	104,8(2)
15	O1-C5-C3	123,3(3)	O3-C11-C10	115,9(3)
	O2-C5-C3	113,1(3)	C6-C11-C10	102,7(3)
	O2-C6-C7	107,8(3)	C24-C11-C10	113,8(3)
20	O2-C6-C11	108,5(2)	C12A-C13A-C14A	108,4(5)
	C7-C5-C11	105,2(3)	C12A-C13A-C10	108,4(5)
	C9-C7-C6	110,9(3)	C14A-C13A-C10	118,6(5)
	C9-C7-C8	127,9(4)	C13A-C14A-C15A	118,0(5)
25	C6-C7-C8	121,2(4)	C16A-C15A-C17A	60,1(4)
	C7-C9-C10	113,9(3)	C16A-C15A-C14A	121,7(6)
	C19-C10-C9	113,9(3)	C17A-C15A-C14A	121,0(6)
	C19-C10-C13A	112,8(3)	C21A-C16A-C20A	113,2(5)
30	C9-C10-C13A	106,6(3)	C21A-C16A-C15A	121,5(6)
	C19-C10-C11	109,0(3)	C20A-C16A-C15A	117,1(6)
	C9-C10-C11	102,1(3)	C21A-C16A-C17A	120,6(6)
35	C13A-C10-C11	112,0(4)	C20A-C16A-C17A	114,2(6)
	C19-C10-C13B	96,3(3)	C15A-C16A-C17A	60,3(4)
	C18A-C17A-C16A	123,2(6)	C17B-C16B-C20B	114,0(7)
40	C18A-C17A-C15A	111,8(5)	C21B-C16B-C20B	113,6(6)
	C16A-C17A-C15A	59,6(4)	C15B-C16B-C20B	114,1(7)
	C17A-C18A-C22	131,2(4)	C16B-C17B-C15B	60,0(5)
45	C17A-C18A-C19	105,7(4)	O4-C19-C10	125,3(3)
	C22-C18A-C19	107,8(3)	O4-C19-C18A	123,5(3)
	C12B-C13B-C14B	105,7(6)	C10-C19-C18A	111,2(3)
50	C12B-C13B-C10	110,5(5)	C23-C22-C18A	119,8(3)
	C14B-C13B-C10	119,3(6)	C22-C23-C25	120,2(3)
	C15B-C14B-C13B	124,7(7)	C22-C23-C24	126,5(3)
55	C16B-C15B-C14B	129,0(7)	C25-C23-C24	113,2(3)
	C16B-C15B-C17B	58,7(5)	O5-C24-C23	108,2(3)
	C14B-C15B-C17B	123,3(6)	O5-C24-C11	107,6(3)
60	C17B-C16B-C21B	123,6(7)	C23-C24-C11	123,0(3)
	C17B-C16B-C15B	61,2(5)	O6-C25-C23	112,7(3)
	C21B-C16B-C15B	120,6(6)	C5-O2-C6	117,9(3)

65

Tabla 4 - Datos del cristal y detalles de refinamiento de la estructura

	Código de identificación	2007corm0757 (PEP005 lote 0314)	
5	Fórmula empírica	C ₂₅ H ₃₄ O ₆	
	Peso fórmula	430.52	
	Temperatura	120(2) K	
10	Longitud de onda	0,71073 Å	
	Sistema cristalino	Ortorrómico	
	Grupo espacial	P212121	
15	Dimensiones de la celda unitaria	a = 7,1295(4) Å	
		b = 7,7558(4) Å	
		c = 41,375(2) Å	
	Volumen	2287,9(2) Å ³	
	Z	4	
	Densidad (calculada)	1,250 Mg / m ³	
	Coefficiente de absorción	0,088 mm ⁻¹	
	F(000)	928	
	Cristal	Varilla; incoloro	
	Tamaño del cristal	0,3 x 0,05 x 0,05 mm ³	
	Naranja para la recopilación de datos	2,95-27,47°	
	Intervalos de índices	-5 ≤ h < 9, -10 ≤ k ≤ 8, -49 ≤ l ≤ 53	
	Reflexiones recogidas	13412	
	Reflexiones independientes	2943 [Rint = 0,0467]	
	Finalización para θ = 27,47°	96,6 %	
	Corrección de absorción	Semiempírico a partir de los equivalentes	
	Transmisión máx. y mín.	0,9956 y 0,9641	
	Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa en F ²	
	Datos / limitaciones / parámetros	2943 / 8 / 269	
	Bondad de ajuste en F ²	1.034	
	índices R Final [F ₂ > 2σ(F ₂)]	R1 = 0,0679, wR2 = 0,1439	
	Índice R (todos los datos)	R1 = 0,0855, wR2 = 0,1577	
	Dif. pico y hueco mayor	0,307 y -0,392 e Å ⁻³	
	<p>Difractómetro: detector de área Nonius KappaCCD (barridos φ y barridos ω para llenar la unidad asimétrica). Determinación de la celda: DirAx (Duisenberg. A.J.M. (1992). J. Appl. Cryst. 25, 92-96) Recopilación de datos: Recopilación (Collect: Data collection software, R. Hoof, Nonius B.V., 1998). Reducción de datos y refinamiento de celdas: Denzo (Z. Otwinowski y W. Minor, Methods in Enzymology (1997) Vol. 276: Macromolecular Crystallography, parte A, pp. 307-326; C. W. Carter Jr. y R. M. Sweet, Eds., Academic Press). Corrección de la absorción: Sheldrick, G. M. SADABS - Escala del detector de área Bruker Nonius y corrección de la absorción - V2.10 Solución de la estructura: SHELXS97 (G. M. Sheldrick, Acta Cryst. (1990) A46 467-473). Refinamiento de la estructura: SHELXL97 (G. M. Sheldrick (1997), Universidad de Göttingen. Alemania). Graphics: Cameron - A Molecular Graphics Package. (D. M. Watkin, L. Pearce y C. K. Prout, Chemical Crystallography Laboratory, Universidad de Oxford, 1993).</p> <p>Detalles especiales: Todos los átomos de hidrógeno se colocaron en posiciones ideales y se refinaron mediante el uso de un modelo de conducción. Existe un trastorno conformacional en el anillo macrocíclico</p>		

Reivindicaciones

1. Un mebutato de ingenol de forma cristalina que es ortorrómbica.
- 5 2. El mebutato de ingenol cristalino ortorrómbico de conformidad con la reivindicación 1, que pertenece al grupo espacial P212121.
3. El mebutato de ingenol cristalino ortorrómbico de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además por un espectro FTIR-ATR que exhibe máximos de reflectancia total atenuada en 3535, 2951, 1712, 1456, 1378, 1246, 10 1133, 1028 y/o 956 cm⁻¹ con ± 3 cm⁻¹.
4. El mebutato de ingenol cristalino ortorrómbico de conformidad con la reivindicación 1 que tiene una curva de calorimetría diferencial de barrido que comprende un evento con un inicio en 153 ± 5 °C.
- 15 5. El mebutato de ingenol cristalino ortorrómbico de conformidad con la reivindicación 1 que puede obtenerse mediante cristalización del compuesto de fórmula 1 a partir de acetona, acetonitrilo, etanol, 2-propanol, heptano, metil terc-butil éter, dimetoxietano, tolueno, una mezcla de acetona y heptano, una mezcla de acetona y c-hexano, una mezcla de acetona e i-octano, una mezcla de acetona y xileno, una mezcla de acetonitrilo y agua, una mezcla de etanol y agua, una mezcla de 2-propanol y agua, una mezcla de 2-propanol y heptano, una mezcla de 1,4-dioxano y heptano, una mezcla de 1,4-dioxano, dimetil sulfóxido y heptano o una mezcla de tolueno y heptano.
- 20 6. El mebutato de ingenol cristalino ortorrómbico de conformidad con la reivindicación 1 que tiene parámetros de cristal único XRC que se proporcionan en la Tabla 1:

25

Tabla 1. Parámetros del Cristal	
Sistema cristalino	Ortorrómbico
Grupo espacial:	P212121
Dimensiones de la celda unitaria:	a = 7,1295(4)Å
	b = 7,7558(4) Å
	c = 41,375(2) Å
Volumen:	2287,9(2) Å ³
Moléculas por celda unitaria (Z)	4
Densidad (calculada)	1,250 Mg/m ³

- 40 7. El mebutato de ingenol cristalino ortorrómbico de conformidad con la reivindicación 1 que comprende (a) átomos en posiciones atómicas con relación al origen de la celda unitaria como se expone en la Tabla 2:

Tabla 2:

45

Átomo	x	y	z	Ueq	S.o.f
C1	3825(5)	3707(5)	428(1)	38(1)	1
C2	5900(5)	3903(5)	425(1)	37(1)	1
50 C3	7212(5)	2727(5)	453(1)	33(1)	1
C4	9278(5)	3151(6)	417(1)	50(1)	1
C5	6793(5)	850(5)	497(1)	35(1)	1
55 C6	4864(6)	-1236(4)	772(1)	33(1)	1
C7	2887(6)	-1430(5)	656(1)	46(1)	1
C8	2444(8)	-1555(5)	302(1)	62(1)	1

60

65

ES 2 633 814 T3

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

C9	1694(6)	-1429(5)	902(1)	49(1)	1
C10	2614(5)	-1194(4)	1225(1)	32(1)	1
C11	4774(5)	-1556(4)	1144(1)	27(1)	1
C12A	213(9)	1111(9)	1274(1)	35(1)	0,539(2)
C13A	2274(10)	698(9)	1325(1)	35(1)	0,539(2)
C14A	2828(9)	1265(8)	1668(1)	35(1)	0,539(2)
C15A	1838(10)	382(9)	1957(1)	35(1)	0,539(2)
C16A	2919(10)	-191(9)	2256(2)	35(1)	0,539(2)
C17A	2113(10)	-1546(9)	2025(2)	35(1)	0,539(2)
C20A	1909(10)	-75(9)	2578(1)	35(1)	0,539(2)
C21A	4992(9)	65(9)	2283(1)	35(1)	0,539(2)
C18A	3229(5)	-2388(5)	1771(1)	35(1)	0,539(2)
C12B	1705(11)	2107(10)	1216(2)	35(1)	0,461(2)
C13B	2166(12)	586(9)	1441(2)	35(1)	0,461(2)
C14B	549(11)	552(11)	1702(2)	35(1)	0,461(2)
C15B	606(12)	-493(10)	2018(2)	35(1)	0,461(2)
C16B	2124(12)	-533(11)	2279(2)	35(1)	0,461(2)
C17B	1868(12)	-2096(11)	2067(2)	35(1)	0,461(2)
C20B	1363(12)	-759(11)	2623(2)	35(1)	0,461(2)
C21B	3804(11)	657(10)	2260(2)	35(1)	0,461(2)
C18B	3229(5)	-2388(5)	1771(1)	35(1)	0,461(2)
C19	1975(5)	-2445(4)	1474(1)	30(1)	1
C22	4360(5)	-3988(4)	1775(1)	30(1)	1
C23	5375(5)	-4415(4)	1518(1)	26(1)	1
C24	5371(5)	-3501(4)	1188(1)	28(1)	1
C25	6607(5)	-5983(4)	1526(1)	33(1)	1
O1	7605(5)	-262(4)	356(1)	66(1)	1
O2	5432(4)	550(3)	717(1)	30(1)	1
O3	6091(3)	-592(3)	1322(1)	28(1)	1
O4	587(3)	-3356(4)	1454(1)	41(1)	1
O5	7194(3)	-3705(3)	1045(1)	31(1)	1
O6	6344(4)	-7081(3)	1249(1)	38(1)	1

55 , o (b) longitudes de enlace o ángulos de enlace como se expone en la Tabla 3:

60

65

ES 2 633 814 T3

Tabla 3

C1-C2	1,488(5)	C15A-C17A	1,534(9)
C2-C3	1,311(5)	C16A-C21A	1,496(10)
C3-C5	1,497(5)	C16A-C20A	1,519(9)
C3-C4	1,516(5)	C16A-C17A	1,532(9)
C5-01	1,191(5)	C17A-C18A	1,472(7)
C5-O2	1,350(4)	C18A-C22	1,480(5)
C6-O2	1,461(4)	C18A-C19	1,519(4)
C6-C7	1,496(6)	C12B-C13B	1,538(10)
C6-C11	1,560(4)	C13B-C14B	1,580(10)
C7-C9	1,327(6)	C14B-C15B	1,539(10)
C7-C8	1,502(5)	C15B-C16B	1,530(11)
C9-C10	1,502(5)	C15B-C17B	1,548(11)
C10-C19	1,487(5)	C16B-C17B	1,509(11)
C10-C13A	1,543(7)	C16B-C21B	1,514(11)
C10-C11	1,602(5)	C16B-C20B	1,533(10)
C10-C13B	1,675(8)	C19-O4	1,219(4)
C11-O3	1,409(4)	C22-C23	1,329(4)
C11-C24	1,578(5)	C23-C25	1,500(5)
C12A-C13A	1,519(10)	C23-C24	1,538(4)
C13A-C14A	1,539(8)	C24-O5	1,436(4)
C14A-C15A	1,547(9)	C25-O6	1,440(4)
C15A-C16A	1,524(9)		
C3-C2-C1	129,6(4)	C9-C10-C13B	119,5(4)
C2-C3-C5	123,0(3)	C11-C10-C13B	116,1(4)
C2-C3-C4	122,2(4)	O3-C11-C6	113,8(3)
C5-C3-C4	114,6(3)	O3-C11-C24	105,5(2)
O1-C5-O2	123,7(3)	C6-C11-C24	104,8(2)
O1-C5-C3	123,3(3)	O3-C11-C10	115,9(3)
O2-C5-C3	113,1(3)	C6-C11-C10	102,7(3)
O2-C6-C7	107,8(3)	C24-C11-C10	113,9(3)
O2-C6-C1	108,5(2)	C12A-C13A-C14A	108,4(5)
C7-C6-C11	105,2(3)	C12A-C13A-C10	108,4(5)
C9-C7-C6	110,9(3)	C14A-C13A-C10	118,6(5)
C9-C7-C8	127,9(4)	C13A-C14A-C15A	118,0(5)
C6-C7-C8	121,2(4)	C16A-C15A-C17A	60,1(4)
C7-C9-C10	113,9(3)	C16A-C15A-C14A	121,7(6)
C19-C10-C9	113,9(3)	C17A-C15A-C14A	121,0(6)

ES 2 633 814 T3

	C19-C10-C13A	112,8(3)	C21A-C16A-C20A	113,2(5)
5	C9-C10-C13A	106,6(3)	C21A-C16A-C13A	121,5(6)
	C19-C10-C11	109,0(3)	C20A-C16A-C15A	117,1(6)
	C9-C10-C11	102,1(3)	C21A-C16A-C17A	120,6(6)
10	C13A-C10-C11	112,0(4)	C20A-C16A-C17A	114,2(6)
	C19-C10-C13B	96,3(3)	C15A-C16A-C17A	60,3(4)
	C18A-C17A-C16A	123,2(6)	C17B-C16B-C20B	114,0(7)
	C18A-C17A-C15A	111,8(5)	C21B-C16B-C20B	113,6(6)
15	C16A-C17A-C15A	59,6(4)	C15B-C16B-C20B	114,1(7)
	C17A-C18A-C22	131,2(4)	C16B-C17B-C15B	60,0(5)
	C17A-C18A-C19	105,7(4)	O4-C19-C10	125,3(3)
20	C22-C18A-C19	107,8(3)	O4-C19-C18A	123,5(3)
	C12B-C13B-C14B	105,7(6)	C10-C19-C18A	111,2(3)
	C12B-C13B-C10	110,5(5)	C23-C22-C18A	119,8(3)
25	C14B-C13B-C10	119,3(6)	C22-C23-C25	120,2(3)
	C15B-C14B-G13B	124,7(7)	C22-C23-C24	126,5(3)
	C16B-C15B-C14B	129,0(7)	C25-C23-C24	113,2(3)
30	C16B-C15B-C17B	58,7(5)	O5-C24-C23	108,2(3)
	C14B-C15B-C17B	123,3(6)	O5-C24-C11	107,6(3)
	C17B-C16B-C21B	123,6(7)	C23-C24-C11	123,0(3)
	C17B-C16B-C15B	61,2(5)	O6-C25-C23	112,7(3)
35	C21B-C16B-C15B	120,6(6)	C5-O2-C6	117,9(3)

8. Mebutato de ingenol cristalino ortorrómbico de conformidad con la reivindicación 1 que tiene una pureza de al menos 99,5 %.
9. El mebutato de ingenol cristalino ortorrómbico de conformidad con la reivindicación 8, en donde la pureza es al menos 99,7 %.
10. El mebutato de ingenol cristalino ortorrómbico de conformidad con la reivindicación 8, en donde la pureza es al menos 99,9 %.
11. Mebutato de ingenol cristalino ortorrómbico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, para su uso como un medicamento.
12. Mebutato de ingenol cristalino ortorrómbico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, para su uso en el tratamiento de cáncer u otra afección que implique células neoplásicas.
13. Mebutato de ingenol cristalino ortorrómbico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, para su uso en el tratamiento de queratosis solar o queratosis actínica.
14. Mebutato de ingenol cristalino ortorrómbico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, para su uso en el tratamiento de cáncer en donde el cáncer es cáncer de piel, melanoma, melanoma maligno, carcinoma de células de Merkel, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales o carcinoma de células basales superficiales.
15. Mebutato de ingenol cristalino ortorrómbico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, para su uso en el tratamiento de cáncer.
16. Una composición farmacéutica que comprende mebutato de ingenol cristalino de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, y uno o más portadores o vehículos farmacéuticamente aceptables.

17. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 16 que es adecuada para la administración tópica.
- 5 18. Un método para fabricar una composición farmacéutica que comprende mebutato de ingenol cristalino ortorrómbico de conformidad con la reivindicación 1, el método comprende combinar mebutato de ingenol cristalino ortorrómbico con un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 19. Un proceso para preparar mebutato de ingenol cristalino ortorrómbico de conformidad con la reivindicación 1, que comprende (a) disolver una cantidad de mebutato de ingenol en un disolvente o mezcla de disolventes, (b) opcionalmente añadir agua, (c) enfriar la solución a una temperatura a la cual aproximadamente la cantidad total de mebutato de ingenol ya no es soluble en la solución, y (b) aislar mediante filtración cualquier cristal de mebutato de ingenol que se forme.
- 15 20. El proceso de conformidad con la reivindicación 19, en donde el disolvente se selecciona a partir de alquil alcoholes lineales o ramificados C1-C6 tales como etanol, y alquil nitrilos lineales o ramificados C2-C6 tales como acetonitrilo.
21. El mebutato de ingenol cristalino ortorrómbico de conformidad con la reivindicación 1 que tiene forma de varilla.
- 20 22. El mebutato de ingenol cristalino ortorrómbico de conformidad con la reivindicación 21, en donde la forma de varilla tiene un tamaño de 0,3 mm × 0,05 mm × 0,05 mm.
- 25 23. Una composición farmacéutica para aplicación tópica a un área de tratamiento de un sujeto para suministrar tópicamente una cantidad eficaz de un mebutato de ingenol cristalino ortorrómbico para tratar un trastorno de la piel en el área de tratamiento, dicha composición farmacéutica comprende una cantidad eficaz de un mebutato de ingenol cristalino ortorrómbico de conformidad con la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 30 24. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 23, en donde la composición farmacéutica es un gel.
- 25 25. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 23, en donde la composición farmacéutica es una crema.
26. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 23, en donde la composición farmacéutica es un ungüento.
- 35 27. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 23, en donde la composición farmacéutica es una suspensión.
- 40 28. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 23, en donde la composición farmacéutica es una loción.
- 45 29. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 23, en donde la composición farmacéutica es una pomada.
30. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 23, en donde la composición farmacéutica es un bálsamo.
- 50 31. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 23-30, en donde el trastorno de la piel es queratosis actínica.
- 55 32. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 23-30, en donde el trastorno de la piel es una verruga seleccionada de un grupo de verrugas que consisten en verrugas comunes, verrugas genitales y verrugas perianales.
33. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 23-30, en donde el trastorno de la piel es carcinoma de células basales superficiales.