

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 732 326**

51 Int. Cl.:

**C12P 33/00** (2006.01)

**C07J 5/00** (2006.01)

**A61K 31/573** (2006.01)

**A61P 5/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.07.2008 E 15175112 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2019 EP 2966175**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que contienen cortexolona-17-alfa-propionato**

30 Prioridad:

**03.08.2007 IT MI20071616**

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

**21.11.2019**

73 Titular/es:

**CASSIOPEA S.P.A. (100.0%)  
Via C. Colombo, 1  
20020 Lainate (MI), IT**

72 Inventor/es:

**AJANI, MAURO y  
MORO, LUIGI**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 732 326 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

Composiciones farmacéuticas que contienen cortexolona-17-alfa-propionato

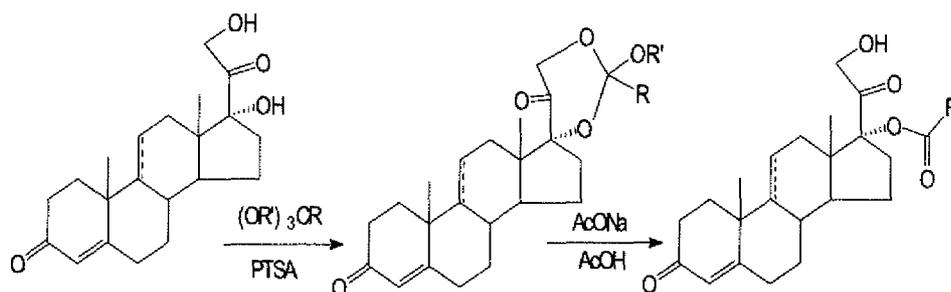
5 Se sabe que los derivados de cortexolona en los que el grupo hidroxilo de la posición C-17 $\alpha$  está esterificado con ácidos alifáticos o aromáticos de cadena corta, y los derivados del correspondiente derivado de 9,11-deshidro, tienen un efecto antiandrogénico.

10 El documento EP1421099 describe cortexolona-17 $\alpha$ -propionato y 9,11-deshidro-cortexolona-17- $\alpha$ -butanoato con respecto a una alta actividad biológica antiandrogénica demostrada tanto "in vitro" como "in vivo" en el animal.

15 El documento US3530038 desvela la preparación de una forma cristalina de cortexolona-17 $\alpha$ -propionato que tiene un punto de fusión de 126-129 °C y un espectro IR con bandas en (cm<sup>-1</sup>): 3500, 1732, 1713, 1655 y 1617. Gardi *et al.* describieron un método para obtener los derivados mencionados anteriormente (*Gazz. Chim. It.* 63, 43 1,1963), que también se describe en la patente de Estados Unidos US3152154, que proporciona la transformación de cortexolona, o la transformación de 9,11-deshidrocortexolona, en el ortoéster intermedio usando ortoésteres disponibles en el mercado como una mezcla de disolventes apróticos tales como ciclohexano y DMF, en presencia de catálisis ácida (por ejemplo, PTSA.H<sub>2</sub>O). El ortoéster intermedio así obtenido se puede usar tal cual o después de la purificación mediante suspensión en un disolvente capaz de solubilizar impurezas, preferentemente, en alcoholes. La hidrólisis posterior en una solución hidroalcohólica, tamponada a pH 4-5, preferentemente en tampón de acetato, proporciona el monoéster deseado.

Dicha síntesis se indica en el esquema 1 que se presente a continuación

25 Diagrama 1



30 R=CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>

R=CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>

35 Sin embargo, los monoésteres obtenidos de este modo fueron, en las condiciones de reacción, inestables y, por lo tanto, difíciles de manipular y aislar (R. Gardi *et al.*, *Tetrahedron Letters*, 448, 1961). La inestabilidad se debe, sobre todo, a la reacción secundaria de migración del grupo acilo esterificante de la posición 17 a la posición 21.

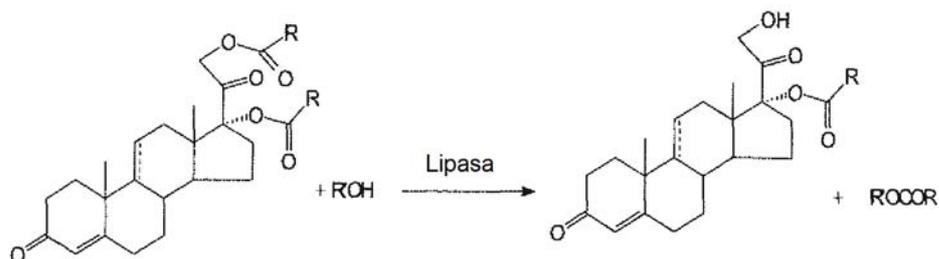
40 Por tanto, se sabe que, con el fin de obtener los monoésteres anteriormente mencionados con una pureza química de manera que puedan procesarse en los ensayos biológicos, es necesario usar, al final de la síntesis, un proceso de purificación que se realice, en general, mediante cromatografía en columna.

Además, el documento US3152154 describe cómo la hidrólisis del diéster en un entorno básico no es conveniente debido a la formación de una mezcla de 17 $\alpha$ ,21-diol, de 17 y 21-monoésteres, junto con el producto no reaccionado inicial.

45 Ahora, se ha descubierto que, sorprendentemente, se puede aplicar de forma útil una reacción de alcoholisis usando una lipasa de *Candida* como biocatalizador durante la preparación de 17 $\alpha$ -monoésteres de cortexolona, o sus derivados de 9,11-deshidro.

50 De hecho, se ha descubierto que dicha alcoholisis enzimática del 17,21-diéster de la cortexolona, o de su derivado 9,11-deshidro, se produce selectivamente en la posición 21 moviéndose al correspondiente monoéster en la posición 17, como se muestra en el diagrama 2 que se presenta a continuación:

Diagrama 2

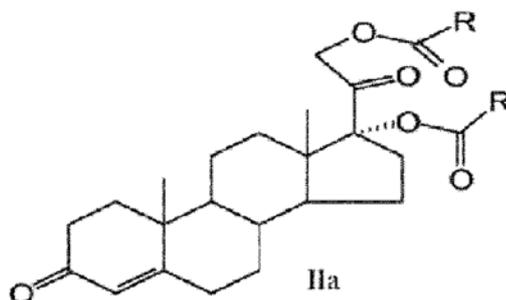


5 La quimioselectividad de la reacción enzimática especial en condiciones de alcoholólisis, de acuerdo con la presente invención, abre nuevas perspectivas para la preparación, a escala industrial con rendimientos más altos, de 17 $\alpha$ -monoésteres con respecto a los métodos ya indicados en la bibliografía.

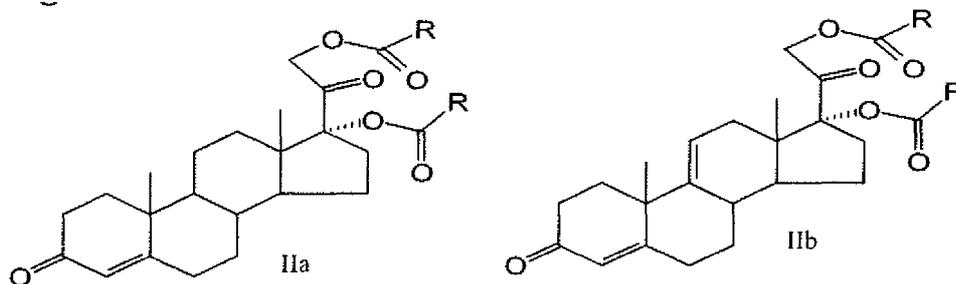
10 Los diésteres que sirven como sustrato para la reacción de la invención se pueden preparar de acuerdo con la técnica anterior, por ejemplo, siguiendo lo descrito en B.Turner, (*Journal of American Chemical Society*, 75, 3489, 1953), que proporciona la esterificación de corticosteroides con un ácido carboxílico lineal en presencia de su anhídrido y monohidrato de PTSA.

15 Un objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que contenga al menos una forma cristalina de cortisolona-17 $\alpha$ -propionato en asociación con al menos un excipiente fisiológicamente aceptable, en la que dicha al menos una forma cristalina de cortisolona-17 $\alpha$ -propionato se selecciona entre: forma cristalina I, forma cristalina III o hidrato de forma cristalina IV, como se define más adelante.

El cortisolona-17 $\alpha$ -propionato se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IIa



20 en la que R es CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, con un compuesto que tenga la fórmula R'OH, en la que R' es una cadena alifática lineal que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, preferentemente, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, en presencia de una lipasa de *Candida*.



25 La lipasa de *Candida* usada para catalizar el proceso de la presente invención se selecciona preferentemente entre la lipasa de *Candida cylindracea* (CCL) y la lipasa de *Candida antarctica* de tipo B (CALB).

30 Se ha demostrado que la lipasa de *Candida*, y en particular, las de *Candida cylindracea* y *Candida antarctica* son capaces de hidrolizar selectivamente la función éster en la posición 21, en contra de la lipasa pancreática porcina (PPL) y de una de *Pseudomonas fluorescens* (PFL), que han demostrado ser casi inactivas. La cantidad de dicha enzima, calculada con respecto al sustrato inicial, puede variar dependiendo del tipo de enzima que se use. En particular, dicha enzima se usa preferentemente en una cantidad en el intervalo de 100 a 1.000.000 U/mmol; más preferentemente, en el intervalo de 1.000 a 1.000.000 U/mmol en el caso de CCL y en el intervalo de 100 a 35 100.000 U/mmol en el caso de CALB. Aún más preferentemente, dicha enzima está presente en una cantidad de aproximadamente 60.000 U/mmol en el caso de CCL y aproximadamente 5.000 U/mmol en el caso de CALB.

Además, desde un punto de vista económico/industrial, se demostró la posibilidad de reutilizar dichas enzimas en varios ciclos sin perder la actividad catalítica.

5 La concentración de los diésteres iniciales de fórmula IIa está preferentemente en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 0,15 molar, más preferentemente, aproximadamente 0,025 molar.

El proceso tiene lugar preferentemente en presencia de un disolvente orgánico, más preferentemente, un disolvente orgánico aprótico.

10 Dicho disolvente se selecciona entonces preferentemente de entre tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, diclorometano y/o cloroformo.

El alcohol R'OH se selecciona preferentemente de entre metanol, etanol, butanol y/o octanol.

15 Dicho alcohol está presente preferentemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 50 moles por mol de sustrato inicial, más preferentemente, 5 moles por mol de sustrato.

20 El proceso se realiza preferentemente con agitación constante hasta que se disolvió el diéster inicial de fórmula IIa. Posteriormente, la enzima usada se retira por filtración, Preferentemente, por filtración sobre Celite y el monoéster de cortexolona-17 $\alpha$ -propionato se obtiene por evaporación del disolvente a baja presión.

25 El tiempo de reacción del proceso está, por lo general, en el intervalo de 20 a 150 horas, preferentemente, en el intervalo de 24 a 72 horas y la temperatura de reacción está preferentemente en el intervalo de aproximadamente 10 a 48 °C, más preferentemente, en el intervalo de 20 a 32 °C. La Tabla 1 que se presenta a continuación resume las condiciones de reacción y los resultados de la alcoholólisis enzimática de acuerdo con la presente divulgación.

TABLA 1

<i>Reacción de alcoholólisis enzimática de 17<math>\alpha</math>,21-diésteres de cortexolona para producir el correspondiente 17<math>\alpha</math>-monoéster</i>					
Compuesto de fórmula II (diéster)	Enzima	Alcohol	Disolvente	Tiempo de reacción (horas)	Rendimiento del monoéster de fórmula I*
Diacetato	CCL	Octanol	Tolueno	51	97 %
	CALB	Etanol	Tolueno	96	67 %
	CALB	Octanol	Acetonitrilo	51	88 %
Dipropionato	CCL	Etanol	Tolueno	120	73 %
	CCL	Butanol	Tolueno	24	100 %
	CCL	Octanol	Tolueno	28	100 %
	CCL	Butanol	Acetonitrilo	96	91 %
	CCL	Butanol	Tetrahidrofurano	96	86 %
	CCL	Butanol	Cloroformo	96	10 %
	PPL	Octanol	Tolueno	120	13 %
Dibutanoato	PFL	Metanol	Cloroformo	24	0 %
	CALB	Octanol	acetónitrilo	76	91 %
	CCL	Tolueno	Butanol	74	98 %
Divalerato	CCL	Tolueno	Octanol	24	98 %
	CCL	Tolueno	Butanol	74	81 %
	CCL	Tolueno	Octanol	48	97 %

\*los porcentajes de conversión se evaluaron a partir del espectro de RMN de <sup>1</sup>H a partir de las integraciones de señales debidas a los hidrógenos de la posición 21 de los diésteres y monoésteres correspondientes.

30 El método enzimático de acuerdo con la presente divulgación también demostró ser útil no solo para la conversión de 17 $\alpha$ -21-diésteres de cortexolona o de 9,11-deshidrocortexolona: en particular, el 17 $\alpha$ -butanoato de 9,11-deshidrocortexolona se obtuvo a partir del dibutanoato correspondiente, preferentemente usando la enzima CCL y el metanol como un alcohol aceptor del grupo acilo.

35 La concentración de los derivados de 9,11-deshidro iniciales está preferentemente en el intervalo de 0,01 a 0,15 molar, más preferentemente, 0,025 molar.

En este caso, el tiempo de reacción está preferentemente en el intervalo de 45 a 55 horas, preferentemente, 53 horas.

40 También en este caso, la temperatura de reacción está preferentemente en el intervalo de 10 a 48 °C, más preferentemente, en el intervalo de 20 a 32 °C.

La Tabla 2 que se presenta a continuación muestra las condiciones de reacción de la alcoholisis enzimática de 17 $\alpha$ ,21-dibutanoato de 9,11-deshidrocortexolona y el rendimiento final relacionado del monoéster respectivo.

TABLA 2

<i>Reacción de alcoholisis enzimática de 17<math>\alpha</math>,21-diésteres de 9,11-deshidro-cortexolona para producir el correspondiente 17<math>\alpha</math>-monoéster.</i>					
Compuesto de fórmula II (diéster)	Enzima	Alcohol	Disolvente	Tiempo de reacción (horas)	Rendimiento en el compuesto de fórmula I*
Dibutanoato	CCL	Metanol	Tolueno	53	79 %
Diabutanoato	CCL	Etanol	Tolueno	53	28 %
Dibutanoato	CCL	Butanol	Tolueno	53	100 %
Dibutanoato	CCL	Octanol	Tolueno	53	100 %

\*los porcentajes de conversión se evaluaron a partir del espectro de RMN de <sup>1</sup>H a partir de las integraciones de señales debidas a los hidrógenos de la posición 21 de los diésteres y monoésteres correspondientes.

5 Además, el proceso de acuerdo con la presente divulgación puede comprender opcionalmente una etapa final de cristalización en un disolvente orgánico, agua, soluciones acuosas tamponadas y/o su mezcla.

10 El disolvente orgánico de dicha etapa de cristalización se selecciona preferentemente entre diisopropiléter, *terc*-butilmetiléter, diclorometano, acetato de etilo, hexano, acetona, etanol, agua o su mezcla en cualquier proporción.

15 Es un objeto de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica que comprenda al menos una forma cristalina de cortexolona-17 $\alpha$ -propionato, seleccionada entre la forma I, III o IV, tal como se define en las reivindicaciones.

20 La forma cristalina I de 17 $\alpha$ -propionato se obtiene preferentemente a través de cristalización en *terc*-butilmetiléter. La concentración de 17 $\alpha$ -propionato en dicho disolvente está en el intervalo de 0,9 a 1,1 g en 9-11 ml de *terc*-butilmetiléter, preferentemente 1 g en 10 ml. Dicha forma cristalina I se caracteriza por un punto de fusión en el intervalo de aproximadamente 133 a 135 °C y/o un DRX como en la Fig. 1 y/o un DSC como se muestra en la Fig. 2 y/o un IR como se muestra en Fig. 3.

La forma cristalina II de 17 $\alpha$ -propionato se obtiene preferentemente a través de cristalización en diisopropiléter. La concentración en dicho disolvente está preferentemente en el intervalo de 0,9 a 1,1 g en 54-66 ml de diisopropiléter.

25 Dicha forma cristalina II se caracteriza por un punto de fusión en el intervalo de aproximadamente 114 a 116 °C y/o un DRX como en la Fig. 4 y/o un DSC como se muestra en la Fig. 5 y/o un IR como se muestra en Fig. 6.

30 La forma cristalina III de 17 $\alpha$ -propionato se obtiene preferentemente a través de la cristalización en una mezcla de diclorometano/n-hexano, preferentemente en una proporción de aproximadamente 1/30, acetona/n-hexano, preferentemente en una proporción de aproximadamente 1/8, o mezcla de etanol/agua preferentemente en una proporción de aproximadamente 1/2.

No se pudo determinar el punto de fusión de dichas formas cristalinas III.

35 La forma cristalina III obtenida en diclorometano/n-hexano tiene un DRX como se muestra en la Fig. 7 y/o un DSC como se muestra en la Fig. 8 y/o un IR como se muestra en la Fig. 9. La forma cristalina III obtenida en acetona/n-hexano tiene un DRX como se muestra en la Fig. 10 y/o un DSC como se muestra en la Fig. 11 y/o un IR como se muestra en la Fig. 12.

40 La forma cristalina III obtenida en etanol/agua tiene un DRX como se muestra en la Fig. 13 y/o un DSC como se muestra en la Fig. 14 y/o un IR como se muestra en la Fig. 15.

45 La forma cristalina I de 9,11-deshidro-17 $\alpha$ -cortexolona se obtiene preferentemente en *terc*-butilmetiléter, diisopropiléter, una mezcla de diclorometano/n-hexano preferentemente en una proporción de 1/15, o una mezcla de acetona/n-hexano preferentemente en una proporción de 1/5.

La forma cristalina I obtenida en *terc*-butilmetiléter tiene un DRX como se muestra en la Fig. 16 y/o un DSC como se muestra en la Fig. 17 y/o un IR como se muestra en la Fig. 18.

50 La forma cristalina I obtenida en diisopropiléter tiene un DRX como se muestra en la Fig. 19 y/o un DSC como se muestra en la Fig. 20 y/o un IR como se muestra en la Fig. 21.

La forma cristalina I obtenida en diclorometano/n-hexano tiene un DRX como se muestra en la Fig. 22 y/o un DSC como se muestra en la Fig. 23 y/o un IR como se muestra en la Fig. 24.

55

La forma cristalina I obtenida en acetona/n-hexano tiene un DRX como se muestra en la Fig. 25 y/o un DSC como se muestra en la Fig. 26 y/o un IR como se muestra en la Fig. 27.

5 Las diferencias observables en los diagramas de DRX relativas a la forma III de 17 $\alpha$ -propionato y relativas a la forma I del derivado de 9,11-deshidro han de considerarse irrelevantes en tanto en cuanto se deben a los fenómenos de desorientación cristalina. Asimismo, las diferencias observadas en IR y DSC deben considerarse irrelevantes, ya que se deben a variaciones cuando se prepara la muestra y/o cuando se realiza el análisis.

10 La Tabla 3 muestra algunos parámetros de identificación y condiciones para obtener las formas cristalinas mencionadas anteriormente.

TABLA 3

Compuesto de fórmula 1 (monoéster)	Forma sólida	Disolventes	Concentraciones (g de compuesto/ml de disolvente)	Punto de fusión (°C)	DRX	DSC	IR
Cortexolona-17 $\alpha$ -propionato	Forma cristalina I	Terc-butilmetiléter	1 g/10 ml	133-135	Fig. 1	134,90 °C ( $\Delta H = 40,68$ J/g) Fig. 2	Fig. 3
	Forma cristalina II	diisopropiléter	1 g/60 ml	114-116	Fig. 4	115,85 °C ( $\Delta H = 46,61$ J/g) Fig. 5	Fig. 6
	Forma cristalina III	Diclorometano/n-hexano	1 g/15,5 ml (diclorometano/n-hexano 1/30)	n.d.	Fig. 7	134,90 °C ( $\Delta H = 42,45$ J/g) Fig. 8	Fig. 9
	Forma cristalina III	Acetona/n-hexano	1 g/9 ml (acetona/n-hexano 1/8)	n.d.	Fig. 10	134,18 °C ( $\Delta H = 43,83$ J/g) Fig. 11	Fig. 12
	Forma cristalina III	Etanol/agua	1 g/24 ml (etanol/agua 1/2)	n.d.	Fig. 13	134,29 °C ( $\Delta H = 43,34$ J/g) Fig. 14	Fig. 15
9,11-deshidro-17 $\alpha$ -cortexolona	Forma cristalina I	Terc-butilmetiléter	1 g/24 ml	n.d.	Fig. 16	137,45 °C ( $\Delta H = 62,63$ J/g) Fig. 17	Fig. 18
	Forma cristalina I	diisopropiléter	1 g/96 ml	136	Fig. 19	136,76 °C ( $\Delta H = 60,48$ J/g) Fig. 20	Fig. 21
	Forma cristalina I	Diclorometano/hexano	1 g/16 ml (diclorometano/n-hexano 1/15)	n.d.	Fig. 22	136,65 °C ( $\Delta H = 66,66$ J/g) Fig. 23	Fig. 24
	Forma cristalina I	Acetona/n-hexano	1 g/21 ml (acetona/n-hexano 1/5)	n.d.	Fig. 25	136,49 °C ( $\Delta H = 67,64$ J/g) Fig. 26	Fig. 27

Se determinó la existencia de una forma cristalina pseudopolimórfica de 17 $\alpha$ -propionato, caracterizada por la presencia de una molécula de agua de cristalización y definida como forma de solvato IV (forma cristalina hidratada IV). La forma cristalina de solvato IV de 17 $\alpha$ -propionato se obtiene preferentemente a través de la cristalización de una mezcla de disolvente orgánico/acuoso en una proporción generalmente en el intervalo de 1/2 a 2/1, preferentemente de propilenglicol/agua en una proporción de 1/1 o polietilenglicol/agua en una proporción de 1/1.

La forma cristalina IV de solvato tiene un DRX como se muestra en la Fig. 28.

La cristalización de 17 $\alpha$ -propionato en forma de solvato puede ocurrir durante los procesos de formulación de la forma farmacéutica final, en los que el proceso de fabricación de la forma farmacéutica proporciona la disolución del principio activo en un disolvente orgánico, tal como, por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol o alcoholes alifáticos de cadena corta, seguido de la adición de agua en una proporción de 1/3 a 3/1 con respecto a los disolventes orgánicos usados para la disolución del principio activo.

El objeto de la presente invención es una composición farmacéutica que contiene al menos una de las formas cristalinas I, III o IV descritas anteriormente en asociación con al menos un excipiente fisiológicamente aceptable.

Las composiciones de la presente invención pueden ser de forma sólida, semisólida, pastosa o líquida, y se seleccionan preferentemente de entre comprimidos, cápsulas, polvos, aglomerados, suspensiones, emulsiones, soluciones, cremas, gel, pomada, lociones o pastas listas para usar o para reconstituirse antes de su uso.

Finalmente, es objeto de la presente invención el uso, preferentemente para seres humanos, de al menos una de las formas cristalinas I, III o IV descritas anteriormente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de patologías que afectan al sistema urogenital, al sistema endocrino, a la piel y/o a los apéndices cutáneos.

En particular, un objeto de la presente invención es el uso de una formulación líquida o semilíquida para la administración tópica, tal como, por ejemplo, crema, gel, pomada, emulsión o dispersión que contiene cortexolona-17 $\alpha$ -propionato en el intervalo del 0,1 al 2 % en peso, preferentemente, en el intervalo del 0,2 al 1 %, en al menos una forma cristalina seleccionada de entre las formas de solvato I, III o IV, preferentemente en forma de solvato IV, tanto en estado de solución como de dispersión cristalina, obteniéndose posiblemente este último también de manera extemporánea por precipitación del principio activo cristalino tras la adición de agua o solución acuosa a una solución que contenga el mismo principio activo en un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de patologías que afectan al sistema urogenital, al sistema endocrino, a la piel y/o a los apéndices cutáneos.

Dichas patologías de acuerdo con la invención se seleccionan preferentemente de entre acné, dermatitis seborreica, alopecia androgenética, hirsutismo, hiperplasia benigna de próstata, formas de cáncer de próstata, síndrome del ovario poliquístico, control de los comportamientos sexuales agresivos o aberrantes y el síndrome de la pubertad precoz.

Los siguientes ejemplos se incluyen para mejorar la comprensión de la presente invención sin limitarla en modo alguno.

### Ejemplos

#### Ejemplo 1

##### Alcoholisis con CCL de cortexolona-17 $\alpha$ , 21-dipropionato

Se añade butanol (0,4 g, 5,45 mmol) y CCL (17,4 g, 3,86 U/mg, FLUKA) a una solución de cortexolona-17 $\alpha$ ,21-dipropionato (0,5 g, 1,09 mmol) en tolueno (50 ml). Se mantiene la mezcla bajo agitación, a 30 °C, siguiendo el progreso de la reacción en TLC (Tolueno/acetato de etilo 6/4) hasta que el material inicial se disuelva (24 h). Se retira la enzima mediante filtración usando una capa de Celite. Se recupera la cortexolona-17 $\alpha$ -propionato (0,437, 99 %) después de la evaporación a baja presión. Mediante la cristalización, en diisopropiléter, se obtiene un producto con una pureza > 99 % en HPLC.

Señales relevantes de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 5,78 (s a, 1 H, H-4), 4,32 (dd, 1 H, H-21), 4,25 (dd, 1H, H-21), 1,22 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -19), 1,17 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0,72 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -18). P.f. = 114 °C

#### Ejemplo 2

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo 1, se prepara cortexolona-17 $\alpha$ -butanoato.

Señales relevantes de RMN de  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) 5,78 (s a, 1H, H-4), 4,32 (dd, 1H, H-21), 4,26 (dd, 1H, H-21), 1,23 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -19), 0,97 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0,73 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -18). P.f. = 134-136 °C

Ejemplo 3

De acuerdo con el método descrito en el ejemplo, se prepara la cortexolona-17 $\alpha$ -valerato.

- 5 Señales relevantes de RMN de  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) 5,77 (s a, 1H, H-4), 4,32 (dd, 1H, H-21), 4,26 (dd, 1H, H-21), 1,22 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-19), 0,95 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 0,72 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-18). P.f. = 114 °C (diisopropiléter).

Ejemplo 4

- 10 De acuerdo con el método descrito en el ejemplo, se prepara 9,11-deshidro-cortexolona-17 $\alpha$ -butanoato.

Señales relevantes de RMN de  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm) 5,77 (s a, 1H, H-4), 5,54 (m, 1H, H-9), 4,29 (dd, 1H, H-21), 4,24 (dd, 1H, H-21), 1,32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-19), 0,94 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 0,68 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-18). P.f. = 135-136 °C (acetona/hexano).

- 15 Ejemplo 5

Alcoholísis con CALB de cortexolona-17 $\alpha$ , 21-dipropionato

- 20 Se disuelve cortexolona, 17 $\alpha$ , 2-dipropionato (0,5 g, 1,09 mmol) en acetonitrilo (40 ml), y se añaden CALB (2,3 g, 2,5 U/mg de Fluka) y octanol (0,875 ml). Se deja la mezcla bajo agitación, a 30 °C, durante 76 h. Se retira la enzima mediante filtración con un filtro de papel. Una vez que los disolventes se evaporan, se recupera un sólido (0,4758), que en el análisis de RMN de  $^1\text{H}$  debería aparecer constituido por cortexolona-17 $\alpha$ -propionato al 91 %.

Ejemplo 6

- 25

Cristalización

- 30 Se añade el disolvente (*t*-butilmetiléter o diisopropiléter) a la muestra de acuerdo con las proporciones indicadas en la Tabla 3. Se calienta la mezcla a la temperatura de ebullición del disolvente, bajo agitación, hasta que la muestra se disuelve por completo. Se enfría hasta la temperatura ambiente y se deja a esta temperatura, bajo agitación, durante 6 horas. Se filtra usando un embudo Buchner y se mantiene el sólido obtenido, a baja presión, a temperatura ambiente durante 15 horas y luego, a 40 °C, durante 5 horas.

Ejemplo 7

- 35

Precipitación

- 40 Se disuelve la muestra en el disolvente adecuado (diclorometano, acetona, acetato de etilo o etanol) de acuerdo con las proporciones indicadas en la Tabla 3 y luego se añade el disolvente, hexano o agua, de acuerdo con las proporciones indicadas en la Tabla 3, manteniendo la mezcla, bajo agitación, a temperatura ambiente. Se recupera el precipitado por filtración usando un embudo Buchner y se deseca como en el ejemplo 6.

Ejemplo 8.

- 45 Obtención de una forma farmacéutica que contiene el medicamento en una forma cristalina definida.

- 50 Se prepara una crema fluida que contiene alcohol cetílico al 2 %, monoestearato de glicerilo al 16 %, aceite de vaselina al 10 %, propilenglicol al 13 %, polietilenglicol al 10 % con un bajo grado de polimerización, polisorbato 80 al 1,5 % y agua purificada al 47,5 %. Se añade 1 g de cortexolona-17 $\alpha$ -propionato de forma cristalina III a 100 g de esta crema y se somete la mezcla a homogeneización por medio de un agitador de turbina hasta obtenerse la homogeneidad. Se obtiene una crema que contiene una fracción de un principio activo disuelta en el vehículo de formulación y una fracción no disuelta de un principio activo, presente como un cristal de forma cristalina III. Esta preparación es adecuada para su uso como vehículo de formulación para ensayos de penetración en la piel de células de Franz, en los que se observa un coeficiente de penetración en el intervalo de 0,04 a 0,03 cm/h en el preparado.

- 55

Ejemplo 9.

- 60 Obtención de la forma farmacéutica que contiene el medicamento en forma de solvato IV para reemplazar el disolvente durante el procedimiento de formulación galénica

- 65 Se disuelven 100 g de cortexolona-17 $\alpha$ -propionato de la forma cristalina III en 2.500 g de propilenglicol bajo agitación a temperatura ambiente. Por separado, se prepara, usando un turboemulsionante, elevando la temperatura hasta aproximadamente 70 °C, una emulsión con 250 g de alcohol cetílico, 1.500 g de monoestearato de glicerilo, 1.000 g de parafina líquida, 5 g de tocoferoles mixtos, 100 g de polisorbato 80 y 4.650 g de agua. Tras enfriar la emulsión hasta aproximadamente 30 °C, se añade, bajo agitación y bajo presión negativa, la solución de cortexolona-17 $\alpha$ -propionato en propilenglicol. Se mantiene la crema emulsionada bajo agitación hasta que se obtiene la homogeneidad,

asegurándose de que la temperatura permanezca baja por medio de la circulación de un refrigerante.

5 La crema contiene una fracción cristalina dispersada, constituida por un principio activo en forma cristalina de solvato IV, formada debido a la precipitación del propio principio activo en la solución glicólica que lo contenía cuando se añadió esta última a la formulación predominantemente acuosa. Los espectros de DRX de la forma cristalina presente en la crema se indican en la Fig. 28.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Composición farmacéutica que contiene al menos una forma cristalina de cortexolona-17 $\alpha$ -propionato en asociación con al menos un excipiente fisiológicamente aceptable, en la que dicha al menos una forma cristalina de cortexolona-17 $\alpha$ -propionato se selecciona entre: la forma cristalina I caracterizada por un DRX como se representa en la Figura 1 y por un DSC como se representa en la Figura 2 y por un espectro de IR como se representa en la Figura 3; la forma cristalina III caracterizada por un espectro de DRX como se representa en la Figura 7 o 10 o 13 y por un espectro de DSC como se representa en la Figura 8 u 11 o 14 y por un espectro de IR como se representa en la Figura 9 o 12 o 15; la forma cristalina hidratada IV caracterizada por un espectro de DRX como se representa en la Figura 28.
- 10 2. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 en forma sólida, semisólida o pastosa.
- 15 3. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 en forma de comprimido, cápsula, polvo, microgránulo, suspensión, emulsión, crema, gel, pomada, loción, dispersión o pasta.
- 20 4. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 para su uso en el tratamiento de patologías que afectan al sistema urogenital, al sistema endocrino, a la piel y/o a los apéndices cutáneos.
5. Composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 4 para tratar el acné, la dermatitis seborreica, la alopecia androgenética, el hirsutismo, la hiperplasia benigna de próstata, las formas de cáncer de próstata, el síndrome del ovario poliquístico, el síndrome de pubertad precoz y el control de comportamientos sexuales agresivos o aberrantes.

CORTEXOLONA-17-ALFA-PROPIONATO CB-03-01 TERC-BUTILÉTER METÍLICO  
Alisamiento

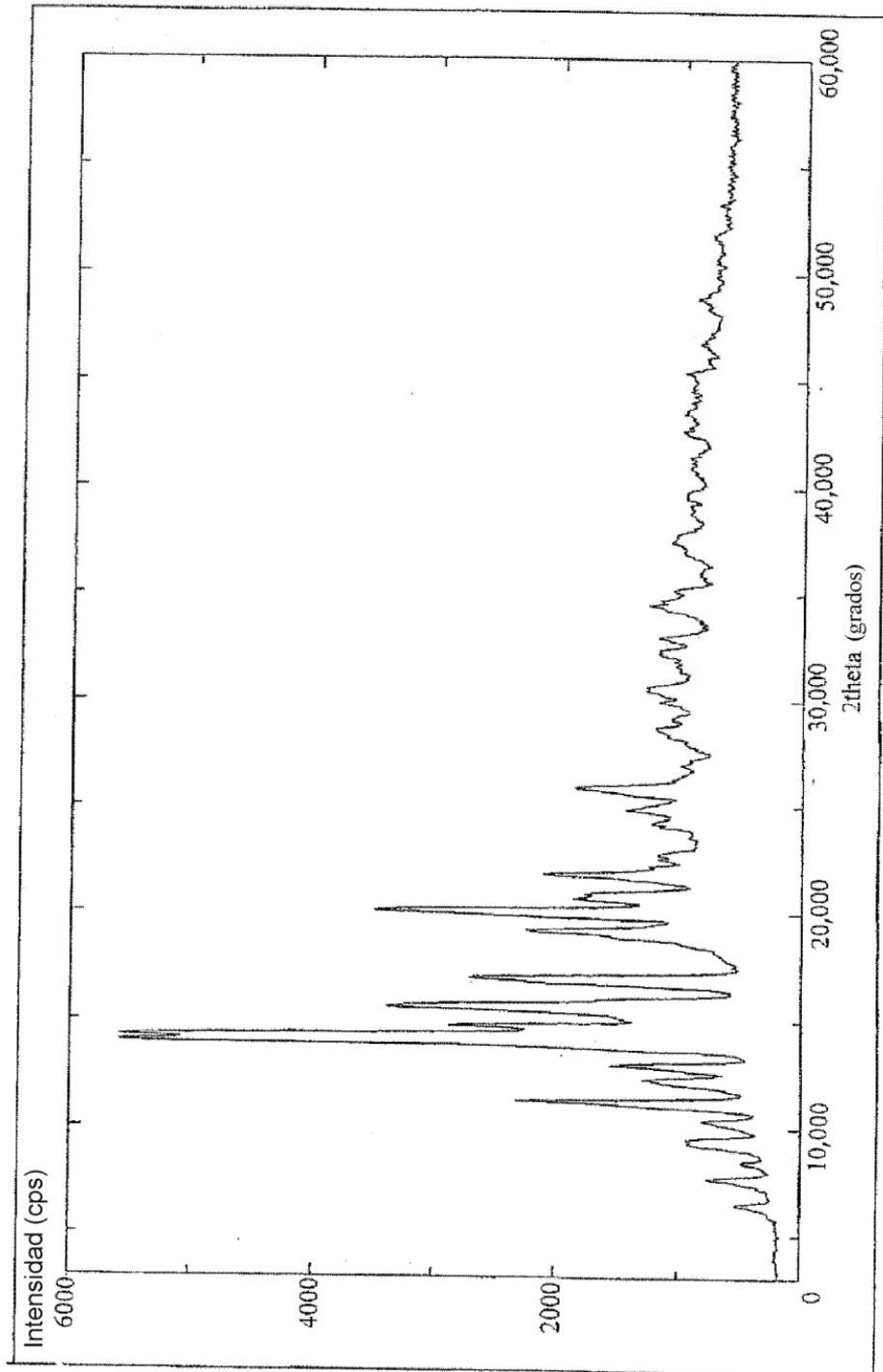


Fig. 1

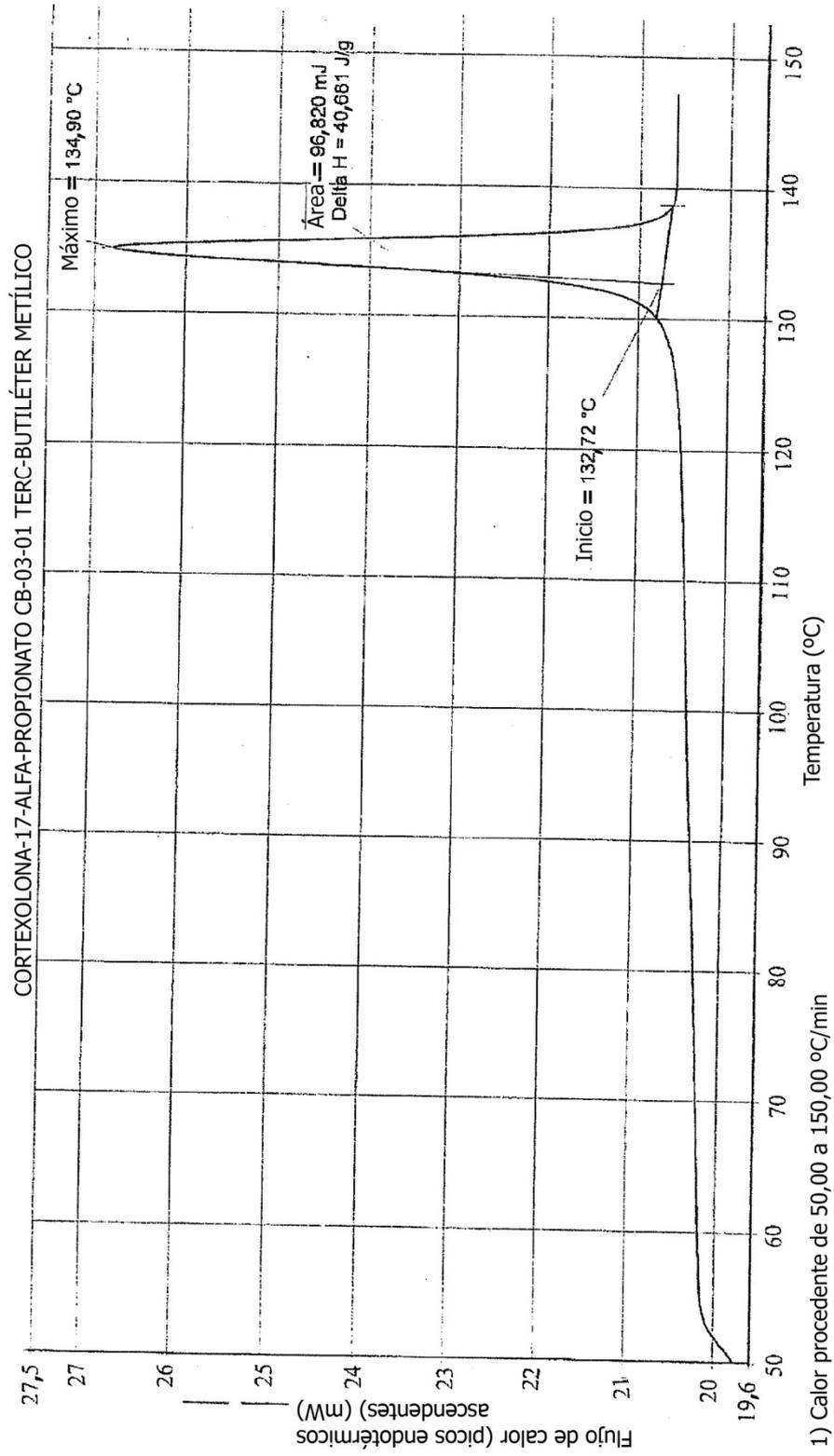
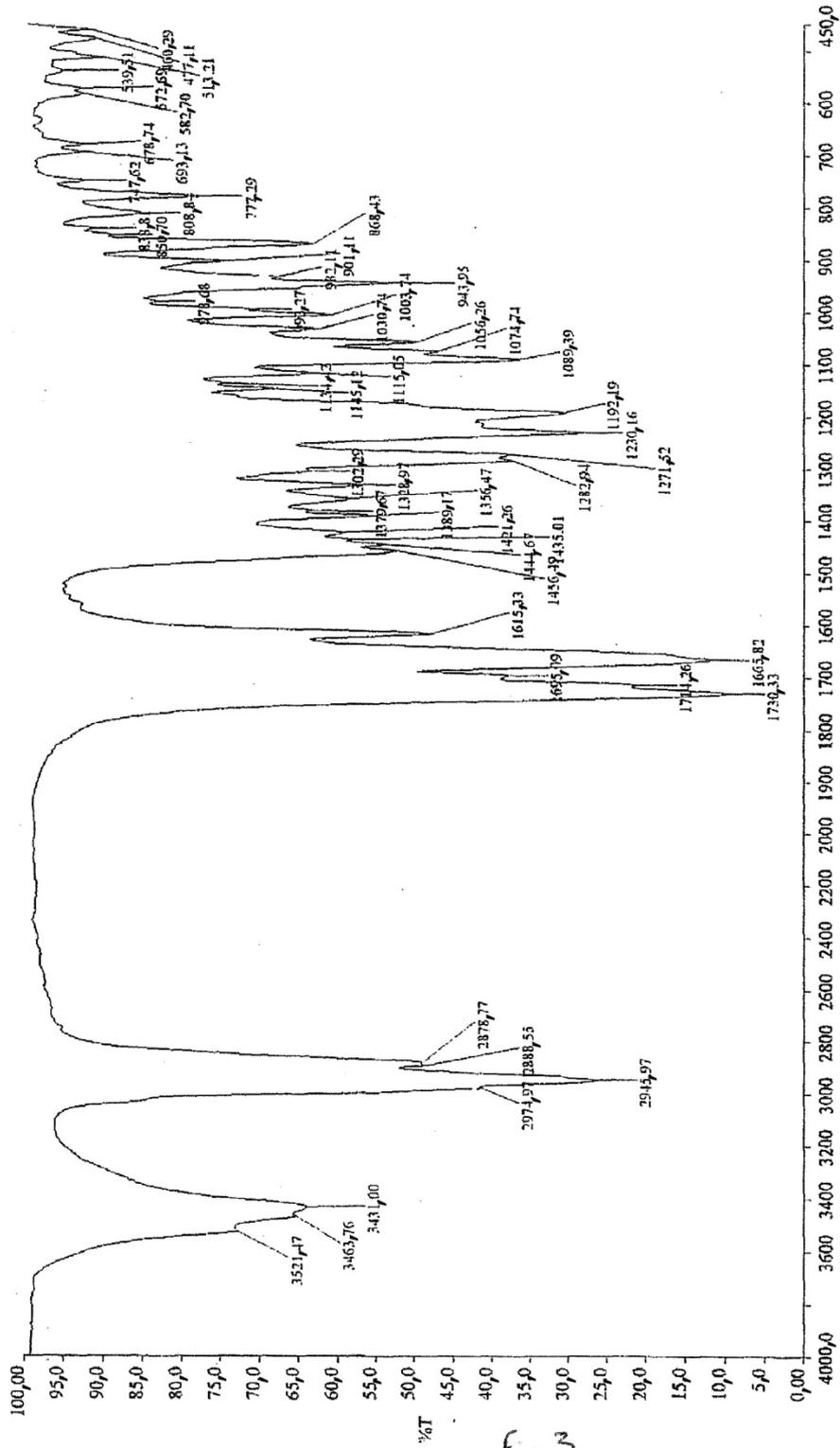


Fig. 2



Descripción: Cortexolona-17-alfa-propionato CB-03-01 terc-butiléter metílico  
 Comentarios: Comprimido en KBr sin vacío

CORTEXOLONA-17-ALFA-PROPIONATO CB-03-01 DIISOPROPILÉTER (TRITURADO CON MORTERO)

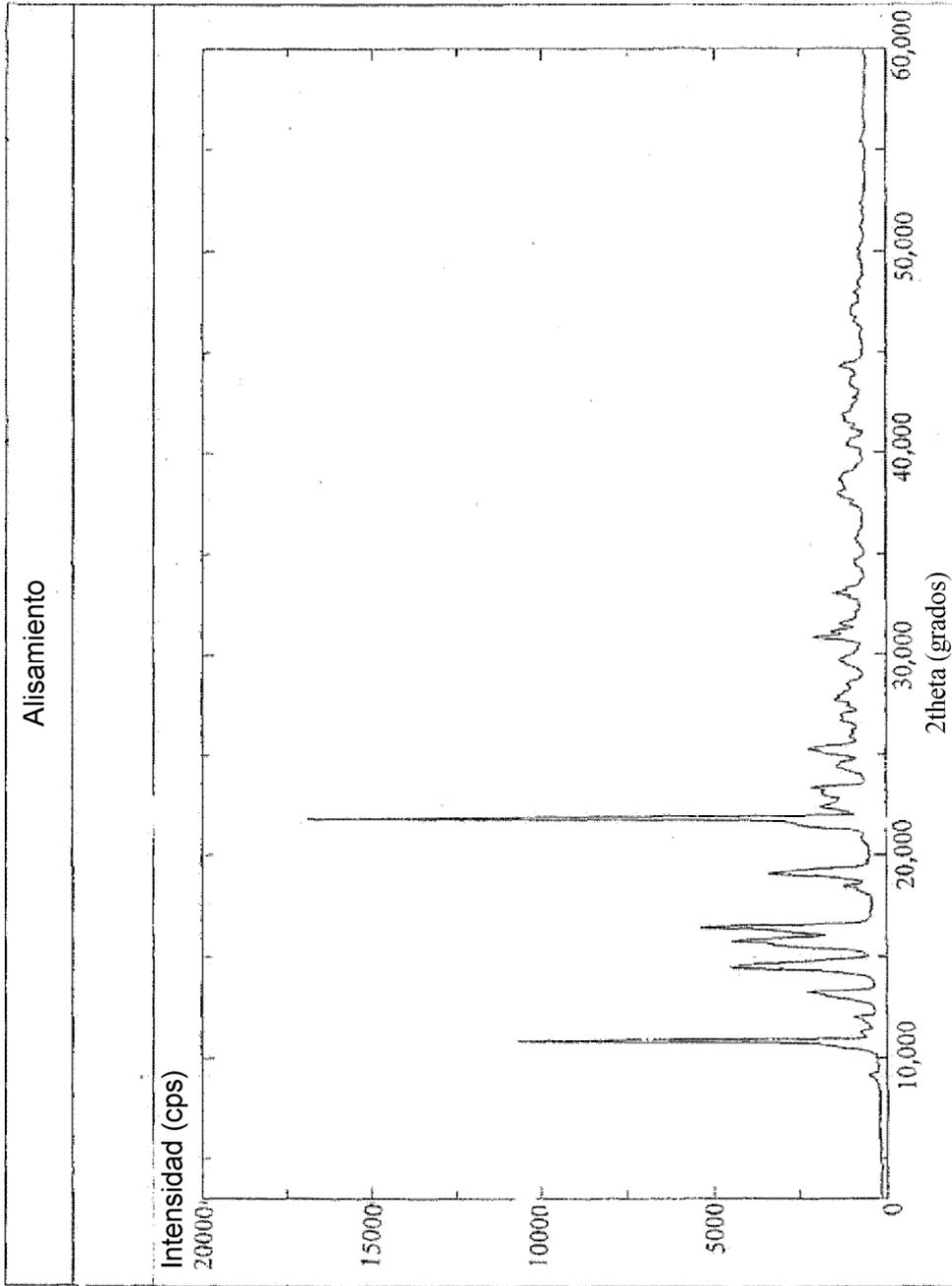
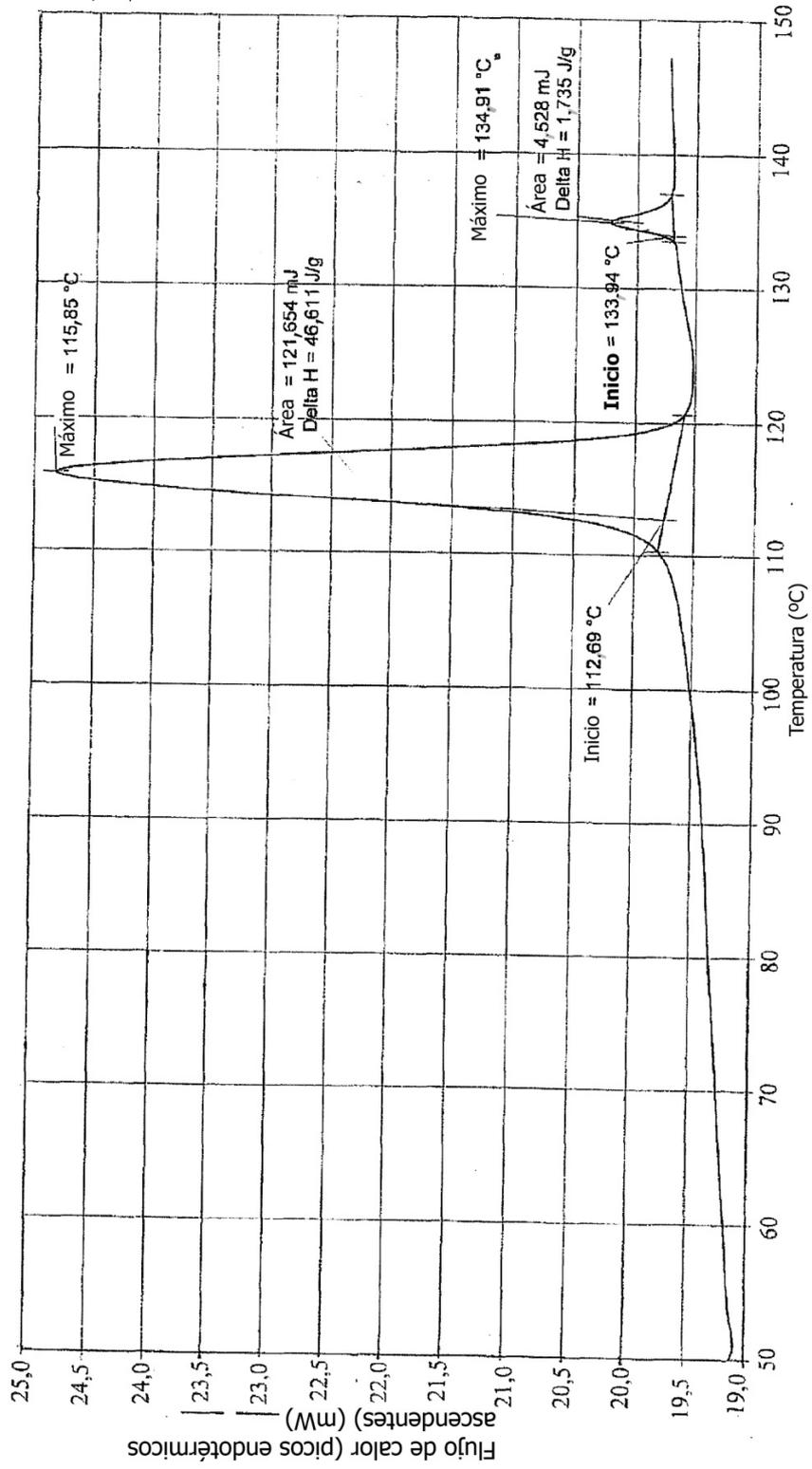


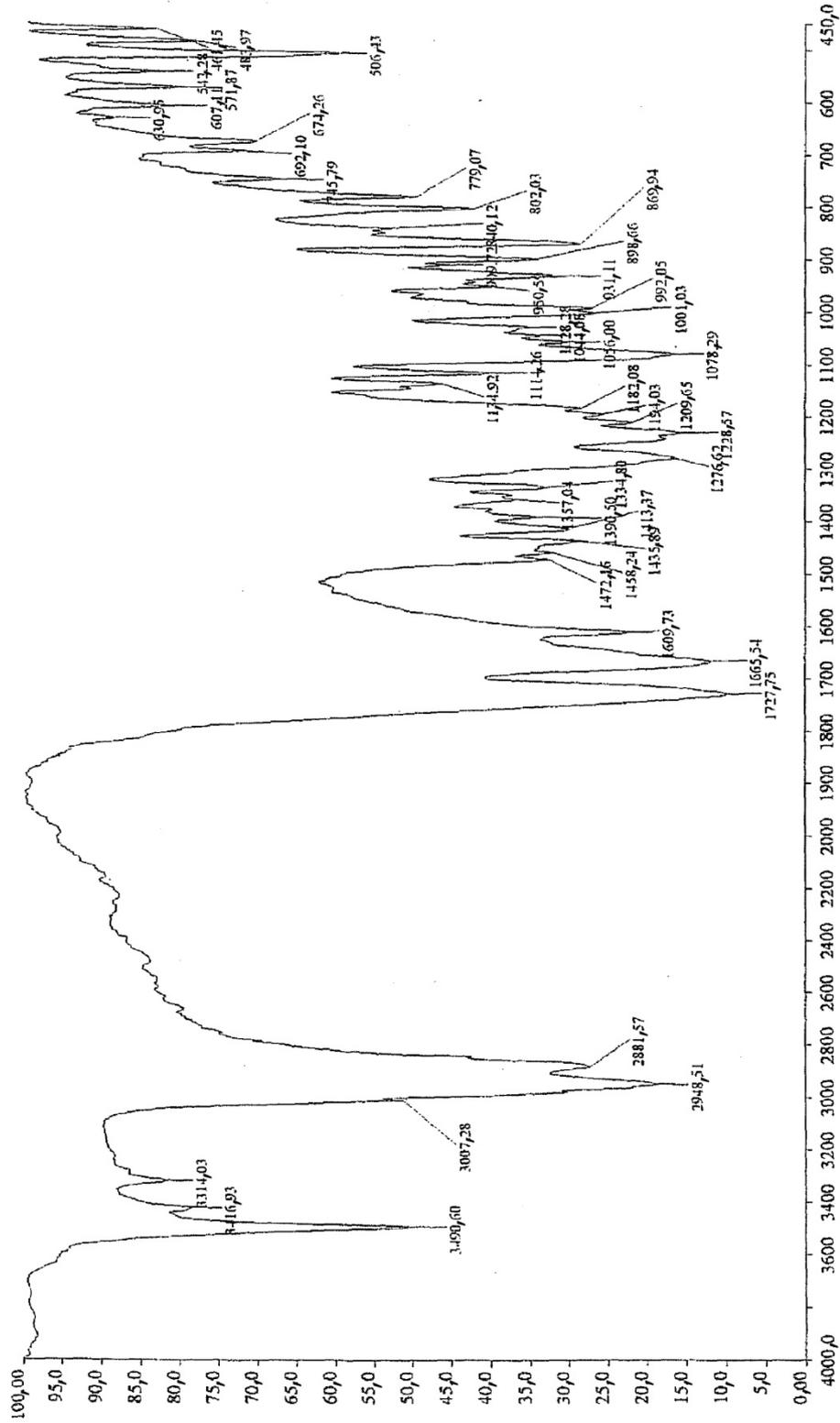
Fig. 4

CORTEXOLONA-17-ALFA-PROPIONATO CB-03-01 DIISOPROPILÉTER (TRITURADO CON MORTERO)



1) Calor procedente de 50,00 a 150,00 °C a 10,00 °C/min

Fig. 5



Descripción: Cortexolona-17-alfa-propionato CB-03-01 diisopropiléter

Fig. 6

CORTEXOLONA-17-ALFA-PROPIONATO CB-03-01CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>HEXANO

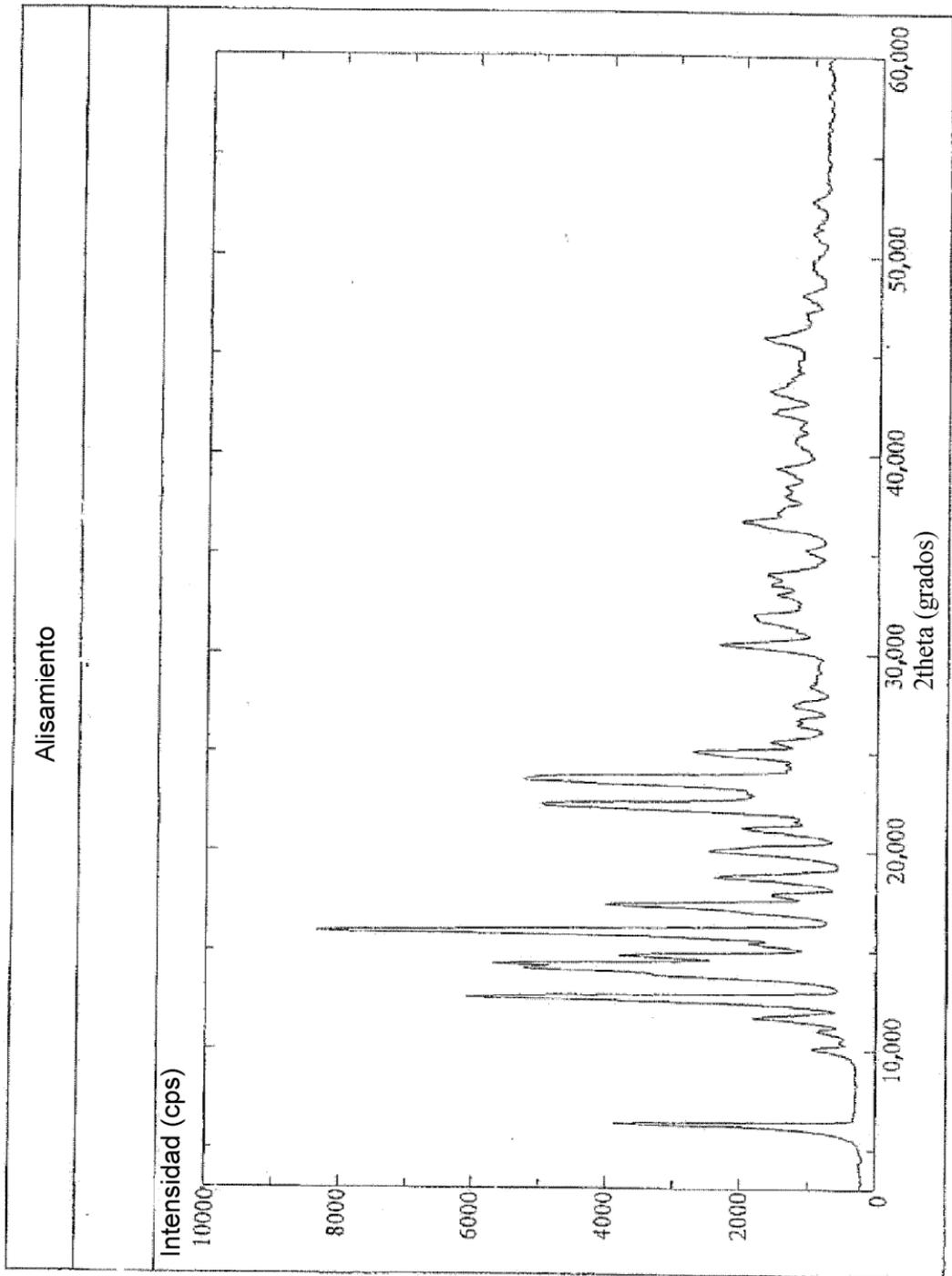


Fig. 7

CORTEXOLONA-17-ALFA-PROPIONATO CB-03-01CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>HEXANO

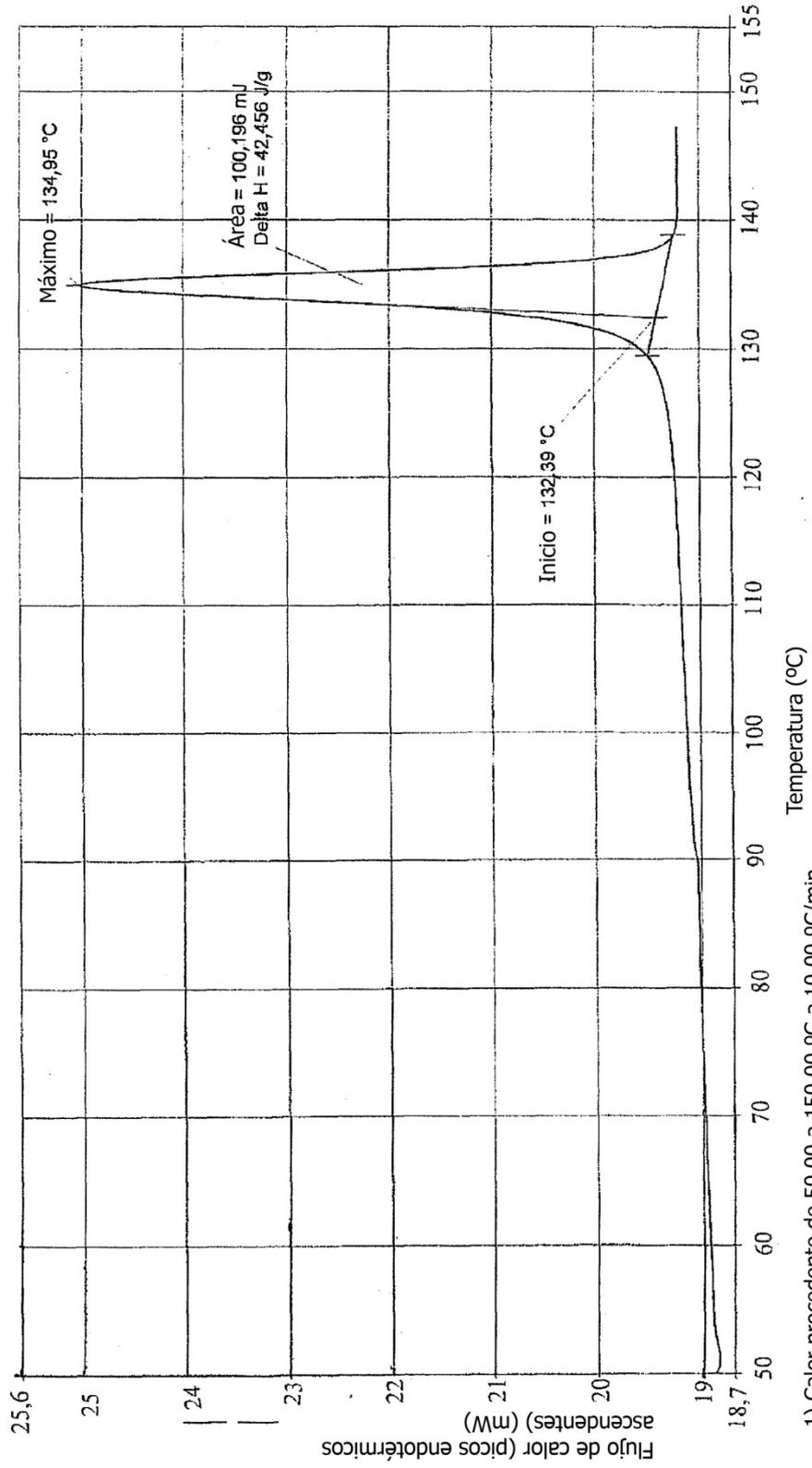
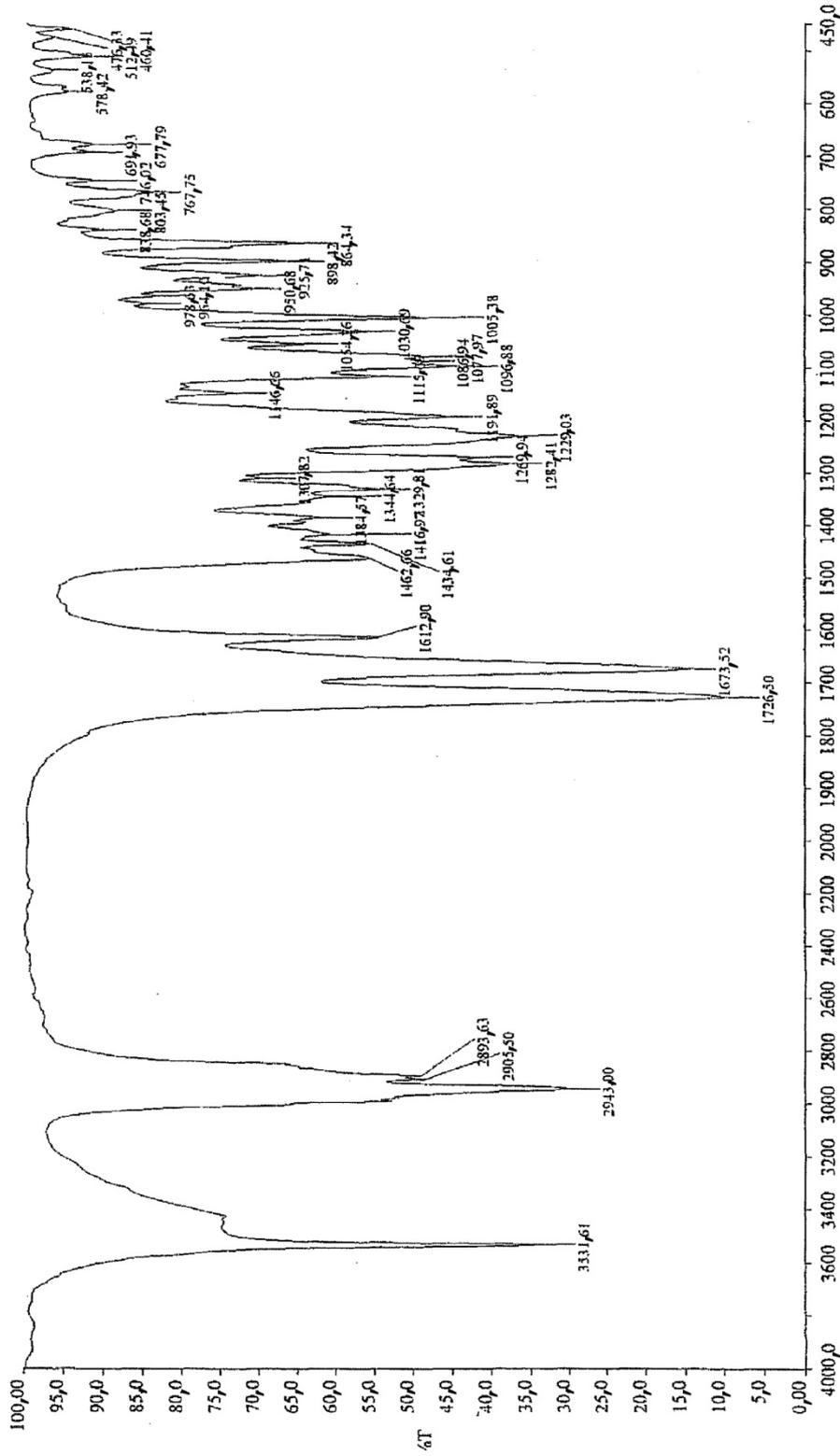


Fig. 8



Descripción: Cortexolona-17-alfa-propionato CB-03-01 CH2Cl2\_Hexano  
 Comentarios: Comprimido en KBr sin vacío

Fig. 9

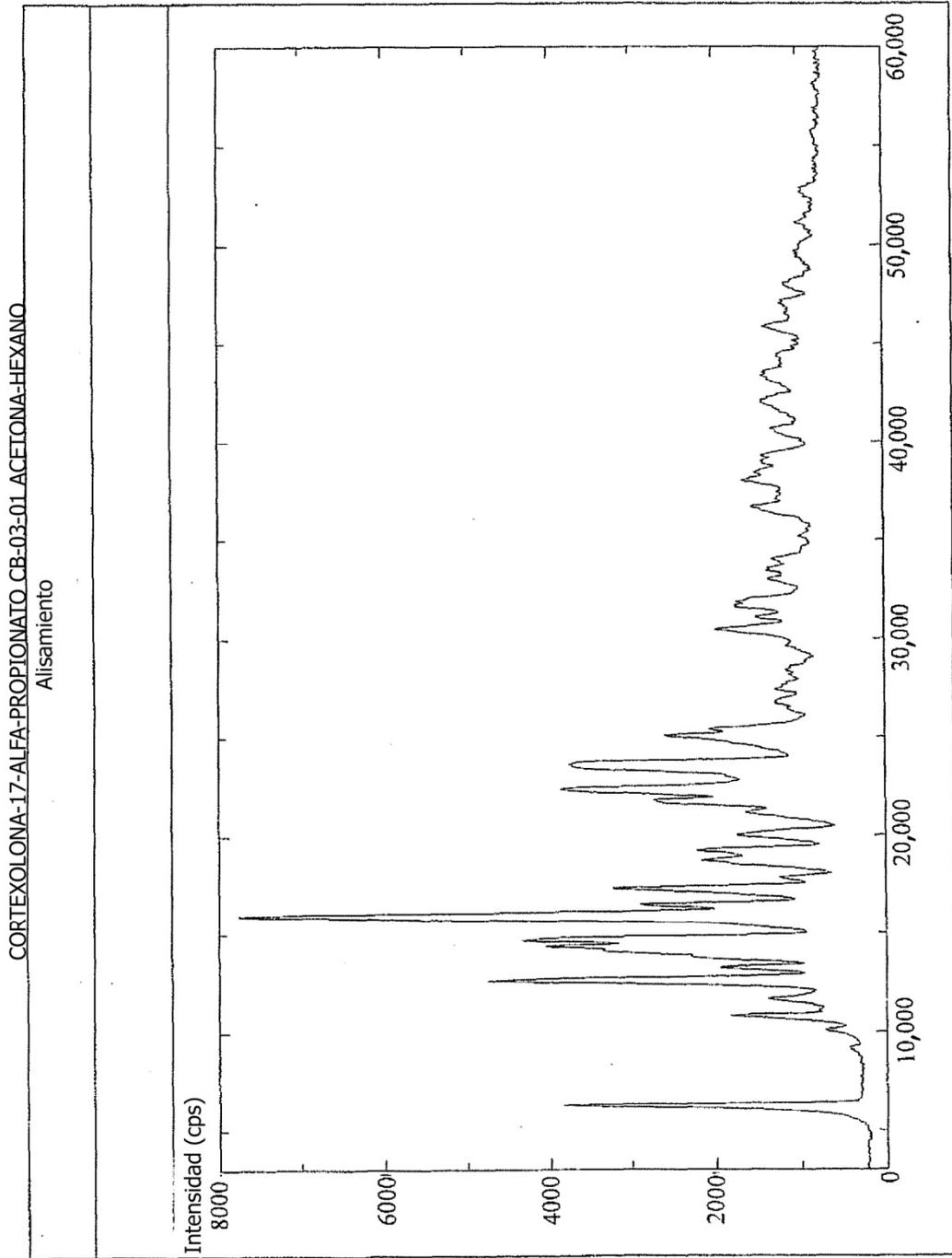
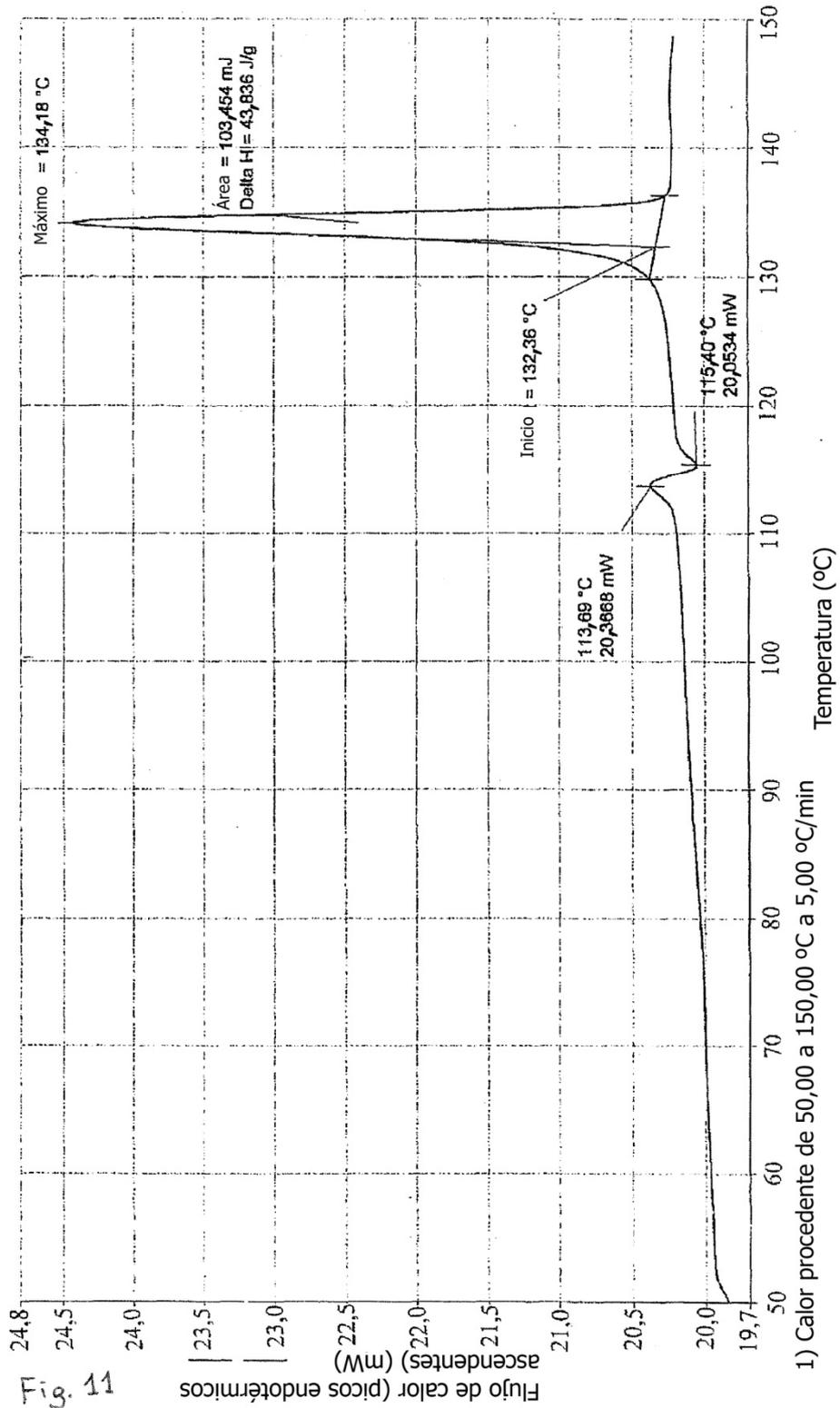
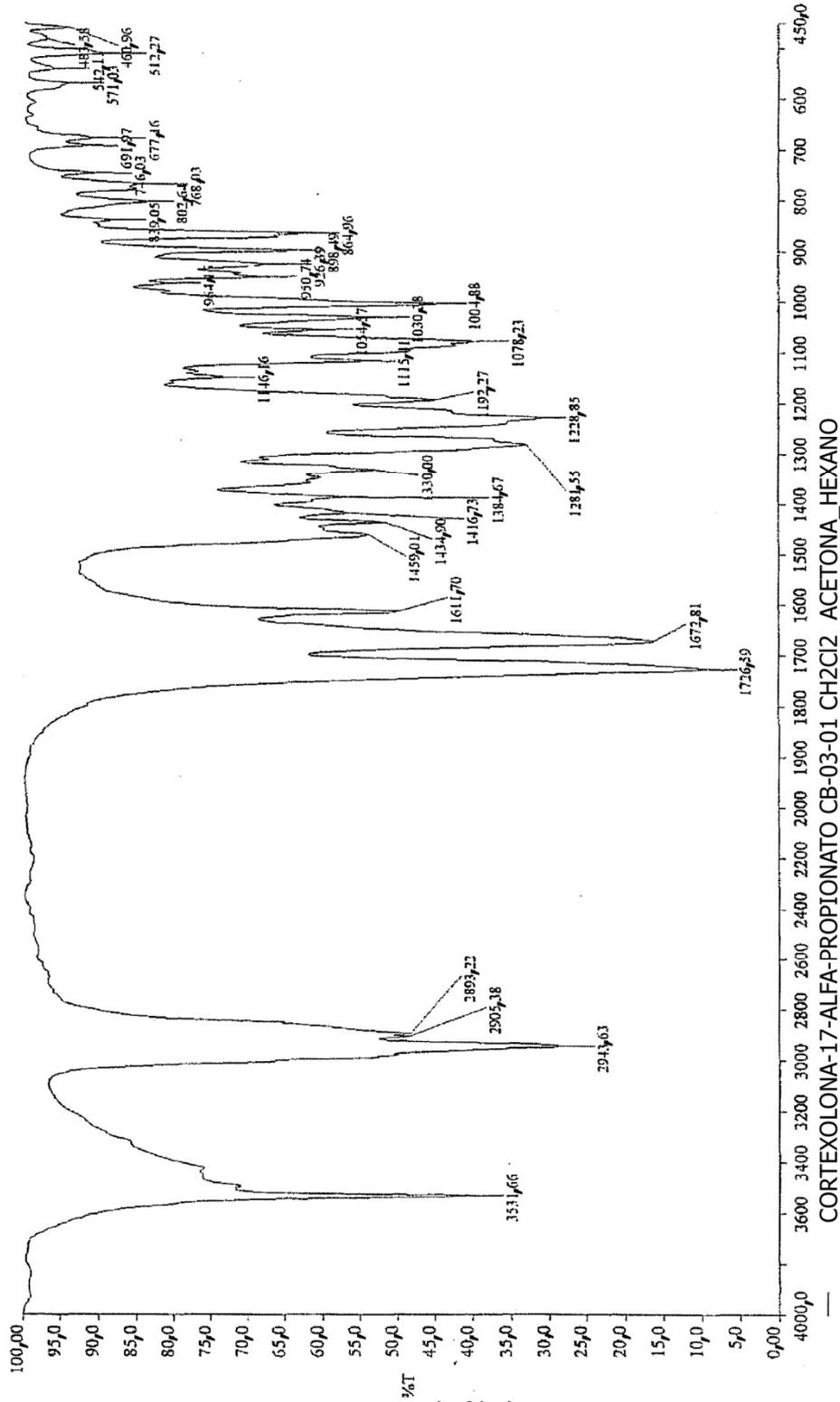


Fig. 10

CORTEXOLONA-17-ALFA-PROPIONATO CB-03-01 ACETONA-HEXANO





Descripción: Cortexolona-17-alfa-propionato lote CB-03-01  
Comentarios: Comprimido en KBr sin vacío

Fig 12

CORTEXOLONA-17-ALFA-PROPIONATO EtOH/H2O (1:2)

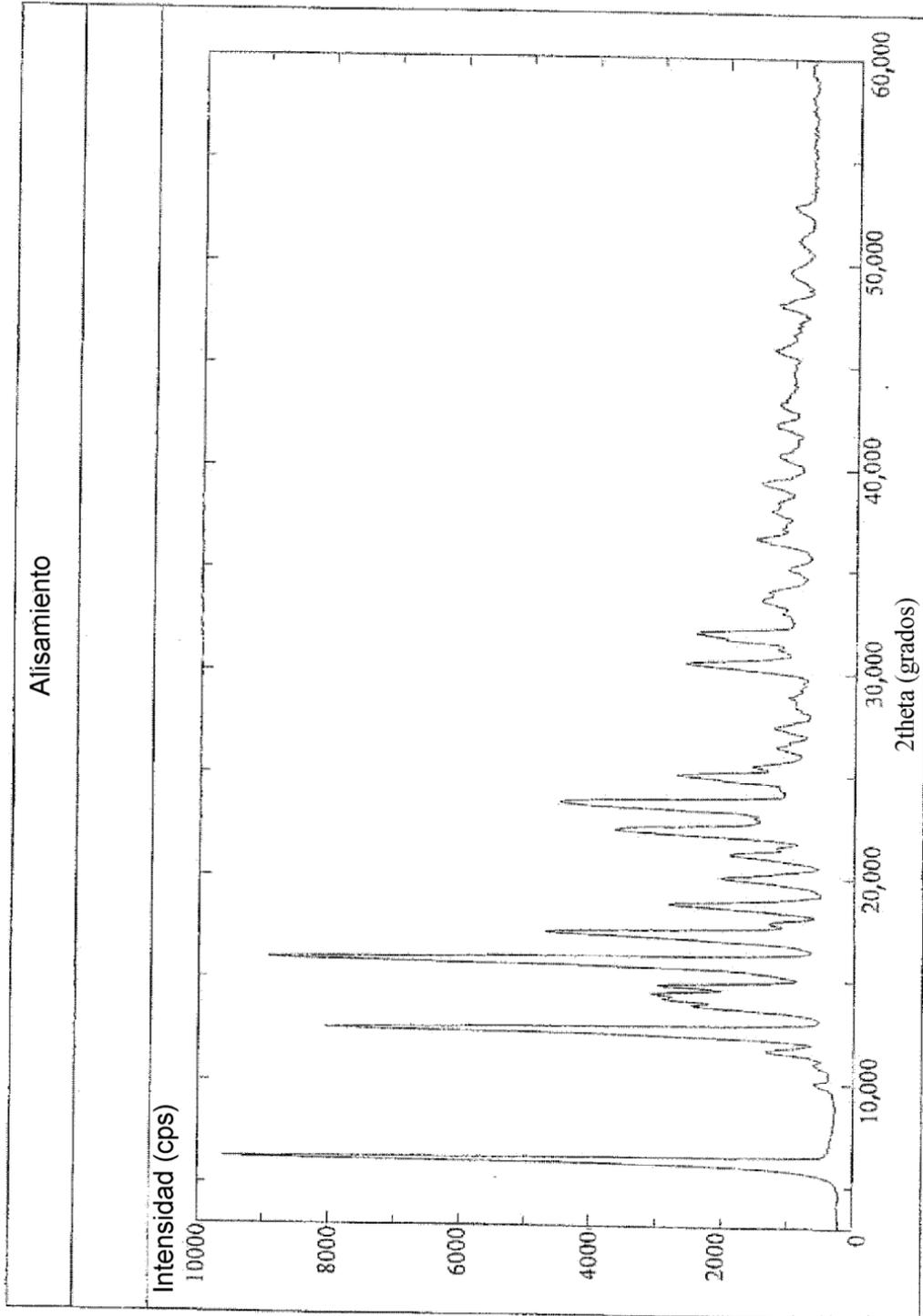
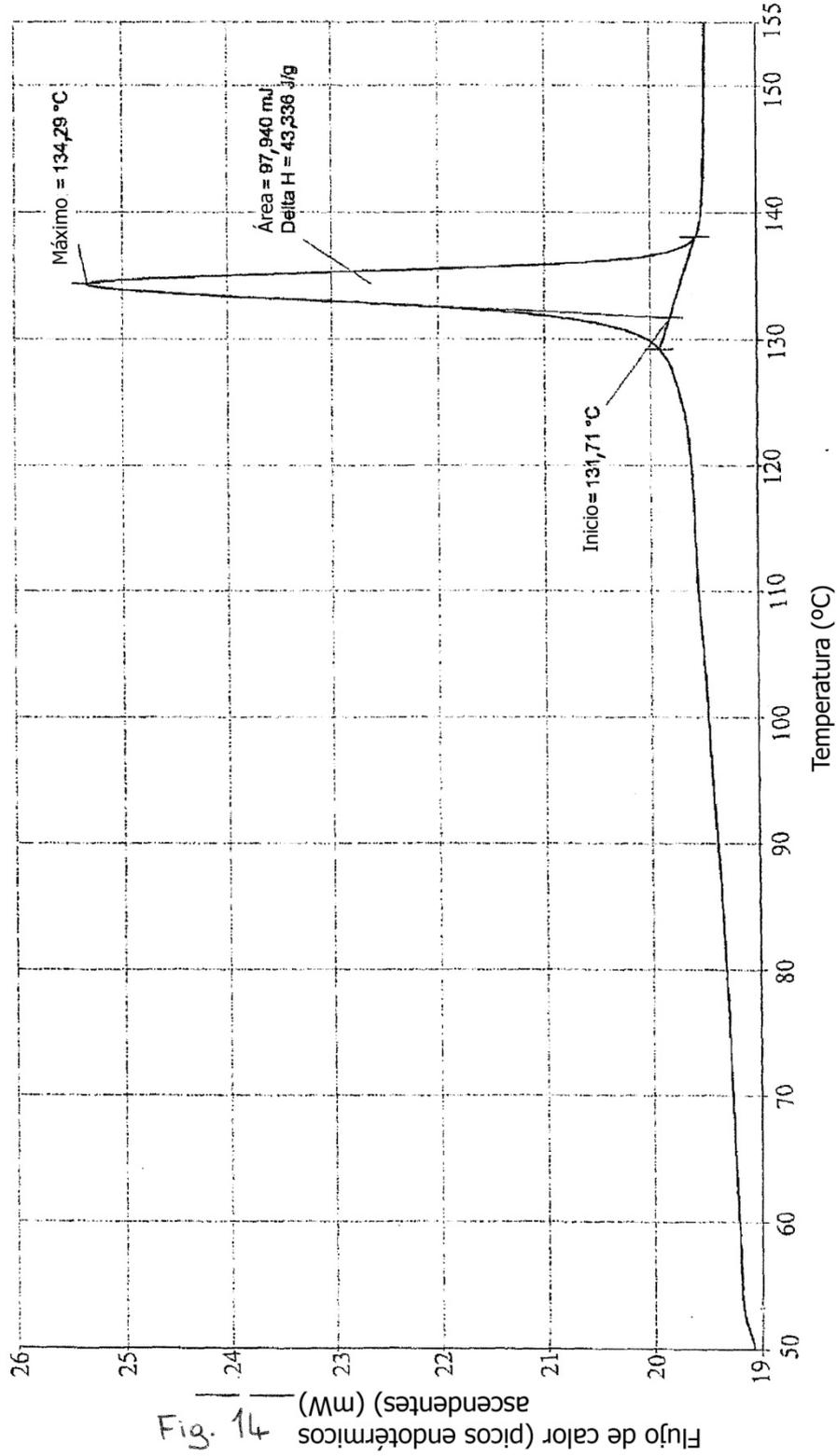
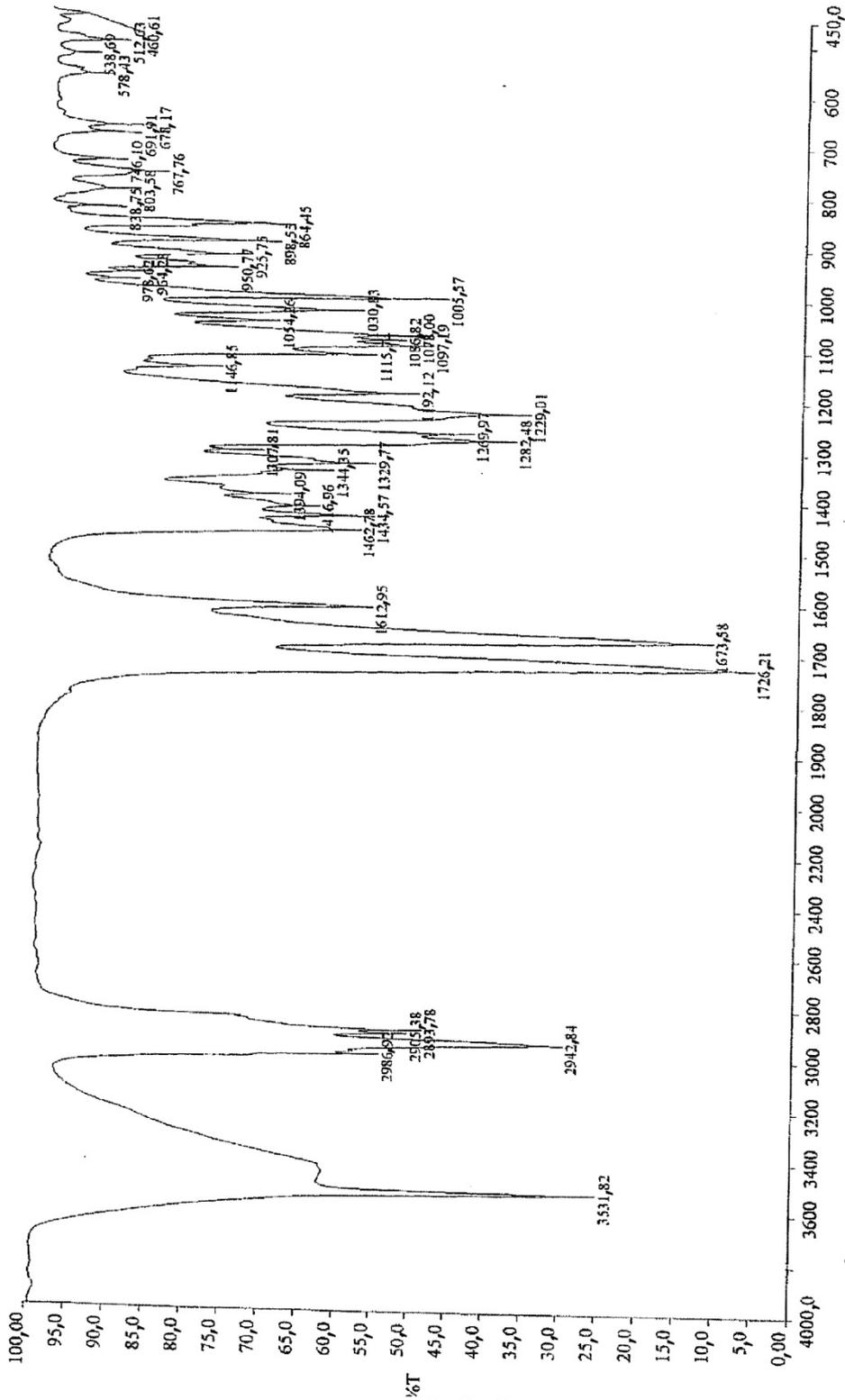


Fig. 13

CORTEXOLONA-17-ALFA-PROPIONATO EtOH/H2O (1:2)



1) Calor procedente de 50,00 a 150,00 °C a 10,00 °C/min



Descripción: Cortisolona-17-alfa-propionato EtOH\_H2O TQ  
 Comentarios: Comprimido en KBr sin vacío, dil 1:100 bk air

Fig. 15

9-DESHIDROCORTEXOLONA-17-ALFA-BUTIRATO / Terc-butiléter metílico

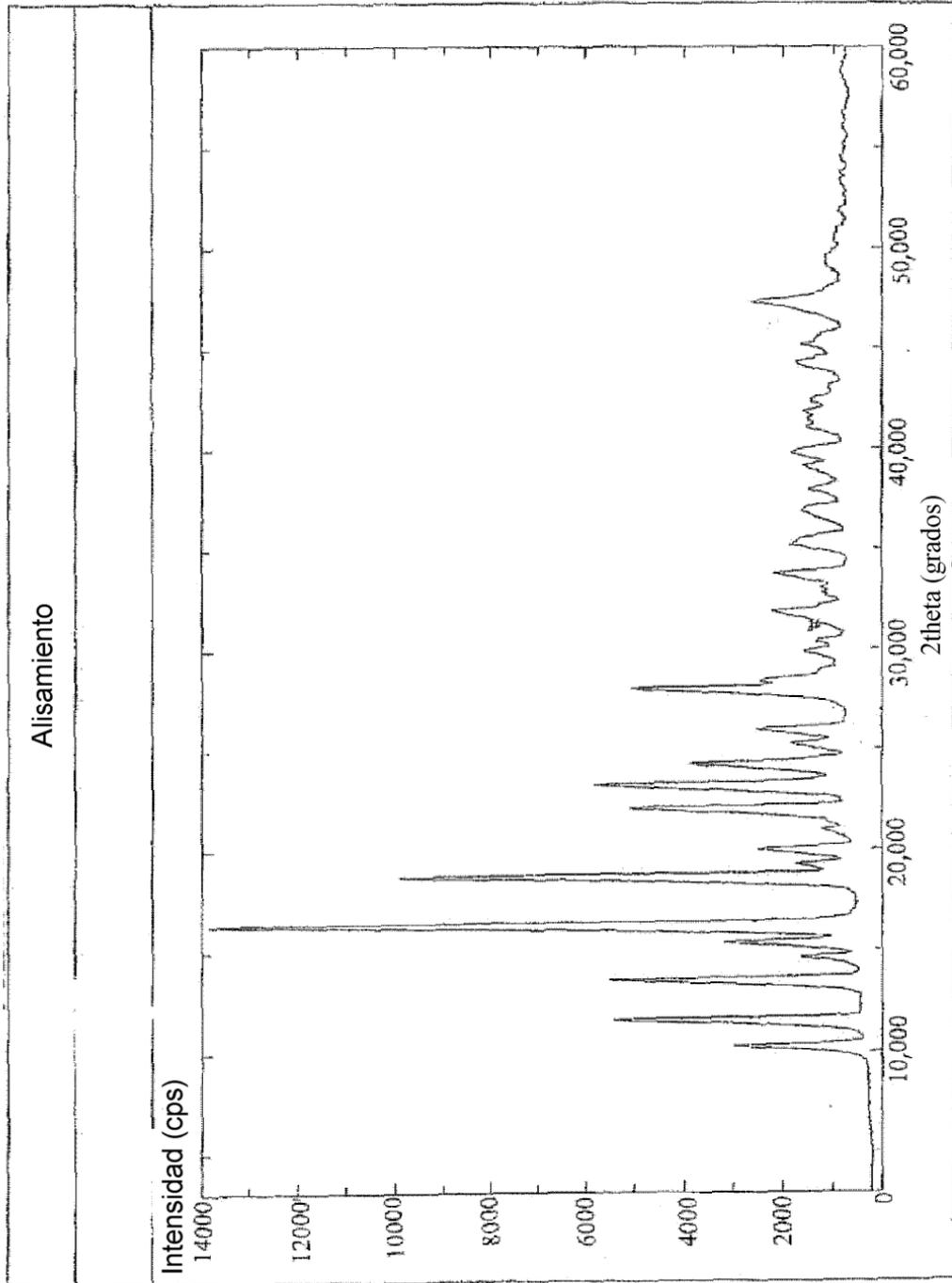


Fig. 16

9-DESHIDROCORTEXOLONA-17-ALFA-BUTIRATO/terc-butiléter metílico

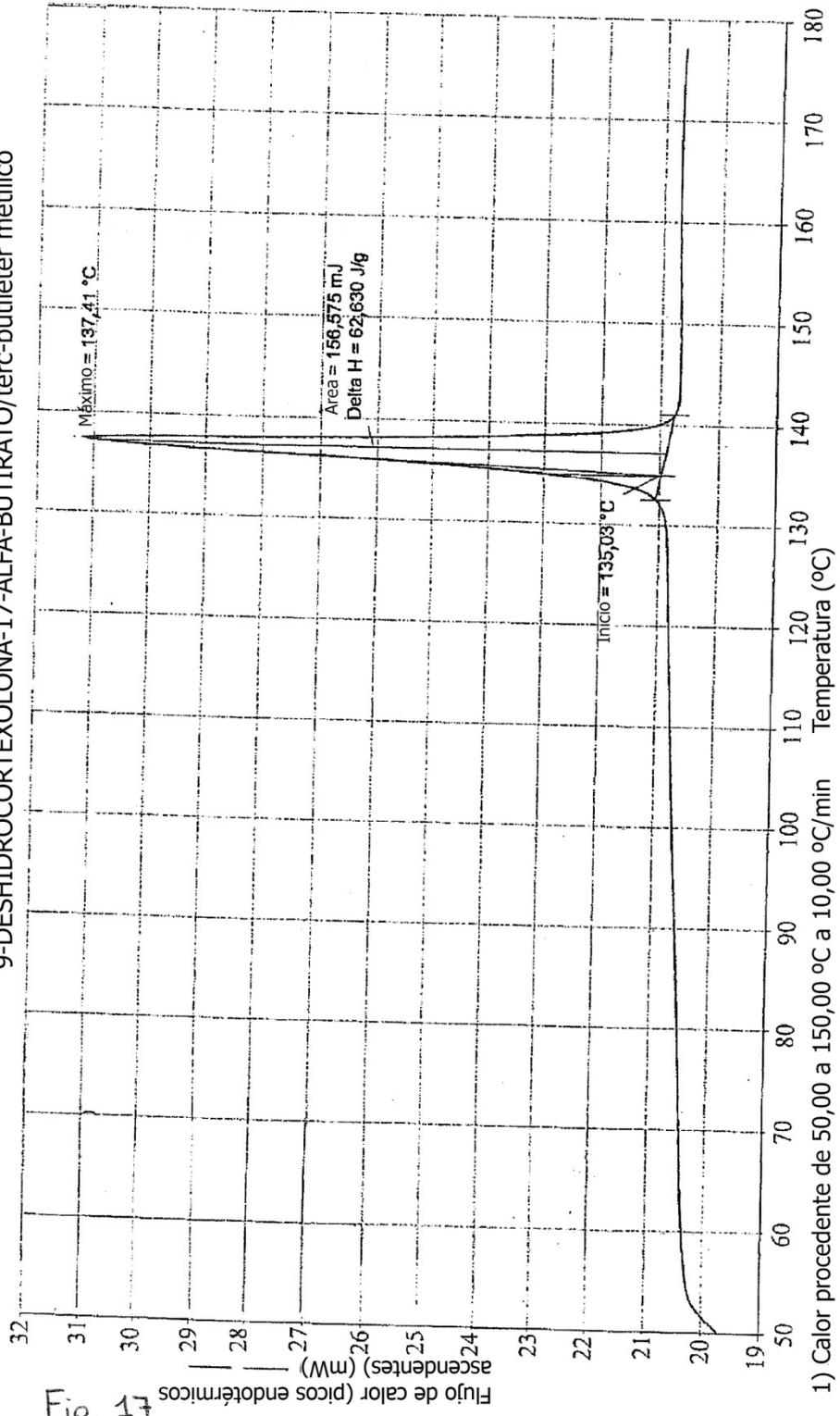
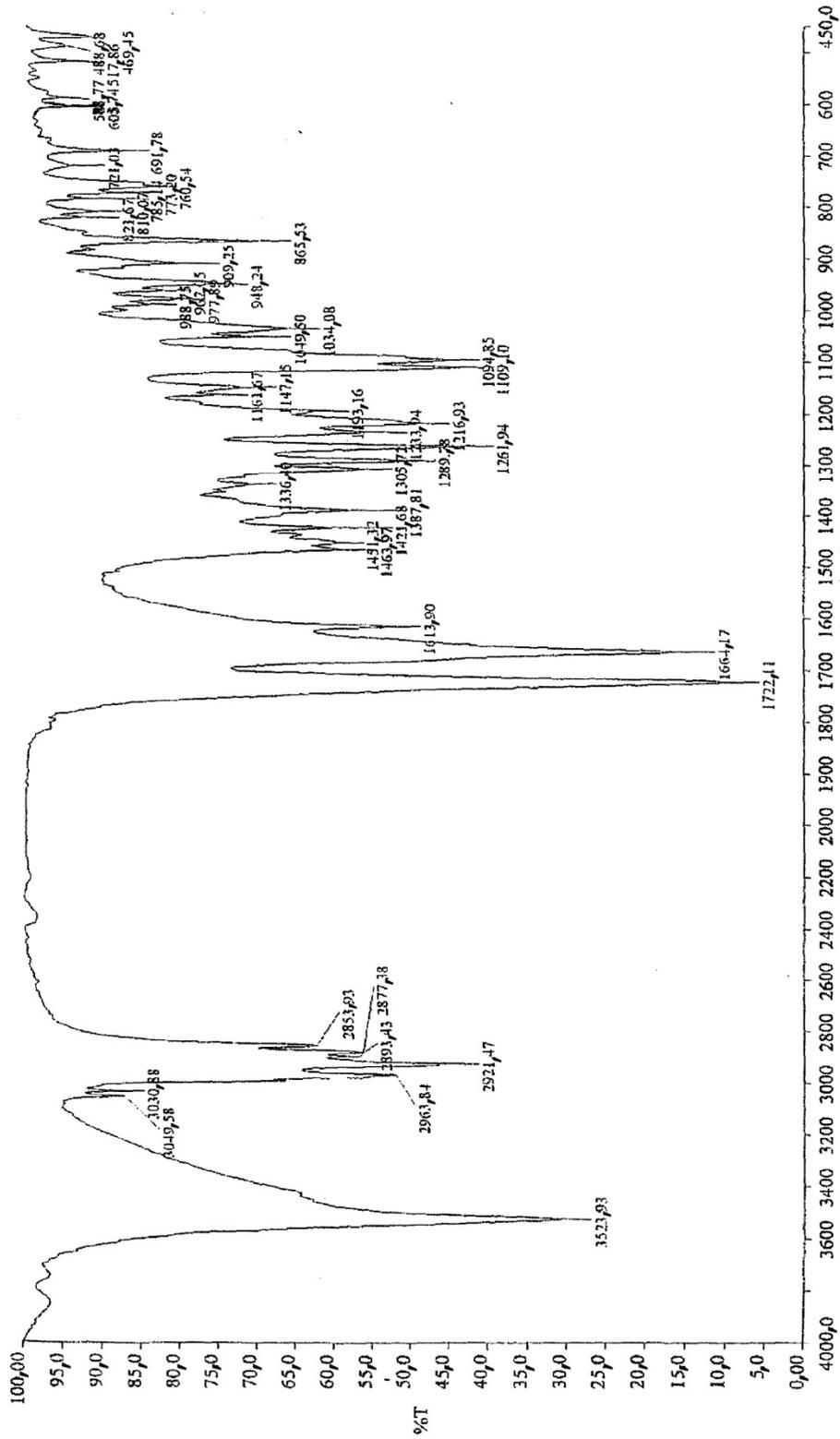


Fig. 17



~ 9-DESHIDROCORTEXOLONA-17-ALFA-BUTIRATO / Terc-butiléter metílico

Descripción: terc-butiléter metílico

Comentarios: Comprimido en KBr sin vacío

9-DESHIDROCORTEXOLONA-17-ALFA-BUTIRATO /Éter diisopropílico

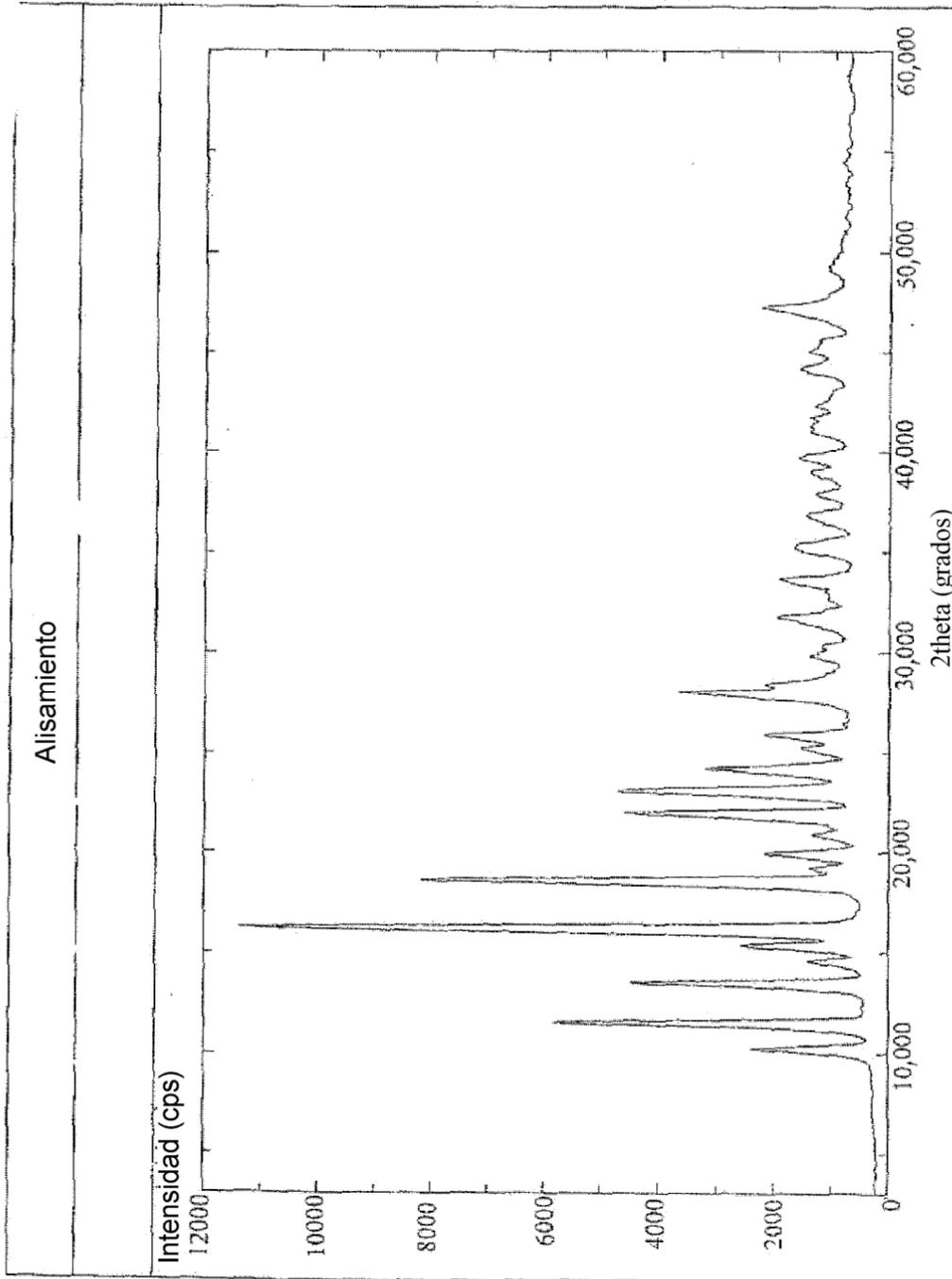


Fig. 19

9-DESHIDROCORTEXOLONA-17-ALFA-BUTIRATO / Éter diisopropílico

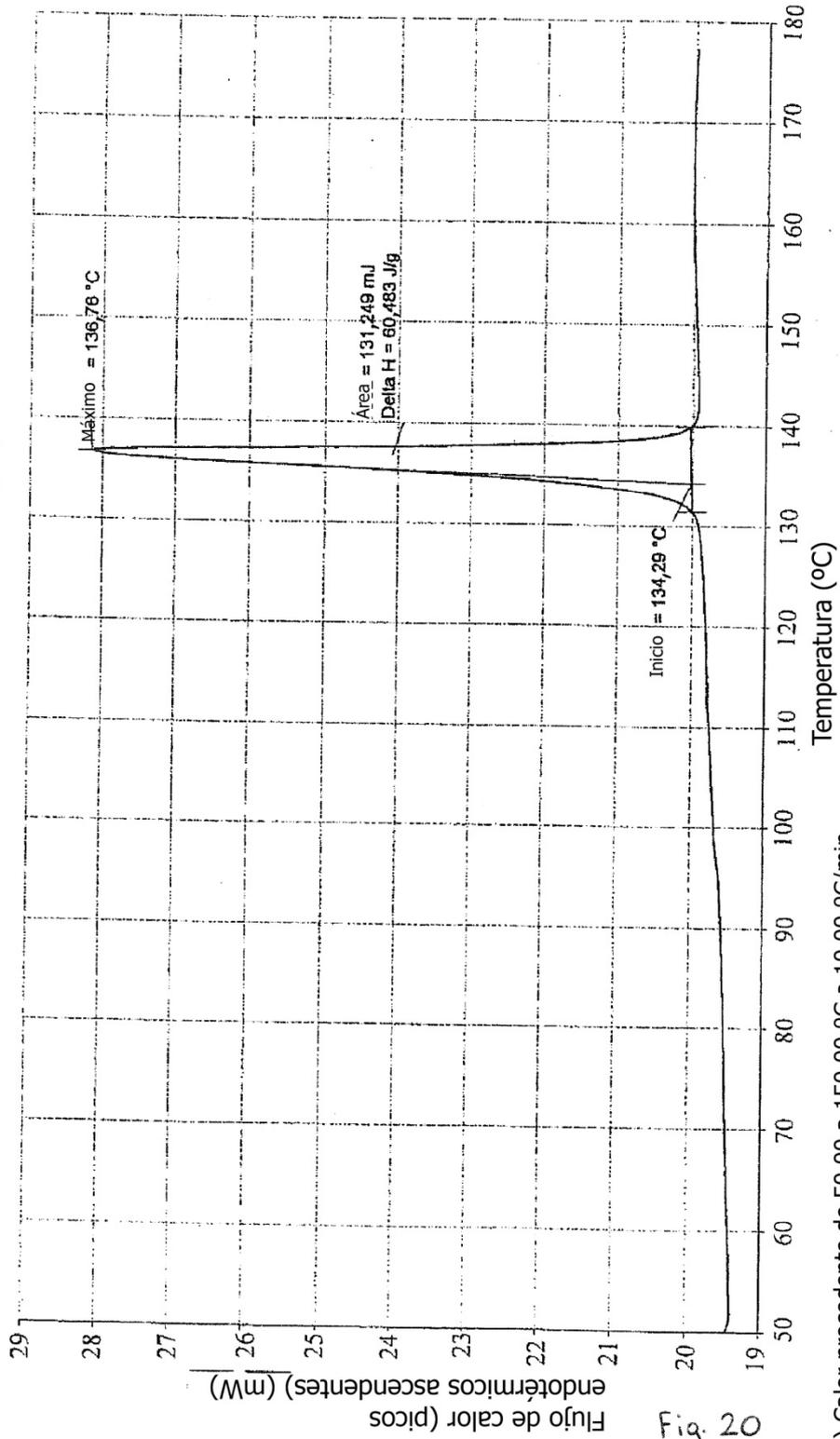
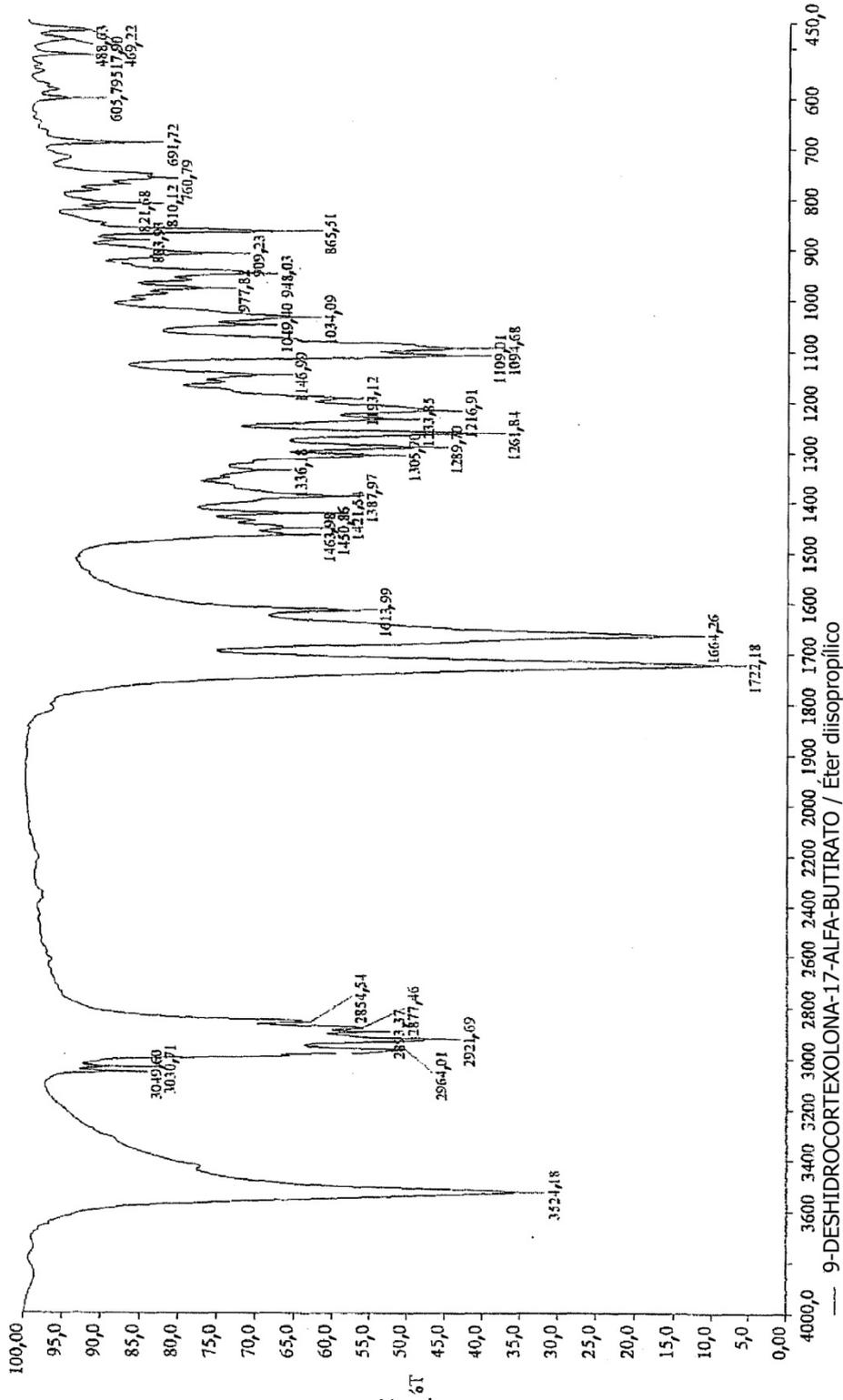


Fig. 20

1) Calor procedente de 50,00 a 150,00 °C a 10,00 °C/min



Descripción: Éter diisopropílico  
 Comentarios: Comprimido en KBr sin vacío

Fig. 21

9-DESHIDROCORTEXOLONA-17-ALFA-BUTIRATO CH2/C12/HEXANO

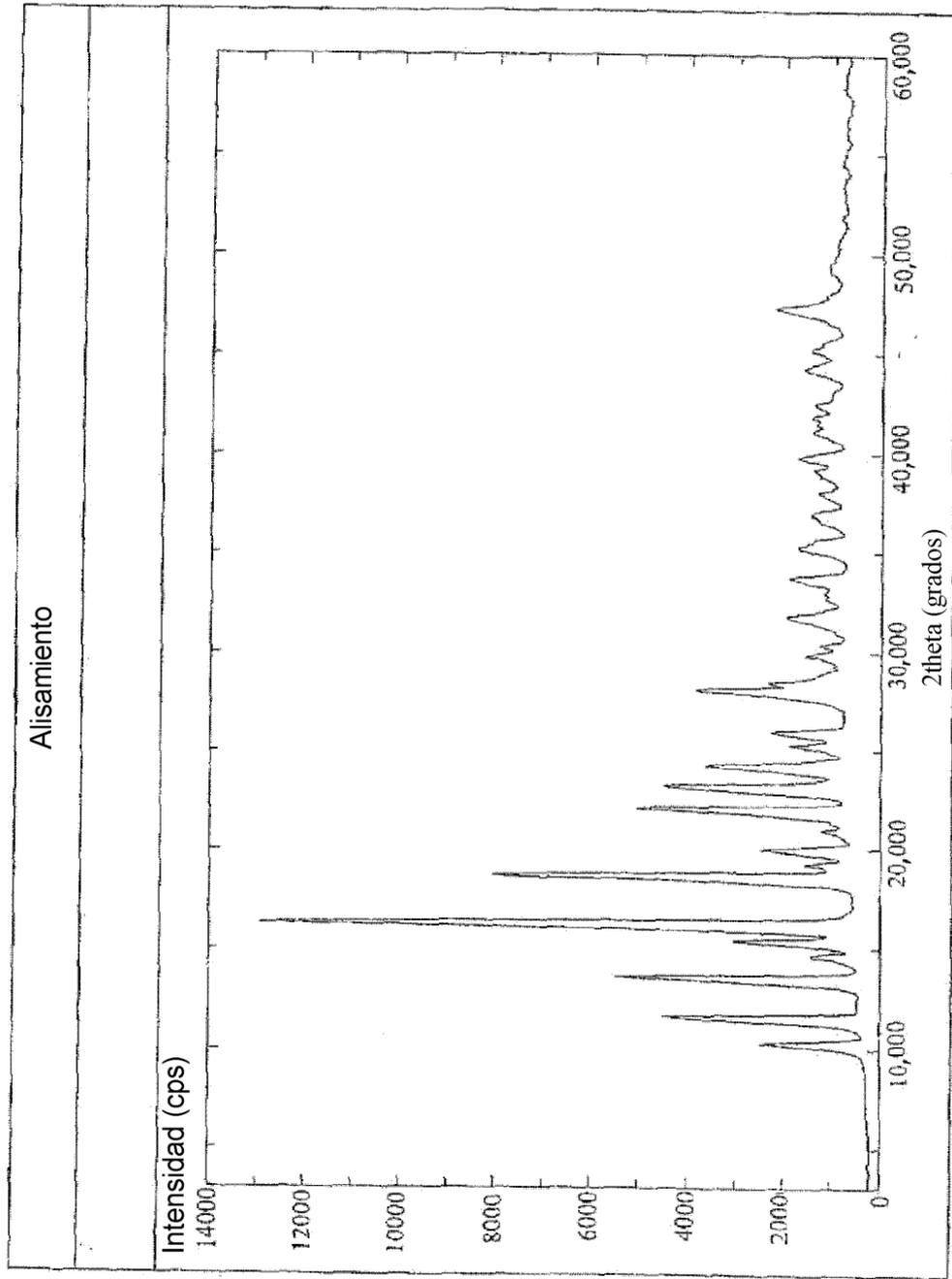


Fig. 22

9-DESHIDROCORTEXOLONA-17-ALFA-BUTIRATO CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/HEXANO

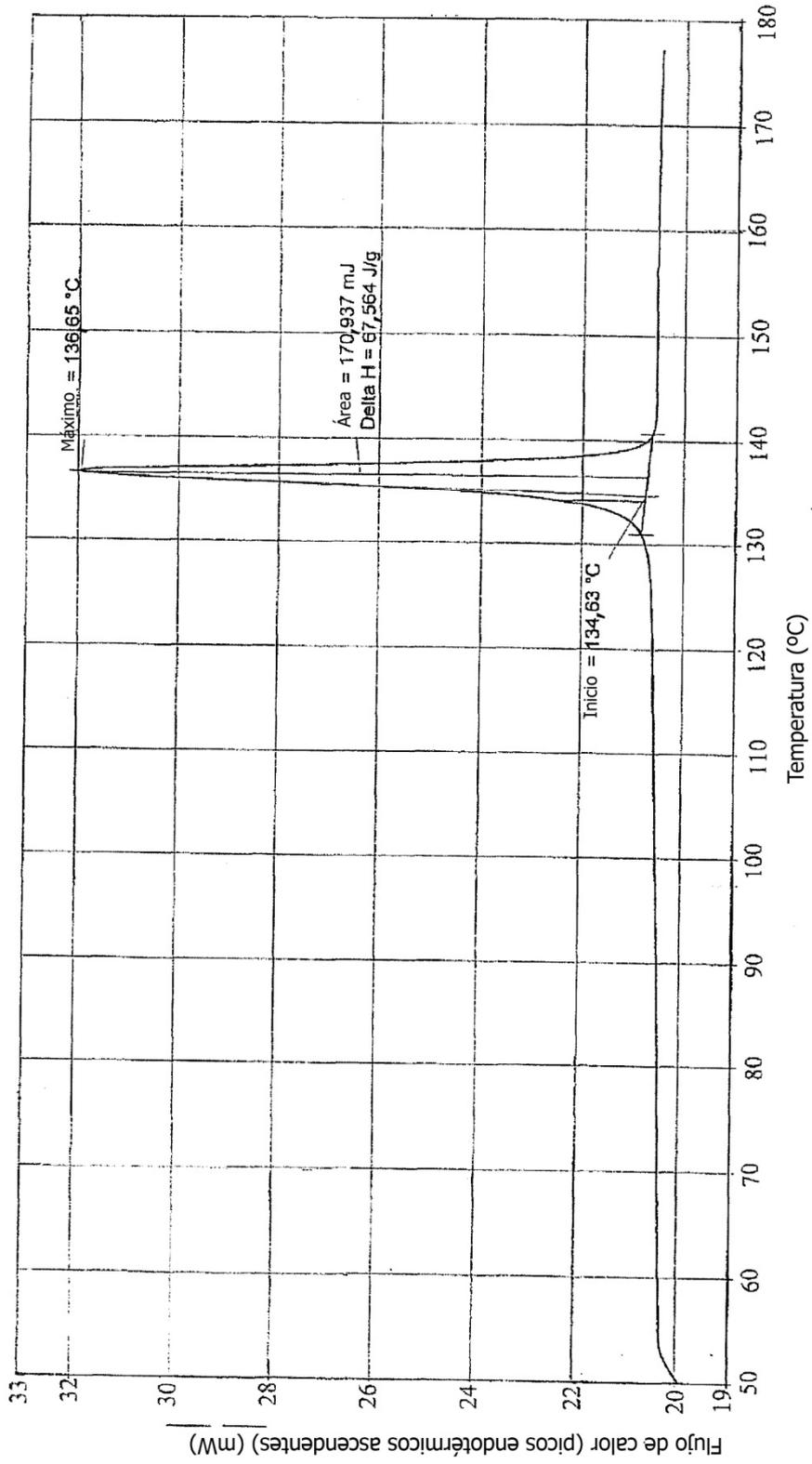


Fig. 23

1) Calor procedente de 50,00 a 150,00 °C a 10,00 °C/min

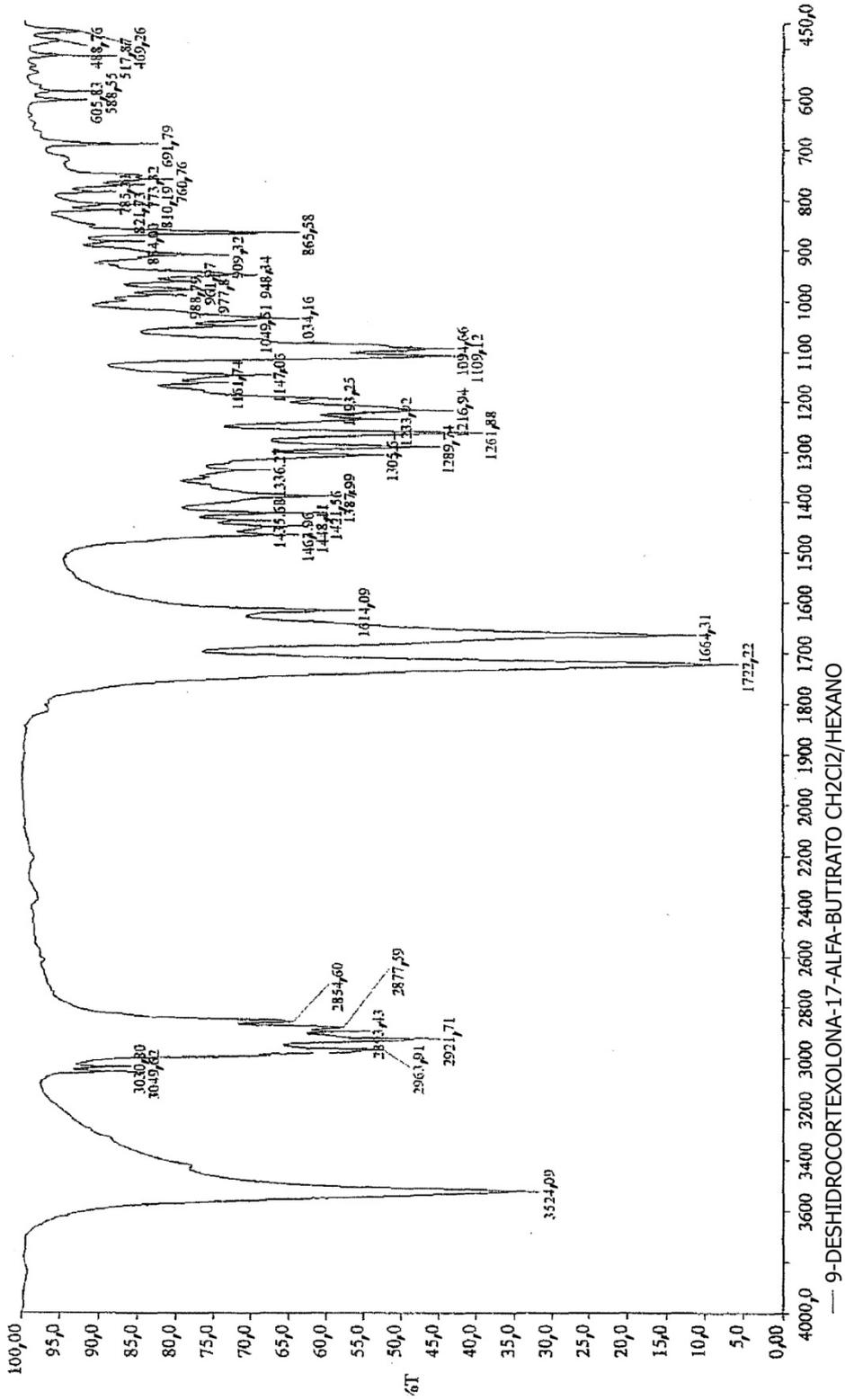


Fig. 24

Descripción: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/HEXANO  
 Comentarios: Comprimido en KBr sin vacío dil. 1:100

9-DESHIDROCORTEXOLONA-17-ALFA-BUTIRATO ACETONA/HEXANO

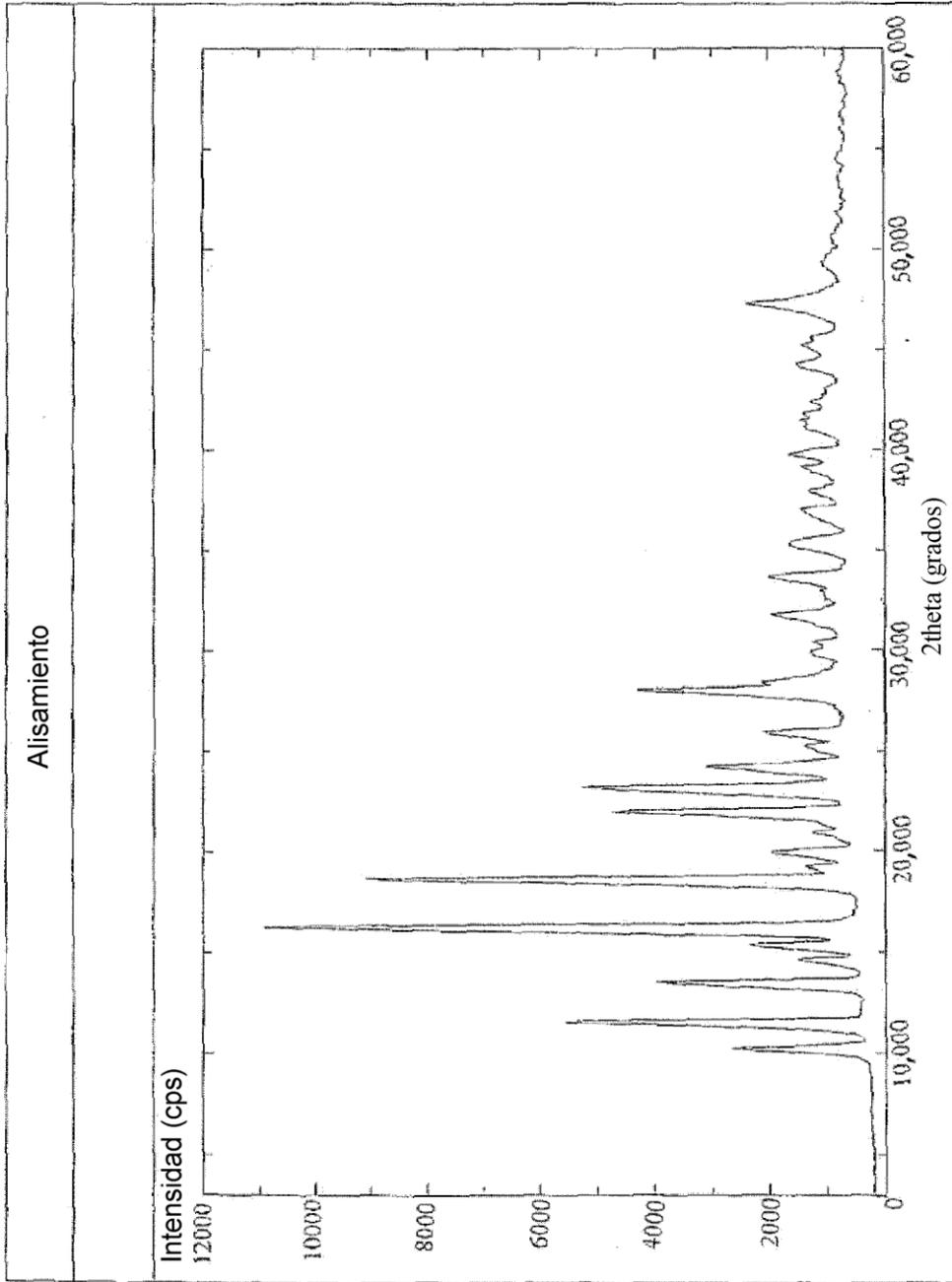


Fig. 25

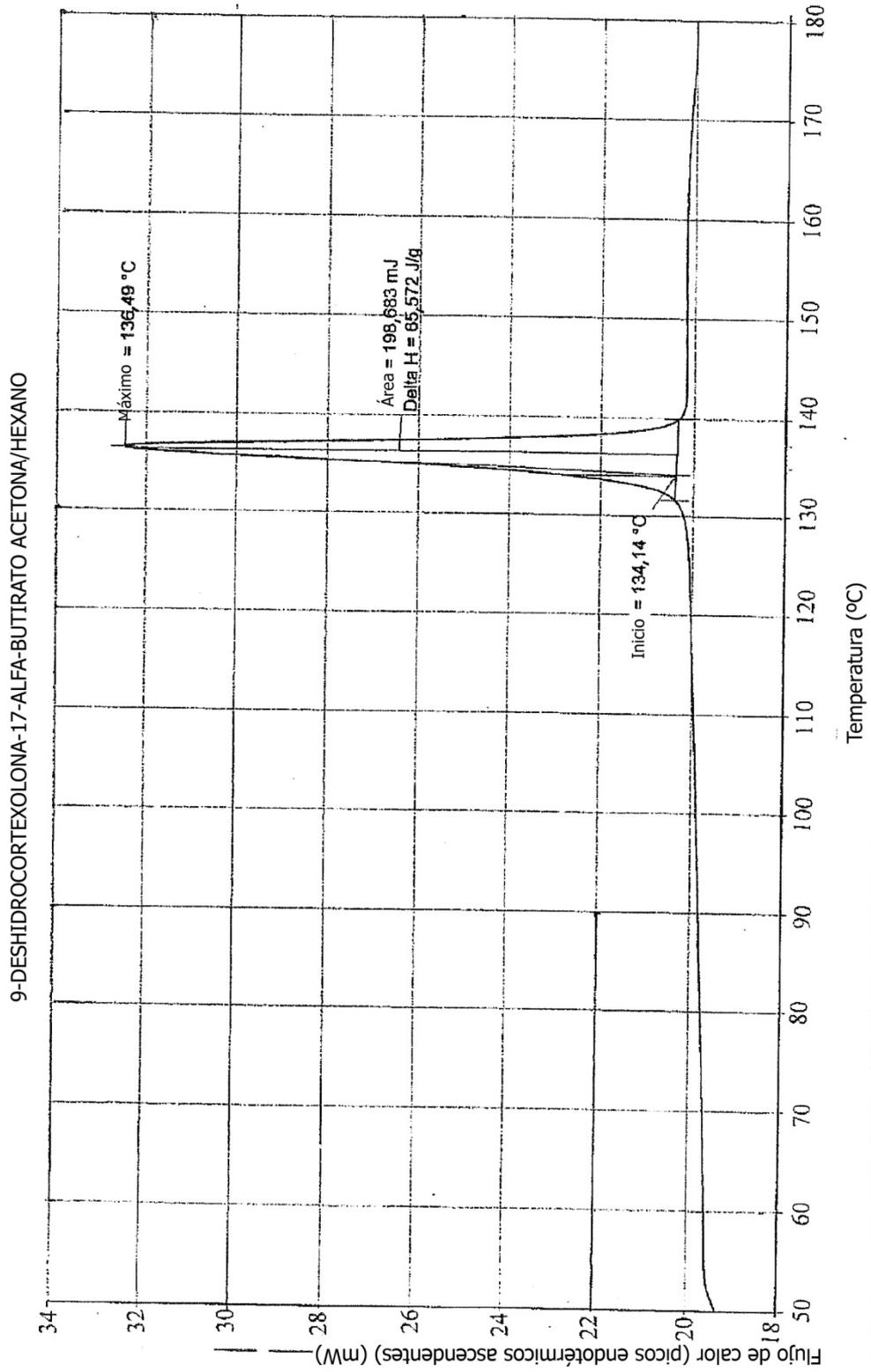


Fig. 26

1) Calor procedente de 50,00 a 350,00 °C a 10,00 °C/min



ESPECTRO DE DRX DE CORTEXOLONA-17-ALFA-PROPIONATO EN LA FORMULACIÓN (CREMA)

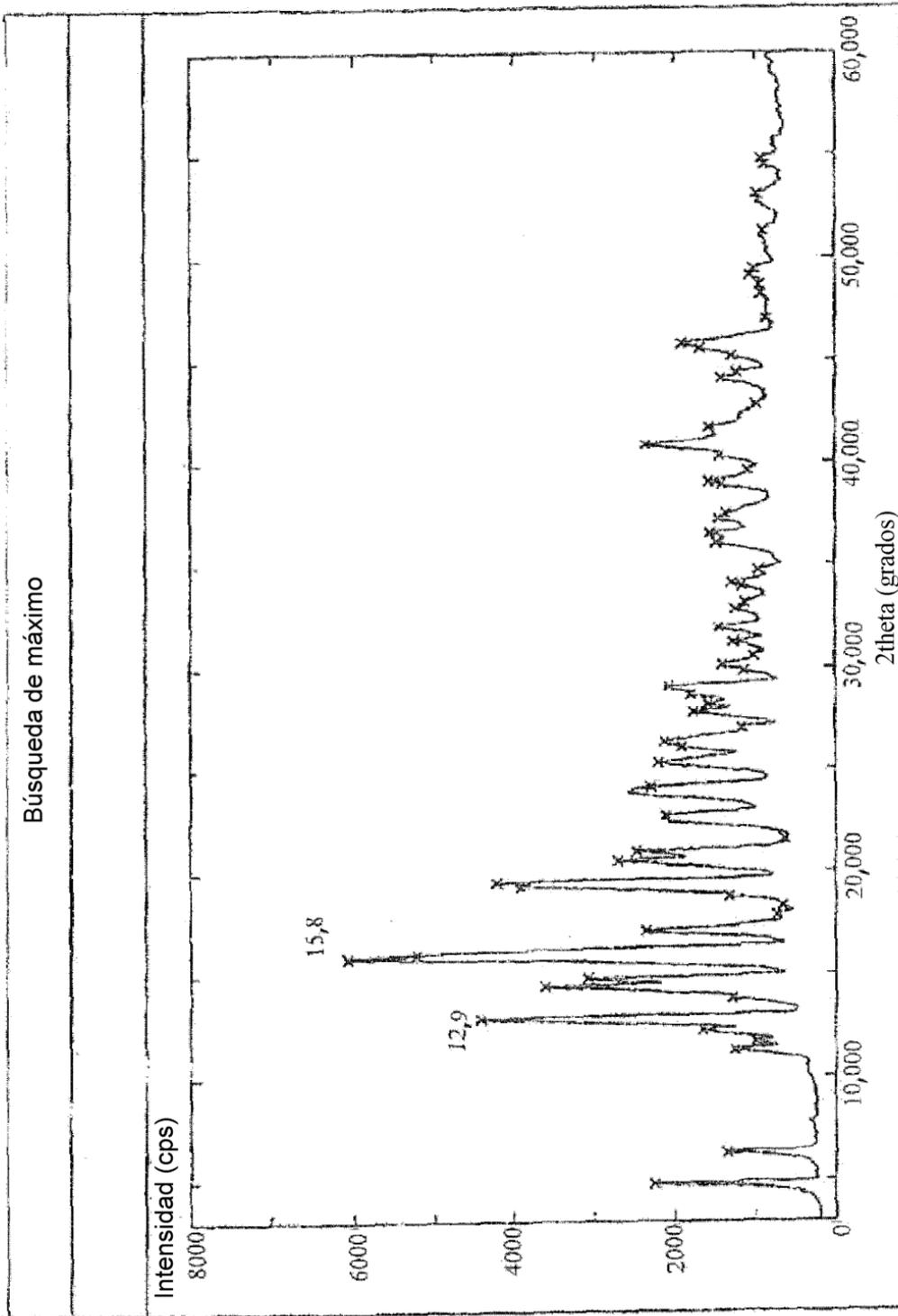


Fig. 28