

PETITORIO


Industria y Comercio
 SUPERINTENDENCIA



REGISTRARIA Y COMERCIO
 Radicación: 01637295 00000000
 Fecha (ARO): 2001-10-18 16:41:47
 Folios: 26910
 Asunto: 1 632 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA
 Dependencia: 2223 División de Nuevos Circuitos

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE 2000-3

1 SOLICITUD DE:	☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: PHARMACIA CORPORATION sociedad constituida y existente bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América. Dirección: 5200 Old Orchard Road, Skokie, Estado de Illinois 60077, Estados Unidos de América. Teléfono: 548 09 70 E-mail: clientes@camyp.com Fax: 249 40 70 Domicilio: Skokie, Illinois, Estados Unidos de América.	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE APODERADO (74)	Nombre: Emilio FERRERO Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 E-mail: cavelier@cavelier.com Fax: 217 92 11 Domicilio: Bogotá, Colombia	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: <u>438.019</u> TP <u>31.929</u>
4 INVENTOR(ES) (72)	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____	

- 1- Kathleen P. EARTON
813 Cherokee Rd. Lake Forest, Illinois 60045, Estados Unidos de América.
- 2- Thomas B. BORCHARDT
8830 82nd St # 107, Pleasant Prairie, Wisconsin 53158, Estados Unidos de América
- 3- Marion V. CARLOS
71 E Fremont Des Plaines, Illinois 60018, Estados Unidos de América.
- 4- Subhash DESAI
1011 Greenwood Ave, Wilmette, Illinois, Estados Unidos de América.
- 5- Leonard J. FERRO
3055 Priscilla Ave. Highland Park, Illinois 60035, Estados Unidos de América.
- 6- Henry J. GAUD
2809 Lincoln St. Evanston, Illinois 60201, Estados Unidos de América.
- 7- Scott GANSER
3312 Eighth Street, Park City, Illinois 60085, Estados Unidos de América.
- 8- Clay R. LITTLE
2870 Farmington Drive, Lingenhurst, Illinois 60048, Estados Unidos de América.
- 9- Partha S. MUDIPALLI
4800 Carol-Street, Apartment # 1A, Skokie, Illinois 60077 Estados Unidos de América.
- 10- Mark A. PIETZ
182 Cressfield Dr., Grayslake, Illinois 60030, Estados Unidos de América.
- 11- Daniel R. PILIPPAUSKAS
317 Harlem, Glenview, Illinois 60025, Estados Unidos de América.

	12- Yuen-Lung L. SING / ✓ 466 Hännemmill Road, St. Louis, Missouri 63141, Estados Unidos de América. 13- Glenn L. STAHL 230 Cherrywood Rd, Buffalo Grove, Illinois 60089-2005, Estados Unidos de América. 14- Joseph J. WIECZOREK 504 Sunray Ridge Drive, Cary, Illinois 60013, Estados Unidos de América. 15- Chris Y. YAN 213 Arcadia Court, Vernon Hills, Illinois 60061, Estados Unidos de América.	
--	---	--

5 TITULO (54) FORMA CRISTALINA DE EPLERENONA			
6 Clasificación Internacional (51) : C 07 D 3 07 / 32, A 61 K 31 / 57			
7 Prioridad SI ☐ NO ☒	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
8 Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses ☒ Otro ☐			
9 Comprobante de pago No. 01-56.300 POR \$356.640.00 Fecha: 6 de Sepbre. de 2001			

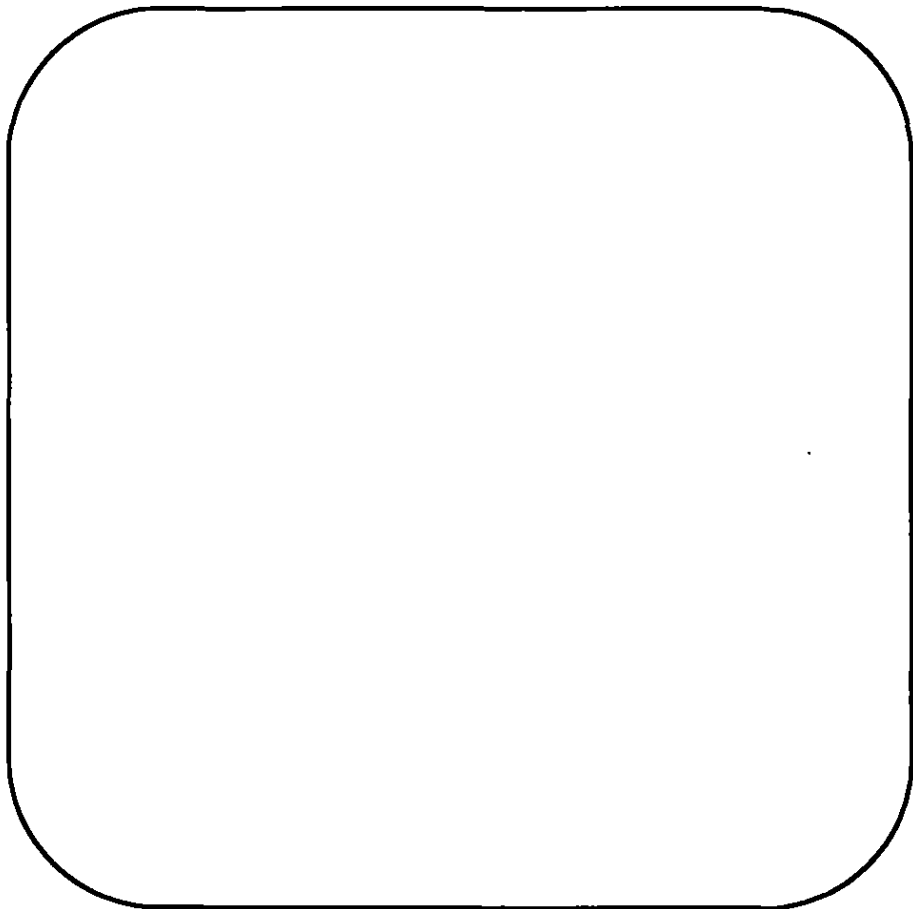
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☒ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☒ Descripción de la invención
- ☒ Una o más reivindicaciones
- ☒ Dibujos y/o planos necesarios (92 pág.)
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA:

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

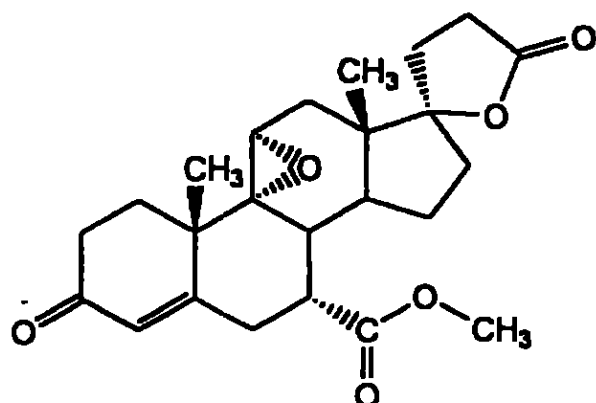
FORMA CRISTALINA DE EPLERENONA

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se encuentra en el campo de los agentes farmacéuticos activos como antagonistas receptores de aldosterona, más particularmente con el antagonista / receptor de aldosterona eplerenona. Específicamente, la invención se relaciona con una forma cristalina novedosa de eplerenona, con métodos para preparar esta forma cristalina, con las composiciones farmacéuticas que comprenden esta forma cristalina, con métodos para el tratamiento y/o profilaxis de condiciones mediadas por aldosterona y/o desordenes, que incluyen condiciones y desordenes asociados con hiperaldoesteronismo tales como hipertensión, utilizando esta forma cristalina, y el uso de esta forma cristalina en la elaboración de medicamentos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El compuesto metil hidrógeno 9,11-epoxi-17-hidrógeno-3-oxopregn-4-eno-7, 21-dicarboxilato, γ -lactona que tiene la estructura (I) y es conocida como eplerenona fue primero reportada en la patente Estadounidense No. 4,559,332 de Grob et al., la cual describe una clase de compuestos 9, 11-epoxi esteroides y sus sales. La eplerenona es una antagonista receptor de aldosterona y se puede administrar en una cantidad terapéuticamente efectiva donde se indica el uso de un antagonista receptor de aldosterona, tal como en el tratamiento de condiciones patológicas asociadas con hiperaldosteronismo que incluyen hipertensión, falla cardíaca que incluye insuficiencia cardíaca, y cirrosis hepática.



(I)

La anteriormente citada patente Estadounidense No. 4,559,332 que se incorpora aquí como referencia, describe en forma general la preparación de eplerenona y la preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden la eplerenona. Procesos adicionales para la preparación de compuestos de 9, 11-epoxi esteroide y sus sales que incluyen eplerenona, se describen en las publicaciones de Patente Internacional No. WO 97/21720 y No WO 98/25948.

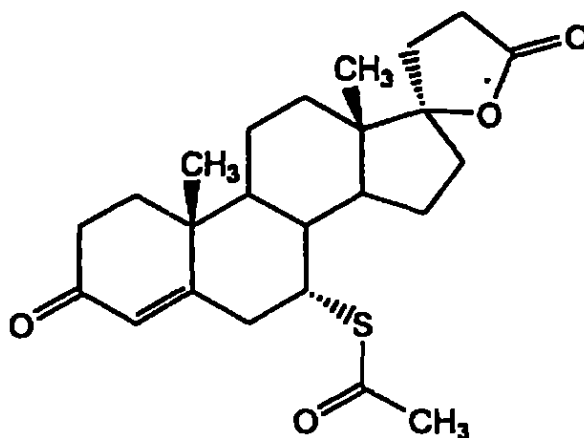
Grob et al. (1997), "Steroidal aldosterone antagonists: increased selectivity of 9 α , 11-epoxy derivatives" Helvetica Chimica Acta, 80,566-585, describe un análisis estructural cristalino con rayos X de eplerenona preparada mediante cristalización de

eplerenona de un sistema de solvente de cloruro de metileno/éter de dietilo.

De Gasparo et al. (1989), "Antialdosterones: incidence and prevention of sexual side effects", Journal of Steroid Biochemistry, 32(13), 223-227, describe el uso de eplerenona no formulada que tiene un tamaño de partícula de 20 μm en una dosis de estudio simple de eplerenona.

La espironolactona un 20-espiroxan-esteroide de estructura (II) que tiene actividad como un antagonista receptor de aldosterona, se encuentra comercialmente disponible para tratamiento de hipertensión. La espironolactona, sin embargo, tiene actividad antiangrogénica que puede dar como resultado ginecomastia e impotencia en los hombres. También tiene débil actividad progestacional que puede producir irregularidades menstruales en las mujeres. De acuerdo con esto, existe interés en desarrollar antagonistas con receptores de aldosterona activos adicionales tales como eplerenona que no interactúen con otros sistemas de receptores esteroides tales como glucocorticoides,

progestina y sistemas de receptores esteroides andrógenos y/o que proporcionen un más amplio rango de tratamiento.



(II)

Agafanov et al. (1991), "Polymorphism of spironolactone", Journal of Pharmaceutical Sciences, 80(2), 181-185, describe un solvato de acetonitrilo, un solvato de etanol, un solvato de acetato de etilo, un solvato de metanol y dos formas cristalinas polimórficas no solvatadas de espironolactona. Brittan (1999), Polymorphism in Pharmaceutical Solids, pp. 114-116, 207, 235 y 261 (Marcel Dekker), similarmente describe estas formas de estado sólido de espironolactona.

La eplerenona tiene muy baja solubilidad en medio acuoso y la liberación de la droga en el tracto gastrointestinal de forma de dosis oral es a menudo un factor limitante de la biodisponibilidad de la droga y más particularmente la velocidad de la incidencia del aspecto terapéutico siguiendo la administración oral.

RESUMEN DE LA INVENCION

Se proporciona ahora una forma cristalina novedosa de eplerenona que tiene un alto grado de estabilidad física a temperaturas normales de almacenamiento y uso, y que tiene otras propiedades únicas relativas a otras formas de estado sólido de eplerenona. Esta forma cristalina se caracteriza completamente adelante pero se llama por conveniencia "Forma L".

La invención proporciona, en un primer aspecto, esta forma L cristalina novedosa de eplerenona per se. Entre las propiedades que distinguen la forma L de otra forma cristalina, denominada, "Forma H", la forma L exhibe un sistema de cristal monoclinico, un patrón de difracción de polvo bajo rayos X con un pico de 8.0 ± 0.2 grados 2θ

y un punto de fusión en el rango de aproximadamente 223°C a aproximadamente 242°C, dependiendo del método por medio del cual se prepara, como se describe adelante.

En un segundo aspecto, la invención proporciona una sustancia en forma de droga de eplerenona que comprende la forma L de eplerenona en al menos una cantidad detectable.

En un tercer aspecto, la invención proporciona una sustancia en forma de droga de eplerenona que es sustancialmente eplerenona de forma L de fase pura. El término "Fase Pura" se refiere aquí a pureza con relación a otras formas de estado sólido de eplerenona que no necesariamente implican un alto grado de pureza química con respecto a otros compuestos.

En un cuarto aspecto, la invención proporciona formas cristalinas solvatadas de eplerenona que cuando son desolvatadas, pueden producir la forma L de eplerenona.

En un quinto aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden la forma L de

eplerenona, opcionalmente acompañada mediante una o más de otras formas de estado sólido de eplerenona, en una cantidad de dosis unitaria total de eplerenona de aproximadamente 10 a aproximadamente 1000 mg y adicionalmente comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En un sexto aspecto, la invención proporciona procesos para preparación de forma L de eplerenona y para la preparación de composiciones que comprenden la forma L de eplerenona.

En un séptimo aspecto, la invención proporciona un método para la profilaxis y/o tratamiento de una condición mediada por aldosterona o desorden que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de eplerenona, en donde al menos una fracción de eplerenona presente es la forma L de eplerenona.

Aspectos adicionales de la invención se discuten a través de la especificación de esta aplicación.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

La figura 1-A muestra patrones de difracción de polvo en rayos X de la forma H de eplerenona.

La figura 1-B muestra patrones de difracción de polvo de rayos X de la forma L de eplerenona.

La figura 1-C muestra patrones de difracción de polvo en rayos de metil etil cetona solvato de eplerenona.

Las figuras 1-D hasta 1-O muestran patrones de difracción en polvo de rayos X de los siguientes solvatos de eplerenona: n-propil alcohol, tetrahidrofurano, etil propionato, ácido acético, acetona, tolueno, isopropanol, etanol, isobutil acetato, butil acetato, metil acetato y propil acetato solvatos respectivamente.

La figura 2-A muestra un termograma de calorimetría de exploración diferencial (DSC) de forma L de eplerenona no molida directamente cristalizada de metil etil cetona.

La figura 2-B muestra un termograma DSC de forma L de eplerenona no molida preparada mediante desolvatación de solvato obtenido mediante cristalización de una eplerenona de altas pureza de metil etil cetona.

La figura 2-C muestra un termograma DSC de la forma L de eplerenona preparado mediante la molienda del producto de desolvatación de un solvato obtenido mediante cristalización de una eplerenona de alta pureza proveniente de metil etil cetona.

La figura 2-D muestra un termograma DSC de la forma H de eplerenona no molida preparada mediante desolvatación de un solvato obtenido mediante digestión de eplerenona de baja pureza de solventes apropiados.

La figura 2-E hasta la 2-T muestra termogramas DSC de los siguientes solvatos de eplerenona: n-propil alcohol, tetrahidrofurano, etil propionato, ácido acético, cloroformo, acetona, tolueno, isopropanol, t-butil acetato, etanol, isobutil acetato, butil acetato, metil acetato, propil acetato, n-butanol y n octanol solvatos respectivamente.

La figura 3-A muestra espectros infrarrojos (IR) (reflectancia difusa, DRIFT) de la forma H de eplerenona.

La figura 3-B muestra espectros IR (reflectancia difusa DRIFT) de la forma L de eplerenona.

La figura 3-C muestra espectros IR (reflectancia difusa, DRIFT) de metil etil cetona solvato de eplerenona.

La figura 3-D muestra espectros IR (reflectancia difusa, DRIFT) de eplerenona en solución de cloroformo.

Las figuras 3-E hasta 3-Q muestran espectros IR de los siguientes solvatos de eplerenona: : n-propil alcohol, tetrahidrofurano, etil propionato, ácido acético, acetona, tolueno, isopropanol, etanol, isobutil acetato, butil acetato, metil acetato, propil acetato, propilenglicol, y t-butil acetato solvatos respectivamente.

La figura 4 muestra espectros ^{13}C RMN de la forma H de eplerenona.

La figura 5 muestra espectros $^{13}\text{CRMN}$ de la forma L de eplerenona.

Las figuras 6-A hasta 6-R muestran perfiles de análisis termogravimétricos de los siguientes solvatos de eplerenona: : metil etil cetona, n-propil alcohol, tetrahidrofurano, etil propionato, ácido acético, cloroformo, acetona, tolueno, isopropanol, etanol, isobutil acetato, butil acetato, metil acetato y propil acetato, propilenglicol, n-butanol, n-octanol y t-butil acetato solvatos respectivamente.

La figura 7 es una micrografía electrónica de exploración de la forma L de eplerenona preparada mediante desolvatación de metil etil cetona solvato de eplerenona.

La figura 8 es una micrografía electrónica de exploración de la forma L de eplerenona preparada mediante cristalización directa de etil acetato.

La figura 9 muestra un patrón de difracción de polvo en rayos X de una forma cristalina de 7-metil hidrógeno

4 α , 5 α ; 9 α , 11 α -diepoxi-17 hidroxí-3-oxo-17 α -pregnano-7 α , 21-dicarboxilato, γ -lactona (el "diepoxido") aislado de metil etil cetona.

La figura 10 muestra un patrón de difracción de polvo en rayos X de una forma cristalina de 7-metil hidrógeno 11 α , 12-epoxi-17-hidroxí-3-oxo-17 α -pregn-4-eno-7 α , 21-dicarboxilato, γ -lactona (el "11, 12-epoxido") aislado de isopropanol.

La figura 11 muestra un patrón de difracción de polvo en rayos X de una forma 9(11)-dieno-7 α , 21-dicarboxilato, γ -lactona (la "9, 11-olefina") aislado de n-bútanol.

La figura 12 ilustra la relación entre energía libre de Gibbs y la temperatura para polimorfos relacionados enantiotrópicamente.

La figura 13 muestra patrones de difracción de polvo en rayos X de torta húmeda de metil etil cetona solvato obtenida de (a) 0% (b) 1% (c) 3% y (d) 5% de

cristalizaciones de metil etil cetona con impurezas de diepóxido.

La figura 15 muestra patrones de difracción de polvo en rayos X de sólidos secos provenientes de cristalización de metiletilcetona con impurezas al 3% de diepóxido.

La figura 16 muestra patrones de difracción de polvo en rayos X de torta húmeda de metil etil cetona solvato obtenida de (a)0%, (b)1%, (c)5% y (d)10% de cristalizaciones de metil etil cetona con impurezas sé 11, 12-epóxido.

La figura 17 muestra patrones de difracción de polvo en rayos X de sólidos secos obtenidos de (a)0%, (b)1%, (c)5% y (d)10% de cristalizaciones de metil etil cetona con impurezas sé 11, 12-epóxido.

La figura 18 muestra una gráfica de cubo de una pureza de producto, pureza de material de inicio, índice de enfriamiento y temperatura de punto final basados en los ratos reportados en la tabla 7A del ejemplo 7.

La figura 19 muestra una gráfica semi-normal preparada utilizando una gráfica de cubo de la figura 18 para determinar aquellas variables que tienen un efecto estadísticamente significativo sobre la pureza del material final.

La figura 20 es una gráfica de interacción basada en los datos reportados en la tabla 7A del ejemplo 7, mostrando una interacción entre la pureza del material de inicio y el índice de enfriamiento en el afecto sobre la pureza del material final.

La figura 21 muestra una gráfica de cubo de una fracción en peso de forma H, pureza del material de inicio, índice de enfriamiento y temperatura de punto final basado en los datos reportados en la figura 7ª del ejemplo 7.

La figura 22 muestra una gráfica semi-normal preparada utilizando la gráfica de cubo de la figura 21 para determinar aquellas variables que tienen en efecto estadísticamente significativo sobre la pureza del material final.

La figura 23 es una gráfica de interacción basada en los datos reportados en la tabla 7A del ejemplo 7, que muestra una interacción entre la pureza del material de inicio la temperatura de punto final en el efecto sobre la pureza del material final.

La figura 24 muestra un patrón de difracción de rayos X de eplerenona amorfa.

La figura 25 muestra un termograma DSC de eplerenona amorfa.

La figura 26 muestra índices de disolución medidos para cuatro muestras polimorfas de eplerenona.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Como con todo los compuestos farmacéuticos y composiciones, las propiedades químicas y físicas de la eplerenona son importantes en su desarrollo comercial. Estas propiedades incluyen, pero no están limitadas a: (1) propiedades de empaque, tales como volumen molar, densidad e higroscopicidad, (2) propiedades termodinámicas tales como temperatura de fusión, presión

de vapor y solubilidad, (3) propiedades cinéticas tales como índice de disolución y estabilidad (que incluyen estabilidad as condiciones ambientales especialmente a humedad y bajo condiciones de almacenamiento), (4) propiedades de superficie tales como área de superficie, humectabilidad, tensión interfacial y forma, (5) propiedades mecánicas tales como dureza, resistencia tensil, compatibilidad, manejo, flujo y mezcla; y (6) propiedades de filtración. Estas propiedades pueden afectar, por ejemplo, el procesamiento y almacenamiento de las composiciones farmacéuticas que comprenden eplerenona. Las formas de estado sólido de eplerenona que proporcionan una mejora en una o más de estas propiedades relativas a otras formas de estado sólido de eplerenona son deseables.

Se proporcionan con la presente invención, formas de estado sólido de eplerenona. Específicamente, estas incluyen varias formas cristalinas solvatadas, al menos dos formas cristalinas no solvatadas y no hidratadas (designadas "Forma H" y "Forma L"), y una forma amorfa de eplerenona. Cada forma de estado sólido de eplerenona descrita en al presente solicitud posee una o más de las ventajas químicas y/o propiedades físicas anteriormente

descritas con relación a otras formas de estado sólido descritas aquí o descritas de alguna otra manera en la literatura. La forma H y la forma L se denominan en los documentos de prioridad citados aquí como "Forma 1" y "Forma 2" respectivamente, y son algunas veces descritas como el "polimorfo de alto punto de fusión" y el "polimorfo de bajo punto de fusión" respectivamente.

La presente invención se relaciona con la forma L de eplerenona. La forma L posee mayor estabilidad física a temperaturas por debajo de la temperatura de transición enantiotrópica (como se discute adelante) que, por ejemplo, la forma H. Las formas de estado sólido de eplerenona tal como la forma L que no requiere procesamiento especial o condiciones de almacenamiento, y que evita la necesidad de replazos de inventario frecuente, son deseables. Por ejemplo, la selección de una forma de estado sólido de eplerenona que es físicamente estable durante el proceso de elaboración (tal como durante la molienda de eplerenona para obtener un material con tamaño de partícula reducido y área de superficie incrementada) puede evitar la necesidad de condiciones de procesamiento especial y de costos incrementados generalmente asociados con tales

condiciones de procesamiento especial. Similarmente, la selección de una forma de estado sólido de eplerenona que es físicamente estable sobre un amplio rango de condiciones de almacenamiento (especialmente considerando las diferentes posibles condiciones de almacenamiento que puedan ocurrir durante el tiempo de vida de un producto de eplerenona) pueden ayudar a evitar cambios polimórficos u otros cambios degradativos en la eplerenona y pueden conducir a la pérdida de productos o al deterioro de la eficacia del producto. Por lo tanto, la selección de la forma de estado sólido de eplerenona tal como la forma L que tiene mayor estabilidad física proporciona un significativo beneficio sobre formas de eplerenona menos estables.

La forma H de eplerenona también tiene ventajas sobre otras formas de estado sólido. En particular, esta exhibe un índice de disolución mayor (aproximadamente del 30% más rápido) en un medio acuoso que, por ejemplo, la forma L de eplerenona a temperaturas por debajo de la temperatura de transición enantiotrópica (como se discute más adelante). Donde la disolución de eplerenona el tracto gastrointestinal es la tapa de control del índice para el suministro de eplerenona a células o tejidos

objetivo, la disolución más rápida generalmente da como resultado una biodisponibilidad mejorada. La forma H por lo tanto puede proporcionar un perfil de biodisponibilidad mejorado con relación a la forma L. Además, la selección de una forma de estado sólido de eplerenona que tiene un índice de disolución mayor en forma similar proporciona mayor flexibilidad en la selección de excipientes para, y en formulación de, composiciones farmacéuticas, particularmente aquellas que pretenden exhibir liberación inmediata de eplerenona con relación a otras formas de estado sólido que tienen un índice de solución más lento.

La invención también se relaciona con formas cristalinas solvatadas de eplerenona. Estas formas solvatadas útiles como intermediarias en la preparación de la forma H y la forma L de eplerenona; de particular interés en el contexto de la presente invención son las formas cristalinas solvatadas de eplerenona que, cuando se desolvatan, pueden producir la forma L de eplerenona. Un beneficio particular del uso de una forma cristalina solvatada como un intermedio es la "micronización intrínseca" del cristal que resulta de la desolvatación como se discute más adelante en esta aplicación. Tal

"micronización intrínseca" puede reducir o eliminar los requisitos de molienda. Además, donde se requiere molienda adicional, es más fácil moler ciertos solvatos antes de la etapa de solvatación que moler la forma H o la forma L después de la desolvatación de la forma cristalina solvatada.

Las formas cristalinas solvatadas farmacéuticamente aceptables de eplerenona también se puede utilizar directamente en composiciones farmacéuticas. En una modalidad, las formas cristalinas solvatadas útiles en la preparación directa de tales composiciones no comprenden cloruro de metileno, isopropanol o etil éter; en otra modalidad no comprenden cloruro de metileno, isopropanol, etil éter, metil etil cetona o etanol; y, aún en otra modalidad, no comprende cloruro de metileno, isopropanol, etil éter, metil etil cetona, etanol, etil acetato o acetona. De manera más preferible para este uso, las formas cristalinas solvatadas de eplerenona son sustancialmente exclusivas de solventes que no son solventes farmacéuticamente aceptables.

Las formas cristalinas solvatadas en composiciones farmacéuticas generalmente y preferiblemente comprenden

un punto de ebullición más alto farmacéuticamente aceptable y/o un solvente con enlace de hidrógeno tal como, pero no limitado, butanol. Se cree que las formas cristalinas solvatadas colectivamente pueden ofrecer un rango de diferentes índices de disolución y, donde la disolución de eplerenona en el tracto gastrointestinal es la etapa de control de inicio para el suministro de eplerenona a las células o tejidos objetivo, un rango de diferentes biodisponibilidades relativas para formar a la forma H y a la forma L.

La invención también se relaciona con una forma amorfa de eplerenona. La eplerenona amorfa es útil como un intermedio en la preparación de la forma H y la forma L de eplerenona. Además, se cree que la eplerenona amorfa posee un índice de disolución diferente y, donde esta presente la eplerenona amorfa en una composición farmacéutica y donde la disolución de la eplerenona en el tracto gastrointestinal es la etapa de control de índice para el suministro de eplerenona a las células objetivo, tal eplerenona amorfa puede suministrar diferentes biodisponibilidades con relación a la forma H y a la forma L.

También de interés son las combinaciones de las formas de estado sólido seleccionadas del grupo que consiste de forma H de eplerenona, forma L de eplerenona, formas cristalinas solvatadas y eplerenona amorfa. Tales combinaciones son útiles, por ejemplo, en la preparación de composiciones farmacéuticas que tienen una variedad de perfiles de disolución, que incluyen las composiciones de liberación controlada. En una modalidad de la presente invención, la combinación de formas de estado sólido se proporcionan las cuales comprenden la forma L de eplerenona en al menos una cantidad detectable con el balance siendo una o más formas de estado sólido seleccionados del grupo que consiste de forma H de eplerenona, forma L de eplerenona, formas cristalinas solvatadas de eplerenona y eplerenona amorfa. Tales combinaciones son útiles, por ejemplo, en la preparación de composiciones farmacéuticas que tienen una variedad de perfiles de disolución, que incluyen las composiciones de liberación controlada. En una modalidad de la presente invención, la combinación de formas de estado sólido se proporcionan las cuales comprenden la forma L de eplerenona en al menos una cantidad detectable, con el balance siendo una o más formas de estado sólido seleccionados del grupo que consiste de forma H de

eplerenona, formas cristalinas solvatadas de eplerenona y eplerenona amorfa.

Dependiendo del uso pretendido de la forma de estado sólido de eplerenona, las consideraciones de procesamiento pueden favorecer la selección de una forma de estado sólido específica o una combinación específica de tales formas de estado sólido. La forma L de fase pura, por ejemplo, generalmente es más fácilmente preparada que la forma H de fase pura. Una mezcla de forma H y forma L, sin embargo, generalmente es más fácilmente preparada que la forma L de fase pura y permite el uso de un material de partida de eplerenona de relativa baja pureza química. El uso de una forma cristalina solvatada en lugar de la forma H o de la forma L en una composición elimina la etapa de procesamiento, a saber la desolvatación, para aquellos procesos que de otra manera procederían mediante la desolvatación de una forma cristalina solvatada.

Alternativamente, la etapa de desolvatación se puede eliminar, por ejemplo, la forma L esta directamente cristalizada de un solvente apropiado interviene la preparación y desolvatación de una forma cristalina

solvatada intermedia. Tales procesos se describen con gran detalle adelante.

Definiciones

El término "amorfo" se aplica a la eplerenona aquí se refiere a un estado sólido en donde las moléculas de eplerenona estan presentes en una disposición desordenada y no forman una capa de cristal distribuido a una celda unitaria. Cuando se somete a difracción de polvo con rayos X, la eplerenona amorfa no produce unos picos cristalinos característicos.

Donde se hace referencia aquí al punto de ebullición de una sustancia de solución, el término "punto de ebullición" significa el punto de ebullición de la sustancia o solución bajo condiciones de proceso aplicable.

El término "forma cristalina" como se aplica a la eplerenona aquí se refiere a una forma de estado sólido en donde las moléculas de eplerenona estan dispuestas para formar una capa de cristal distinguible (1) comprende celdas unitarias distinguibles, y (2) produce

picos de difracción cuando se somete a radiación con rayos X.

El término "cristalización" como se utiliza aquí se puede referir a cristalización y/o recristalización dependiendo de las circunstancias aplicables con relación a la preparación del material de partida de eplerenona.

El término "digestión" significa aquí un proceso en el cual una lechada de eplerenona sólida en un solvente o mezcla de solventes se calienta hasta el punto de fusión del solvente o mezcla de solventes bajo condiciones de proceso aplicable.

El término "cristalización directa" se utiliza aquí se refiere a cristalización de eplerenona directamente de un solvente adecuado sin la formación y desolvatación de una forma de estado sólida cristalina solvatada intermedia de eplerenona.

El termino "sustancia de droga de eplerenona" se utiliza aquí significa eplerenona per se según sea cualificado por el contexto en el cual el término se utiliza y se puede referir a eplerenona no formulada o a

eplerenona presente como un ingrediente de una composición farmacéutica.

El término "tamaño de partículas" como se utiliza aquí se refiere a un tamaño de partícula medido mediante técnicas de medición de tamaño de partícula convencional bien conocidas en la técnica, tal como esparcimiento de luz láser, fracción de flujo de campo de sedimentación, espectroscopia de correlación de fotón, o centrifugación de disco. El "D₉₀ tamaño de partículas" es un tamaño de partícula tal que el 90% del peso de la partícula es más pequeño que el tamaño de partícula D₉₀ medido mediante tales técnicas de medición de tamaño de partícula convencional.

El término "DSC" significa calorimetría de exploración diferencial.

El término "HPLC" significa cromatografía líquida de alta presión.

El término "IR" significa infrarrojo.

El término "pureza" aquí, a menos que se cualifique de otra manera significa la pureza química de la eplerenona de acuerdo con un fallo HPLC convencional. Como se utiliza aquí, "eplerenona de baja pureza" generalmente significa eplerenona que contiene una cantidad efectiva de un promotor de crecimiento de cristal de forma H y/o un inhibidor de cristal de forma L. Como se utiliza aquí, "eplerenona de alta pureza" generalmente significa eplerenona que no contiene o contiene menos de una cantidad efectiva de, un promotor de crecimiento de cristal de forma H y/o un inhibidor de crecimiento de cristal de forma L.

El término "pureza de fase" significa aquí la pureza de estado sólido de la eplerenona con relación a un cristal particular en una forma amorfa de la eplerenona según se determina mediante métodos analíticos de espectroscopia infrarroja descritos aquí.

El término "XRPD" significa difracción de polvo en rayos X.

El término "rpm" significa revoluciones por minuto.

El término "TGA" significa análisis termogravimétrico.

El término "T_m" significa temperatura de fusión.

Caracterización de la forma cristalina

1. Conformación molecular

El análisis de rayos X en un cristal simple indica que la conformación molecular de eplerenona difiere entre la forma H y la forma L, particularmente con relación a la orientación del grupo éster en la posición 7 del anillo esteroide. La orientación del grupo éster se puede definir mediante el ángulo de torsión de C8-C7-C23-01.

En la capa de cristal de forma H, la molécula de eplerenona adopta una conformación en la cual el grupo metoxi del éster esta aproximadamente alineado con el enlace C-H en la posición 7 y el grupo carbonilo esta aproximadamente ubicado sobre el centro del anillo esteroide-B. El ángulo de torsión C8-C7-C23-01 que es aproximadamente -73.0° en esta conformación. En esta orientación, el átomo de oxígeno carbonilo del grupo

éster (O1) estas en contacto cercano con el átomo de oxígeno del anillo de 9, 11-epóxido (O4). La distancia O1-O4 es aproximadamente 2.97 Å, la cual esta escasamente por debajo de la distancia de contacto de van der Waals de 3.0 Å (asumiendo radios de van der Waals de 1.5 Å para los átomos oxígeno).

En la retícula de cristal de forma L, las moléculas de eplerenona adaptan la conformación en la cual el grupo éster rota aproximadamente 150° con relación a aquella de la forma H y tiene un ángulo de torsión C8-C7-C23-O1 de aproximadamente +76.9°. en esta orientación, el grupo metoxi del éster esta dirigido hacia el segmento 4,5-alcano del anillo A-esteroide. En esta orientación, la distancia entre el átomo de oxígeno del grupo éster (O1, O2) y el átomo de oxígeno del anillo 9,11-epóxido (O4) se incrementa con relación a la distancia determinada para la forma H. La distancia O2-O4 es aproximadamente 3,04 Å, teniendo justo por encima de la distancia de contacto de van der Waals. La distancia O1-O4 es de aproximadamente 3,45 Å.

En las formas cristalinas solvatadas analizadas mediante difracción de rayos X de cristal simple a la

fecha, la molécula de eplerenona parece adaptar una conformación característica de forma L.

2. Difracción del polvo en rayos X

Las formas cristalinas varias de eplerenona se analizaron con un difractómetro de polvo Siemens D5000 o un difractómetro multipropósito Inel. Para el difractómetro de polvo Siemens 5000, los datos brutos se midieron para 2θ (dos teta) valores de 2 a 50, con etapas de 0,020 y periodos de etapa para 2 segundos. Para el difractómetro multipropósito Inel, las muestras se ubicaron en un soporte de muestras de aluminio y los datos brutos se recolectaron durante 30 minutos en todos los valores 2θ simultáneamente.

Las tablas 1A, 1B y 1C establecen parámetros significativos de los picos principales en términos de valores 2θ e intensidades para la forma H) preparada por desolvatación de un solvato de etanol obtenido por digestión de eplerenona de baja pureza), la forma L preparada por desolvatación de un solvato de metil etil cetona obtenido por recristalización de eplerenona de

alta pureza), y formas cristalinas de solvato de metil etil cetona (preparadas mediante conversión de lechada a temperatura ambiente de eplerenona de alta pureza en metil etil cetona) de formas cristalinas de eplerenona respectivamente (radiación de rayos X a longitudes de onda de 1,54056 Å).

Cambios menores en las posiciones de los picos se pueden presentar en los patrones de difracción de la forma H y la forma L como resultado de las imperfecciones en el espaciamiento de los planos de difracción de cristal asociados con las rutas de elaboración de la forma H y la forma L (es decir desolvatación de un solvato). Además, la forma H se aísla de un solvato preparado mediante digestión de eplerenona. Este método da como resultado una pureza química total interior (aproximadamente 90%) de la forma H. Finalmente, las formas solvatadas de eplerenona se espera que muestre algún cambio en la ubicación de los picos de difracción debido a la movilidad creciente de las moléculas de solvente dentro de los canales de solvente en la red de cristal.

Tabla 1A: datos de difracción de rayos X, Forma H

Angulo 2 θ	Espaciamiento -d Å	Intensidad Cps	Intensidad %
6,994	12,628	1188	7,2
8,291	10,655	2137	13,0
10,012	8,827	577	3,5
11,264	7,849	1854	11,3
12,040	7,344	7707	46,8
14,115	6,269	3121	19,0
41,438	6,130	15935	96,8
15,524	5,703	637	3,9
16,169	5,477	1349	8,2
16,699	5,305	1663	10,1
16,940	5,230	1692	10,3
17,147	5,167	2139	13,0
17,660	5,018	6883	41,8
17,910	4,949	16455	100,0
18,379	4,823	3106	18,9
18,658	4,752	1216	7,4
19,799	4,480	1499	9,1
20,235	4,385	383	2,3
21,707	4,091	1267	7,7
21,800	4,073	1260	7,7
21,959	4,044	1279	7,8
22,461	3,955	4264	25,9
23,191	3,832	1026	6,2
23,879	3,723	1000	6,1
24,599	3,616	1688	10,3
25,837	3,455	931	5,7
26,034	3,420	868	4,2
26,868	3,316	912	5,5
27,093	3,288	1322	8,0
27,782	3,209	1236	7,5
28,340	3,147	1845	11,2
28,861	3,091	957	5,8
29,866	2,9892	745	4,5
30,672	2,9166	992	6,0
31,108	2,8726	1205	7,3
33,215	2,6951	1287	7,8
33,718	2,6560	802	4,9
34,434	2,6024	914	5,6

Tabla 1B: datos de difracción de rayos X, Forma L

Angulo 2θ	Espaciamento -d Å	Intensidad Cps	Intensidad %
7,992	11,054	11596	26,6
10,044	8,799	12048	27,6
11,206	7,889	4929	11,3
12,441	7,109	1747	4,0
12,752	6,936	4340	9,9
13,257	6,673	2444	5,6
14,705	6,019	43646	100
15,460	5,727	2670	6,1
15,727	5,630	7982	18,3
16,016	5,529	3519	8,1
17,671	5,015	8897	20,4
17,900	4,951	2873	6,6
18,352	4,830	612	1,4
18,703	4,740	689	1,6
19,524	4,543	1126	2,6
20,103	4,413	3753	8,6
20,630	4,302	1451	3,3
21,067	4,214	876	2,0
21,675	4,097	2760	6,3
22,323	3,995	1951	4,5
22,652	3,992	1657	3,8
23,624	3,763	827	1,9
24,279	3,663	1242	2,8
25,021	3,556	5144	11,8
25,485	3,492	1702	3,9
25,707	3,463	2493	5,7
26,251	3,392	1371	3,1
26,850	3,318	1970	4,5
27,319	3,262	1029	2,4
27,931	3,192	440	1,0
27,969	3,187	440	1,0
28,937	3,083	1128	2,6
29,703	3,005	1211	2,8
30,173	2,9594	1506	3,5
30,584	2,9206	1602	3,7
30,885	2,8928	1550	3,6
31,217	2,8628	1068	2,4
31,605	2,8285	1038	2,4
32,059	2,7895	1211	2,8
32,640	2,7412	684	1,6

32,747	2,7324	758	1,7
33,460	2,6759	506	1,2
34,194	2,6201	1085	2,5
34,545	2,5943	915	2,1

Tabla 1C: datos de difracción de rayos X, solvato de metil etil cetona

Angulo 2 θ	Espaciamento -d Å	Intensidad Cps	Intensidad %
7,584	11,648	5629	32,6
7,753	11,393	15929	92,3
10,151	8,707	2877	16,7
11,310	7,817	701	4,1
12,646	6,994	1027	5,9
13,193	6,705	15188	88,0
13,556	6,526	14225	82,4
14,074	6,287	1966	11,4
14,746	6,002	2759	16,0
15,165	5,837	801	4,6
15,548	5,694	1896	11,0
17,031	5,202	7980	46,2
17,280	5,127	17267	100,0
17,706	5,005	6873	39,8
18,555	4,778	545	3,2
18,871	4,699	1112	6,4
19,766	4,488	1704	9,9
20,158	4,401	1396	8,1
20,725	4,282	2644	15,3
21,787	4,076	1127	6,5
22,060	4,026	451	2,6
22,864	3,886	1542	8,9
23,412	3,796	14185	82,2
23,750	3,7436	1154	6,7
24,288	3,662	3063	17,7
25,253	3,524	1318	7,6
25,503	3,490	1736	10,1
25,761	3,455	1225	7,1

26,176	3,402	1346	7,8
26,548	3,355	1098	6,4
27,357	3,257	1944	11,3
27,605	3,229	2116	21,3
27,900	3,195	858	5,0
28,387	3,142	583	3,4
28,749	3,103	763	4,4
29,300	3,046	1182	6,8
29,679	3,008	2606	15,1
30,402	2,9377	2184	12,6
30,739	2,9063	648	3,8

Ejemplos gráficos de los patrones de difracción en rayos X para la forma H, forma L, y formas cristalinas de solvato de metilo etil cetona de eplerenona se muestran en las figuras 1-A, 1-B, y 1-C, respectivamente. La forma H muestra tipos distinguibles a $7,0 \pm 0,2$, $8,3 \pm 0,2$, y $12,0 \pm 0,2$ grados 2θ . La forma L muestra picos distinguibles en $8,0 \pm 0,2$, $12,4 \pm 0,2$, $12,8 \pm 0,2$, y $13,3 \pm 2$ grados 2θ . La forma cristalina solvatada de metil etil cetona muestra tipos distinguibles en $7,6 \pm 0,2$, $7,8 \pm 0,2$, y $13,6 \pm 0,2$ grados 2θ .

Ejemplos de patrones de difracción de rayos X se muestran en las figuras 1-D hasta 1-O para las siguientes formas cristalinas de solvato de eplerenona: solvato de n-propilalcohol, solvato de tetrahidrofurano, solvato de

etilpropionato, solvato de ácido acético, solvato de acetona, solvato de ácido acético, solvato de acetona, solvato de tolueno, solvato de isopropanol, solvato de etanol, solvato de isobutilacetato, solvato de butilacetato, solvato de metilacetato, y solvato de propilacetato, respectivamente.

3. Temperatura de fusión/descomposición

Las temperaturas de fusión/descomposición de las formas cristalinas de eplerenona no solvatadas se determinaron utilizando un calorímetro de exploración diferencial TA Instruments 2920. Cada muestra, en una cantidad de 1-2 mg se ubicó en un recipiente de aluminio sellado o no sellado y se calentó para proporcionar un índice de incremento de temperatura de aproximadamente 10° C/minuto. Los rangos de temperatura fusión/descomposición se definieron del inicio extrapolado al máximo de la endoterma de fusión/descomposición.

La fusión de la eplerenona de forma H y forma L se asoció con descomposición química y pérdida de solvente atrapado de la redícula de cristal. La temperatura de

fusión/descomposición también se afectó por el tratamiento del sólido antes de análisis. Por ejemplo, la forma no molida L de una partícula D₉₀ tiene un tamaño de aproximadamente 180-450 μm , preparada mediante cristalización directa en un solvente apropiado o de un solvato obtenido de cristalización de eplerenona de alta pureza en un solvente apropiado o una mezcla de solventes, generalmente tenía un rango o un índice de fusión/descomposición de aproximadamente 237° a aproximadamente 242° C. La forma molida L que tiene un tamaño de partícula de aproximadamente 80 a aproximadamente 100 μm , preparada mediante cristalización de un solvato de una solución de eplerenona de alta pureza en un solvente apropiado o mezclas de solventes, desolvata el solvato y muele la forma L resultante, generalmente tenía un índice de fusión/descomposición inferior y más amplio de aproximadamente 223° C a aproximadamente 234° C. la forma no molida H que taladra la partícula D₉₀ aproximadamente 180-450 μ , preparada mediante solvatación de un solvato obtenido por digestión de eplerenona de baja pureza, generalmente tenía un índice de fusión/descomposición mayor de aproximadamente mayor de aproximadamente 247° a aproximadamente 251° C.

ejemplos de termogramas DSC de (a) forma no molida L directamente cristalizada de metil etil cetona, (b) forma no molida L preparada mediante disolvatación de un solvato obtenido mediante cristalización de eplerenona de alta pureza de metil etil cetona, (c) forma L preparada mediante molido de un solvato disolvatado obtenido mediante cristalización de eplerenona de alta pureza de metil etil cetona, y (d) forma no molida H preparada mediante desolvatación de un solvato obtenido mediante digestión de eplerenona de baja pureza de metil etil cetona se muestra en las figuras 2-A, 2-C y 2-D, respectivamente.

Los termogramas DSC de la forma solvatada de eplerenona se determinaron utilizando un calorímetro de exploración diferencial Perkin Elmer Pyris 1. Cada muestra, en una cantidad de 1-2 mg se ubicó en un recipiente de aluminio no sellado y se calentó para proporcionar un índice de incremento de temperatura de aproximadamente 10° C/minuto. Uno o más eventos endotérmicos a temperaturas inferiores se asociaron con cambios de la entalpía que ocurrieron en la medida en que el solvente se perdió en la red de cristal del solvato. La endoterma de temperatura más alta o las

endotermas se asociaron con la fusión/descomposición de la forma L o forma H de eplerenona. Ejemplos de termogramas DSC se muestran en las figuras 2-E hasta 2-T para las siguientes formas cristalinas solvatadas de eplerenona. Solvato de n-propilalcohol, solvato de tetrahidrofurano, solvato de tetrahidrofurano, solvato de etilpropionato, solvato de ácido acético, solvato de cloroformo, solvato de acetona, solvato de tolueno, solvato de isopropanol, solvato de t-butilacetato, solvato de etanol, solvato de isobutilacetato, solvato de butilacetato, solvato de metilacetato, solvato de propilacetato, solvato de n-butanol, solvato de n-octanol, respectivamente.

4. Espectroscopía de absorción infrarroja

El espectro de absorción infrarroja de eplerenona no solvata de la forma H y la forma L se obtuvo con un espectrómetro Magna System 550 Nicolet DRIFT (transformación fourier infrarroja de reflectancia difusa). Un sistema recolector Spectra-Tech y una copa de micromuestras se utilizaron. Las muestras (85%) se analizaron en bromuro de potasio y se exploran desde 400 a 4100^{-1} . El espectro de absorción infrarrojo de

eplerenona en solución de cloroformo diluido (33%) o en las formas de cristal solvatados se tuvieron con un espectrómetro Bio-ra FTS-45. Las muestras de solución de cloroformo se analizaron utilizando una celda de solución de 0,2 mm de longitud de celda con platos de sal de cloruro de sodio. El espectro IRFT de solvato se recolectó utilizando un accesorio IBM micro-MIR (reflectancia interna múltiple). Las muestras se exploraron desde 400 a 4000 cm^{-1} . Ejemplos de espectros de absorción infrarrojos de (a) forma H, (b) forma L (c) metil etil cetona solvato y (d) eplerenona en solución de cloroformo se muestran en las figuras 3-A, 3-B, 3-C y 3-D respectivamente.

La tabla 2 describe bandas de absorción ilustrativas de eplerenona en la forma H, forma L, y formas de cristal de solvato de metil etil cetona. Las bandas de absorción de la ilustración para eplerenona en solución de cloroformo también se describen por comparación. Las diferencias entre la forma H y cualquier forma L o solvato de metil etil cetona se observaron, por ejemplo, en la región del carbonilo del espectro. En la forma H tiene una tensión de éster carbonilo de aproximadamente 1739 cm^{-1} mientras que tanto la forma L como el solvato

de metil etil cetona tienen una tensión correspondiente a aproximadamente 1724 y 1722 cm^{-1} , respectivamente. La tensión de éster de carbonilo ocurre a aproximadamente 1727 cm^{-1} en la eplerenona en la solución de cloroformo. El cambio en la frecuencia de tensionamiento del éster de carbonilo entre la forma H y la forma L refleja un cambio en la orientación del grupo éster entre las dos formas de cristal. Además, la tensión del éster de la cetona conjugada en un anillo esteroide A cambia desde aproximadamente 1664-1667 cm^{-1} en cualquiera de las formas H o de solvato de metil etil cetona a aproximadamente 1665 cm^{-1} en la forma L. La tensión del carbonilo correspondiente ocurre a aproximadamente 1665 cm^{-1} en solución de cloroformo.

Otra diferencia entre la forma H y la forma L se dio en la región de inclinación C-H. La forma H tiene una absorción de aproximadamente 1399 cm^{-1} la cual no se observa en la forma L, el solvato de metil etil cetona, o la eplerenona en solución de cloroformo. La tensión 1399 cm^{-1} ocurre en la región de CH_2 que corta los grupos metilenos C2 y C21 adyacentes a los grupos carbonilos.

Tabla 2: Bandas de absorción IR (cm^{-1}) para formas de eplerenona

Región de absorción	Forma H	Forma L	Solvato de metil etil cetona	Solución de cloroformo
V C=O (lactona)	1773	1775	1767	1768
V C=O (éster)	1739	1724	1722	1727
V C=O (3-ceto)	1664	1655	1667	1665
V C=O (3,4-olefina)	1619	1619	1622	1623
$\delta_{\text{as}}\text{CH}_3$, δCH_2 , δCH_2 (α a carbonilo)	1460, 1444, 1426	1467, 1438, 1422, 1399	1467, 1438, 1422	1464, 1438, 1422
δCH_3	1380	1381	~1380	1378

Ejemplos de espectros de absorción infrarrojo se muestran en la figuras 3-E hasta 3-S para las siguientes formas cristalinas solvatadas de eplerenona: solvato de n-propil alcohol, solvato de tetrahidrofurano, solvato de etil propianato, solvato de ácido acético, solvato de acetona, solvato de tolueno, solvato de isopropanol, solvato de etanol, solvato de isobutil acetato, solvato de butil acetato, solvato de propil acetato, solvato de metil acetato, solvato de propilenglicol y solvato de t-butil acetato, respectivamente.

5. Espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN)

El espectro ^{13}C RMN se obtuvo en un campo de 31,94 MHz. Ejemplós de espectros ^{13}C RMN de la forma H y de la forma L de eplerenona se muestran en las figuras 4 y 5 respectivamente. La forma H de eplerenona analizada para obtener los datos reflejados en la figura 4 no fueron de fase pura e incluyeron de eplerenona de forma L. La forma H es más claramente distinguida por las resonancias del carbono en alrededor de 64,8 ppm, 24,7 ppm y 19,2 ppm. La forma L es más claramente distinguida mediante resonancias del carbono alrededor de 67,1 ppm y 16,0 ppm.

6. Termogravimetría

El análisis termogravimétrico se desarrollo utilizando un analizador termogravimétrico de TA Instruments TGA 2950. Las muestra se ubicaron en un recipiente de aluminio no sellado bajo purga de nitrógeno. La temperatura de inicio fue de 25°C con un incremento en la temperatura a un índice de aproximadamente 10°C/minuto.

Ejemplos de perfiles ideales termogravimétricos se muestran en la figura 6-A hasta 6-R para los siguientes formas de cristales solvatadas de eplerenona: solvato de metil etil cetona, solvato de n-propil alcohol, solvato de tetrahidrofurano, solvato de etil propionato, solvato de ácido acético, solvato de cloroformo, solvato de acetona, solvato de tolueno, solvato de isopropanol, solvato de etanol, solvato de isobutil acetato, solvato de butil acetato, solvato de propil acetato, solvato de metil acetato, solvato de propil englicol, solvato de n-butanol, solvato de n-octanol y solvato de t-butil acetato, respectivamente.

7. Microscopia

La microscopia de etapa caliente se desarrollo sobre cristales simples de solvato de metil etil cetona de eplerenona utilizando un Linka, THMS 600 Hot Stage cin un microscopio de luz polarizada universal Zeiss. Bajo luz polarizada a temperatura ambiente el cristal de solvato birrefringente y traslucido indicando que la reticula de cristal estaba altamente ordenada. En la medida en que la temperatura se incremento a

aproximadamente 60°C, defectos notables comenzaron a emerger a lo largo de la dimensión del cristal. Una micrografía exploratoria de electrones de la eplerenona de forma L obtenida mediante solvatación de solvato de metil etil cetona se muestra en la figura 7 y revela defectos en la superficie, poros, grietas y fracturas dentro de la red de cristal. Una micrografía electrónica de exploración de la eplerenona en forma L obtenida mediante cristalización directa del etil acetato se muestra en la figura 8 y no se exhibe defectos de superficie similares poros, grietas y fracturas dentro de la red de cristal.

8. Parámetros de celda unitaria

Las tablas 3A, 3B y 3C adelante resumen los parámetros de celda unitaria de terminados para la forma H, la forma L y varias formas cristalinas solvatadas de eplerenona.

Tabla 3A: parámetros de celda unitaria para formas de cristales de eplerenona

Parámetro	Forma H	Forma L	Solvato de metil etil cetona
Sistema de cristal	Ortorómbico	Monoclínico	Ortorómbico
Grupo de espacio	$P2_12_12_1$	$P2_1$	$P2_12_12_1$
A	21,22 Å	8,78 Å	23,53 Å
B	15,40 Å	11,14 Å	8,16 Å
C	6,34 Å	11,06 Å	13,08 Å
α	90°	90°	90°
β	90°	93,52°	90°
γ	90°	90°	90°
Z	4	2	4
Volumen (Å)	2071,3	1081,8	2511,4
ρ (calculado)	1,329 g/cm ³	1,275 g/cm ³	1,287 g/cm ³
R	0,0667	0,062	0,088

Tabla 3B: parámetros de celda unitaria para formas de cristal de eplerenona

Parámetro	Solvato de acetona	Solvato de tolueno	Solvato de butil acetato ¹
Sistema de cristal	Ortorómbico	Ortorómbico	Ortorómbico
Grupo de espacio	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
A	23,31 Å	23,64 Å	23,07 Å
B	13,13 Å	13,46 Å	13,10 Å
C	8,28 Å	8,16 Å	8,24 Å
α	90°	90°	90°
β	90°	90°	90°
γ	90°	90°	90°
Z	4	4	4
Volumen (Å ³)	2533,7	2596,9	2490,0
ρ (calculado)	1,239 g/cm ³	1,296 g/cm ³	1,334 g/cm ³
R	0,058	0,089	0,093

¹Las moléculas de butil acetato solvato no fueron completamente refinadas debido al desorden de las moléculas de solvente en los canales.

Tabla 3C: parámetros de celda unitaria para formas de cristales de eplerenona

Parámetro	Solvato de butil acetato ¹	Solvato de isopropanol ¹	Solvato de etanol ¹
Sistema de cristal	Ortorómbico	Ortorómbico	Ortorómbico
Grupo de espacio	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
A	23,19 Å	23,15 Å	23,51 Å
B	12,95 Å	12,73 Å	13,11 Å
C	8,25 Å	8,25 Å	8,27 Å
α	90°	90°	90°
β	90°	90°	90°
γ	90°	90°	90°
Z	4	4	4
Volumen (Å)	2476,4	2433,2	2548,6
ρ (calculado)	1,239 g/cm ³	1,296 g/cm ³	1,334 g/cm ³
R	0,098	0,152	0,067

¹Las moléculas de solvato no fueron completamente refinadas debido al desorden de las moléculas de solvente en los canales.

Información adicional sobre las formas cristalinas solvatadas seleccionadas de eplerenona se reportan en la tabla 4 adelante. Os datos de celda unitaria reportados en la tabla 3^a anterior para el solvato de metil etil cetona también son representativas de los parámetros de celda unitaria para muchas de estas formas de solvatos

cristalinos de eplerenona adicionales. La mayoría de los solvatos cristalinos de eplerenona ensayados son substancialmente isoestructurales uno al otro. Mientras que existe algún menor cambio en los picos de difracción de polvo con rayos X de una forma cristalina solvatada al siguiente debido al tamaño de la molécula de solvente incorporado, los patrones de difracción totales son substancialmente los mismos y los parámetros de celda unitaria y las posiciones moleculares son substancialmente idénticas para la mayoría de los solvatos ensayados.

Tabla 4: información adicional sobre solvatos de eplerenona

Solvente	Estequiometría solvente: eplerenona	Isoestructura l a solvato de etil metil cetona?	Temperaturas de desolvatación ¹ (°C)
Metil etil cetona	1:1		89
Ácido acético	1:2	si	203
Acetona	1:1	si	117
Metil acetato	1:1	si	103
Propil acetato	1:1	si	130
Butil acetato	1:2	si	108
Asobutil acetato	1:2	si	112
t-butil acetato	-	si	109
Cloroformo	-	si	125
Etanol	1:1	si	166
n-propanol	1:1	si	129
Isopropanol	1:1	si	121
n-butanol	1:1	si	103
n-octanol	-	si	116
Etil propionato	1:1	si	122
Propilenglicol	-	si	188
Tetrahidrofurano	1:1	si	136
Tolueno	1:1	si	83

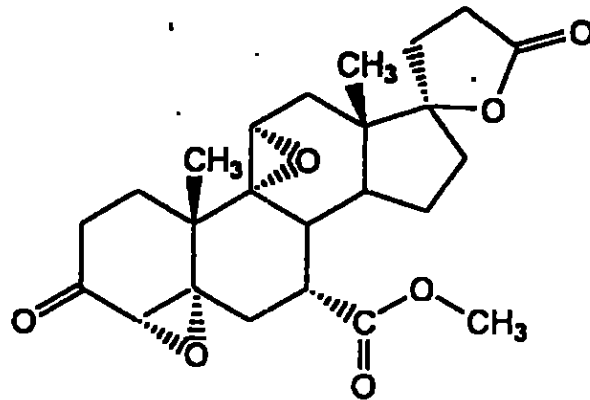
¹Definido como la temperatura de desolvatación extrapolada de la etapa de pérdida de peso de solvente final según se determinó mediante análisis

termogravimétrico a un índice de calentamiento de 10°C/minuto bajo purga de nitrógeno. La temperatura de desolvatación, sin embargo, se puede afectar mediante el método de la elaboración del solvato. Diferentes métodos pueden producir diferentes números de sitios de nucleación capaces de iniciar desolvatación en el solvato a temperaturas inferiores.

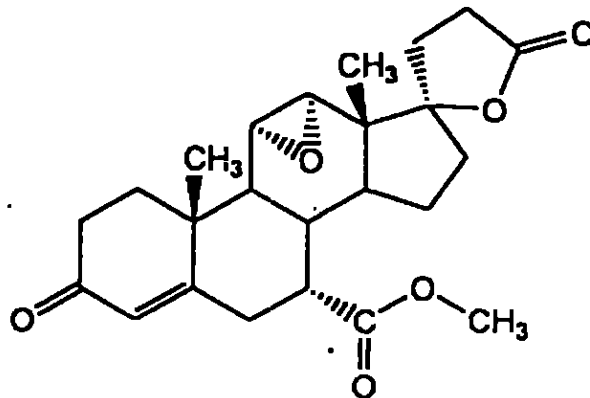
La celda unitaria del solvato esta compuesta de cuatro moléculas de eplerenona. La estequiometría de las moléculas de eplerenona y las moléculas de solvente en la celda unitaria también se reporta en la tabla cuatro anterior para un número de solvatos. La celda unitaria de forma H esta compuesta de cuatro moléculas de eplerenona. La celda unitaria de forma L esta compuesta de dos moléculas de eplerenona. Las celdas unitarias de solvato son convertidas durante la desolvatación en celdas unitarias de forma H y /o forma L cuando las moléculas de eplerenona sufren traslación y rotación para llenar los espacios dejados por las moléculas de solvente. La tabla 4 también reporta las temperaturas de desolvatación para un número de diferentes solvatos.

9. Propiedades del cristal de las impurezas

Las impurezas seleccionadas en eplerenona pueden inducir la formación de la forma H durante la desolvatación de un solvato. En particular, el efecto de las siguientes dos moléculas de impureza se evaluó: 7-metil hidrógeno 4 α , 5 α , 9 α , 11 α -diepoxi-17 hidroxio-3-oxo-17 α -pregnane-7 α , 21-dicarboxilato, γ -lactona (III) (el "diepóxido"); y 7-metil hidrógeno 11 α , 12 α -epoxi-17-hidroxio-3-oxo-17 α -pregn-4-eno-7 α , 21-dicarboxilato, γ -lactona (IV) (el "11,12-epóxido").



(III)

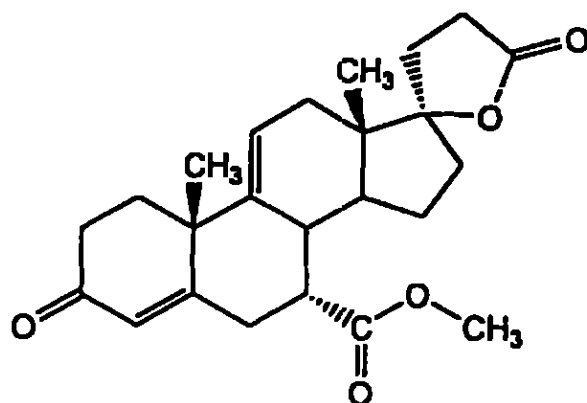


(IV)

El efecto de estas impurezas sobre la forma cristalina de eplerenona da como resultado la desolvatación que se describe con gran detalle en los ejemplos aquí presentes.

Dada la similaridad en la estructura del cristal simple del 7-metil hidrógeno 17-hidroxi-3-oxo-17 α -pregna-4, 9(11)-dieno-7 α , 21-dicarboxilato, γ -lactona (V) (el "9, 11-olefina") y la eplerenona de forma H, se supone

que la 9, 11 olefina también puede inducir la formación de forma H durante la desolvatación de solvato.



(V)

Una forma de cristal simple se aislo para cada compuesto de impureza.

Los patrones de difracción de polvo con rayos X para las formas de cristal aislada para el diepóxido, 11, 12-epóxido y 9, 11-olefina sin dados en las figuras 9, 10 y 11 respectivamente. El patrón de difracción de polvo con rayos X de cada molécula de impureza es similar al patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma H, sugiriendo que la forma H y los tres compuestos de impureza tienen estructuras de cristal simple similares.

Los cristales simples de cada compuesto de impureza también se aislaron y se sometieron a determinación de

estructura mediante rayos X para verificar que estos tres compuestos adopten estructuras de cristal simples similares a aquellas de la forma H. Los cristales simples del diepóxido se aislaron de metil etil cetona. Los cristales simples del 11, 12-epóxido se aislaron de isopropanol. Los cristales simples de 9, 11-olefina se aislaron de n-butanol. Los datos de la estructura de cristal determinados para la forma cristalina de cada compuesto de impurezas son dados en la tabla 5. El sistema de cristal resultante y los parámetros de celda fueron substancialmente los mismos para las formas cristalinas de la forma H, diepóxido, 11, 12-epóxido, y 9, 11-olefina.

Tabla 5: parámetros de celda unitaria para cristales de impurezas mediante comparación con eplerenona de forma H

Parámetro	Forma H	Diepóxido	11, 12- epóxido	9, 11- olefina
Sistema de cristal	Ortorómbico	Ortorómbico	Ortorómbico	Ortorómbico
Grupo de espacio	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
A	21,22 Å	21,328 Å	20,90 Å	20,90 Å
B	15,40 Å	16,16 Å	15,55 Å	15,74 Å
C	6,34 Å	6,15 Å	6,38 Å	6,29 Å
α	90°	90°	90°	90°
β	90°	90°	90°	90°
γ	90°	90°	90°	90°
Z	4	4	4	4
Volumen (Å)	2071,3	2119,0	2073,2	2069,3
ρ (calculado)	1,329 g/cm ³	1,349 g/cm ³	1,328 g/cm ³	1,279 g/cm ³
R	0,0667	0,0762	0,0865	0,0764

Los cuatro compuestos reportados en la tabla 5 cristalizan en el mismo grupo de espacio y tiene parámetros de celda similares (es decir i.e., ellos son isoestructurales). Se supone que el diepóxido, 11, 12-epóxido y 9, 11-olefina adoptan una conformación de forma H. La relativa facilidad del aislamiento de un empaque de forma H (directamente de la solución) para cada compuesto de impureza indica que la red de forma H

es un modo de empaque estable para estas series de compuesto estructuralmente similares. Se contempla que cualquier compuesto que sea de manera substancial cristalograficamente isoestructural a la eplerenona de forma H puede ser útil como una impureza en la cristalización de eplerenona de forma H de la solución.

De acuerdo con esto, en una modalidad particular, se proporciona un método para promover la cristalización de eplerenona de forma H de una solución de eplerenona en un solvente o mezclas de solvente, el método comprende impurezas en la solución antes de la cristalización con una cantidad efectiva de un compuesto que es cristalograficamente de manera substancial isoestructural a la forma H de eplerenona. Se debe entender que "contaminar" aquí puede ser activo, es decir, la adición deliberada de un compuesto de impureza a la solución, o pasivo, es decir, surge de la presencia de un compuesto de impureza como una impureza en la solución.

Los compuestos de impureza preferidos de acuerdo con esta modalidad son el diepóxido, el 11, 12-epóxido, y el 9, 11-olefina es decir, los compuestos (III), (IV) y (V) respectivamente, anteriores.

Preparación de eplerenona

El material de partida de eplerenona utilizado para preparar formas cristalinas novedosas de la presente invención se puede preparar mediante métodos conocidos per se, que incluyen los métodos establecidos en las publicaciones de patente internacional anteriormente citadas No. WO 97/21720 y No. WO 98/21720, particularmente el esquema 1 establecida en cada una de estas publicaciones.

Preparación de formas cristalinas

1. Preparación de forma cristalina solvatada

Las formas cristalinas solvatadas de eplerenona se pueden preparar mediante cristalización de eplerenona de un solvente adecuado o una mezcla de solventes adecuados. Un solvente adecuado o una mezcla de solventes adecuados generalmente comprende un solvente orgánico o una mezcla de solventes orgánicos que solubilizan la eplerenona junto con cualquier impureza a una temperatura elevada de, pero al enfriarse, preferencialmente cristaliza el solvato. La solubilidad de la eplerenona en tales solventes o mezclas de solventes generalmente es de

aproximadamente 5 a aproximadamente 200 mg/ml a temperatura ambiente. Los solventes o mezclas de solventes preferiblemente se seleccionan de aquellos solventes previamente utilizados en el proceso para preparar el material de partida eplerenona particularmente aquellos solventes que serian farmacéuticamente aceptables si estuvieran contenidos en la composición farmacéutica final que comprende la forma cristalina de eplerenona. Por ejemplo, un sistema de solvente que comprende cloruro de metileno que produce un solvato que comprende cloruro de metileno generalmente no deseable.

Cada solvente utilizado preferiblemente es un solvente farmacéuticamente aceptable, particularmente una clase 2 o clase 3 de solvente como se definió en "Impurities: guideline for residual solvents", International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use (recomendado para adopción en la etapa 4 de el proceso ICH en julio 17, 1997 por el ICH Steering Committee). Aun más preferiblemente, la solvencia mezcla de solventes se selecciona del grupo que consiste de metil etil cetona, 1-propanol, 2-pentanona, ácido

acético, acetona, butil acetato, cloroformo, etanol, isobutanol, isobutil acetato, metil acetato, etil propianato, n-butanol, n-octanol, isopropanol, propil acetato propilenglicol, t-butanol, tetrahidrofurano, tolueno, metanol y t-butil acetato. Aun más preferiblemente, el solvente se selecciona del grupo que consiste de metil etil cetona y etanol.

En otra modalidad de este proceso el solvente de la mezcla de solventes se selecciona del grupo que consiste de 1-propanol, 2-pentancna, ácido acético, acetona, butil acetato, cloroformo, isobutanol, isobutil acetato, metil acetato, etil propianato, n-butanol, n-octanol, propil acetato propilenglicol, t-butanol, tetrahidrofurano, tolueno, metanol y t-butil acetato.

En otra modalidad de este proceso, el solvente o mezcla de solventes se selecciona del grupo que consiste de 1-propanol, 2-pentancna, ácido acético, acetona, butil acetato, cloroformo, isobutanol, isobutil acetato, metil acetato, etil propianato, n-butanol, n-octanol, n-propanol, propil acetato, propilenglicol, t-butanol, tetrahidrofurano, tolueno, metanol y t-butil acetato.

Para preparar la forma cristalina solvatada de eplerenona, una cantidad de material de partida de eplerenona se solubiliza en un volumen de solvente y se enfría hasta formar cristales. La temperatura del solvente a la cual se agrega la eplerenona al solvente generalmente se selecciona con base en la curva de solubilidad del solvente o la mezcla de solventes. Para la mayoría de los solventes descritos aquí, por ejemplo, esta temperatura de solvente típicamente es al menos aproximadamente de 25°C, preferiblemente de aproximadamente de 30°C al punto de ebullición del solvente, y más preferiblemente desde aproximadamente 25°C por debajo del punto de ebullición del solvente al punto de ebullición del solvente.

Alternativamente, se puede agregar solvente caliente a la eplerenona y la mezcla se puede enfriar hasta formar cristales. La temperatura del solvente en el momento en que se agrega la eplerenona generalmente se selecciona con base en la curva de solubilidad del solvente o mezcla de solventes. Para la mayoría de los solventes descritos aquí, por ejemplo, la temperatura del solvente típicamente es de al menos 25°C, preferiblemente desde aproximadamente 50 C al punto de ebullición del

solvente, y más preferiblemente desde aproximadamente 15°C por debajo del punto de ebullición del solvente al punto de ebullición del solvente.

La cantidad de material de partida de eplerenona mezclada con un volumen dado de solvente de manera similar dependerá de la curva de solubilidad del solvente mezcla de solventes. Típicamente, la cantidad de eplerenona agregada al solvente no se solubilizara completamente en aquel volumen de solvente a temperatura ambiente. Para la mayoría de los solventes descritos que, por ejemplo, la cantidad de material de partida de eplerenona mezclada con un volumen dado de solvente usualmente es de al menos aproximadamente 1,5 a aproximadamente 4,0 veces, preferiblemente 2,0 a aproximadamente 3,5 veces, y más preferiblemente aproximadamente 2,5, la cantidad de eplerenona que solubilizara en aquel volumen de solvente a temperatura ambiente.

Después de que el material de partida de eplerenona se ha solubilizado completamente en el solvente, la solución típicamente se te enfría lentamente para cristalizar la forma cristalina solvatada de eplerenona.

Para la mayoría de los solventes descritos aquí, por ejemplo, la solución se enfría a un índice más lento que aproximadamente $20^{\circ}\text{C}/\text{minuto}$, preferiblemente aun índice de aproximadamente $10^{\circ}\text{C}/\text{minuto}$ o menor, más preferiblemente a un índice de aproximadamente $5^{\circ}\text{C}/\text{minuto}$ menor, y aún más preferiblemente un índice de aproximadamente $1^{\circ}\text{C}/\text{minuto}$ o menor.

La temperatura del punto final en el cual la forma cristalina solvatada se cosecha dependerá de la curva de solubilidad del solvente o mezcla de solventes. Para la mayoría de los solventes descritos aquí, por ejemplo, la temperatura de punto final típicamente es menor de aproximadamente 25°C , preferiblemente menor de aproximadamente 5°C y más preferiblemente de aproximadamente -5°C . La disminución de la temperatura del punto final generalmente favorece la formación de la forma cristalina solvatada. Alternativamente, se pueden utilizar otras técnicas para preparar el solvato. Ejemplos de tales técnicas incluyen, pero no están limitadas a, (1) disolver el material de partida de eplerenona en un solvente y agregar un cosolvente para ayudar a la cristalización de la forma cristalina e solvato, (2) crecimiento por difusión de vapor del

solvato, (3) aislamiento del solvato mediante evaporación, tal como evaporación rotatoria, y (4) conversión de lechada.

Los cristales de la forma cristalina solvatada preparados como se describió anteriormente se pueden separar del solvente mediante cualquier medio convencional adecuado tal como filtración o centrifugación. La agitación creciente del sistema del solvente durante la cristalización generalmente da como resultado unos tamaños de partícula de cristal más pequeño.

2. Preparación de la forma L del solvato

La eplerenona de forma L se puede preparar directamente desde la forma cristalina solvatada mediante desolvatación. La desolvatación se puede lograr mediante cualquier medio de desolvatación adecuados tales como, pero no limitados a calentamiento del solvato, reducción de la presión ambiente que circunda al solvato, o combinaciones de esta. Si el solvato se calienta para remover el solvente, tal como en un horno la temperatura del solvato durante este proceso típicamente no excederá

la temperatura de transición enantiotrópica para la forma H y la forma L. Esta temperatura preferiblemente no excederá a aproximadamente 150°C.

La presión de desolvatación y el tiempo de desolvatación no son estrechamente críticas. La presión de desolvatación preferiblemente es aproximadamente 1 atmósfera o menos. En la medida en que la presión de desolvatación, se reduce, sin embargo, la temperatura en la cual se lleva acabo y/o el tiempo de desolvatación es generalmente reducido. Particularmente para los solvatos que tienen temperaturas de desolvatación mayores, el secado bajo vacío permitirá el uso de secado inferiores. El tiempo de desolvatación necesario solo será suficiente para terminar la desolvatación, y así la formación de la forma L, para alcanzar su terminación.

Para asegurar la preparación de un producto que comprende substancialmente toda la forma L, el material de partida de eplerenona típicamente, es una eplerenona de alta pureza, preferiblemente substancialmente de eplerenona pura. El material de partida de eplerenona utilizado para preparar la forma L de eplerenona es al menos 90% puro, preferiblemente al menos 95% puro, y más

preferiblemente al menos 99% puro. Como se discutió con gran detalle en otro sitio de esta solicitud, ciertas impurezas en el material de partida de eplerenona pueden afectar adversamente la producción y el contenido de forma L del producto obtenido del proceso.

El producto de eplerenona cristalizada preparado de esta manera de un material de partida de eplerenona de alta pureza comprende al menos 10% de forma L, preferiblemente al menos 50% de forma L, más preferiblemente al menos 75% de forma L, aun más preferiblemente al menos 90% aun más preferiblemente 95% de forma L, y aun más preferiblemente forma L con fase substancialmente pura.

3. Preparación de la forma H del solvato

Un producto que comprende la forma H se puede preparar en substancialmente la misma manera que como se estableció anteriormente para la preparación de la forma L mediante (1) utilizar un material de partida de eplerenona de baja pureza en lugar de un material de partida de eplerenona de alta pureza, (2) sembrar el

sistema del solvente con cristales de forma H de fase pura; o(3) una combinación de (1) y (2).

3.1 Uso de impurezas como promotores del crecimiento de cristales y inhibidores.

La presencia y cantidad de las impurezas seleccionada en el material de partida de eplerenona, en lugar de la cantidad total de las impurezas en el material de partida de eplerenona afectan, el potencial para la formación de cristales de forma H durante la desolvatación del solvato. La impureza seleccionada generalmente es un promotor de crecimiento de forma H o un inhibidor de crecimiento de forma L. Esta puede estar contenida en material de partida de eplerenona, contenida en el solvente o mezcla de solventes antes de que se agregue el material de partida de eplerenona, y/o agregar el solvente o mezclas de solventes después de que el material de partida de eplerenona se ha agregado. Bonafede et al. (1995), "Selective nucleation and growth of an organic polymorph by ledge-directed epitaxy on a molecular crystal substrate", J. Amer. Chem. Soc., 117(30), incorporada como referencia aquí, discute el uso de promotores de crecimiento e inhibidores de crecimiento

en sistemas polimorfos. Para la presente invención, una impureza adecuada generalmente comprende un compuesto que tiene una estructura de cristal simple substancialmente idéntica a la estructura del cristal simple de la eplerenona de forma H. La impureza preferiblemente es un compuesto que tiene un patrón de difracción de polvo con rayos X substancialmente idéntico al patrón de difracción de polvos con rayos X de la eplerenona de forma H, y más preferiblemente se selecciona del grupo que consiste de diepóxido, el 11, 12-epóxido, la 9, 11-olefina y combinaciones de estos.

Las cantidades de impurezas necesarias para preparar cristales de forma H típicamente pueden dependiendo en parte del solvente y mezclas de solventes y de la solubilidad de la impureza con relación a la eplerenona. En la cristalización de la forma H de disolvente de metil etil cetona, por ejemplo, el índice de peso de diepóxido a material de inicio de eplerenona de baja pureza típicamente es de al menos aproximadamente 1:100, preferiblemente al menos aproximadamente 3:100, más preferiblemente alrededor de 3:100 a aproximadamente 1:5, y aun más preferiblemente aproximadamente 3:100 a aproximadamente 1:10. El 11, 12-epóxido tiene la

solubilidad mayor en metil etil cetona que el diepóxido que requiere una cantidad mayor de 11, 12-epóxido para preparar los cristales de eplerenona de forma H. Cuando las impurezas comprenden el 11, 12-epóxido, el índice de peso del diepóxido al material de inicio de eplerenona de baja pureza típicamente es de al menos aproximadamente 1:5, más preferiblemente al menos aproximadamente 3:25, y aun más preferiblemente aproximadamente 3:25 a aproximadamente 1:5. Tanto las impurezas de diepóxido como las de 11, 12-epóxido se utilizan en la preparación de los cristales de forma H, el índice de peso de cada impureza del material de inicio de eplerenona pueden ser inferiores que el índice correspondiente cuando solo aquella impureza se utiliza en la preparación de los cristales de forma H.

Una mezcla de eplerenona de forma H y de forma L generalmente se obtiene cuando un solvato que comprende una impureza seleccionada se desolvata. La fracción de peso de la forma H en el producto que resulta de la desolvación inicial del solvato típicamente es menor de aproximadamente 50%. Tratamiento adicional de este producto mediante cristalización de digestión, como se

discute adelante, generalmente incrementara la fracción de peso de la forma L en el producto.

3.2 Sembrado

Los cristales de forma H también se pueden preparar mediante sembrado del sistema de solvente con cristales de forma H de fase pura (o un promotor de crecimiento de una forma H y/o un inhibidor de crecimiento de forma L como se discutió anteriormente) antes de la cristalización de la eplerenona. El material de inicio de eplerenona puede ser eplerenona de baja pureza o eplerenona de alta pureza. Cuando el solvato resultante preparado bien sea el material de inicio sé desolvata, la fracción de peso de la forma H en el producto típicamente es de al menos 70% y puede ser mayor de aproximadamente 100%.

El índice de peso de los cristales de siembra de forma H agregados al material de inicio de eplerenona agregados al sistema de solvente generalmente es de al menos aproximadamente 0,75:100, preferiblemente aproximadamente 0,75:100 a aproximadamente 1:20, y más preferiblemente aproximadamente 1:100 a aproximadamente

1:50. Los cristales de siembra de forma H se pueden preparar mediante cualquier método discutido en esta solicitud para la preparación de los cristales de forma H. Particularmente la preparación de los cristales de forma H mediante digestión se discute adelante.

Los cristales de siembra de forma H se pueden agregar al mismo tiempo, en múltiples adiciones o substancialmente en forma continua durante un periodo de tiempo. La adición de los cristales de siembra de forma H, sin embargo, generalmente se completa antes de que la eplerenona comience a cristalizarse de la solución, es decir, la siembra se completa antes de que se alcance el punto de nube (el extremo inferior de la zona metastable). La siembra típicamente se desarrolla cuando los rangos de temperatura de la solución de aproximadamente $0,5^{\circ}\text{C}$ por encima del punto de nube a aproximadamente 10°C por encima de punto de nube, están preferiblemente dentro de aproximadamente 2°C a aproximadamente 3°C por encima del punto de nube. Como la temperatura por encima del punto de nube en la cual la siembra se incrementa, la cantidad de siembra es necesaria para la cristalización de los cristales de forma H generalmente se incrementa.

La siembra ocurre preferiblemente no solo por encima del punto de nube, sino también dentro de la zona metastable. Tanto el punto de nube como la zona metastable dependen de la solubilidad de la eplerenona y la concentración en el solvente o la mezcla de solventes. Para una disolución de 12 volúmenes de metil etil cetona, por ejemplo, el extremo alto de la zona metastable generalmente es de aproximadamente 70°C a aproximadamente 73°C y el extremo inferior de la zona metastable (es decir, el punto de nube) es de aproximadamente 57°C a aproximadamente 63°C. Para una concentración de 8 volúmenes de metil etil cetina, la zona metastable es aun más estrecha en razón a que la solución se supersatura. En esta concentración, el punto de nube de la solución se presenta as aproximadamente 75°C a aproximadamente 76°C. En razón de que el punto de ebullición de la metil etil cetona es de aproximadamente 80°C bajo condiciones ambiente, la siembra para esta solución ocurre típicamente entre aproximadamente 86,5°C y el punto de ebullición.

El ejemplo ilustrativo no limitativo de las siembra con la forma H se establece en el ejemplo 7 que aparece aquí.

El producto de eplerenona cristalizada obtenida utilizando un promotor de crecimiento de la forma H o un inhibidor de crecimiento de forma L, y/o la siembra de forma H generalmente comprende al menos 2% de formas H preferiblemente al menos 5% de forma H, más preferiblemente al menos 7% de forma H y aun más preferiblemente aproximadamente 10% de forma H. El producto de eplerenona cristalizado restante generalmente se encuentra en la forma L.

3.3 Preparación de la forma H mediante molienda de eplerenona

En aun otra alternativa, se ha descubierto que una pequeña cantidad de la forma H se puede preparar mediante molienda adecuada de eplerenona. Concentraciones de la forma H en eplerenona molida tanto como aproximadamente 3% se han observado.

4. Preparación de forma L de preparado de solvato proveniente de eplerenona de baja pureza

Como se discutió anteriormente, la cristalización de la eplerenona de baja pureza para formar un solvato seguido mediante la desolvatación de solvato generalmente produce dentro de un producto que comprende tanto forma H como forma L. Un producto que tiene un contenido mayor de forma L se puede preparar de eplerenona de baja pureza de substancialmente la misma manera como se estableció anteriormente para la preparación de la forma H mediante la siembra del sistema de solvente con cristales de forma L de fase pura, o mediante el uso de un promotor de crecimiento de forma L y/o un inhibidor de crecimiento de forma H. El protocolo de siembra y el índice de peso de la cantidad de cristales de siembra de forma L agregados al sistema de solvente a la cantidad de material de inicio de eplerenona agregado al sistema de solvente generalmente es similar aquellos índices previamente discutidos anteriormente para la preparación de eplerenona de forma H mediante siembra, de cristales de forma H de fase pura.

El producto de eplerenona cristalizada preparada de esta manera generalmente comprende al menos 10% de forma L, preferiblemente al menos 50% de forma L, más preferiblemente al menos 75% de forma L, más preferiblemente al menos aproximadamente 90% de forma L, aun más preferiblemente al menos aproximadamente 95% de forma L, y digamos más preferiblemente substancialmente forma L de fase pura.

Los protocolos de siembra descritos aquí se relacionados con la preparación de eplerenona de forma H también puede permitir control, mejorado del tamaño de partícula de la eplerenona cristalizada.

5. Cristalización de la forma L directamente de solución

La eplerenona de forma L también se puede preparar mediante cristalización directa de eplerenona proveniente de un solvente adecuado o mezcla adecuada de solventes en la formación de un solvato intermedio y la necesidad acompañante de desolvatación. Típicamente, (1) el solvente tiene un tamaño molecular que es incompatible con el espacio de canal disponible en la retícula del

cristal del solvato, (2) la eplerenona contiene impurezas presente son solubles en el solvente a temperaturas elevadas, (3) el enfriamiento da como resultado la cristalización de eplerenona de forma L no solvatada. La solubilidad de la eplerenona en el solvente o mezcla de solventes generalmente es de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 0 mg/ml a temperatura ambiente. El solvente o mezcla de solventes comprende preferiblemente uno o más solventes seleccionados del grupo que consiste en metanol, etil acetato, isopropil acetato, acetonitrilo, nitrobenzeno, agua y etil benceno.

Para cristalizar la forma L de eplerenona directamente en solución, se solubiliza una cantidad de material de inicio de eplerenona en un volumen de solvente y se enfría hasta formar los cristales. La temperatura del solvente a la cual se agrega l a eplerenona al solvente generalmente se selecciona con base en la curva de solubilidad del solvente o las mezclas de solvente. Para la mayoría de los solventes descritos aquí, esta temperatura de solvente típicamente es menor aproximadamente 25°C, preferiblemente desde aproximadamente 30°C al punto de ebullición del solvente, y más preferiblemente desde aproximadamente 25°C por

debajo del punto de ebullición del solvente al punto de ebullición del solvente.

Alternativamente, se puede agregar solvente caliente a la eplerenona en la mezcla enfriada hasta formar los cristales. La temperatura de solvente en el momento en que se agrega a la eplerenona generalmente se selecciona con base en la curva de solubilidad del solvente o las mezclas de solvente. Para la mayoría de los solventes descritos aquí, esta temperatura de solvente típicamente es de al menos 25°C, preferiblemente de aproximadamente 50°C al punto de ebullición del solvente, y más preferiblemente desde aproximadamente 15°C por debajo del punto de ebullición del solvente al punto de ebullición del solvente.

La cantidad de inicio del material del solvente de eplerenona mezclada con un volumen dado de solvente de forma similar dependerá de la curva de solubilidad del solvente o la mezcla de solventes. Típicamente, la cantidad de eplerenona agregada al solvente no se disolverá completamente en ese volumen de solvente a temperatura ambiente. Para la mayoría de los solventes descritos aquí, la cantidad de material de inicio de

eplerenona esta con un volumen dado de solventes usualmente es de aproximadamente 1.5 a aproximadamente 4,0 veces, preferiblemente aproximadamente 2,0 a aproximadamente 3,5 veces, por ejemplo aproximadamente 2,5 veces, la cantidad de eplerenona se disolverá en aquel volumen de solvente a temperatura de solvente.

Para asegurar la preparación de un producto que comprende substancialmente forma L de fase pura, el material de eplerenona generalmente es eplerenona de alta pureza. El material de inicio de eplerenona preferiblemente es de al menos aproximadamente 65% puro, aun preferiblemente al menos aproximadamente 90% puro, aun más preferiblemente al menos aproximadamente 98% puro, y más preferiblemente al menos aproximadamente 99% puro.

Después de que el material de inicio de eplerenona se disuelve completamente en el solvente, la solución típicamente se enfría lentamente para cristalizar la eplerenona de forma L. Para la mayoría de los solventes descritos aquí, por ejemplo, la solución se enfría a un índice inferior de aproximadamente 1°C/minuto, preferiblemente a un índice de aproximadamente

0,2°C/minuto o menos, y más preferiblemente a un índice de aproximadamente 0.05°C/minuto a aproximadamente 0,1°C/minuto.

El punto en la temperatura de punto final en la cual los cristales de forma L se cosechan dependerá de la curva de solubilidad del solvente o mezcla de solventes. Para la mayoría de los solventes descriptos aquí, la temperatura de punto final típicamente es menor de aproximadamente 25°C, preferiblemente menor de aproximadamente 5°C y más preferiblemente menor de aproximadamente -5°C.

Alternativamente, se pueden utilizar otras técnicas para preparar cristales de eplerenona de forma L. Ejemplos de tales técnicas incluyen, pero no están limitadas a, (1) disolver el material de inicio de eplerenona en un solvente y agregar un cosolvente para ayudar a la cristalización de la eplerenona de forma L, (2) crecimiento por difusión de vapor eplerenona de forma L, (3) aislamiento de la eplerenona de forma L mediante evaporación, tal como evaporación rotatoria, y (4) conversión de lechada.

Los cristales de eplerenona de forma L preparados como se describió anteriormente se pueden separar del solvente mediante cualquier tipo de medios convencionales adecuados tales como filtración o centrifugación.

Además, la eplerenona de forma L se puede preparar al digerir (como se describió anteriormente) una lechada de eplerenona de alta pureza en metil etil cetona y filtrar la eplerenona digerida en el punto de ebullición de la lechada.

6. Preparación de forma H directamente de solución

Se parte de la hipótesis de que si la cristalización se desarrolla por encima de la temperatura de transición enantiotrópica (T_c) para la forma H y la forma L, particularmente en los promotores de crecimiento de forma H o inhibidores de crecimiento de forma L están presentes o el solvente se siembra con cristales de forma H de fase pura, la forma H cristalizara directamente desde la solución hasta la forma H es más estable a estas temperaturas mayores. El sistema de solvente utilizado preferiblemente comprende un solvente de alto punto de ebullición tal como nitrobenzeno. Promotores de

crecimiento de forma H adecuados incluyen, pero no están limitados a, el diepóxido, y compuestos de 11, 12-olefina definidos anteriormente.

7. Digestión de eplerenona con un solvente

Las formas cristalinas solvatadas, la forma H y la forma L de eplerenona también se pueden preparar mediante digestión de un material de inicio de eplerenona en un solvente adecuado o mezcla de solventes. En el proceso de digestión, una lechada de eplerenona se calienta al punto de ebullición del solvente o mezcla de solventes. Por ejemplo, la cantidad de material de inicio de eplerenona se combina con un volumen de solvente o mezcla de solventes, con entrada de reflujo, y el destilado se remueve mientras que se agrega una cantidad de solvente simultáneamente destilado. Alternativamente, el destilado se puede condensar y reciclar sin la adición de más solvente durante el proceso de digestión. Típicamente, una vez que el volumen original del solvente se ha removido o condensado, la lechada se destila y se forman los cristales solvatados. Los cristales solvatados se pueden preparar del solvente mediante cualquier tipo de medios convencionales tales como

filtración o centrifugación. La desolvatación del solvato como se describió previamente produce bien sea la forma H la forma L de eplerenona dependiendo de la presencia o ausencia de impurezas seleccionadas en los cristales solvatados.

Un solvente o mezcla de solventes adecuados generalmente comprende uno o más de los solventes previamente descritos aquí. El solvente se puede seleccionar, por ejemplo, del grupo que consiste de metil etil cetona y etanol.

La cantidad de material de inicio de eplerenona agregada al solvente, utilizada en el proceso de digestión generalmente es suficiente para mantener una lechada (es decir, la eplerenona en el solvente o mezcla de solventes no se solubiliza completamente) en el punto de ebullición del solvente o mezcla de solventes. De manera ilustrativa, las concentraciones de eplerenona de aproximadamente 0,25 g/ml en metil etil cetona o aproximadamente 0,125 g/ml en etanol pueden ser útiles.

La lechada generalmente se enfría lentamente una vez que se completa el traspaso del solvente para cristalizar

la forma cristalina solvatada de eplerenona. Para solventes ensayados, la lechada se enfría a un índice inferior de aproximadamente 20°C/minuto, preferiblemente aproximadamente 10°C/minuto o menos, más preferiblemente aproximadamente 1°C/ minuto o menos.

La temperatura del punto final de la forma cristalina solvatada de cosecha dependerá de la curva de solubilidad del solvente o mezcla de solventes. Para la mayoría de las solventes descritos aquí, la temperatura de punto final típicamente es menor de aproximadamente 25°C, preferiblemente menos de aproximadamente 5°C, y más preferiblemente menos de aproximadamente -5°C.

Si un producto que comprende primaria o exclusivamente forma L se desea, se digiere típicamente material de uso de eplerenona de alta pureza. El material de inicio de eplerenona de alta pureza preferiblemente de menos aproximadamente 98% de pureza, más preferiblemente de al menos aproximadamente 99% de pureza, y más preferiblemente de al menos aproximadamente 99½ de pureza. El producto de eplerenona seguido preparado de esta manera comprende generalmente al menos aproximadamente 10%, preferiblemente al menos

aproximadamente 5%, más preferiblemente al menos aproximadamente 75%, aun, más preferiblemente al menos aproximadamente 90%, aun más preferiblemente al aproximadamente 95% de forma L, y más preferiblemente substancialmente forma L de fase pura.

Si un producto que comprende primaria y exclusivamente forma H se desea, se digiere típicamente material de inicio de eplerenona de baja pureza. El material de partida de eplerenona de baja pureza generalmente contiene solamente tanto en promotor de crecimiento de forma H y/o de crecimiento de forma L como se requiere para lograr forma H. Preferiblemente, la eplerenona de baja pureza como material de partida es de por lo menos 65% pura, más preferiblemente por lo menos cerca del 75% pura, y todavía más preferiblemente por lo menos 80% pura. El producto de eplerenona dirigido preparado de esta manera generalmente comprende por lo menos cerca del 10%, preferiblemente por lo menos cerca de 50%, más preferiblemente por lo menos cerca de 75%, y todavía más preferiblemente por lo menos cerca del 90%, y aún más preferible por lo menos cerca del 95% de forma H y más preferiblemente una forma H sustancialmente de fase pura.

8. Preparación de eplerenona amorfa.

La eplerenona amorfa puede ser preparada en pequeñas cantidades por la conminución adecuada de eplerenona sólida, tal como por medio de despedazar, moler, y/o micronizar. La eplerenona amorfa de fase pura, por ejemplo, eplerenona amorfa sustancialmente libre de eplerenona cristalina, puede ser preparada por ejemplo, por medio de liofilizar una solución de eplerenona, particularmente una solución acuosa de eplerenona. Estos procesos son ilustrados en los ejemplos 13 y 14 aquí.

Consideraciones de procedimientos adicionales.

1. Consideraciones de estabilidad termodinámica.

La forma L más estable termodinámicamente que la forma H a temperaturas ambiente. Como se describió en el ejemplo 5 aquí, cuando una suspensión orgánica que contiene cantidades equivalentes de forma H y de forma L se permitió descansar durante la noche a temperatura ambiente y los sólidos residuales fueron entonces recolectados y analizados por difracción de polvo de

rayos X, los resultados analíticos indicaron que la eplerenona se había convertido completamente en la forma L. La calorimetría de barrido diferencial (DSC) mostró datos discutidos aquí anteriormente que indican que la forma H es más estable termodinámicamente que la forma L a temperaturas más altas ya que tiene una temperatura de fusión/descomposición mayor. En conjunto, la conversión de la suspensión y los datos de DSC indican que la forma H y la forma L están relacionadas enantiotropicamente como por ejemplo, un cambio en la relación de estabilidad entre los dos polimorfos ocurre alrededor de una transición de temperatura (T_t), con la forma L siendo más estable a temperaturas más bajas. La figura 12 muestra la relación de Gibbs de energía libre contra temperatura generalmente observada para polimorfos enantiotrópicamente relacionados tales como la forma H y la forma L de la eplerenona, en donde I y II se refieren a las formas H y L respectivamente, T_t se refiere a la temperatura de transición, T_m se refiere a los puntos de fusión de la forma H y la forma L, y L se refiere al estado líquido o fundido.

De acuerdo con lo anterior, las temperaturas de procesamiento preferiblemente se mantienen por debajo de

la temperatura de transición durante la preparación de las composiciones que comprenden la forma L. Por ejemplo, las temperaturas de secado empleadas para la desolvación típicamente son menores que alrededor de 150°C, preferiblemente menos de alrededor de 125°C, más preferiblemente menor a alrededor de 115°C, mucho más preferiblemente menor a cerca de 110°C, y todavía más preferible alrededor de entre 80°C a alrededor de 110°C. Adicionalmente, el enfriamiento (tales como por el uso de nitrógeno líquido) puede ser necesario durante las etapas de proceso o reducción de tamaño de partícula para mantener la temperatura de los cristales de forma L por debajo de la temperatura de transición.

2. Consideraciones de micronización intrínseca.

El método usado para preparar eplerenona cristalina puede afectar las propiedades de la forma de cristal resultante. Por ejemplo, la forma L preparado por desolvación de un solvato exhibe una alta incidencia de defectos de superficie, poros, rajaduras, y fracturas dentro del látex cristalino que la forma L preparada por cristalización directa a partir de la solución. Esta "micronización intrínseca" del cristal desolvatado

resulta en un incremento tanto en el área de superficie disponible del cristal y la velocidad de disolución del cristal. El tiempo de disolución, por lo tanto puede ser acortado por la selección de cristales de forma L preparados por desolvación, y alargado al seleccionar cristales de forma L preparados por cristalización directa, o ajustado de otra manera por la selección de una combinación apropiada de cristales de forma L preparados por desolvación y cristales de forma L preparados por cristalización directa.

La micronización intrínseca también puede reducir efectivamente o eliminar la necesidad de la reducción de tamaño de partículas de cristal durante las etapas del proceso en donde los cristales de forma L preparados por desolvación son usados en la preparación de la composición farmacéutica. Una desventaja de usar tales cristales de forma L, sin embargo, es la necesidad de una etapa de desolvación que no se requiere para los cristales de forma L preparados por cristalización directa.

Formas de estado sólido de producto por proceso.

Las modalidades de la presente invención también incluyen formas de eplerenona de estados sólidos específicas y combinaciones de las mismas preparadas de acuerdo con los procesos escritos en esta solicitud. En particular, la eplerenona de forma H, sola o en combinación con una o más formas de estado sólido adicionales (incluyendo formas de cristal solvato, forma L y eplerenona amorfa, preparada como se estableció en esta solicitud, es una modalidad de la presente invención. Adicionalmente, las formas de cristal solvato útiles para intermediarios en la preparación de la eplerenona de forma H por desolvación, y preparada como se estableció en esta solicitud, son modalidades de la presente invención.

Combinaciones de forma de estado sólido.

En combinaciones que comprenden una primera forma de estado sólido de eplerenona y una segunda forma de estado sólido de eplerenona, en donde la primera y segunda forma de estados sólidos de eplerenona se seleccionan a partir de forma H, forma L, y eplerenona solvatada y eplerenona

amorfa, cualquier proporción de peso adecuado de la primera a la segunda forma de estado sólido puede ser usada. En general en tales combinaciones, la proporción de peso de la primera a la segunda forma de estado sólido preferiblemente está entre 1:99 a 99:1, y más preferiblemente, por lo menos alrededor de 1:9, más preferiblemente por lo menos alrededor de 1:1, más preferiblemente por lo menos alrededor de 2:1, más preferiblemente por lo menos alrededor de 5:1, y más preferiblemente por lo menos alrededor de 9: 1.

De acuerdo con una modalidad de la presente invención, la primera forma de estado sólido es forma H y la segunda forma de estado sólido es la forma L.

En otra modalidad, una tercera forma de estado sólido también está presente.

Tamaño de partícula de eplerenona

Aunque cada uno de las formas de estados sólidos de eplerenona y combinaciones de las mismas puede involucrar un rango amplio de tamaños de partícula de eplerenona, se ha descubierto que la reducción del tamaño de partícula

95

95

de una forma de estado sólido de eplerenona a un tamaño de partícula D_{90} de menos de $400\mu\text{m}$, puede mejorar la biodisponibilidad de la eplerenona no formulada y de las composiciones farmacéuticas que comprenden esa forma de estado sólido de eplerenona. De acuerdo a lo anterior, el tamaño de partícula D_{90} de la eplerenona no formulada o de la eplerenona usada como material de partida para preparar una composición farmacéutica generalmente es de menos de cerca de $400\mu\text{m}$, preferiblemente menos de cerca de $200\mu\text{m}$, más preferiblemente menos de cerca de $150\mu\text{m}$, y todavía más preferiblemente menos de $100\mu\text{m}$, y aún más preferiblemente menos de cerca de $90\mu\text{m}$.

En una modalidad, el tamaño de partículas D_{90} no es menor de cerca de $25\mu\text{m}$. Al tamaño de partícula D_{90} en el rango entre 25 a $400\mu\text{m}$ generalmente se encontraba que tiene una biodisponibilidad aceptable para la mayoría de propósitos, y evita el costo y el incremento en la necesidad incrementada de control de emisión ambiental asociada con el molido a dimensiones más pequeñas. La biodisponibilidad aceptable de este rango de tamaño es especialmente obtenible en donde una fracción sustancial de eplerenona esta presente como eplerenona de forma H,

debido a por lo menos en parte a la alta rata de disolución de esta forma de cristal. Un rango adecuado de tamaño de partícula D_{90} de acuerdo con esta modalidad esta entre 40 a $100\mu\text{m}$. Otro rango adecuado es entre 30 acerca de $50\mu\text{m}$. Todavía un rango adecuado está entre 50 alrededor de $150\mu\text{m}$. Y aún todavía un rango adecuado está entre 75 a cerca de $125\mu\text{m}$.

Cualquier molido, micronizado u otro método de reducción de tamaño de partícula conocido en la técnica puede ser usado para llevar la eplerenona de estado sólido a un rango de tamaño deseado como se estableció anteriormente. Por ejemplo, el molido por chorro de aire o molido por fragmentación puede ser efectivo para este propósito.

En donde la biodisponibilidad más alta posible es deseada con menos preocupación de los costos, se ha descubierto que la reducción del tamaño de partícula de una forma de estado sólido de eplerenona aún tamaño de partícula D_{90} de menos de alrededor de $15\mu\text{m}$ puede promover adicionalmente la biodisponibilidad de la eplerenona no formulada y de las composiciones farmacéuticas que

97
97

comprenden esa forma de estado sólido de eplerenona, aun comparando con rangos de partículas D_{90} definidos anteriormente. En una modalidad, por lo tanto el tamaño de partículas D_{90} es de alrededor de es de alrededor de $0,01\mu\text{m}$ (10nm) hasta cerca de $15\mu\text{m}$. Preferiblemente en esta modalidad, el tamaño de partículas D_{90} es menor que alrededor de $10\mu\text{m}$, más preferiblemente menor que alrededor de $1\mu\text{m}$, y todavía más preferiblemente menor que alrededor de 800 nm , y todavía más preferiblemente menor que alrededor de 600 nm , y todavía más preferiblemente menor que alrededor de 400 nm . Dependiendo de la aplicación, un rango del tamaño de partícula D_{90} es entre 100 a cerca de 800 nm . Otro rango adecuado está entre 200 nm a cerca de 600 nm . Todavía otro rango adecuado está entre 400 nm a alrededor de 800nm . Y todavía otro rango adecuado está entre 500 nm alrededor de $1\mu\text{m}$.

Las formas de estado sólido de la eplerenona tienen un tamaño de partícula D_{90} menor que alrededor de $15\mu\text{m}$ pueden ser preparadas de acuerdo con las técnicas de reducción de tamaño de partículas aplicables conocidas en la técnica. Tales técnicas incluyen pero no están limitadas a aquellas descritas en las siguientes patentes

98
98

y publicaciones, cada una de las cuales se incorpora aquí como referencia.

Patente Estadounidense No. 4,826,689 a Violanto & Fisher.

Patente Estadounidense No. 5,145,684, a Liversidge et al.

Patente Estadounidense No. 5,298,262, a Na & Rajagopalan

Patente Estadounidense No. 5,302,401, a Liversidge et al.

Patente Estadounidense No. 5,336,507, a Na & Rajagopalan.

Patente Estadounidense No. 5,340,564 a Illig & Sarpotdar.

Patente Estadounidense No. 5,346,702, a Na & Rajagopalan.

Patente Estadounidense No. 5,352,459, a Hollister et al.

Patente Estadounidense No. 5,354,560 a Lovrecich.

Patente Estadounidense No. 5,384,124 a Courteille et al.

Patente Estadounidense No. 5,429,824 a June.

Patente Estadounidense No. 5,503,723 a Ruddy et al.

Patente Estadounidense No. 5,510, 118 a Bosch et al.

Patente Estadounidense No. 5,518,187 a Bruno et al.

Patente Estadounidense No. 5,518,738 a Eickhoff et
al.

Patente Estadounidense No. 5,534,270, a De Castro.

Patente Estadounidense No. 5,536,508 a Canal et al.

Patente Estadounidense No. 5,552,160 a Liversidge et
al .

Patente Estadounidense No. 5,560,931 a Eickhoff et
al.

Patente Estadounidense No. 5,560,932 a Bagchi et al.

Patente Estadounidense No. 5,565,188 a Wong et al.

Patente Estadounidense No. 5,569,448 a Wong et al.

Patente Estadounidense No. 5,571,536 a Eickhoff et
al.

Patente Estadounidense No. 5,573,783to Desieno &
Stetsko.

Patente Estadounidense No. 5,580,579 a Ruddy et al.

Patente Estadounidense No. 5,585,108 a Ruddy et al.

Patente Estadounidense No. 5,587,143 a Wong.

Patente Estadounidense No. 5,591,456 a Franosn et
al.

Patente Estadounidense No. 5,622,938 a Wong.

Patente Estadounidense No. 5,560,932 a Bagchi et al.

100

Patente Estadounidense No. 5,662,883 a Bagchi et al.

Patente Estadounidense No. 5,665,331 a Bagchi et al.

Patente Estadounidense No. 5,718,919 a Ruddy et al.

Patente Estadounidense No. 5,747,001 a Wiedmann et al.

c No. WO 93/25190.

Publicación de patente Internacional No. WO 96/24336.

Publicación de patente Internacional No. WO 83/35666.

En un proceso ilustrativo, una eplerenona de estado sólido gruesa es agregada a un medio líquido en el cual esta es esencialmente insoluble para formar una suspensión premezclada. La concentración de la eplerenona en el medio líquido puede variar entre cerca del 0,1% a cerca de 60%, y preferiblemente está entre cerca de 5% a cerca de 30%, en peso. La viscosidad aparente de la premezcla de suspensión esta preferiblemente menor que alrededor de 1000 cP.

La premezcla puede estar sometida directamente a medios mecánicos, por ejemplo usando un molino de bolas

para reducir el tamaño de partículas D_{90} de la eplerenona al rango deseado.

Alternativamente, la premezcla puede primero ser agitada, por ejemplo, usando un molino de rodillos o un mezclador tipo Cowles, hasta que una dispersión homogénea es observada en la cual no hay aglomerados grandes visibles al ojo, y luego se somete a rompimiento, por ejemplo usando un molino de medio recirculante.

Las partículas pueden ser molidas en presencia de un agente modificador de superficie, por ejemplo un polímero o un agente humectante. Alternativamente las partículas, pueden estar en contacto con un agente modificador de superficie después de la atrición. El agente modificador de superficie puede reducir la aglomeración de partículas, y obtener otros beneficios.

Las partículas deben ser reducidas en tamaño a una temperatura que no degrade significativamente la eplerenona. Las temperaturas de procesamiento de menos de cerca de entre 30 y 40°C son preferidas ordinariamente. Si se desea, el equipo de procesamiento puede ser enfriado con un equipo de enfriamiento convencional. El

método es llevado a cabo de manera conveniente a temperatura ambiente y a presiones de proceso que son seguras y efectivas para el proceso de molido. Por ejemplo, presiones de proceso ambiente son típicas de los molinos de bola, los molinos atritores y los molinos vibratorios. El control de la temperatura puede ser logrado por encamisado o inmersión de la cámara de molido en agua con hielo. La presión de procesamiento está entre 0,07 a 3,5 kg/cm² son las que se usan, con presiones entre 0,7 a 1,4kg/cm² típicas.

Después de que se completa el molido el medio de molienda es separado del producto molido, sea en una forma de dispersión líquido o seco usando técnicas de separación convencionales, tal como filtración, tamizado por malla o similar.

COMPOSICIONES FARMACEUTICAS

También se involucra dentro de esta invención una clase de composiciones farmacéuticas que comprenden (i) Eplerenona en forma L, opcionalmente junto con uno o más formas adicionales de estado sólido de eplerenona seleccionadas a partir del grupo que consiste de forma H, formas de cristal solvatado y eplerenona amorfa, y (ii) uno o más portadores farmacéuticamente aceptables y/o diluyentes y/o adyuvantes (colectivamente referidos aquí como "excipientes") y, opcionalmente, (iii) uno o más ingredientes activos diferentes a la eplerenona. En una modalidad preferida esencialmente la cantidad completa de eplerenona contenida en la composición esta presente como una forma L de fase pura; sin embargo, si una combinación de formas de estado sólido está presente, las proporciones de peso preferidas de las formas de estado sólido se establecieron anteriormente.

Alternativamente, esencialmente la cantidad completa de eplerenona contenida en la composición puede presentarse como eplerenona cristalina solvatada de fase pura o como una eplerenona amorfa.

En otra modalidad de la invención, la composición comprende tanto forma H y forma L. La proporción de peso de la forma L a la forma H en la composición generalmente está entre cerca de 1:20 acerca de 20:1. En otras modalidades, esta proporción de peso es de alrededor de 10:1 a cerca de 1:10; alrededor de 5:1 a cerca de 1:5; alrededor de 2:1 acerca de 1:2; ilustrativamente, la proporción de peso puede ser al rededor 1:1.

Las composiciones de la invención pueden estar adaptadas a cualquier guía de administración incluyendo sin limitación rutas orales, bucales, sublinguales, parenterales, por ejemplo intravascular, intraperitoneal, subcutáneas o intramusculares, tópica y rectal (por ejemplo por medio de supositorios). Estas composiciones comprenden eplerenona en una cantidad deseada en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables apropiados a la ruta deseada de administración.

1. Composiciones orales y excipientes de las mismas.

Las formas de dosificación orales de tales composiciones preferiblemente comprenden uno o más

excipientes seleccionados a partir del grupo que consiste en diluyentes, desintegrantes, agentes aglomerantes y adhesivos, agentes humectantes, lubricante y agentes antiadherentes. Más preferiblemente, tales formas de dosificación oral son tableteadas o encapsuladas para administración conveniente. Las tabletas resultantes o las cápsulas pueden contener una formulación de liberación inmediata y/o una formulación de liberación controlada según se suministró, por ejemplo en una dispersión de eplerenona en hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

A través de una selección apropiada y combinación de excipientes, las composiciones pueden estar provistas exhibiendo el comportamiento mejorado con respecto a, entre otras propiedades eficacia, biodisponibilidad, tiempo de calificación, estabilidad, compatibilidad de la eplerenona con los excipientes, seguridad, perfil de disolución, perfil de desintegración y/otros propiedades farmacocínicas, químicas y/o físicas. Los excipientes preferiblemente son solubles en agua o dispersibles en agua y tienen propiedades humectantes para desplazar la baja solubilidad acuosa de la eplerenona. En donde la composición se formula como una tableta, la combinación

~~106~~
106

de excipientes seleccionados suministran tabletas que pueden exhibir como entre otras propiedades una disolución mejorada y perfiles de desintegración, dureza, resistencia al rompimiento y/o fiabilidad.

1.1 Diluyentes.

Las composiciones de la invención opcionalmente comprenden uno o más diluyentes farmacéuticamente aceptables como excipientes. Los diluyentes adecuados incluyen de manera ilustrativa, sea individualmente o en combinación lactosa, incluyendo lactosa anhidrosa y monohidrato de lactosa; almidones, incluyendo almidón compresible. directamente y almidones hidrolizados (por ejemplo Celutab™ y Emdex™); manitol; sorbitol; xilitol; dextrosa (Cerelese™2000) y monohidrato de dextrosa; dihidrato de fosfato de calcio dibasico, diluyentes con base en sucrosa, azúcar de confecciones, monohidrato de sulfato de calcio monobásico, dihidrato de sulfato de calcio; trihidrato de lactato de calcio granular; dextratos, dextratos, inositol, sólidos cereales hidrolizados, amilosa, celulosa incluyendo celulosa microcristalina, fuentes de grado alimenticio de α - y

105
107

celulosa amorfas (por ejemplo, Rexcel™) y celulosa en polvo; carbonato de calcio; glicina; bentonita; polivinilpirrolidona, y similares. Tales diluyentes, si están presentes, constituyen el total alrededor del 5% hasta el 99%, preferiblemente entre cerca del 10% cerca del 85%, y más preferiblemente cerca del 20% a cerca del 80%, del peso total de la composición. El diluyente o diluyentes seleccionados preferiblemente exhiben propiedades de flujo adecuadas y, en donde se desea tabletas, compresibilidad.

La lactosa y la celulosa microcristalina, sea individualmente o en combinación con los diluyentes preferidos. Ambos diluyentes son compatibles químicamente con la eplerenona. El uso de celulosa microcristalina extra granular (esto es, celulosa microcristalina agregada a una composición granulada húmeda después de una etapa de secado) puede ser usada para mejorar la dureza (para tabletas) y/o el tiempo de desintegración. La lactosa, especialmente monohidrato de lactosa, es particularmente preferida. La lactosa típicamente suministra composiciones que tienen tasas de liberación adecuadas de eplerenona, estabilidad, fluidez precompresión y/o propiedades de secado a un costo de diluyente

relativamente bajo. Esta suministra un sustrato de alta densidad que ayuda a la densificación durante la granulación (en donde la granulación húmeda es empleada) y por lo tanto mejoran las propiedades del flujo mezclado.

1.2 Desintegrantes.

Las composiciones de la invención opcionalmente comprenden un o más desintegrantes farmacéuticamente aceptables como excipientes, particularmente para formulaciones de tabletas. Los desintegrantes adecuados incluyen ser individualmente o en combinación, almidones, incluyendo glicolato de almidón de sodio (por ejemplo ExplotabTM de Pen West) y almidones de maíz pre gelatinizados (por ejemplo NationalTM 1551, NationalTM 1550 y ColocornTM 1500) arcilla (por ejemplo VeegunTM HV) celulosas tales como celulosa purificada, celulosa microcristalina, netilcelulosa, carboximetilcelulosa y carboximetil celulosa de sodio, sodio de croscarmelosa (por ejemplo Ac-Di-solTM de FMC), alginatus, crospovidona, y gomas tales como agar, guar, grano de algarrobo, caraya, pectina y gomas de tragacanto.

Los desintegrantes pueden ser agregados en cualquier etapa adecuada durante la preparación de la composición, particularmente antes de la granulación o durante la etapa de lubricación antes de la compresión. Tales desintegrantes, si están presentes, constituyen un total de cerca de 0,25 a cerca de 305, preferiblemente cerca de 0,2% a cerca de 10% y más preferiblemente alrededor de 0,2% a cerca de 5% del peso total de la composición.

El sodio de croscarmelosa es un desintegrante preferido para las tabletas o para la desintegración de cápsulas, y, si está presente, preferiblemente constituye cerca de 0,2% a cerca del 10%, más preferiblemente cerca del 0,2% a cerca del 7%, y todavía más preferiblemente cerca de 0,2% a cerca de 5% del peso total de la composición. El sólido de croscarmelosa confiere unas capacidades de desintegración intragranular a las composiciones granuladas de la presente invención.

1.3 Agentes aglomerantes.

Las composiciones de la invención comprenden opcionalmente uno o más agentes aglomerantes farmacéuticamente aceptables o en adhesivos como

excipientes particularmente para formulaciones de tableta. Tales agentes aglomerantes y adhesivos imparten preferiblemente una cohesión suficiente al polvo que está siendo convertido en tableta para permitirle unas operaciones de procesamiento normales tales como encolado, lubricación, compresión y empacado, pero todavía permiten a la tableta desintegrarse y la composición a ser absorbida luego de la ingestión. Los agentes aglomerantes adecuados y los adhesivos incluyen ser individualmente o en combinación, acacia, tragacanto; sucrosa; gelatina; glucosa; almidones tales como, pero no limitados a , almidones pre gelatinizados (por ejemplo, NationalTM 1511 y NationalTM 1500); celulosas tales como, pero no estando limitadas a, metilcelulosa y carboximetil celulosa de sodio (por ejemplo, TilosetTM); ácido algínico y sales del ácido algínico; silicato de aluminio de magnesio; polietilenglicol (PEG); goma de guar; ácidos polisacaridos; bentonitas; polivinilpirolidona (povidona o PVP), por ejemplo povidona K-15, K-30 y K-29/32; polimetacrilato; HPMC; hidroxipropilceluosa (por ejemplo KlucelTM); y etilcelulosa (por ejemplo EthocelTM). Tales agentes aglomerantes y/o adhesivos, si están presentes, constituyen en total cerca de 0,5% a cerca de 25%, preferiblemente cerca del 0,756% a 15%, y más

111

preferiblemente, cerca de 1% a cerca de 10%, del peso total de la composición.

El HPMC es el agente aglomerante preferido usado para impartir propiedades cohesivas al polvo mezclado de la formulación de eplerenona; el HPMC, sin estar presente, constituye en total cerca de 0,5% a cerca de 10%, preferiblemente cerca de 1% a cerca de 8%, y más preferiblemente cerca de 2% a cerca de 4% del peso total de la composición. El HPMC de bajo peso molecular que tiene una viscosidad de cerca de entre 2 a cerca de 8 cP típicamente puede ser usado, aunque las viscosidades de cerca de 2 cP a cerca de 6 cP son preferidas, particularmente viscosidades entre cerca de 2cP a cerca de 4 cP. Las viscosidades de HPMC se miden como una solución al 2% en agua a 20°C. El contenido metoxi del HPMC típicamente esta entre 15% acerca de 35%, mientras que el contenido de hidroxipropilo típicamente esta al rededor del 15%, preferiblemente cerca del 2% a cerca del 12%.

1.4 Agentes humectantes

La eplerenona es grandemente insoluble en solución acuosa. De acuerdo con lo anterior, las composiciones de la invención opcionalmente pero preferiblemente comprenden uno o más agentes humectantes farmacéuticamente aceptables como excipientes. Tales agentes humectantes son seleccionados preferiblemente para mantener la eplerenona en una asociación cercana con el agua, una condición que se cree que mejorarla biodisponibilidad relativa de la composición.

Ejemplos no limitativos de tensoactivos que pueden ser usados como agentes humectantes en las composiciones de la presente invención incluyen compuestos de amonio cuaternario, por ejemplo cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonono despensetonio y cloruro de cetilpirideniun, sulfosubsinato de sodio dioctil, éteres de polioxietinelalquilfenil, por ejemplo nonoxinol 9, nonoxinol 10 y octosinol 9, poloxameros (polioxietileno copolímeros de bloque de polioxipropileno), glicérido de ácidos grasos de polioxietileno y aceites, por ejemplo polioxietileno (8) caprilico/capric mono-digliceridos (por ejemplo la LabrasolTM de Gattefossé), polioxietileno

(35) aceite de castor y polioxietileno (40) o aceite de castor hidrogenado; éteres de alquil de polioxietileno, por ejemplo polioxietileno (20) éter de cetostearilo, este desde ácidos grasos de polioxietileno, por ejemplo polioxietileno (40) estearato, ésteres de sorbitan de polioxietileno, por ejemplo polisorbato 20 y polisorbato 80 (por ejemplo TweenTM80 de ICI), esteres de ácido graso de propilenglicol, por ejemplo laurato de propilenglicol (por ejemplo LauroglicolTM de Gattefossé), sulfato de sodio de laurilo, ácidos grasos y sales de ellos, por ejemplo ácido oleico, oleato de sodio y oleato de trientanolamina, ésteres de ácido graso de glicerilo, por ejemplo monostearato de glicerilo, esteres de sorbitan, por ejemplo monolaurato de sorbitan, monopalmitato de sorbitan y monoestearato de sorbitan tiloxapol, y mezclas de ellos. Tales agentes humectantes, si están presentes, constituyen un total entre cerca de 0,25% a cerca de 15%, preferiblemente cerca de 0,4% a cerca de 10% y más preferiblemente cerca de 0,5% a cerca de 5% del peso total de la composición.

Los agentes humectantes que son tensoactivos aniónicos son los preferidos. El sulfato de sodio de laurilo es un agente humectante particularmente

preferido. El sulfato de sodio de laurilo, si está presente constituye entre cerca de 0,25% a cerca de 7%, más preferiblemente cerca de 0,4% a cerca de 4% y mucho más preferiblemente entre 0,5% a cerca de 2% del peso total de la composición.

1.5 Lubricantes, deslizantes y antiadherentes.

Las composiciones de la invención opcionalmente comprenden uno o más lubricantes farmacéuticamente aceptables y/o deslizantes como excipientes. Los lubricantes y/o deslizantes adecuados incluyen, sea individualmente o en combinación, behapato glicerilo (por ejemplo, Compritol™ 888); ácido esteárico y las sales de el incluyendo estaratos de magnesio, calcio y sodio; aceites vegetales hidrogenados (Sterotex™) sílice coloidal; talco; ceras; ácido bórico; benzoato de sodio; acetato de sodio; fumarato de sodio; cloruro de sodio; DL-leuciona; polietilenglicol (por ejemplo Carbowax™ 400 y carbowax™ 600)oleato de sodio; sulfato de sodio de laurilo; sulfato de magnesio de laurilo. Tales lubricantes y/o deslizantes, si están presentes, constituyen un total de cerca de 0,1% a cerca de 10%,

preferiblemente cerca de 0,2% a cerca de 8% y mucho más preferiblemente cerca de 0,25% a cerca de 5% del peso total de la composición .

El estereato de magnesio es el lubricante preferido usado, por ejemplo, para reducir la fricción entre el equipo y la mezcla granulada durante la compresión de las formulaciones de tableta.

Antiadherentes adecuados incluyen los talcos, almidón de maíz, DL-Leucina, sulfato de sodio de laurilo y estearatos metálicos. El talco es un antiadherente preferido o un deslizante usado por ejemplo, para reducir el pegamiento de la formulación a las superficies del equipo y también para reducir la estática en la mezcla. El talco, si esta presente, constituye cerca de 0,1% a cerca de 10%, más preferiblemente cerca de 0,25% a cerca de 5%, y todavía más preferiblemente cerca de 0,5% a cerca de 2% del peso total de la composición.

1.6 Otros excipientes.

Otros excipientes tales como colorantes, saborizantes y endulzadores son conocidos en la técnica

farmacéutica y pueden ser usados en composiciones de la presente invención. Las tabletas pueden estar recubiertas, por ejemplo con un recubrimiento entérico o estar desprotegidas. Las composiciones de la invención pueden comprender adicionalmente, por ejemplo, agentes amortiguadores.

1.7 Composiciones orales preferidas.

En una modalidad una composición de la presente invención comprende eplerenona en una cantidad deseada y uno o más excipientes celulósicos. El término "excipiente celulósico" envuelve excipientes que comprenden celulosa o un derivado de ella, incluyendo sin restricción la celulosa purificada, la celulosa microcristalina, y alquil celulosas y sus derivados y sales (por ejemplo, metil celulosa, etil celulosa, hidroxipropilcelulosa, HPMC, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio incluyendo croscarmelosa de sodio, etc. Preferiblemente, por lo menos uno de tales excipientes celulósicos presentes es seleccionado a partir del grupo que consiste de celulosas de alquilo con 1 a 6 átomos de carbono sus derivados y sales. Todavía más preferiblemente, este excipiente celulósico es

117

seleccionado a partir del grupo que consiste de hidroxialquilo con 2 a 4 átomos de carbono)-(alquilo con 1 a 4 átomos de carbono)-celulosa y sus derivados y sales.

Las composiciones de esta modalidad preferiblemente comprenden adicionalmente uno o más excipientes seleccionados a partir del grupo que consiste de diluyentes, desintegrantes, agentes aglomerantes, agentes humectantes, lubricantes y agentes antiadherentes. Más preferiblemente, estas composiciones comprenden uno o más excipientes seleccionados a partir del grupo que consiste de lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, HPMC, sulfato de sodio laurilo, estearato de magnesio y talco. Todavía mas preferiblemente, estas composiciones comprenden monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio y HPMC, y más preferiblemente adicionalmente comprenden uno o más excipientes adicionales seleccionados a partir del grupo que consiste en sulfato de sodio de lauril, estearato de magnesio y talco.

Excipientes individuales que se han listado antes en la presente modalidad opcionalmente pueden ser

remplazados con otros excipientes adecuados si se desea. Excipientes sustitutos aceptables son químicamente compatibles tanto con eplerenona y con otros excipientes. Aunque otros diluyentes, desintegrantes, agentes aglomerantes y adhesivos, agentes humectantes, lubricantes y/o antiadherentes o agentes deslizantes pueden ser empleados como las composiciones comprenden eplerenona nanoparticulada, lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, y HPMC y, opcionalmente, sulfato de sodio de lauril, estearato de magnesio y/o talco generalmente poseen una combinación superior de propiedades farmacocinéticas, químicas y/o físicas relativas a tales otras composiciones.

En otra modalidad, una composición de la invención comprende:

Cerca de 1% a cerca de 95% de eplerenona;

Cerca de 5% a cerca de 99% de un diluyente farmacéuticamente aceptable;

Cerca de 0,5% a cerca de 30% de un desintegrante farmacéuticamente aceptable;

Cerca de 0,5% a cerca de 25% de un agente aglomerante aceptable farmacéuticamente; todos los porcentajes están dados en peso. Tal composición

opcionalmente puede comprender adicionalmente cerca de 0,25% a cerca de 15% de un agente humectante aceptable farmacéuticamente; cerca de 0,1% a cerca de 10% de un lubricante farmacéuticamente aceptable; y/o cerca de 0,1% a cerca de 15% de un agente antiadherente farmacéuticamente aceptable.

En todavía otra modalidad, una composición de la invención está en una forma de dosificación de humedad oral, preferiblemente una tableta o cápsula, que comprende eplerenona y un excipiente celulósico como se definió anteriormente. Preferiblemente, la composición comprende uno o más excipientes seleccionados a partir del grupo que consiste de monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, sulfato de sodio laurilo, estearato de magnesio y talco.

2. Composiciones parenterales.

Las formas de eplerenona estado sólido de la invención pueden ser administradas parenteralmente, por ejemplo por inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea de una suspensión de la eplerenona estado

sólido en un portador líquido tal como, por ejemplo, salina, dextrosa solución dextrosa o agua. Las composiciones de suspensión pueden comprender ingredientes excipientes apropiados seleccionados a partir de aquellos descritos para las composiciones orales anteriormente.

3. Composiciones transdermicas.

Otras composiciones pueden estar en la forma de un Ungüento tópico o transdérmico o crema, que tiene dispersada en ella la eplerenona de estado sólido en una cantidad de, por ejemplo, cerca de 0,075% a cerca de 30%, preferiblemente cerca de 0,2% a cerca de 20% en peso y más preferiblemente cerca de 0,4% a 15% en peso. Tal composición tópica o transdérmico puede incluir deseablemente un compuesto que promueva la absorción o penetración de la eplerenona a través de la piel. Ejemplos de tal penetración dérmica de tales compuestos promotores de la penetración dérmica incluyen el dimetilsulfóxido y compuestos relacionados.

Las formas de estado sólidas novedosas de la eplerenona también pueden ser administradas

transdérmicamente usando un parche sea de un reservorio o de un tipo de membrana porosa o de un tipo de matriz sólida. En cualquier caso, la eplerenona es suministrada continuamente a partir del reservorio o de la s microcápsulas a través de una membrana en un adhesivo permeable a la eplerenona, que está en contacto con la piel o mucosa del sujeto. Si la eplerenona es absorbida a través de la piel un flujo controlado y predeterminado de eplerenona puede ser administrado al receptor. En el caso de microcápsulas, el agente de encapsulado puede también funcionar como la membrana.

Métodos de tratamiento o profilaxis

La presente invención envuelve también un método de tratamiento y/o de profilaxis en una condición mediada por aldosterona o desorden, el método comprende el tratamiento de un sujeto que tiene o es susceptible a tal condición o desorden con una cantidad terapéuticamente efectiva de eplerenona en estado sólido o una composición farmacéutica que contiene eplerenona en estado sólido, por lo menos una fracción detectable de la eplerenona estado sólido está en forma L de eplerenona y el balance comprende uno o más eplerenona en forma H eplerenona

122

cristalina sulfatada y eplerenona amorfa. Tal método es útil para el tratamiento y/o profilaxis de una condición o desorden en un sujeto en donde la administración de un antagonista de aldosterona es indicada, incluyendo, pero no limitada a, al tratamiento de condiciones de hiperaldosteronismo tales como hipertensión, falla cardíaca incluyendo insuficiencia cardíaca, cirrosis del hígado, colágeno excesivo, fibrosis, hipertrofia benigna de próstata y depresión.

Aparte de ser útil para tratamiento humano, esas formas de estado sólido de eplerenona y composiciones farmacéuticas de las mismas también son útiles para el tratamiento veterinario de animales de compañía exóticos y de finca, por ejemplo caballos, perros y gatos.

Las formas de estado sólido de la eplerenona y las composiciones de la misma también pueden ser usadas (i) en combinación con terapias parcialmente o completamente en lugar de otro receptor de otros antagonistas receptores de aldosterona, y/o (ii) combinación de terapias con otras drogas. La frase "combinación de terapias" envuelve la administración de cada droga de una manera secuencial en un régimen que suministrará efectos

beneficiosos de la combinación de drogas, lo mismo que coadministración de las drogas de una manera sustancialmente simultánea como en una única cápsula o inyección que tengan una proporción fijada de estos agentes activos o en dosificaciones separadas múltiples o inyecciones separadas, una para cada agente. Ejemplos no limitativos de tales combinaciones de terapia incluyen el tratamiento de enfermedades cardiovasculares usando la combinación de un antagonista receptor de aldosterona y un antagonista receptor de angiotensin II según se describió en la Publicación de Patente Internacional No. WO 96/24373, tratamiento congestivo de falla cardíaca usando una combinación de un antagonista de receptor de aldosterona y un antagonista angiotensin II como se describió en la Publicación de Patente Internacional No. WO 96/40257, y tratamiento de falla de corazón usando una combinación de un antagonista de receptores de aldosterona, un inhibidor ACE y un diurético como se describió en la Publicación de Patente Internacional No. WO 96/24372, todas estas publicaciones se incorporan aquí como referencia.

Ejemplos.

Los siguientes ejemplos contienen descripciones detalladas de métodos de preparación de varias formas de estado sólido de eplerenona descritas aquí. Estas descripciones detalladas caen dentro del alcance de la invención e ilustran la invención sin ser de ninguna manera restrictiva en su alcance. Todos los porcentajes están dados en peso a menos que se indique lo contrario. El material de partida de eplerenona usado en cada uno de los siguientes ejemplos fue preparado de acuerdo con el esquema 1 establecido en la publicación de Patente Internacional anteriormente citada No. WO98/25948.

Ejemplo 1: Preparación de solvato de metil etil cetona a partir de un material de partida de eplerenona de alta pureza y la preparación de eplerenona de forma L a partir de solvato

A. Preparación de metil etil cetona solvato.

Eplerenona de alta pureza (> a 99% en pureza con < a 0,2% de diepóxido total y 11,12-epóxido) en una cantidad de 437 mg fue disuelto en 10 ml de metil etil cetona por

medio de calentar hasta hervir en una placa caliente con agitación magnética a 900 rpm. La solución resultante se le permitió enfriarse a temperatura ambiente con agitación magnética continúa. Una vez a temperatura ambiente, la solución fue transferida a un baño de 1°C con agitación continuada durante 1 hora. El solvato sólido de metil etil cetona fue recolectado a partir de la solución fría por filtración al vacío.

B Preparación de la eplerenona en forma L.

El solvato sólido de metil etil cetona preparado anteriormente fue secado en un horno a 100°C durante 4 horas a presión atmosférica ambiente. El sólido secado fue determinado como forma L pura por análisis de DSC y XRPD.

Ejemplo 2: Preparación de solvatos adicionales a partir de eplerenona de alta pureza como material de partida.

Formas cristalinas solvatadas adicionales fueron preparadas sustancialmente como en el ejemplo 1 reemplazando el metil etil cetona con cada uno de los

205
126

siguientes disolventes: n-propanol, 2-pentanona, ácido acético, acetona, acetato de butilo, cloroformo, etanol, isobutanol, acetato de isobutilo, isopropanol, acetato de metilo, propionato de etili, n-butanol, n-octanol, acetato de propilo, propilenglicol, t-butanol, tetrahidrofurano, y tolueno.

Ejemplo 3: Preparación de solvato de metil etil cetona por crecimiento de difusión al vapor.

Eplerenona (<99,9% en pureza) en una cantidad de 400 mg fue disuelta en 20 ml de metil etil cetona por medio de calentarlos en una placa caliente para formar una solución de partida. Una cantidad de 8 ml de la solución de partida fue diluida a 10 ml con metil etil cetona, la solución resultante se refiere como a una muestra de dilución al 80%. Una cantidad de 4 ml de la solución de partida fue diluida a 10 ml con metil etil cetona (una muestra de dilución al 40%). Una cantidad de 2 ml de la solución de partida fue diluida a 10 ml con metil etil cetona (una muestra de dilución al 20%). Las diversas muestras de dilución en frascos de 20 ml de cintillación fueron transferidas a una jarra de secadora que contenía una pequeña cantidad de hexano como un antidisolvente. La

124
127

jarra de secadora fue sellada y el vapor de hexano se le permitió difundirse dentro de las soluciones de metil etil cetona. Cristales de solvato de metil etil cetona de eplerenona crecieron en la muestra de dilución al 80% dentro de 24 horas.

Ejemplo 4: Preparación de formas de cristal de solvato de eplerenona por medio del evaporador giratorio.

Cerca de 400 mg de eplerenona (< a 99,9% en pureza) es pesado en un frasco de fondo redondo de 250 ml. En un disolvente seleccionado a partir de metil etil cetona y los disolventes listados en el ejemplo 2, en una cantidad de 150 ml, es agregado al frasco y, si es necesario, la solución es calentada suavemente hasta que la eplerenona es disuelta. La solución resultante clara es colocada en un evaporador giratorio Buchi con una temperatura de baño de al rededor de 85°C y el disolvente es removido bajo vacío. La remoción del disolvente es detenida cuando aproximadamente 10 ml del disolvente permanecía en el frasco. Los sólidos resultantes son analizados por un método apropiado (por ejemplo, XRPD, DSC, TGA, microscopía, etc.) para la determinación de la forma de cristal.

Ejemplo 5: Conversión de suspensión.

Aproximadamente 150 de eplerenona en forma L y 150 mg de eplerenona en forma H fueron agregados a acetato de etilo 5 ml. La suspensión resultante fue agitada magnéticamente a 300 rpm durante la noche. El siguiente día una muestra del sólido resultante fue recolectado por filtración. Análisis de la muestra por XRPD indicó que la muestra estaba compuesta enteramente de eplerenona de forma L.

Ejemplo 6: Preparación de (a) solvato de a partir de eplerenona de baja pureza como material de partida y(b)eplerenona cristalina de forma H a partir del solvato resultante.

Las muestras que contenían cantidades variables de diepoxido de 11,12 -epóxido como impureza y que se definen aquí fueron preparadas agregando la cantidad deseada de impureza a un frasco de cintillación de 7 ml junto con una cantidad de eplerenona suficiente para suministrar una masa de muestra total de 100 mg. El contenido de la impureza en cada muestra está dado en las

tablas 6A y 6B, donde la impureza es respectivamente el diepóxido 11, 12-epóxido. Un agitador magnético microflea fue agregado a cada frasco de cintillación junto con 1 ml de metil etil cetona. Los frascos fueron tapados liberablemente y los sólidos fueron disueltos por medio de calentar hasta el reflujo sobre una placa caliente sobre con agitación magnética. Cuando la disolución fue completada, las soluciones restantes se les permitió enfriarse a temperatura ambiente, con agitación continuada. Los sólidos resultantes fueron entonces recolectados por filtración al vacío e inmediatamente analizados por XRPD. Los sólidos fueron entonces colocados en un horno a 100° C y secados durante una hora a presión atmosférica ambiente. Los sólidos secados fueron analizados por XRPD para el contenido de forma H por medio de monitorear el área del pico de difracción de forma H hasta cerca de 12,1° 2θ. Todos los patrones de difracción XRPD fueron registrados usando un difractómetro multipropósito Inel.

Tabla 6A: Composición de materiales de partida de Eplerenona en el ejemplo 6

% de diepóxido	Eplerenona (mg)	Diepóxido (mg)
0	100,44	0
1	99,08	1,24
2	98,09	2,24
3	97,08	3,04
5	95,09	5,04

Tabla 6B: Composición de materiales de partida de eplerenona en el ejemplo 6

% de 11,12-epóxido	Eplerenona (mg)	11,12-epóxido (mg)
0	101,38	0
1	99,23	1,10
5	94,97	5,36
10	90,13	10,86

Resultados diepóxido

La figura 13 muestra los patrones XRPD para la torta húmeda de solvato de metil etil cetona obtenida a partir de (a) 0%, (b) 1%, (c) 3% y (d) 5% de cristalizaciones de metil etil cetonas dopadas con diepóxido. Las intensidades pico han sido normalizadas para facilidad de comparación. Ninguna característica de picos de forma H o

del diepóxido están presentes en los patrones de difracción. Los patrones son característicos del solvato de metil etil cetona de eplerenona.

La figura 14 muestra los patrones XRPD para los sólidos secados obtenidos a partir de (a) 0%, (b) 1%, (c) 3% y (d) 5% de cristalizaciones de metil etil cetonas dopadas con diepóxido. Las intensidades pico han sido normalizadas para facilidad de comparación. Ninguna forma H fue detectada en las muestras secadas correspondientes a las cristalizaciones de metil etil cetona donde el nivel de dopado de diepóxido fue de 0% o 1%. Se detectaron formas H en las muestras secadas correspondientes a las cristalizaciones de metil etil cetona en donde el nivel de dopado era de 3% o 5%. El área del pico de difracción de forma H en alrededor de $12,1^{\circ} 2\theta$ y el contenido de forma H estimado para cada muestra se dan en la tabla 6C.

Tabla 6C: Datos de cristalizaciones de metil etil cetona en el ejemplo 6

% de diepóxido en el material de partida	% de diepóxido en cristales (por HPLC)	Área de pico de forma H 12,1° 2θ	Estimado de forma H en %
0	0	No se detectó	0
1	0.29	No se detectó	0
3	0.58	1168	10
5	1.05	4175	30

Los resultados reportado en la tabla 6C confirman que la presencia de diepóxido afecta la formación de la eplerenona de forma H durante la desolvación. La formación de la forma H es inducida cuando el diepóxido es incorporado en y/o adsorbido dentro de los cristales de solvato de metil etil cetona.

Un segundo experimento de dopado con diepóxido al 3% fue conducido para analizar el impacto de la vía de preparación sobre la cantidad de forma H formada durante la desolvación.

En este experimento, el solvato de metil etil cetona obtenido a partir de la cristalización dopada fue

dividido en dos porciones. La primera porción se dejó sin tratarse mientras que la segunda porción fue molida ligeramente en un mortero y triturada para inducir un nivel mayor de defectos de cristales. Las dos porciones fueron entonces secadas a 100° C durante una hora a presión atmosférica ambiente. Los sólidos secados fueron analizados por XRPD. Los patrones de XRPD se dan en la figura 15 para los sólidos secados a partir de la cristalización de metil etil cetona con un 3% de dopado de diepóxido (a) sin y (b) con molido del solvato antes del secado. Los patrones XRPD indicaron una cantidad mayor de forma H en la muestra molida en relación con la muestra no molida. Estos resultados sugieren que las condiciones bajo las cuales el solvato de metil etil cetona es aislado y manejado pueden afectar la forma de cristal que resulta de la desolvación.

A. Resultados 11,12-epóxidos

La figura 16 muestra los patrones XRPD para la torta húmeda de solvato de metil etil cetona obtenida a partir de (a) 0%, (b) 1%, (c) 5% y (d) 10% de cristalizaciones de metil etil cetonas dopadas con 11,12-epóxido. Las intensidades pico han sido normalizadas para facilidad de

comparación. Ninguna característica de picos de forma H del 11,12-epóxido están presentes en los patrones de difracción. Los patrones son característicos de el solvato de metil etil cetona de eplerenona.

La figura 17 muestra los patrones XRPD para los sólidos secados obtenidos a partir de (a) 0%, (b) 1%, (c) 5% y (d) 10% de cristalizaciones de metil etil cetonas dopadas con 11,12-epóxido. Las intensidades pico han sido normalizadas para facilidad de comparación. Ninguna forma H fue detectada en las muestras secadas correspondientes a las cristalizaciones de metil etil cetona en donde los niveles de dopado de 11,12-epóxido eran de 0%, 1% o 5%. Forma H fue detectada en las muestras secadas correspondientes a la cristalización de metil etil cetona en donde el nivel de dopado de 11,12-epóxido fue de 10%. El área del pico de difracción de forma H en alrededor de $12,1^\circ$, 2θ y el contenido estimado de forma H para cada muestra se dan en la tabla 6D.

Tabla 6D: datos a partir de cristalizaciones de metil etil cetona en el ejemplo 6

% de 11,12-epóxido en material de partida	Área de pico de forma H 12,1° 20	Estimado de forma H en %
0	No se detectó	0
1	No se detectó	0
5	No se detectó	0
10	1541	10-15

Los resultados reportados en la tabla 6D confirman que la presencia de 11,12-epóxido en la formación impacta la forma H de eplerenona durante la desolvación. El nivel de impureza en la cristalización de metil etil cetona requerida para inducir la formación de forma H de eplerenona aparece mayor para el 11,12-epóxido que para el diepóxido.

Ejemplo 7: efecto de cristalización y secado sobre las formas de cristal finales

Los siguientes cuatro experimentos analizan el efecto de la cristalización y secado de las formas de cristal final y fueron conducidos: (i) cristalización de metil etil cetona de eplerenona (2^3+3 como diseño estadístico

de experimentos) (ii) cristalización de residuo de licor madre de calidad pobre, (iii) cristalización de eplerenona de alta pureza con semillitas de forma H, y (iv) cristalización de baja pureza con semillas de forma L. Variables de estos experimentos incluyen la velocidad de enfriamiento, el nivel de pureza del material de partida, y la temperatura final de la cristalización. Para propósitos de este ejemplo, la eplerenona de alta pureza fue definida como eplerenona ultrapura molida (por HPLC) y eplerenona de baja pureza fue definida como eplerenona pura al 89%. Para prepara la eplerenona de baja pureza, los licores madre se separaron del proceso por la preparación de la eplerenona y fueron analizados y mezclados para lograr un material que era de 61,1% y 12,8% diepóxido y 7,6% de 11,12-epóxido. Este material fue entonces mezclado con una cantidad suficiente de eplerenona de alta pureza para lograr eplerenona al 89%.

A. Cristalización de metil etil cetona

En el experimento de cristalización de metil etil cetona, todas las corridas fueron llevadas a cabo usando 60 g de eplerenona de alta pureza. El punto final más alto fue definido como 45° C y el punto más bajo fue

definido como 5° C. una velocidad alta de enfriamiento fue definida como 3° C/min y una velocidad baja de enfriamiento fue definida como 0,1° C/min. Los puntos centrales fueron 1,5° C/min en velocidad de enfriamiento, 94,5% de eplerenona pura y un punto final a 25° C. después de una lectura de los antecedentes fueron tomados con FTIR, 250 ml de metil etil cetona fue cargada en un Mettler de 1 litro RC-1, el reactor MP10 y agitada a 100 rpm. Después de varios barridos, la eplerenona fue cargada en el reactor luego seguida de metil etil cetona en 470 ml adicionales. Se incrementó la agitación a 500 rpm para suspender los sólidos y la temperatura de la tanda fue incrementada a 80° C. la temperatura de tanda fue mantenida a 80° C para asegurar la disolución de la eplerenona. Especímenes negros o blancos generalmente fueron visibles en la solución transparente resultante. La temperatura de la tanda fue entonces reducida por enfriamiento en rampa hasta la velocidad deseada al punto final deseado, en donde se mantuvo durante una hora antes de ser halada al frasco de transferencia y filtrada para suministrar la torta húmeda. Al reactor, el frasco de transferencia y la torta húmeda fueron entonces lavados con 120 ml de metil etil cetona. Cerca de 10 g de cada torta húmeda fue secada en un horno al vacío bajo

condiciones nominales de 75° C con una alimentación ligera de nitrógeno. La torta húmeda fue secada por lecho fluido bajo condiciones altas y bajas. Las condiciones altas para el secado en lecho fluido fueron definidas como 100° C con un endurecimiento por secador de 4, mientras que las condiciones bajas para secado de lecho fluido fueron definidas como 40° C como endurecimiento por solador de 1.

B. Cristalización de residuo de licor madre de baja calidad

En el experimento en que involucrando la cristalización de licor madre de baja calidad como residuo, 60 g de la eplerenona pura al 61,1% y 720 ml de metil etil cetona fueron cargados directamente a un Mettler RC-1 de 1 litro, reactor MP10. La eplerenona impura no fue mezclada con eplerenona de alta pureza antes de ser cargada al reactor. La mezcla resultante fue calentada a 80° C y hubo una suspensión opaca a esta temperatura. La cristalización continuó y la mezcla fue filtrada a 45° C bajo condiciones de enfriamiento rápidas.

C. Semillas de forma H

En el experimento de semillas de forma H, 60 g de eplerenona de alta pureza y 720 ml de metil etil cetona fueron cargados a un Mettler RC-1 de 1 litro, reactor MP10. La mezcla fue calentada a 80° C y luego enfriada a 25° C a una velocidad de enfriamiento de 1,5° C/min. Cuando la solución fue enfriada hasta 62° C, esta fue sembrada con 2g de cristales de forma H en fase pura para

iniciar la cristalización. Los cristales de semilla de forma H fueron preparados por el proceso de digestión descritos en el ejemplo 9 enseguida.

D. Semillas de forma L

En el experimento de semillas de forma L, 66,6 g de 89,3% de eplerenona (preparada por mezclado de 48,3 g de eplerenona de alta pureza con 18,3 g de eplerenona al 61,1%) y 720 ml de metil etil cetona fueron cargados en un Mettler RC-1 de un litro, reactor MP10. La mezcla fue calentada a 80° C y luego enfriada 25° C a una velocidad de enfriamiento de 1,5° C/min. Cuando la solución fue enfriada hasta 63° C, esta fue sembrada con 3 g de cristales de forma L de fase pura para iniciar la cristalización. Los cristales de semillas de forma L fueron preparados por el proceso de cristalización y desolvación descritos en el ejemplo 1 anterior.

E. Resultados

Los resultados a partir de los experimentos son repostados en la tabla 7A.

En el experimento de cristalización de metil etil cetona, la forma H fue detectada solamente cuando la eplerenona de baja pureza que contenía el diepoxido fue usada. Niveles elevados de diepóxido en el producto final fueron también observado con velocidades de enfriamiento altas.

El experimento que involucra la cristalización de residuo de licor madre de baja calidad produjo materiales de baja calidad que aparecían ser una mezcla de diepóxido y de eplerenona de forma H cuando se analizó por XRPD.

El experimento de sembrado de forma H (en donde la eplerenona de alta pureza fue sembrada con forma H) produjo un producto que era 77% de forma H con base en análisis XRPD, pero completamente en forma H con base en DSC. El modelo XRPD, sin embargo, no había sido ensayado en cuanto a linealidad más allá de 15% de forma H. Este experimento fue el único de los cuatro experimentos de

este ejemplo en donde la forma H fue creada en ausencia de dióxido.

El experimento de sembrado de forma L (en donde la eplerenona de baja pureza fue sembrada con forma L) produjo un producto que era enteramente en forma L.

Los datos obtenidos para el secado con alta condición de lecho de fluido de eplerenona aparecieron corresponder a los datos obtenidos para el secado en horno al vacío. El secado en lecho fluido de baja condición produjo resultados que diferían de aquellos del secado en horno al vacío.

Tabla 7A: resultados del ejemplo 7

Velocidad de enfriamiento (°C/min)	Punto final de enfriamiento (°C)	Material de partida pureza %	Temperatura de nucleación (°C)	% de 11,12-epóxido ¹	% de dióxido ¹	Ensayo para el cristal desolvatado	% de producto	% de forma H (por XRPD)
3	45	94,5	57,0	ND	ND	100,3	66,1	ND
3	5	94,5	54,9	ND	ND	100,3	98,1	ND
0,1	45	94,5	60,9	ND	ND	100,3		ND
0,1	5	94,5	63,4	ND	ND	100,5	79,3	ND
3	45	61,1		4,8	36,6	43,3	27	100 ²
3	45	89,3	52,2	0,49	0,88	98,3	62	29
3	5	89,3	53,3	0,56	1,0	98,1	87	9
1,5	25	100	59,0	0,18	0,36	99,4	75	5
0,1	45	89,3	63,3	0,20	0,44	99,4	36	31
0,1	5	89,3	61,4	0,18	0,40	99,5	87	ND
1,5	25	100	60,6	0,18	0,36	99,5	79,2	ND
1,5	25	100	55,9	0,38	0,80	98,6	80,5	<3%
1,5	25	100 sembrado de forma H		0,03	ND	100,4	82,2	77/100 ³
1,5	25	99,3 sembrado de forma H		0,33	0,50	97,5	80,2	ND

¹peso en % después de secado del solvato en un horno al vacío a 75° C.

²aparece ser una mezcla de forma H y de epóxido cuando se analizó por XPRD.

³aparece ser 77% de forma H por XPRD y 100% de forma H por XDSC.

ND = no detectado.

F. Pureza de material

Un gráfico de cubo de pureza de producto, de pureza de material de partida, de velocidad de enfriamiento y de temperatura de punto final con base en los datos reportados en la tabla 7A se muestra en la figura 18. El gráfico cubo sugiere que el uso de un material de mayor pureza y partida de la cristalización logrará un producto de mayor pureza. La temperatura de punto final de la cristalización no parece que afecta grandemente la pureza del producto. La velocidad de enfriamiento, sin embargo, parece tener un defecto con productos ligeramente menos puros resultante de una velocidad de enfriamiento mayor. De hecho, el nivel de diepóxido generalmente fue mayor con velocidades de enfriamiento mayores.

La figura 19 muestra la mitad del gráfico normal que fue preparado usando los resultados del gráfico de cubo para determinar que variables, si alguna tenía un efecto significativo estadísticamente sobre la pureza del producto. La pureza del material de partida tenía un efecto significativo estadísticamente más grande sobre la pureza del producto, aunque el efecto de la velocidad de

enfriamiento y la interacción entre la velocidad de enfriamiento y la pureza del material de partida también fueron vistas como significativas estadísticamente.

La figura 20 es un gráfico de interacción con base en estos resultados, que muestra la interacción entre la pureza del material de partida y la velocidad de enfriamiento sobre la pureza del producto. Con la eplerenona altamente pura la velocidad de enfriamiento parece tener poco o ningún efecto sobre la pureza final. Con eplerenona de baja pureza (89,3% de material de partida de eplerenona), sin embargo, la pureza del producto disminuye a medida que se incrementa la velocidad de enfriamiento. Este resultado sugiere que más impurezas cristalizadas cuando la cristalización es conducida a velocidades de enfriamiento mayores.

G. Contenido de forma H

Un gráfico cubo de fracciones de peso de forma H, de pureza de producto de material de partida, de velocidad de enfriamiento y de temperatura final con base en los datos reportados en la tabla 7A se muestra en la figura 21. El gráfico cubo sugiere que el uso de eplerenona de

mayor pureza en la iniciación de la cristalización producirá una cantidad menor de forma H. La temperatura de punto final de la cristalización también parece tener un efecto en la forma del producto final. La velocidad de enfriamiento no aparece afectar grandemente la formación de forma H aunque alguna forma H puede resultar de un enfriamiento más rápido hasta la temperatura más baja de punto final en la presencia de impurezas.

La figura 22 muestra la mitad de un gráfico normal que fue preparado usando los resultados del gráfico cubo para determinar qué variables si existe alguna, tenían un efecto significativo estadísticamente sobre la cantidad de forma H en el material final. La pureza del material de partida, la temperatura final de la cristalización y la interacción entre estas dos variables fueron vistas como que tenían efectos estadísticamente significativos.

La figura 23 es un gráfico de interacción con base en estos resultados, que muestra la interacción entre la pureza del material de partida y la temperatura final sobre el contenido final de forma H. Con eplerenona de alta pureza, la temperatura final parece que tiene muy poco efecto sobre el contenido de forma H. Ninguna forma

H resultó en ningún caso con eplerenona pura. Con eplerenona de baja pureza (material de partida de eplerenona al 89,3%), sin embargo, la forma H estuvo presente en cambios casos, con significativamente más forma H a temperaturas finales mayores.

La tabla 7B reporta la fracción de peso de forma H medida en materiales secados usando lecho fluyido (Lab-Lines/P.R.L. hi-Speed fluid bed dryer, Lab-Line Instruments, Inc.) o un horno al vacío (Baxter Scientific Products vacuum drying oven, modelo DP-32). El contenido similar de forma H fue observado por materiales comparables secados sea en el lecho fluido alto o en el horno al vacío. Una diferencia se observó, sin embargo para materiales comparables secados en lecho fluido bajo relación con el horno al vacío.

Tabla 7B: Efecto de las variables de proceso sobre el contenido de forma H

Velocidad de enfriamiento	Punto final	Nivel de impureza	Condiciones de secado	% de forma H
Alto	Alto	Alto	Horno al vacío	29
Alto	Alto	Alto	Lecho fluido alto	25
Alto	Alto	Alto	Lecho fluido	4,7

			bajo	
Bajo	Bajo	Bajo	Horno al vacío	ND
Bajo	Bajo	Bajo	Lecho fluido alto	ND
Bajo	Bajo	Bajo	Lecho fluido bajo	5,5

ND = no detectado

Ejemplo 8: Cristalización de forma L a partir de metil etil cetona con desolvación

La eplerenona de forma H en una cantidad de 10 g fue combinada con 80 ml de metil etil cetona. La mezcla fue calentada al reflujo (79° C) y agitada a esta temperatura durante 30 minutos. La suspensión resultante fue entonces enfriada en pasos, el protocolo de punto de mantenimiento fue manteniendo la suspensión a 65° C, 50° C, 35° C y 25° C durante cerca de 90 minutos para cada temperatura. La suspensión fue filtrada y enjuagada con cerca de 20 ml de metil etil cetona. El sólido aislado resultado fue secado inicialmente sobre el filtro y luego en un horno al vacío entre 40 a 50° C. el secado fue completado en el horno al vacío a 90 - 100° C. el sólido desolvatado fue obtenido con una recuperación del 82%. XRPDE, MIR y DSC

confirmaron que el sólido tenía estructura cristalina forma L.

Ejemplo 9: Digestión del material de partida de eplerenona de baja pureza con un disolvente para preparar forma H

A. Digestión con disolvente etanol

La eplerenona de baja pureza (ensayo 64% por HPLC) en una cantidad de 24,6 g fue combinada con 126 ml de etanol 3A. La suspensión fue calentada al reflujo y el destilado removido. 126 ml adicionales de etanol 3A fueron agregados simultáneamente con 126 ml de disolvente que fue removido a través de destilación atmosférica. Luego de la completación de la vuelta de disolvente, la mezcla fue enfriada a 25° C y agitada durante una hora. El sólido resultante fue filtrado y enjuagado con etanol 3A, y fue luego secado al aire para producir un solvato de etanol. El solvato fue secado adicionalmente en un horno al vacío entre 90 a 100° C durante 6 horas para obtener 14,9 g de eplerenona de forma H.

B. Digestión con disolvente de metil etil cetona

En un proceso de digestión alternativo, 1 g de eplerenona de baja pureza (ensayo cerca de 65%) fue digerida en 4 ml de metil etil cetona durante dos horas, después de lo cual la mezcla se le permitió enfriarse a temperatura ambiente. Una vez enfriada, los sólidos resultantes fueron recolectados por filtración al vacío y determinados que eran un solvato de metil etil cetona por análisis XRPD. El sólido fue secado a 100° C durante 30 a 60 minutos. El sólido secado fue determinado como forma H pura por XRPD.

Ejemplo 10: Digestión de eplerenona de alta pureza con un disolvente para preparar forma L

A. Digestión con disolvente de etanol

Eplerenona de alta pureza en una cantidad de 1 g fue digerida en 8 ml de etanol durante aproximadamente 2 horas. La solución se le permitió entonces enfriarse a temperatura ambiente y los sólidos fueron recolectados por filtración al vacío. El análisis de los sólidos por XRPD inmediatamente después de la filtración indicaron

que los sólidos eran un solvato (presumiblemente solvato de etanol). Los sólidos fueron subsecuentemente secados a 100° C a presión atmosférica ambiente durante 30 minutos. Los sólidos secados fueron analizados por XRPD y se determinó que era predominantemente forma L (ninguna forma H fue detectada).

B. Digestión con disolvente de metil etil cetona

Eplerenona de alta pureza en una cantidad de 1 g fue digerida en 4 ml de metil etil cetona durante dos horas, después de lo cual la solución se le permitió enfriarse a temperatura ambiente y los sólidos fueron recolectados por filtración al vacío. Los sólidos fueron inmediatamente analizados por XRPD y se determinó que eran un solvato de eplerenona (presumiblemente solvato de metil etil cetona). El solvato fue subsecuentemente secado a 100° C a presión atmosférica ambiente durante 30 a 60 minutos. Los sólidos secados fueron analizados por XRPD y se determinó que principalmente eran forma L con ningún tipo de difracción de forma H presente.

Ejemplo 11: Cristalización de la forma L directamente a partir de la solución

Procedimiento A

La eplerenona en una cantidad de 2,5 g fue disuelta en acetato de etilo por medio de calentar hasta 75° C. la solución fue mantenida a 75° C durante 30 minutos para asegurar una disolución completa, y luego fue enfriada a 13° C a una velocidad de enfriamiento de 1° C/min. La suspensión resultante fue agitada con un agitador a 75 rpm durante dos horas. Los sólidos fueron recolectados por filtración al vacío y secados en un horno al vacío a 40° C durante una hora. El patrón de XRPD y el termograma DSC del sólido fueron característicos de la eplerenona forma L. TGA del sólido indicó que no había pérdida de peso del sólido hasta 200° C.

Procedimiento B

En un procedimiento alternativo, 2 g de eplerenona fueron disueltos en 350 ml de una mezcla de 15% de acetonitrilo y 85% de agua por medio de calentar sobre una placa caliente con agitación magnética. Una vez que la eplerenona fue disuelta, la solución se le permitió enfriarse a temperatura ambiente durante la noche con

agitación magnética. El sólido resultante fue recolectado por filtración al vacío. Los cristales fueron birefringentes y tenían u hábito de cristal similar a placa triangular. El sólido tenía un XRP y un DSC característico de forma L de eplerenona. El TGA indicó que no hubo ninguna pérdida de peso hasta 200° C.

Procedimiento C

En otro procedimiento alternativo, 640 g de eplerenona fueron colocados en un frasco de 50 ml con 20 ml de etilbenceno. La suspensión resultante fue calentada a 116° C y se volvió una solución clara, la cual fue entonces enfriada a 25° C durante 30 minutos. La nucleación se inició a 80° C durante el periodo de enfriamiento. Los sólidos resultantes fueron filtrados de la solución y secados al aire para dar 530 mg de sólidos (recuperación de 83%). La microscopía de estado caliente y el SRPD confirmó que los sólidos eran cristales de eplerenona de forma L.

Procedimiento D

En otro procedimiento alternativo, 1,55 g de eplerenona fueron agregados a 2,0 ml de nitrobencono y calentados a 200° C. la suspensión resultante fue agitada durante la noche a 200° C y se volvió una solución clara, la cual fue enfriada a temperatura de cuarto por convección de aire natural para aislar un sólido. El sólido se determinó que era eplerenona de forma L por XRPD y microscopía de luz polarizada.

Procedimiento E

En otro procedimiento alternativo 5,0 g de eplerenona (pureza mayor a 99%) fue agregada a 82 g (104 ml) de metanol. Bajo la acción de agitación a 210 rpm, la solución fue calentada hasta 60° C y mantenida en esa temperatura durante 20 minutos para asegurar la disolución completa. La solución fue entonces enfriada a -5° C a una velocidad de 0,16° C/ minuto bajo agitación. Los cristales resultantes fueron recolectados por filtración y secados en un horno al vacío a 40° C durante 20 horas. Los sólidos secados fueron determinados como eplerenona pura de forma L por análisis DSC y XRPD.

Procedimiento F

En un procedimiento alternativo, 6,0 g de eplerenona (solvato de etanol que contenía 9% de etanol y tenía una pureza corregida de 95,2% fue agregado a 82 g (104 ml) de metanol. Bajo acción de agitación a 210 rpm, la solución fue calentada a 60° C y mantenida en esa temperatura durante 20 min para asegurar la disolución completa. La solución fue entonces enfriada a 50° C a una velocidad de 0,14° C/min y luego mantenían esa temperatura durante cerca de 2,5 horas. La solución fue entonces enfriada a -5° C a una velocidad de 0,13° C/min bajo agitación. Los cristales fueron recolectados por filtración y secados en un horno al vacío a 40° C durante 16 horas. Los sólidos secados fueron determinados como eplerenona pura de forma L por análisis DSC y XRPD.

Ejemplo 12

Cristalización de forma H directamente de la solución

El diepóxido en una cantidad de 150,5 mg y eplerenona en una cantidad de 2,85 g fueron agregados a 1,5 ml de

nitrobenceno. La mezcla fue agitada magnéticamente a 200° C durante varias horas. La suspensión resultante se le permitió enfriarse a temperatura ambiente por convección de aire natural. La muestra fue secada y analizada por microscopía de luz polarizada y XRPD. El análisis XRPD indicó que la muestra era una mezcla de forma H y forma L. Los cristales fueron translúcidos por microscopía, indicando que la desolvación (y conversión ya sea a una forma H o una forma L) no había ocurrido.

Ejemplo 13: preparación de eplerenona amorfa con
conminución

Aproximadamente la mitad de un contenedor de acero Wig-L-Bug fue llenado con cerca de 60 g de eplerenona (mayor a 99% en pureza). Una bola de acero y una tapa fueron colocadas sobre el contenedor de la muestra y agitados durante 30 segundos por el aparato Wig-L-Bug. La eplerenona fue raspada de la superficie del contenedor Wig-L-Bug y el contenedor agitado durante 30 segundos adicionales. Los sólidos resultantes fueron analizados por XRPD y DSC y se determinó que eran una mezcla de eplerenona amorfa y eplerenona cristalina en forma L.

Ejemplo 14: Preparación de eplerenona amorfa por liofilización

Aproximadamente 10 mg de eplerenona cruda fue pelada en un Beacker que contenía 400 ml de agua. La mezcla resultante fue calentada ligeramente durante 5 minutos, y luego sonicada y calentada con agitación durante 5 minutos adicionales para suministrar una dispersión. Aproximadamente 30 ml de la dispersión de eplerenona fue filtrada en un frasco de fondo redondo de 1000 ml que contenía 50 ml de agua HPLC la dispersión fue congelada rápidamente en un baño de hielo seco/(acetona durante un periodo de tiempo de 1 a 2 minutos. El frasco fue sujetado a un secador de congelamiento Labconco Freezone 4,5 y los contenidos secados durante la noche. Los sólidos en el frasco fueron transferidos a una botella café pequeña. Una alícuota pequeña fue observada bajo microscopía de luz polarizada a 10X, 1,25X optivar en aceite de cargille (1,404) y se observó que tenía por lo menos 95% de eplerenona amorfa. Las figuras 24 y 225 muestran el patrón XRPD y el termograma DSC obtenido apra la eplerenona amorfa. Los picos observados a 39° 2θ en la

figura 24 son atribuible al contenedor de muestra de aluminio.

Ejemplo 15: solubilidad de la eplerenona de forma L

La solubilidad acuosa de la eplerenona de forma L fue medida con un pH 7 (100 mM de amortiguador de fosfato) a 5,25 y 40° C. aproximadamente 30 mg de la eplerenona de forma L fue mezclada con aproximadamente 10 ml de amortiguador para formar una suspensión de eplerenona tanto a 5 y 25° C. aproximadamente 40 mg de forma 2 de eplerenona fue mezclada con aproximadamente 10 ml de amortiguador para formar una suspensión de eplerenona a 40° C. las muestras fueron preparadas en duplicado para cada condición. Las suspensiones se les permitió equilibrarse en baños agitados de agua a temperatura apropiada y las soluciones fueron analizadas en cuanto al contenido de eplerenona por análisis visible ultravioleta (245 nm) a intervalos de tiempo de 1, 5, 12, 19, 27 y 36 días. Los datos para cada temperatura fueron promediados apropiadamente para determinar la solubilidad de la eplerenona en cada temperatura y fueron reportados en la tabla 8. Los sólidos residuales de cada punto de tiempo fueron analizados por DSC y TGA al final de los 36 días

de equilibrio y fueron determinados como eplerenona de forma L.

Tabla 8: Solubilidad de la eplerenona de forma L

Temperatura (°C)	Solubilidad de forma L (mg/ml)
5	0,24
25	0,29
40	0,39

Ejemplo 16: Medidas de Velocidades de disolución intrínsecas

Las velocidades de disolución intrínsecas medidas para las siguientes cuatro muestras de eplerenona poliforma: (i) eplerenona de forma L preparada por cristalización directa a partir de acetonitrilo usando agua como un antidisolvente de la misma manera que en el ejemplo 11, procedimiento b; (ii) eplerenona de forma H preparada por digestión en etanol en la misma manera que el ejemplo 10, procedimiento A, (iii) una mezcla de 5% de forma H y 95% de forma L; y (iv) forma L de eplerenona que fue micronizada para suministrar la siguiente distribución de tamaño de partícula: 10% en peso de partículas por debajo

de 9 μm , 50% en peso de partículas por debajo de 22 μm , y 90% en peso de partículas por debajo de 41 μm .

La eplerenona en una cantidad de 150 mg fue pesada y colocada en una cavidad de disolución intrínseca VanKel. El polvo fue comprimido a 8280 kPa usando una prensa Carver para formar tabletas. Las muestras fueron entonces montadas sobre el aparato de disolución intrínseca. El medio de disolución usado fue 1% de sulfato de sodio docecil (SDS) en agua HPLC. Todos los ensayos fueron conducidos a 37° C durante dos horas. Antes de iniciar el experimento, 500 ml del medio de disolución fue equilibrada a 37° C durante 30 minutos en la cámara de baño de disolución. La muestra inicial fue tomada para cada vaso de disolución y servida como tiempo de iniciación (T_0) para el ensayo. Las tabletas de eplerenona fueron entonces bajadas dentro del medio de disolución. Las muestras fueron retiradas a intervalos determinados para la determinación de la rata de disolución. Se tubo cuidado para evitar que burbujas de aire se formaran en la superficie de la tableta. Las muestras fueron analizadas por detección de absorbancia de UV a 243 nm. Las ratas de disolución intrínsecas

fueron calculadas de la pendiente de la porción lineal de la concentración contra perfiles de tiempo corregidos en volumen y normalizados para el área de superficie de la tableta de disolución ($0,65 \text{ cm}^2$).

La figura 26 reporta las ratas de disolución intrínsecas medidas para las cuatro muestras. Estos estudios indican que la eplerenona de forma H tiene una velocidad de disolución intrínseca mayor que la forma L de eplerenona. Las medidas XRPD comparando eplerenona comprimida y no comprimida confirmaron que los polimorfos no se interconvierten luego de la compresión o durante el curso de los estudios de disolución.

Ejemplo 17: composición polimorfa de eplerenona

Tabletas que contenían 25 mg, 50 mg 100 mg y 200 mg como dosis de eplerenona de forma L fueron preparadas teniendo la composición mostrada en la tabla 9.

Tabla 9: Composición de las tabletas del ejemplo 17

Ingrediente	Peso g
Forma L de eplerenona	29,41
Forma H de eplerenona	No detectado
Monohidrato de lactosa, NF(#310)	42,00
Celulosa microcristalina, NF (Avicel TM PH-101)	18,09
Croscarmelosa de sodio, NF (Ac-Di-Sol TM)	5,00
HPMC, USP (#2910, Pharmacoat TM 603)	3,00
Sulfato de sodio de laurilo, NF	1,00
Talco, USP	1,00
Estearato de magnesio, NF	0,54
Total	100,00

Ejemplo 18: Composición polimrfica de eplerenona

Cápsulas (cápsula de gelatina dura, #0) fueron preparadas las cuales contenían una dosis de 100 mg de eplerenona y tenían la composición mostrada en la tabla 10.

Tabla 10: Composición de cápsulas de 10 mg del ejemplo 18

Ingrediente	Cantidad (mg)
Eplerenona de forma L	90,0
Eplerenona de forma H	10,0
Lactosa, hidrosa, NF	231,4
Celulosa microcristalina, NF	45,4
Talco, USP	10,0
Croscarmelosa de sodio, NF	8,0
Sulfato de sodio de lauril, NF	2,0
Dióxido coloidal de silicio, NF	2,0
Estearato de magnesio, NF	1,2
Total de peso de cápsula llena	400,0

Ejemplo 19: Composición polimorfa eplerenona

Cápsulas (cápsulas de gelatina dura, tamaño #0) fueron preparadas las cuales contenían una dosis de 200 mg de eplerenona y tenían la composición mostrada en la tabla 11:

Tabla 11: Composición de cápsulas de 200 mg del ejemplo 19

Ingrediente	Cantidad (mg)
Eplerenona de forma L	190,0
Eplerenona de forma H	10,0
Lactosa, hidrosa, NF	147,8
Celulosa microcristalina, NF	29,0
Talco, USP	10,0
Croscarmelosa de sodio, NF	8,0
Sulfato de sodio de lauril, NF	2,0
Dióxido coloidal de silicio, NF	2,0
Estearato de magnesio, NF	1,2
Total de peso de cápsula llena	400,0

Ejemplo 20: preparación de eplerenona molida

Solvato de metil etil cetona de eplerenona secado es primero desmoronado pasando el solvato a través de una malla de tamiz 20 sobre un molino Fitz. El sólido desmoronado es entonces molido usando un molino de pasador de disco Alpine Hosaka stud operando bajo enfriamiento por nitrógeno líquido a una velocidad de alimentación de aproximadamente 250 kg/hora. El molido por pasador produce eplerenona molida con un tamaño de partícula D_{90} de aproximadamente 95 a 100 μm .

Ejemplo 21: efecto del tamaño de partícula de eplerenona sobre parámetros farmacocinéticos en un estudio de perro

El efecto del tamaño de partícula de la eplerenona de forma L sobre concentraciones de plasma de eplerenona y biodisponibilidad relativa fueron estudiadas sobre un modelo de perro. Cuatro perros Beagle Hembras saludables que pesaban entre 8 a 8 kg se les administró

intragástricamente una cápsula de liberación inmediata (#0, blanca opaca) que contenía la formulación descrita en la tabla 12 abajo seguida por cerca de 10 ml de agua.

Tabla 12: composición de cápsula de eplerenona usada en el ejemplo 21

Ingrediente	% en peso	Cantidad (mg)
Eplerenona de forma L	50,00	200,00
Lactosa, hidrosa (Fast-Flo)	36,95	147,80
Celulosa microcristalina (Avicel™ PH-102)	7,25	29,00
Sulfato de sodio lauril	0,50	2,00
Croscarmelosa de sodio	2,00	8,00
Talco	2,50	10,00
Dióxido de silicio coloideal	0,50	2,00
Estearato de magnesio	0,30	1,20
Total	100,0	400,00

Los perros fueron amarrados durante 15 a 20 horas antes de la administración de la cápsula y no se les dio alimento nuevamente hasta por lo menos cuatro horas después de la administración de la dosis. Muestras de sangre (aproximadamente 3 ml) fueron recolectadas por venipuntura en tubos enfriados que contenían heparina a 0, 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8 y 24 horas después de la dosis de administración. Las muestras de sangre fueron inmediatamente colocadas sobre hielo. La separación de

plasma de las muestras de sangre se completó después de 15 minutos de centrifugación. Ellas muestras de plasma resultante fueron congeladas a cerca de -20° C y almacenadas hasta que se analizaron. Los análisis fueron llevados a cabo usando un procedimiento LC/MS/MS.

Los mismos cuatro perros fueron usados para ensayo de tres formulaciones, cada una tenía composiciones que se mostraban en la tabla 12 pero tenían diferentes tamaños de partícula de eplerenona. Los materiales de partida de eplerenona tenían tamaños de partida D_{90} de 212 μm , hasta cerca de 86 μm y cerca de 36 μm respectivamente. Un periodo de lavado mínimo de cinco días fue permitido entre la administración de formulaciones sucesivas. Los resultados promedio fueron reportados en las tablas 13 y 14 abajo. La biodisponibilidad relativa fue calculada a partir del resultado AUC, la formulación tenía un D_{90} de 86 μm siendo seleccionada como la estándar.

Tabla 13: Concentración de eplerenona en el suero de sangre ($\mu\text{m/ml}$), ejemplo 21

Tiempo (horas)	D ₉₀ 212 μm	D ₉₀ 86 μm	D ₉₀ 36 μm
0	0	0	0
0,5	1,83	3,65	1,99
1	2,40	6,18	5,86
2	3,77	6,89	6,77
3	2,85	5,70	6,60
4	2,61	4,39	5,56
6	1,63	3,11	3,31
8	1,10	1,90	2,09
24	0,0252	0,032	0,0706

Tabla 14: parámetros farmacocinéticos (PK) calculados a partir de los datos del ejemplo 21

Parámetro PK	D ₉₀ 212 μm	D ₉₀ 86 μm	D ₉₀ 36 μm
C _{max} ($\mu\text{g/ml}$)	3.98	7.02	7.39
T _{max} (horas)	1.50	1.75	2.25
AUC ($(\mu\text{g/ml})\text{hr}$)	26.6	49.2	53.1
Biodisponibilidad relativa (%)	53.25	100	107.9

Ejemplo 22: Efecto del tamaño de partícula de eplerenona sobre parámetros farmacocinéticos en un estudio humano

El efecto del tamaño de partícula de la eplerenona de forma L sobre concentraciones de plasma de eplerenona y la biodisponibilidad relativa fue estudiada en un modelo humano, usando tres composiciones farmacéuticas según se describió en la tabla 5 más abajo. Los sujetos recibieron dosis únicas de 100 mg de una composición de eplerenona de forma L como medicamento sobre los días 1, 8, 15, 22 y 29 de acuerdo con un horario aleatorio. Todas las medicaciones fueron administradas con 180 ml de agua a las 8 horas. Las muestras de sangre para los análisis farmacocinéticos de eplerenona fueron recolectados en - 0,85 (predosis), 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 36 y 48 horas post dosis.

Las concentraciones de plasma de eplerenona fueron determinadas usando un HPLC validado con detección MS/MS. Los datos farmacocinéticos se reportan en la tabla 16. Las distribuciones de tamaño de partícula de la eplerenona de forma L usada en la preparación de las composiciones fueron determinadas en el estado de polvo seco usando un rastreador de luz láser.

Tabla 15: composiciones de eplerenona (% en peso)
usados en el ejemplo 22

Ingrediente	Cápsula A	Tableta A	Cápsula B
Eplerenona de forma I (D ₉₀ 40 µm)	25	--	--
(D ₉₀ 82 µm)	--	30	--
(D ₉₀ 96 µm)	--	--	25
Monohidrato de lactosa	--	42	57,86
Lactosa, hidrosa	57,8	--	--
Celulosa microcristalina (Avicel TM PH-101)	11,4	17,5 ¹	--
(Avicel TM PH-102)	--	--	11,34
Croscarmelosa de sodio (Ac-Di-Sol TM)	2	5	2
HPMC (Pharmacoat TM 603)	--	--	--
Sulfato de sodio de laurilo	0,5	1	0,5
Talco	2,5	1	0,5
Estearato de magnesio	0,3	0,5	0,3
Dióxido coloidal de silicio	0,5	--	0,5
Total	100	100	100

¹7,5% intragranular, 10% extragranular

Tabla 16: parámetros farmacocinéticos (PK) calculados
de los datos del ejemplo 22

Parámetro PK	Cápsula A de 100 mg (D ₉₀ 40 µm)	Tableta A de 100 mg (D ₉₀ 82 µm)	Cápsula B de 100 mg (D ₉₀ 96 µm)
C _{max} (ng/ml)	1747	1704	1669
T _{max} (horas)	1,8	1,8	1,3
AUC ((ng/ml)hr)	11349	11945	11981

Aunque esta invención ha sido descrita con respecto a modalidades específicas los detalles de estas modalidades no deben ser tomados como limitativos.

REIVINDICACIONES

1. Eplerenona de forma cristalina de forma I que tiene un sistema de cristal monoclinico y un patrón de difracción de polvo de rayos X con un pico en $8,0 \pm 0,2^\circ 2\theta$.
2. Eplerenona cristalina de la reivindicación 1 que tiene un punto de fusión en el rango entre cerca de 223° C a cerca de 242° C .
3. La eplerenona cristalina de la reivindicación 1 en la forma de partículas que tienen un tamaño de partícula D_{90} menor que cerca de $400 \mu\text{m}$.
4. La eplerenona cristalina de la reivindicación 1 en la forma de partículas que tienen un tamaño de partícula D_{90} de alrededor de entre 25 a cerca de $400 \mu\text{m}$.
5. La eplerenona cristalina de la reivindicación 1 en la forma de partículas que tienen un tamaño de partícula D_{90} de cerca de $0,01$ a $15 \mu\text{m}$.

6. Una sustancia de droga de eplerenona comprende eplerenona de forma cristalina de forma L en una cantidad detectable.
7. La sustancia de droga de eplerenona de la reivindicación 6 que comprende cerca de 90% a cerca de 100% de eplerenona de forma L.
8. La sustancia de droga de eplerenona de la reivindicación 6 que es sustancialmente eplerenona cristalina en forma L de fase pura.
9. La sustancia de droga de eplerenona de la reivindicación 6 en donde el balance de eplerenona consiste de 1 o más de (i) eplerenona cristalina de forma H que tiene un sistema de cristal ortorómbico, (ii) una forma cristalina solvatada de eplerenona y (iii) eplerenona amorfa.
10. Una composición farmacéutica que comprende eplerenona de forma L o una sustancia de droga de eplerenona de droga de eplerenona de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en una cantidad

terapéuticamente efectiva de cerca de 10 a cerca de 1000 mg, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

11. Un método para tratar o impedir una condición mediada por aldosterona o un desorden, el método comprende administrar a un sujeto que tiene o es susceptible a tal condición o desorden una cantidad terapéuticamente o profilácticamente efectiva de la composición de la reivindicación 10.

12. El uso de la eplerenona de forma L o una sustancia de droga de eplerenona de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en la fabricación de un medicamento útil para tratar o impedir una condición o desorden mediada por aldosterona.

13. Un método de preparar eplerenona de forma L o una sustancia de droga de eplerenona de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, el método comprende cristalizar la eplerenona a partir de un disolvente farmacéuticamente aceptable o una mezcla de disolventes.

14.El método de la reivindicación 13 en donde el disolvente o la mezcla de disolventes comprende un disolvente seleccionado a partir del grupo que consiste de metanol, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetonitrilo, nitrobenceno, agua y etilbenceno.

15.El método de la reivindicación 13 en donde el disolvente o la mezcla de disolvente es sembrado con cristales de eplerenona de forma L antes de cristalizar la eplerenona.

16.Un método para preparar la eplerenona de forma L o una sustancia de droga de eplerenona de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, el método comprende

- (a) cristalizar la eplerenona a partir de un disolvente o una mezcla de disolvente para formar un solvato; y
- (b) desolvatar el solvato.

17.El método de la reivindicación 16 en donde el solvente o mezcla de disolventes comprende un disolvente seleccionado a partir del grupo que

consiste de metil etil cetona, 2-pentanona, ácido acético, acetona, acetato de butilo, cloroformo, etanol, isobutanol, acetato de isobutilo, acetato de metilo, propionato de etilo, n-butanol, n-octanol n-propanol, isopropanol, acetato de propilo, propilenglicol, t-butanol, tetrahidrofurano, tolueno y acetato de t-butilo.

18.El método de la reivindicación 16 en donde el disolvente o mezcla de disolventes comprende metil etil cetona o etanol.

RESUMEN

Una forma novedosa cristalina (forma L) de una droga antagonista de receptor de aldosterona de eplerenona se suministra la cual tiene una estabilidad física relativamente alta a temperaturas normales de almacenamiento y utilización. Las composiciones farmacéuticas también son suministradas las cuales comprenden la eplerenona de forma L, opcionalmente acompañada por uno o más formas de estado sólido de eplerenona, en una cantidad de dosificación de unida total de eplerenona de cerca de 10 a cerca de 1000 mg, y comprende adicionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los procesos que se suministran para preparar la eplerenona de forma L y para prepara las composiciones que comprenden forma L de eplerenona. Un método para profilaxis y/o tratamiento de una condición o desorden mediada por aldosterona también se suministra, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de eplerenona, en donde por lo menos una fracción de la eplerenona presente es eplerenona de forma L.

12

11

12

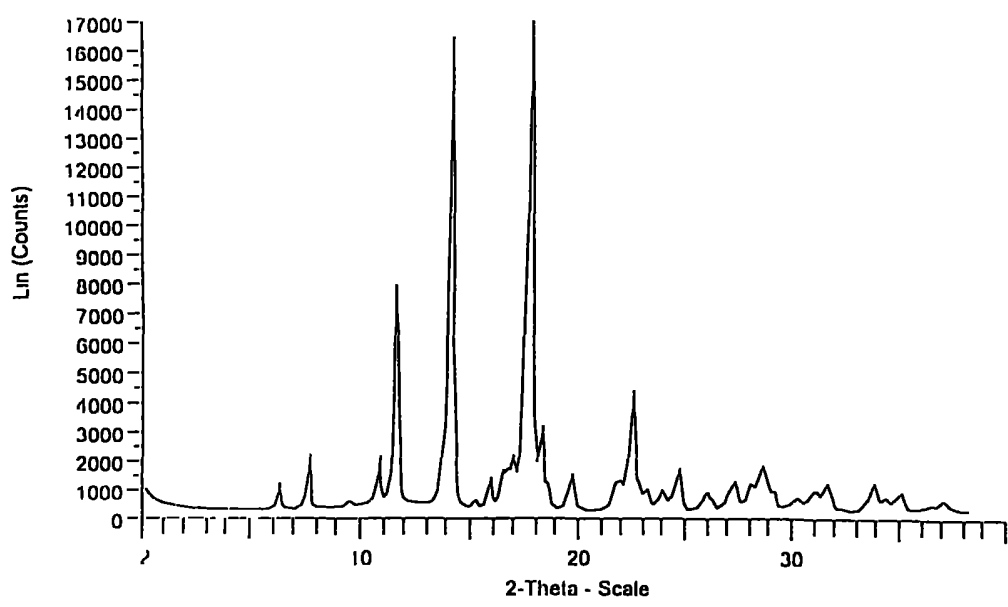


Fig 1-A

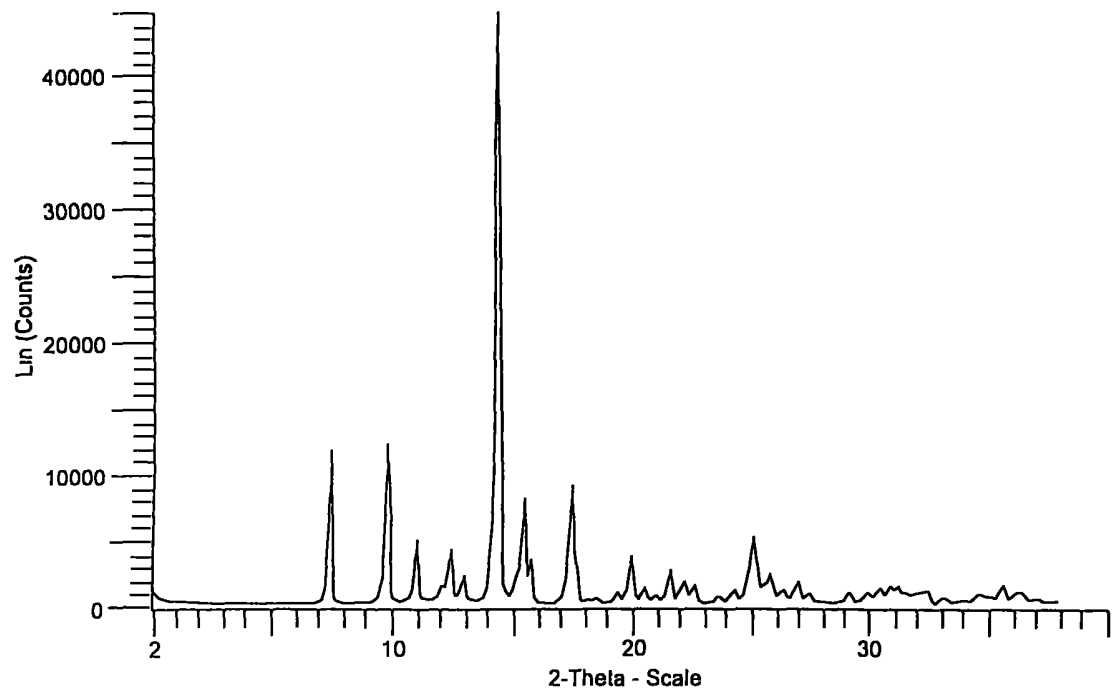


Fig 1-B

8/8

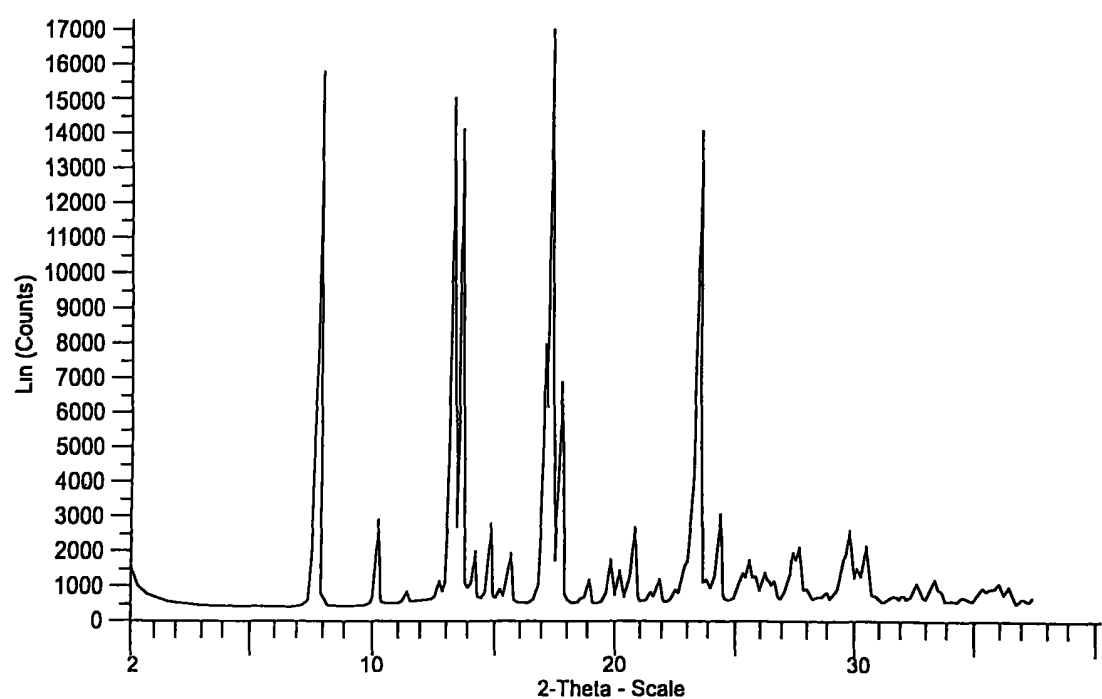


Fig 1-C

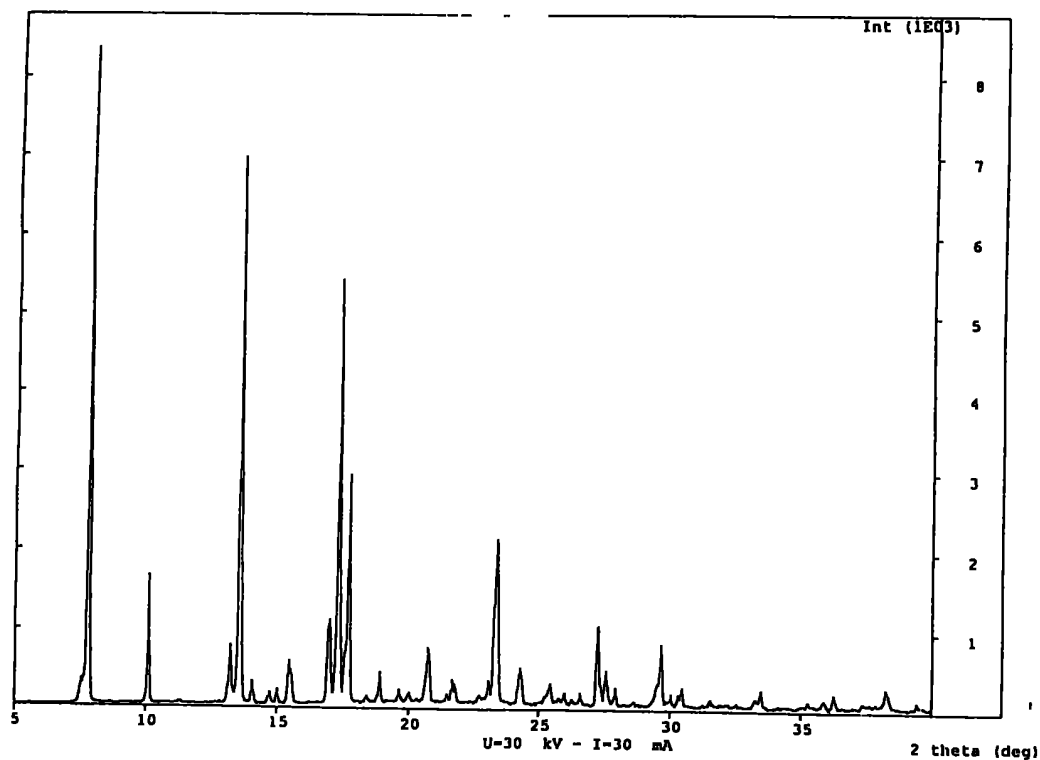


Fig 1-D

C-3273/1

180

187

C-3273/1

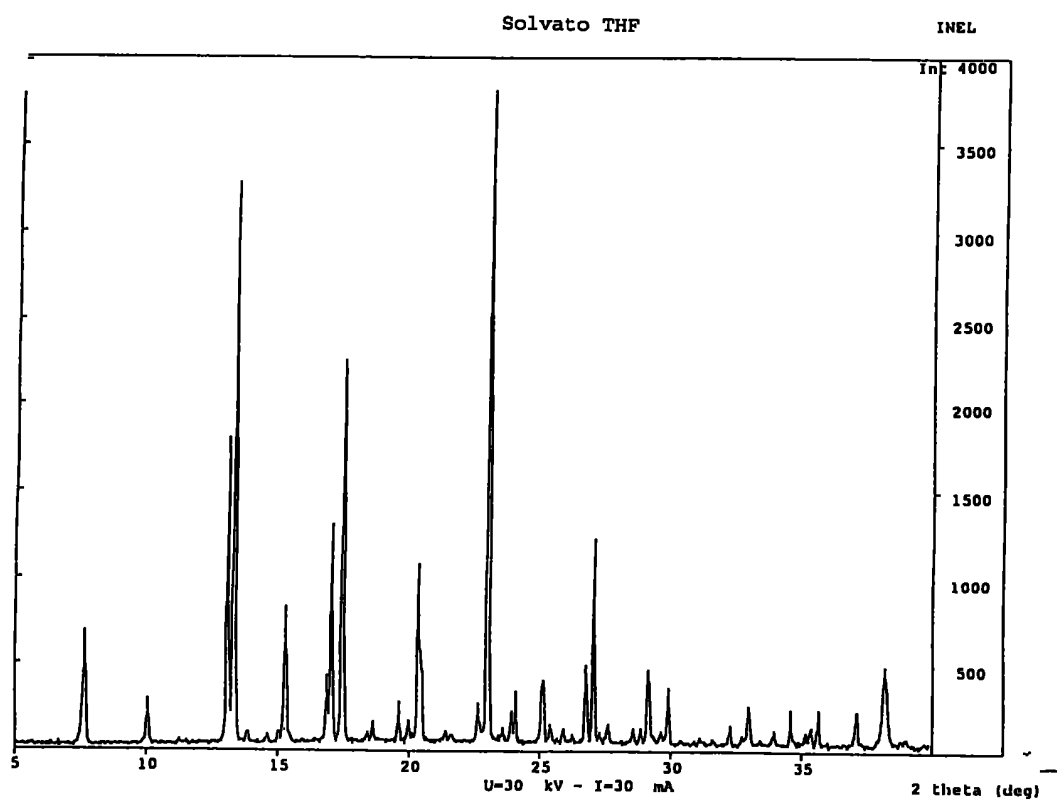


Fig 1-E

187

182

C-3273/1

182

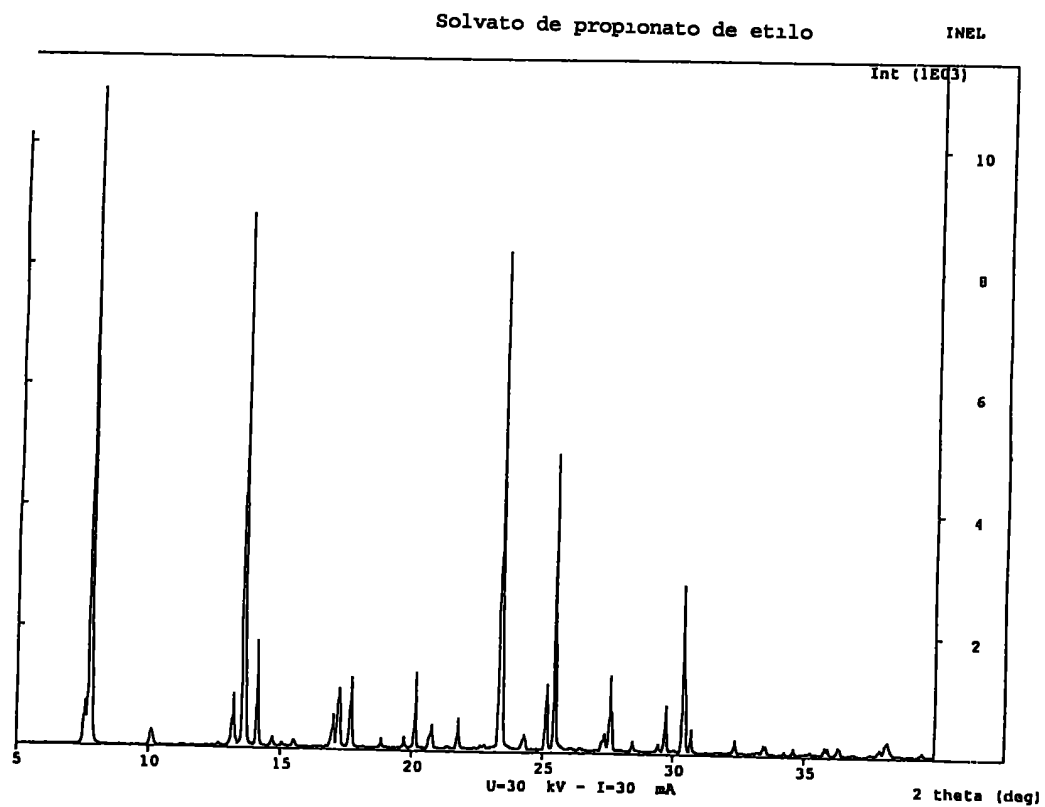


Fig 1-F

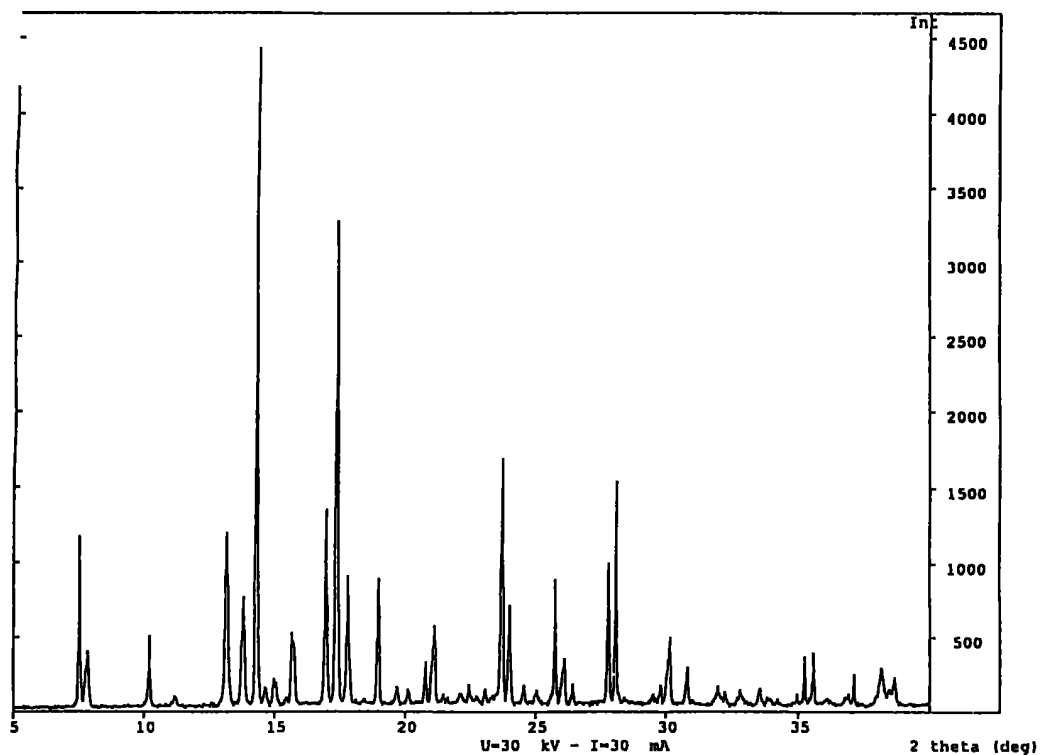


Fig 1-G

10

C-3273/1

183

184

C-3273/1

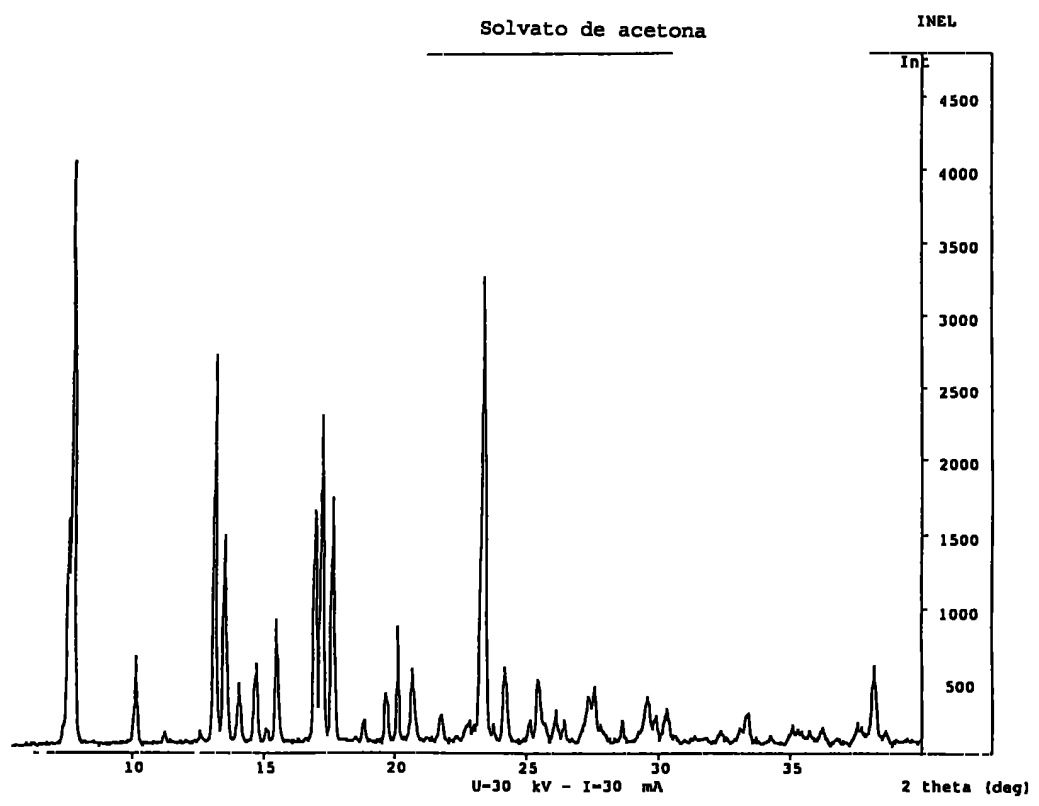


Fig 1-H

184

Solvato de tolueno

INEL

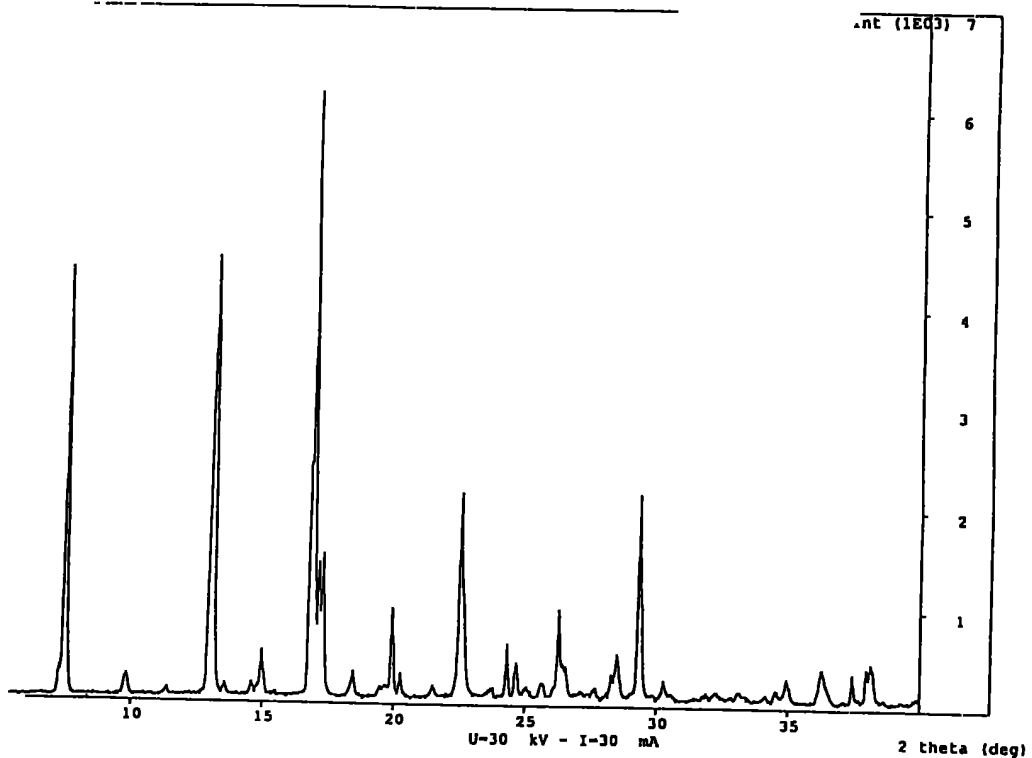


Fig 1-I

185

C-3273/1

185

189

C-3273/1

186

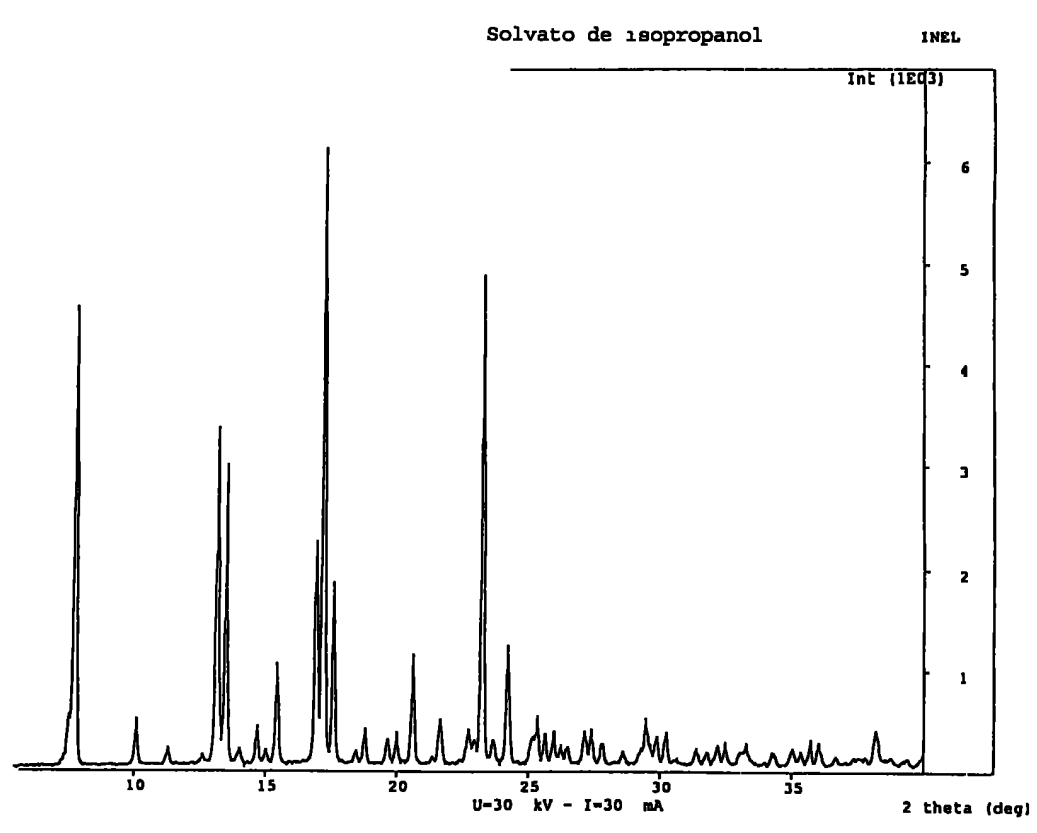


Fig 1-J

187

C-3273/1

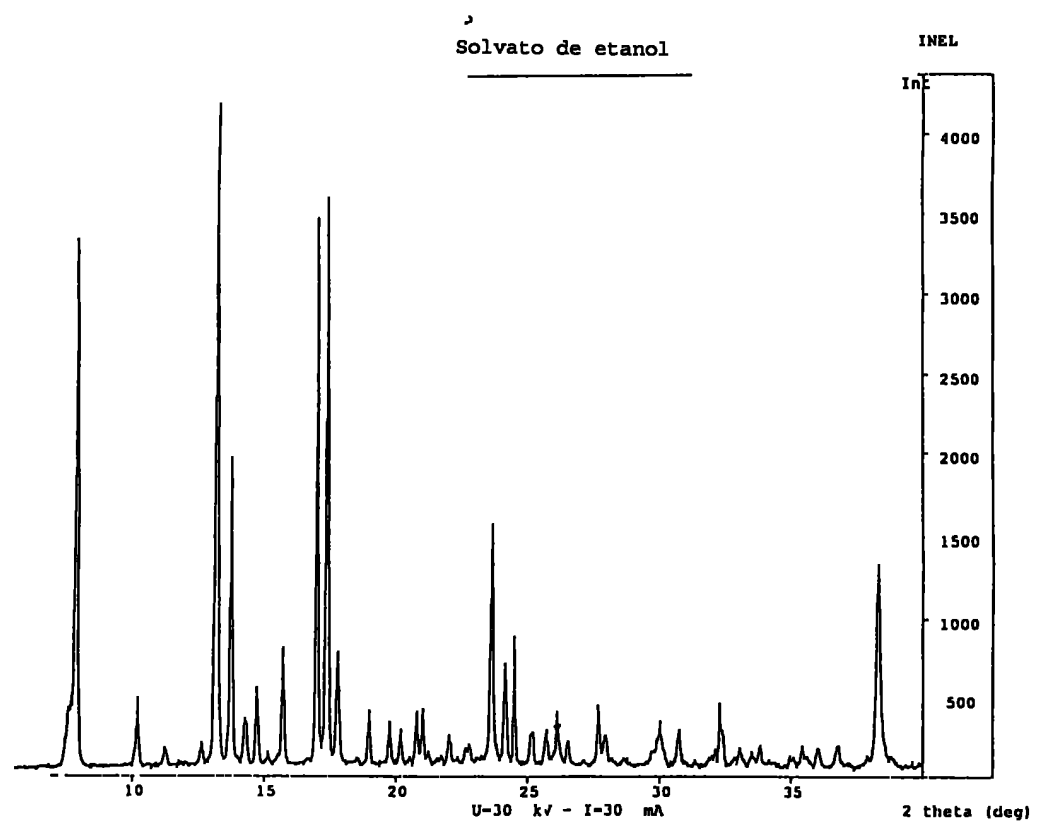


Fig 1-K

187

Solvato de acetato de isobutilo

INEL

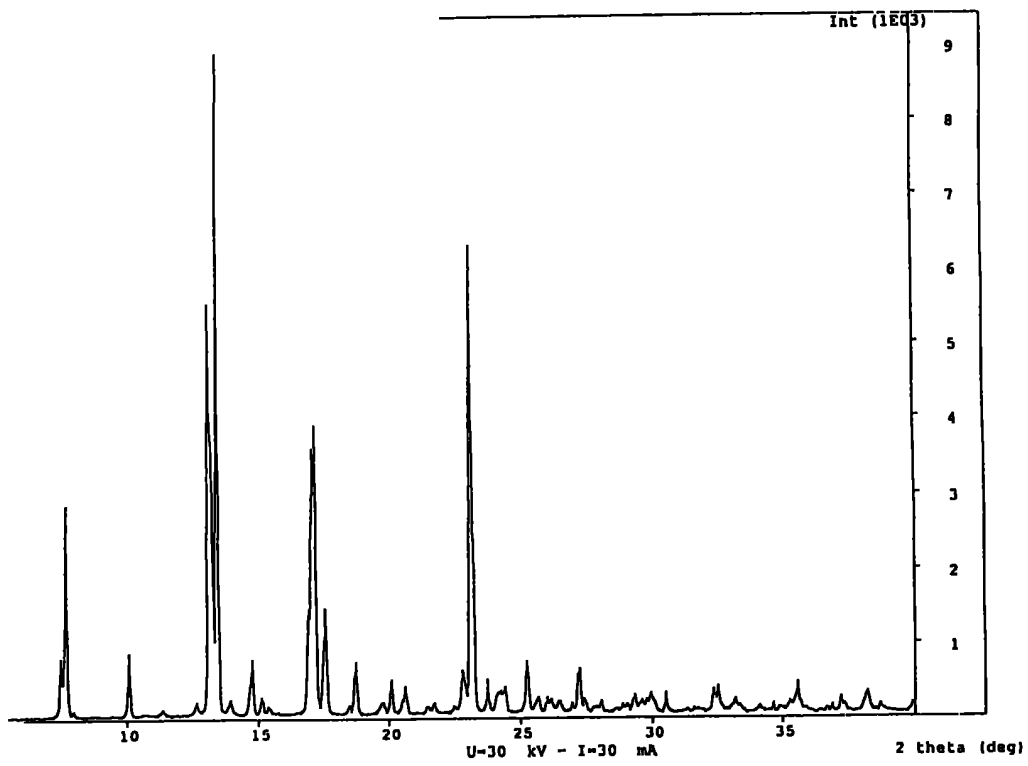


Fig 1-L

180

C-3273/1

182

189

C-3273/1

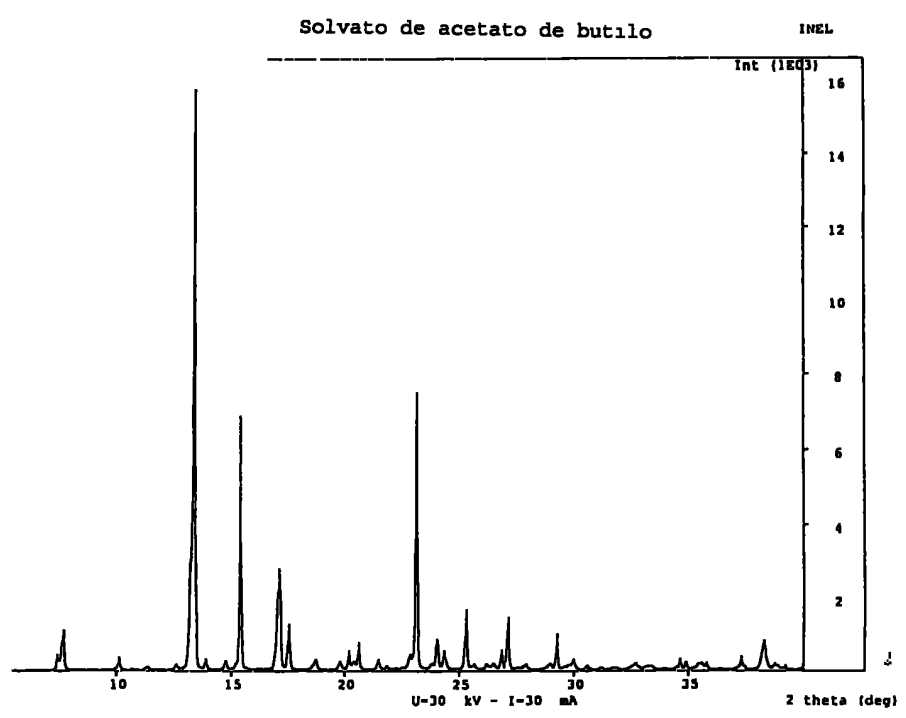


Fig 1-M

189

Solvato de acetato de metilo

INEL

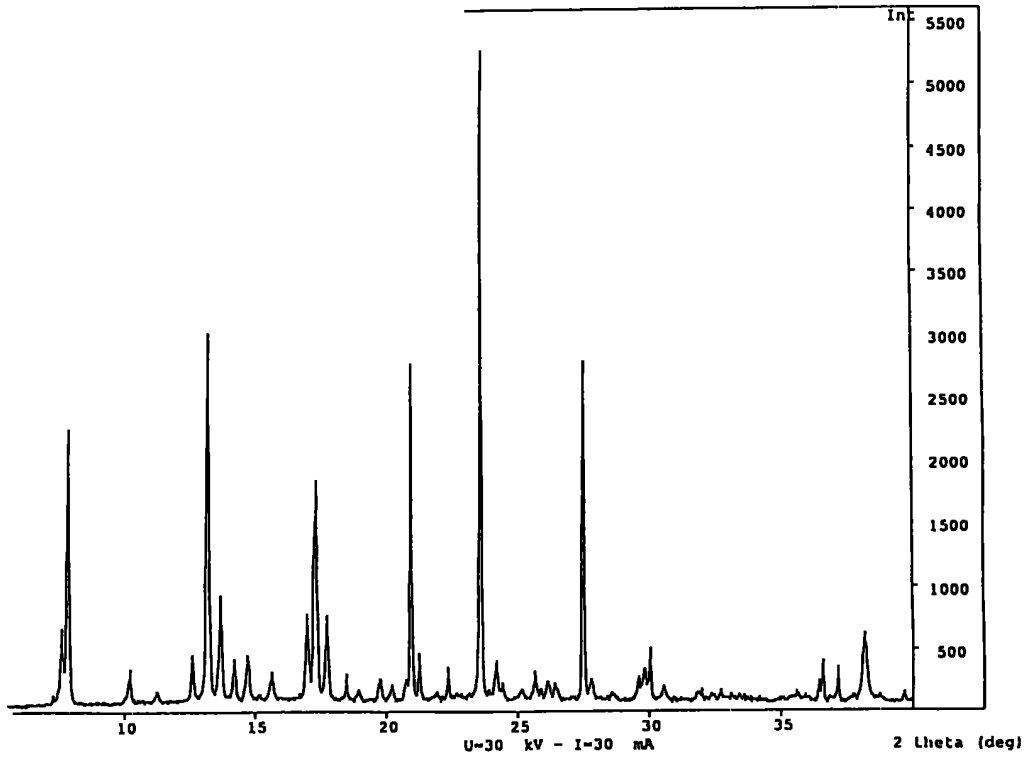


Fig 1-N

C-3273/1

190

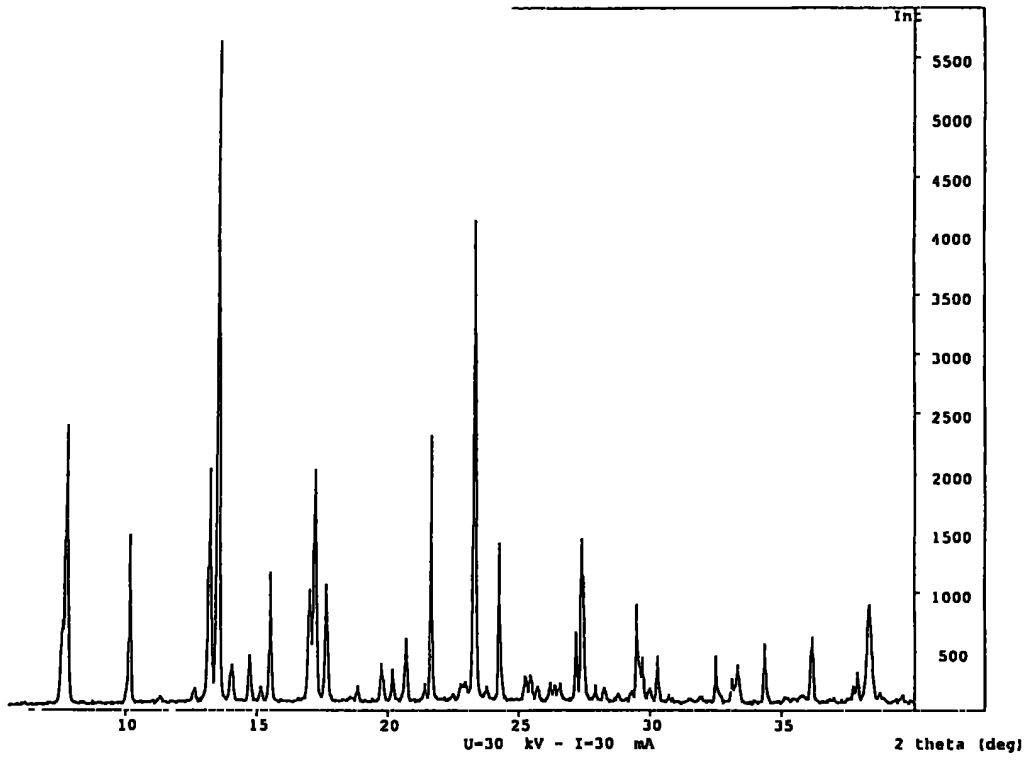


Fig 1-O

[Handwritten signature]

Tamaño 0 6360 mg
 Método 10 gradosC/Min amb hasta 300
 Comentario Bandeja sellada

C-3273/1

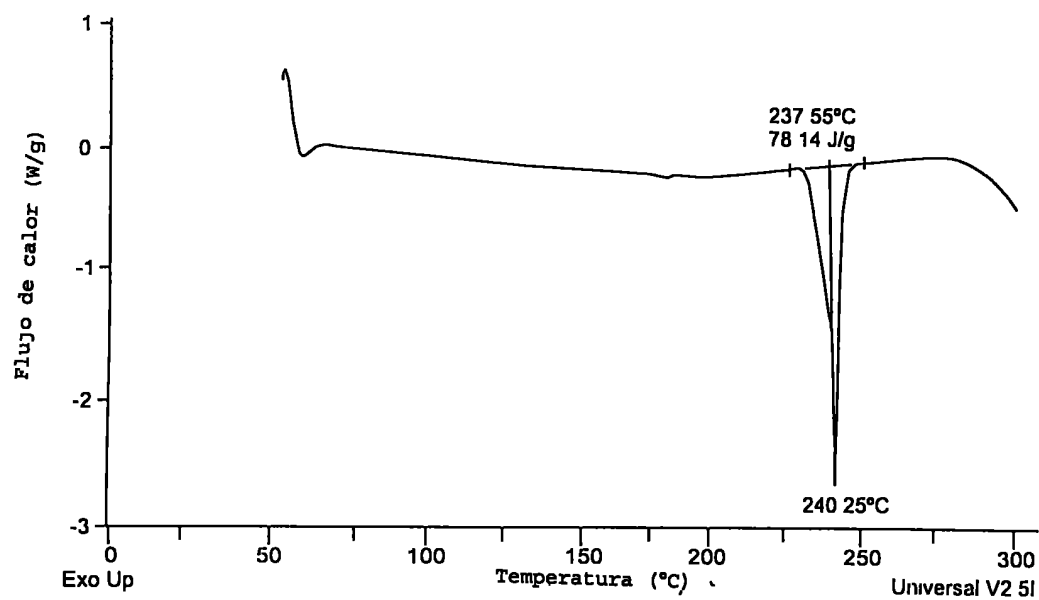


Fig 2-A

207

193

C-3273/1

Tamaño 1 7840 mg
Método 10 gradosC/Min amb hasta 300
Comentario Bandeja sellada

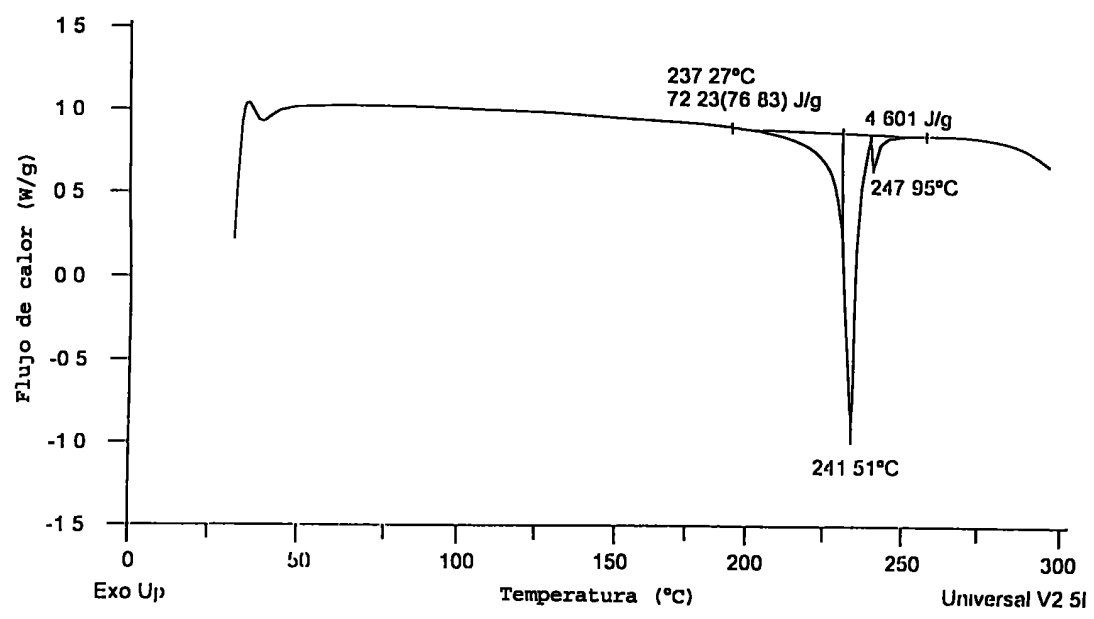


Fig 2-B

193

194

C-3273/1

Tamaño 1 4230 mg
Método 10 gradosC/Min amb hasta 300
Comentario Bandeja sellada

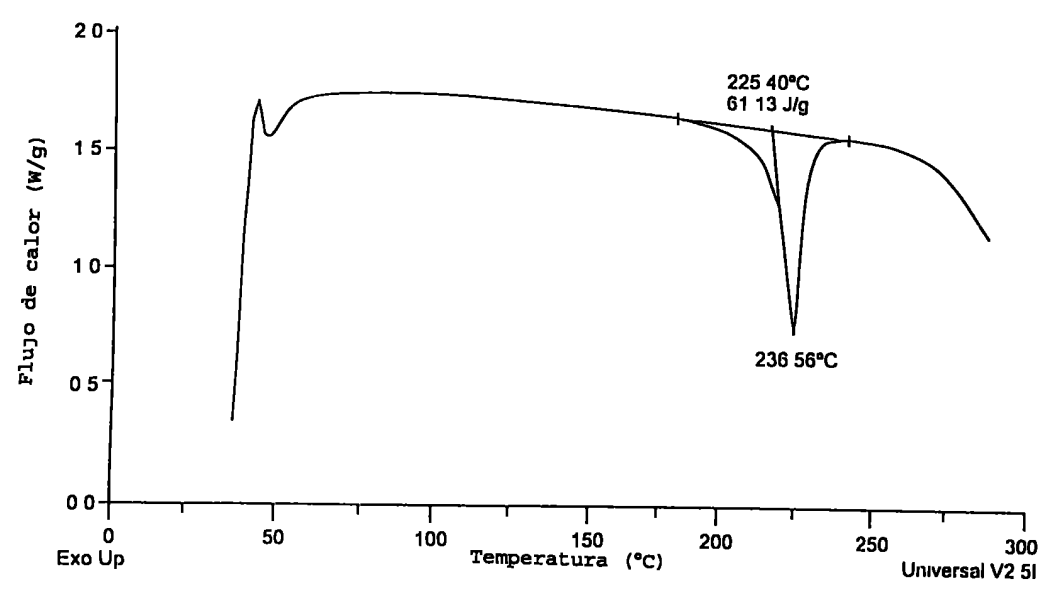


Fig 2-C

194

Tamaño 1 0400 mg
Método 10 gradosC/Min amb hasta 300
Comentario Bandeja sellada

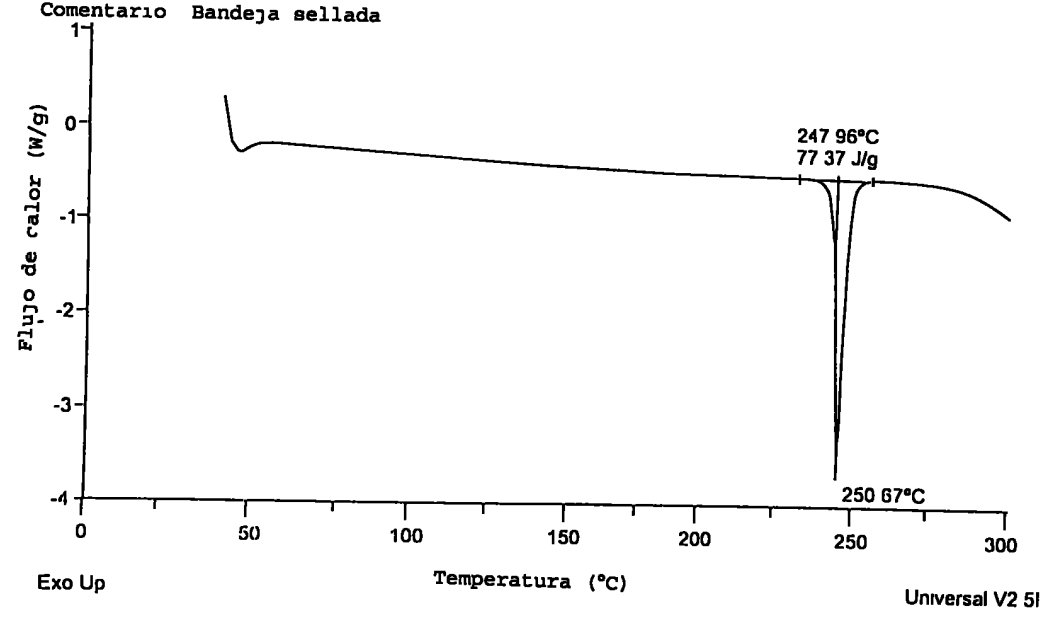


Fig 2-D

196

Peso muestra 15 300 mg
Comentario Solvato 1 Alcohol de N-propilo
Comentario Bandeja no sellada

C-3273/1

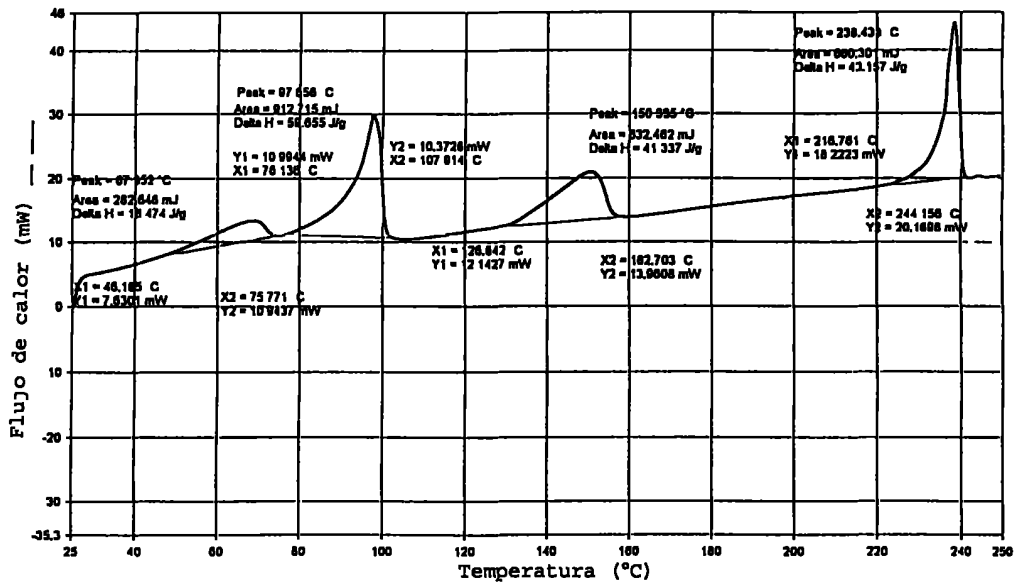


Fig 2-E

197

Peso muestra 10 400 mg
Comentario Solvato 1 THF solvato
Comentario Bandeja no sellada

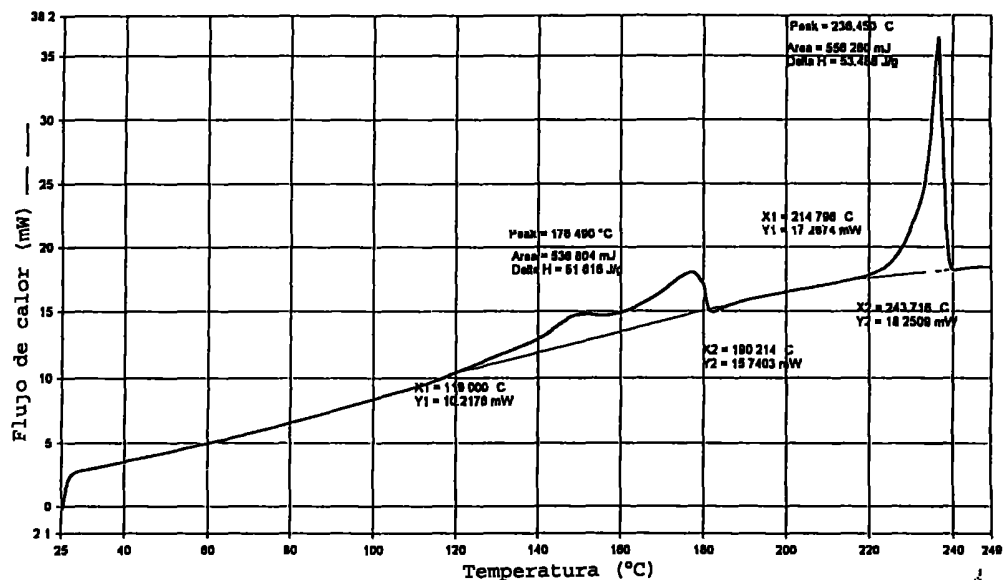


Fig 2-F

Handwritten signature or mark.

Peso muestra 7 200 mg
Comentario Lote 96K020-F3b
Solvato de propiotano de etilo
Comentario Bandeja no sellada

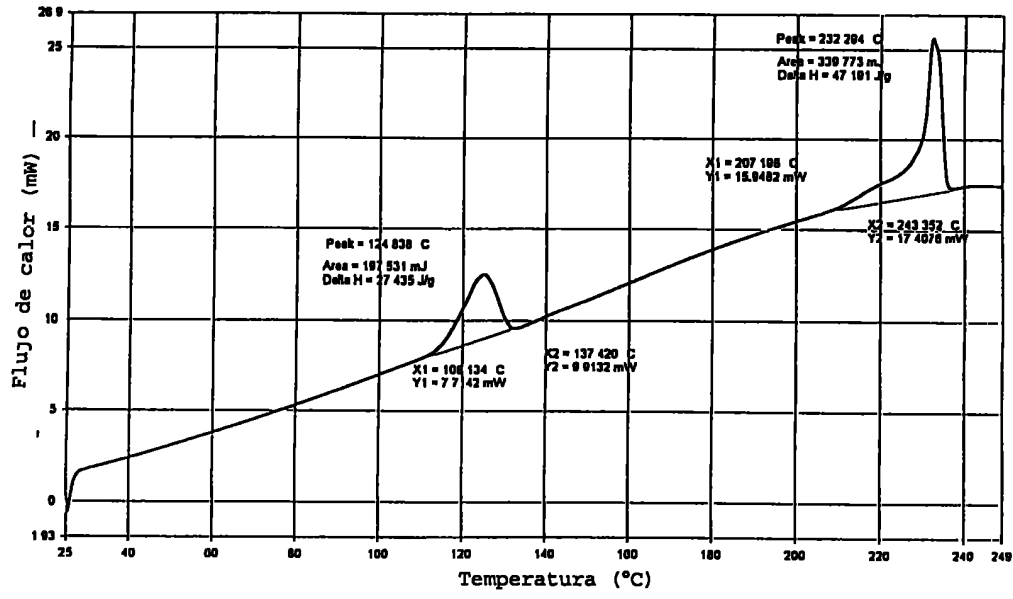


Fig 2-G

198

Peso muestra 8 000 mg
Comentario Solvato 1 ácido acético
Comentario Bandeja no sellada

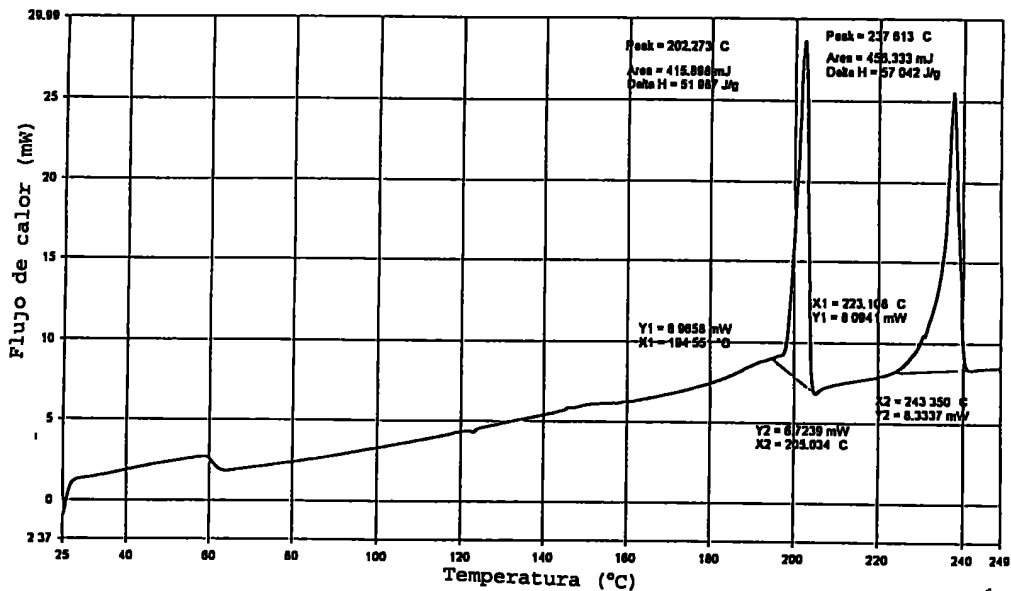


Fig 2-H

199

Peso muestra 12 700 mg
Comentario Solvato 1 cloroformo
Comentario Bandeja no sellada

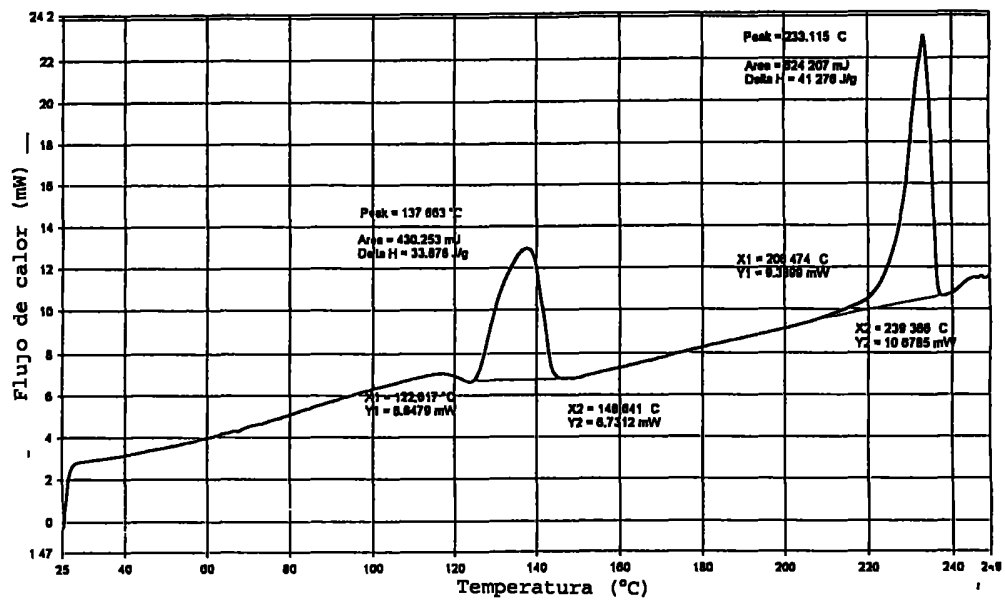


Fig 2-1

Peso muestra 5 704 mg
Comentario Solvato acetona

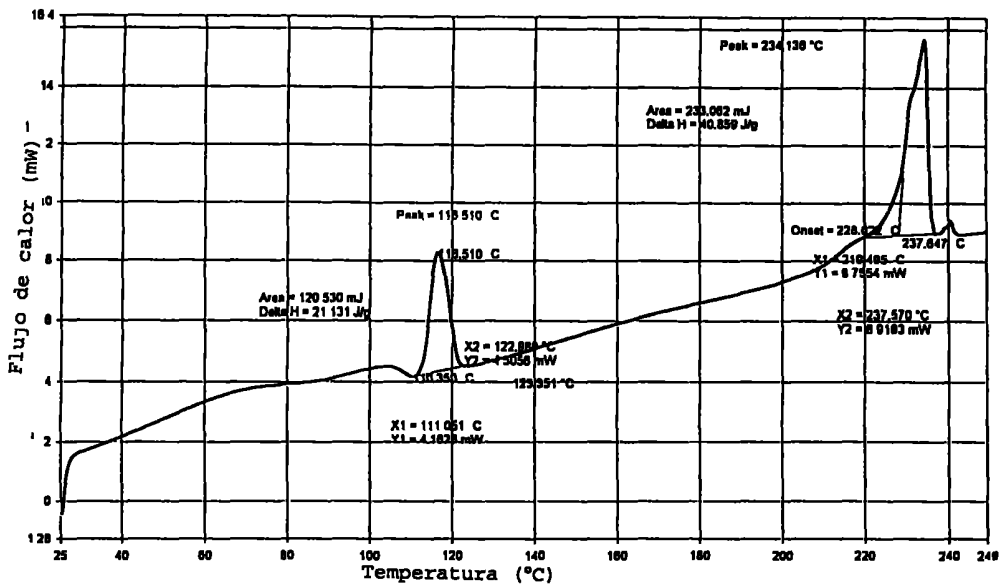


Fig 2-J

10/10

Peso muestra 6 947 mg
Comentario Solvato tolueno

202

C-3273/1

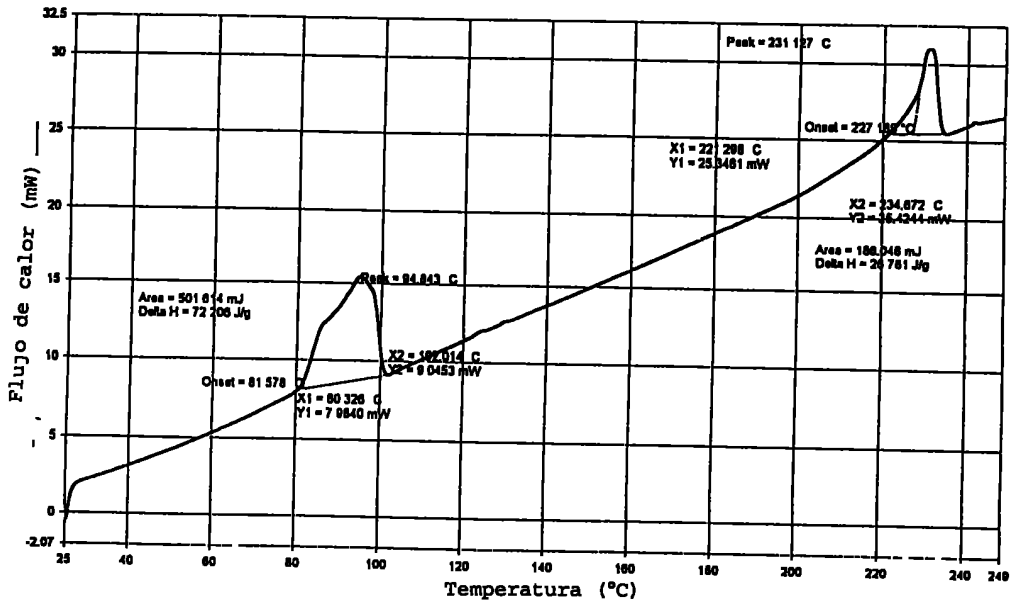


Fig 2-K

202

Peso muestra 8 174 mg
Comentario Solvato de Isopropanol

C-3273/1

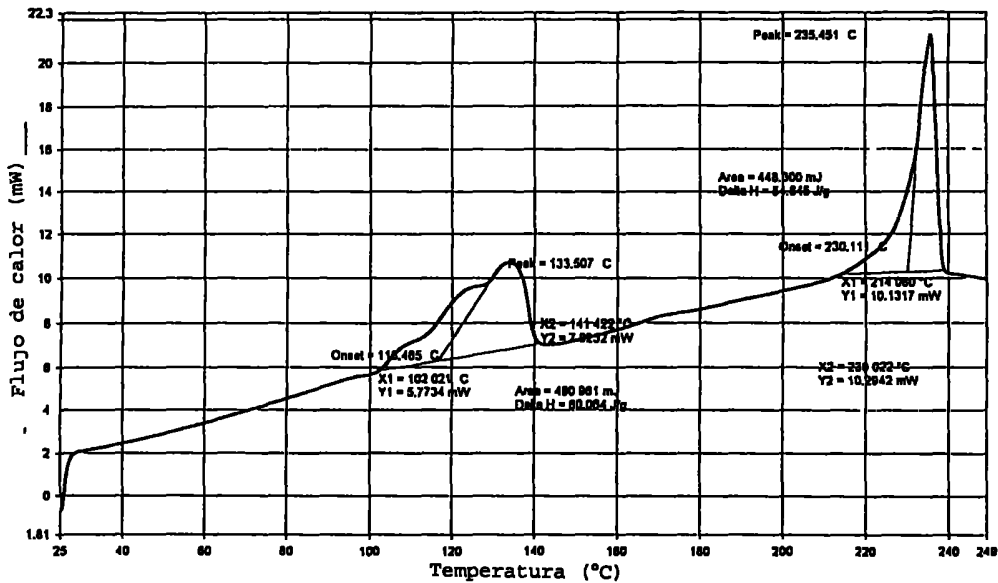


Fig 2-L

203

Peso muestra 8 122 mg
Comentario Solvato etanol
10°C/min Bandeja sellada

204

C-3273/1

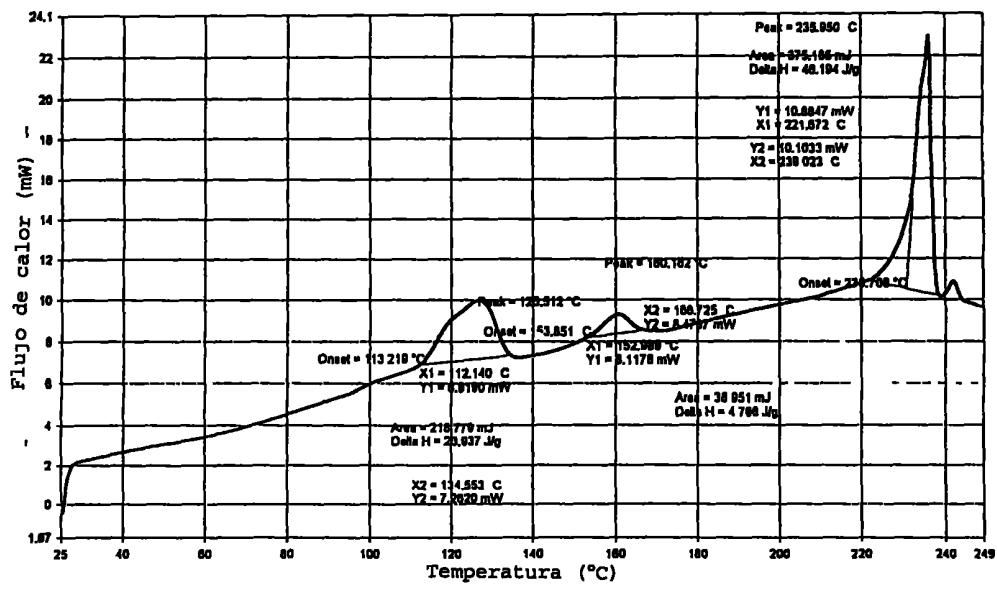


Fig 2-M

204

Peso muestra 6 640 mg
Comentario Solvato de t-butil acetato
10°C/min Bandeja sellada

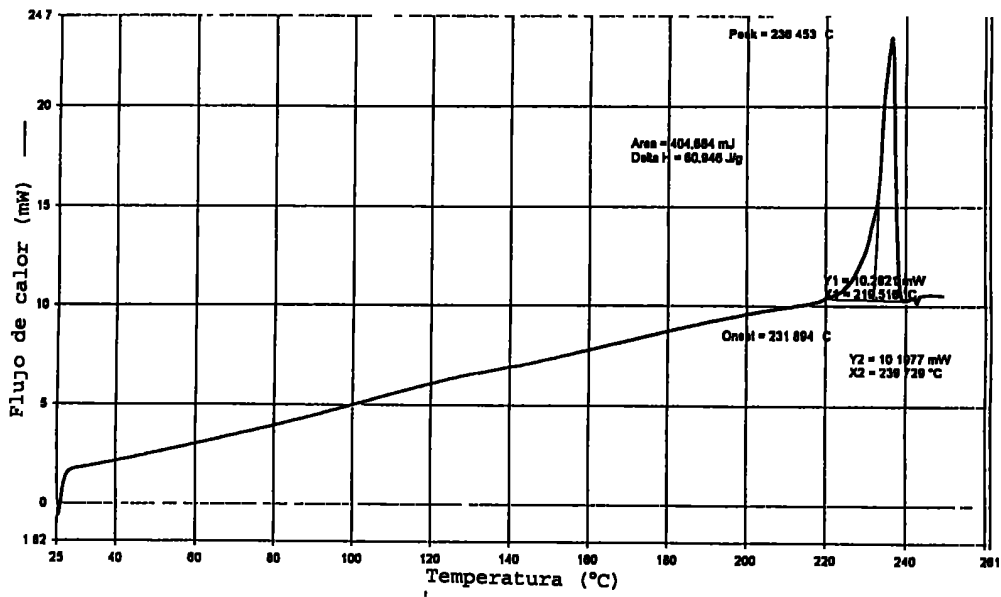


Fig 2-N

Peso muestra 9 900 mg
Comentario Solvato de isobutil acetato
10°C/min Bandeja sellada

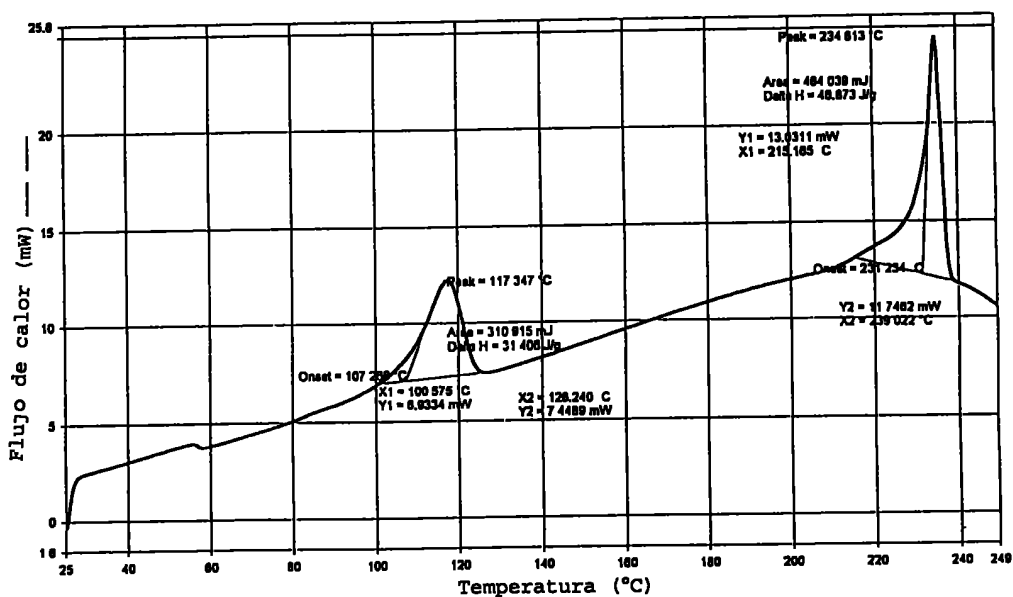


Fig 2-0

206

Peso muestra 5000 mg
Comentario Solvato de butil acetato
10°C/min Bandeja sellada

207

C-3273/1

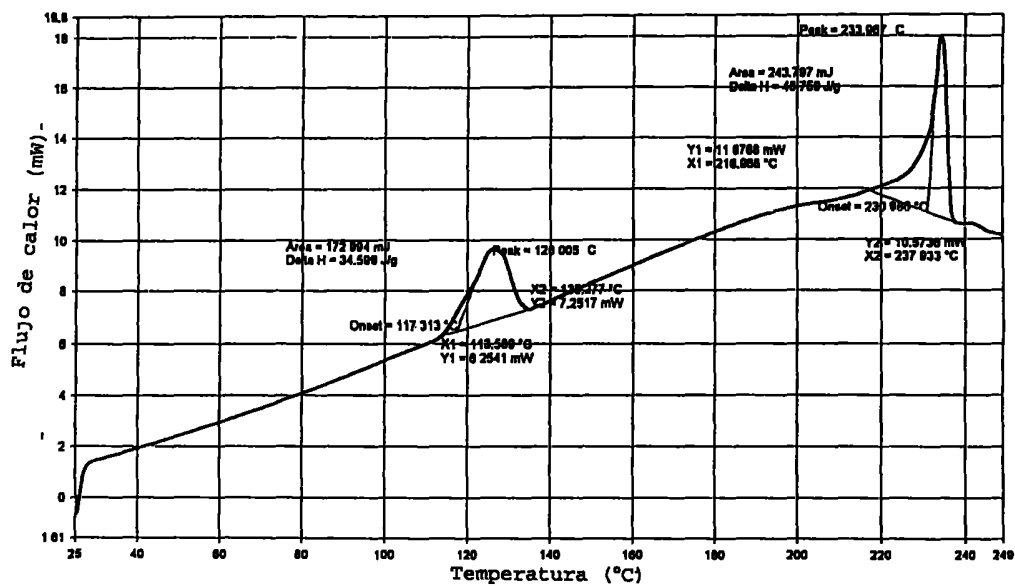


Fig 2-P

207

Peso muestra 5538 mg
Comentario Solvato 1 de metil acetato
10°C/min Bandeja sellada

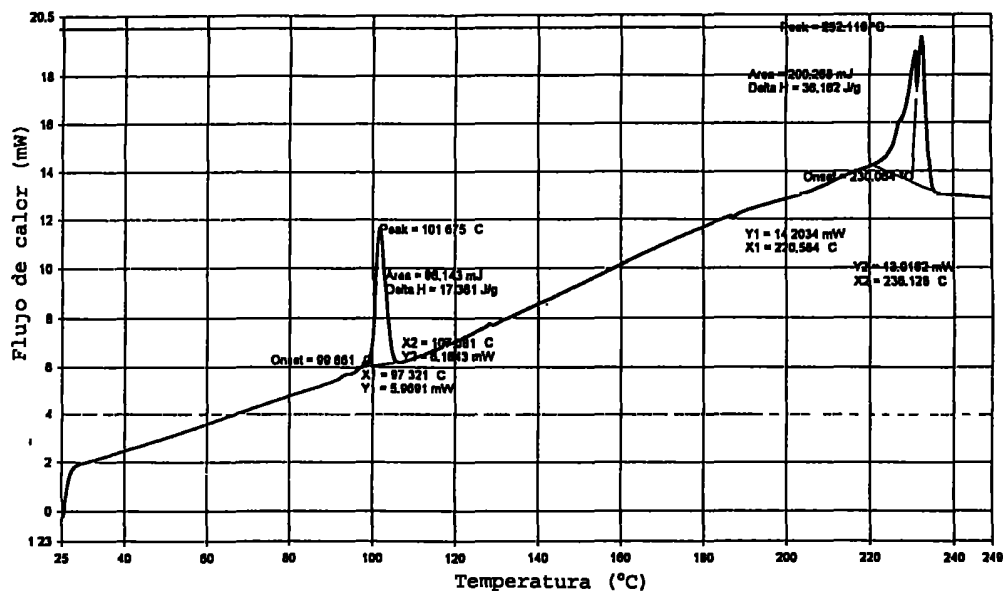


Fig 2-Q

208

209

Peso muestra 6 074 mg
Comentario Solvato 1 de propil acetato
10°C/min Bandeja sellada

C-3273/1

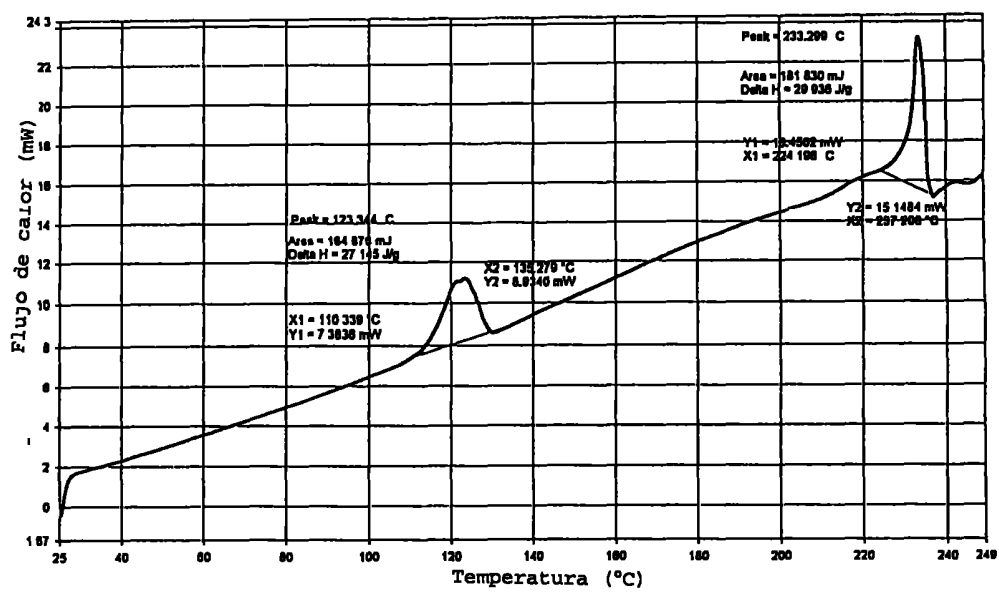


Fig 2-R

209

Solvato de n-butanol

Tamaño 0 6230 mg
Método 10 grados C/Min amb hasta 300
Comentario Bandeja no sellada

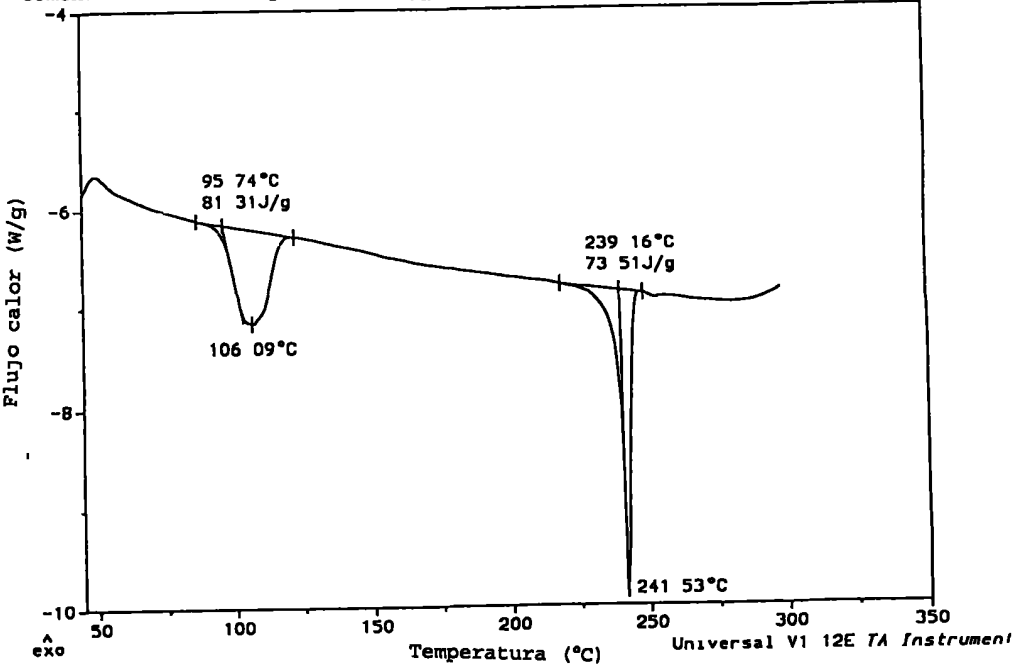


Fig 2-S

~~270~~

Tamaño 0 5220 mg
Método 10 grados C/Min amb hasta 300
Comentario Bandeja no sellada

Solvato de n-octanol

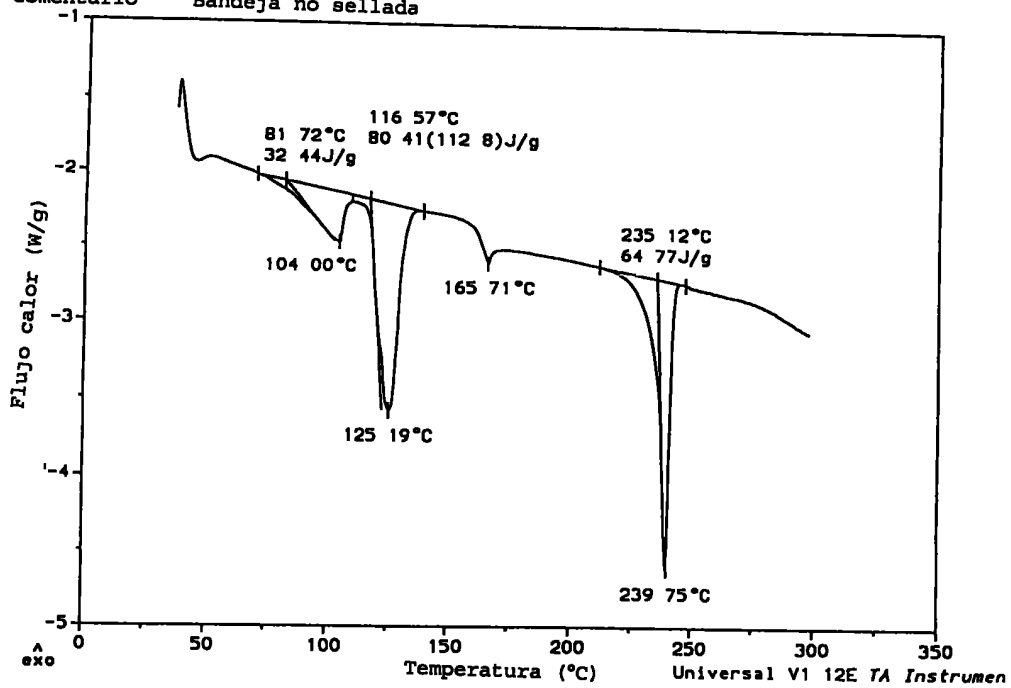


Fig 2-T

24

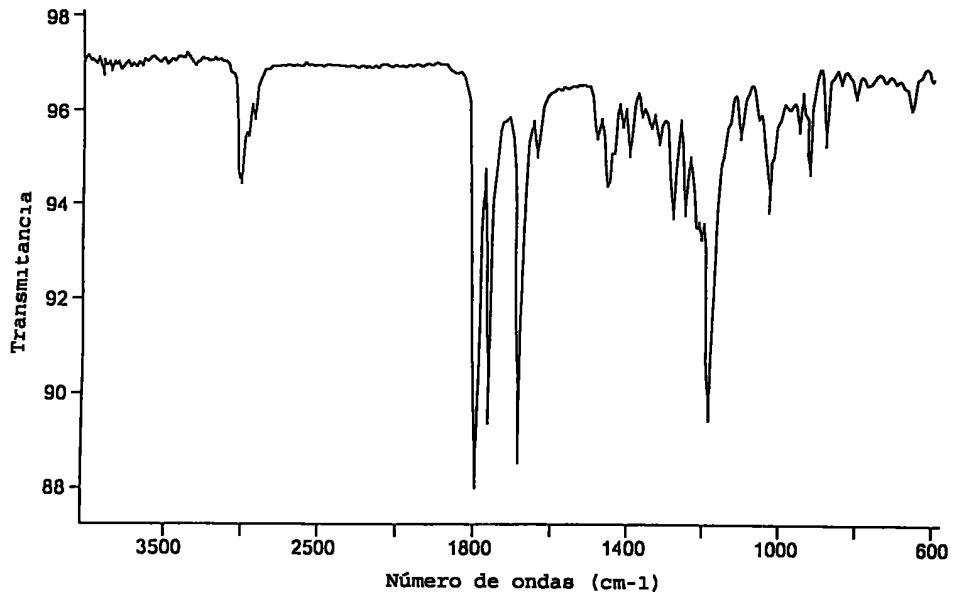


Fig 3-A

2/2

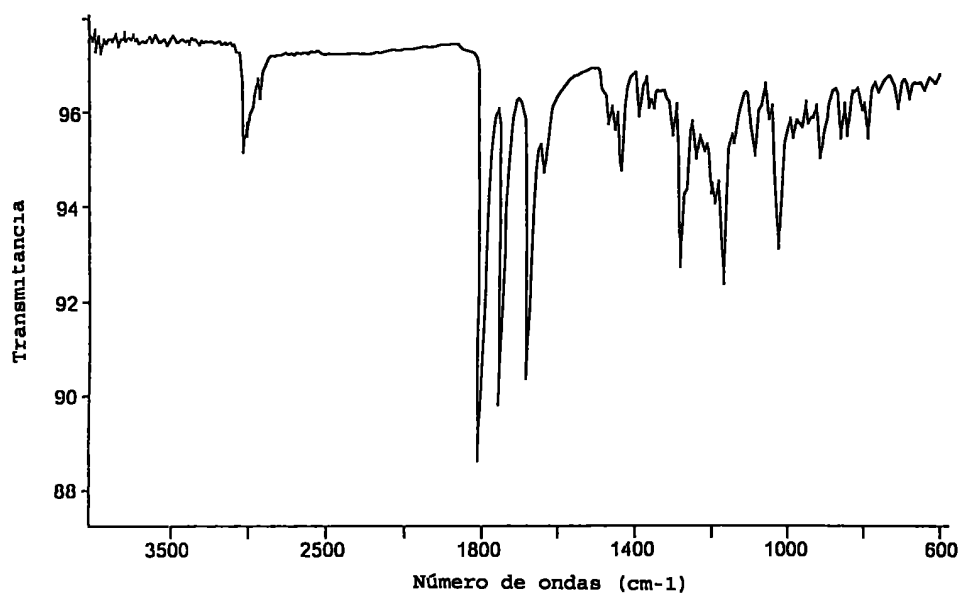


Fig 3-B

213

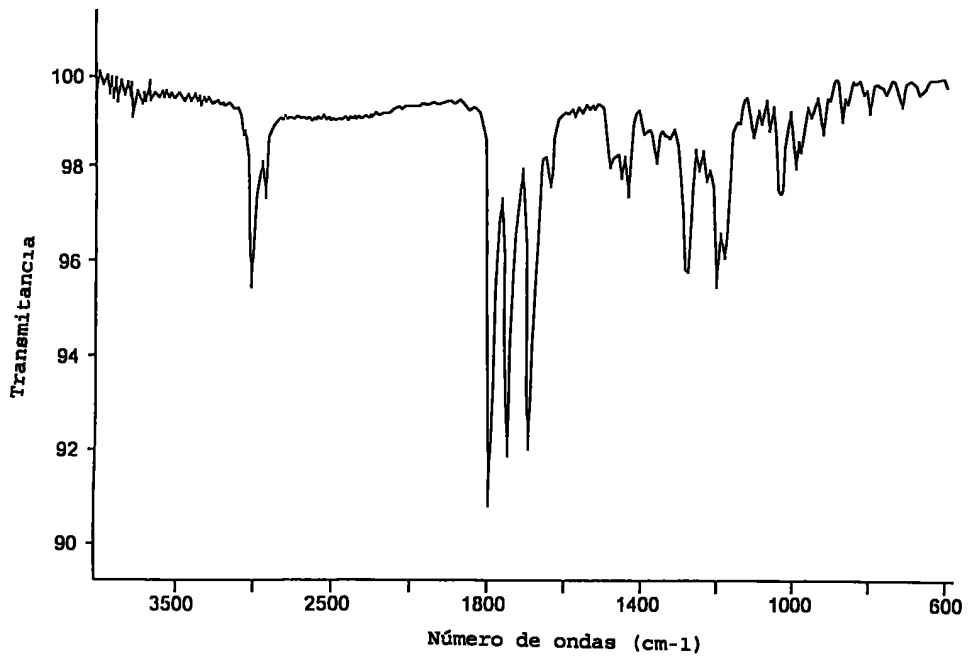


Fig 3-C

214

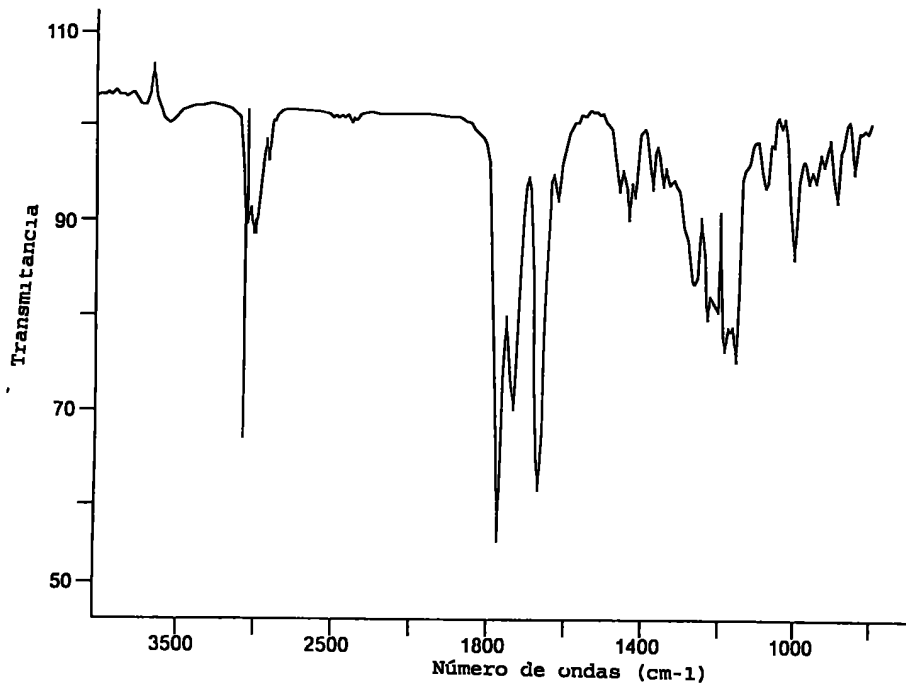
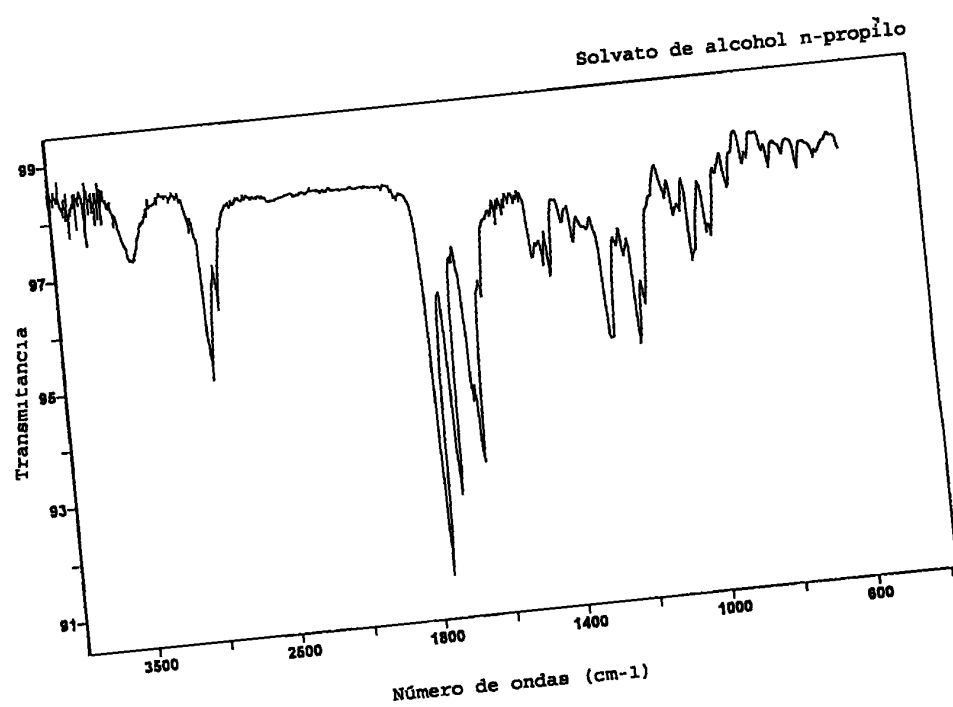


Fig 3-D



287

2/7

C-3273/1

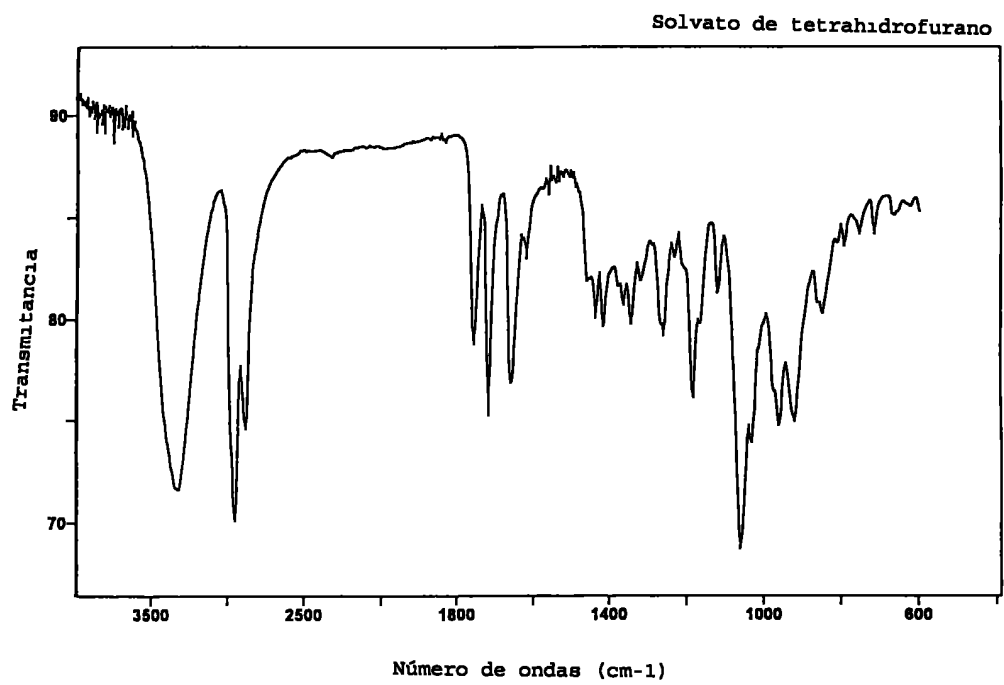


Fig 3-F

2/7

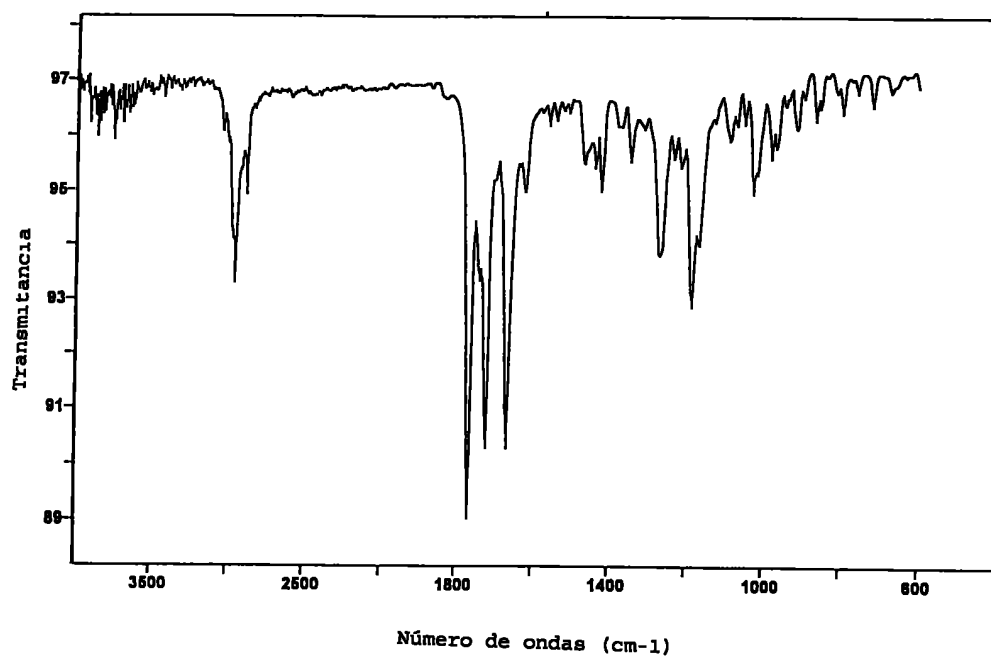


Fig 3-C

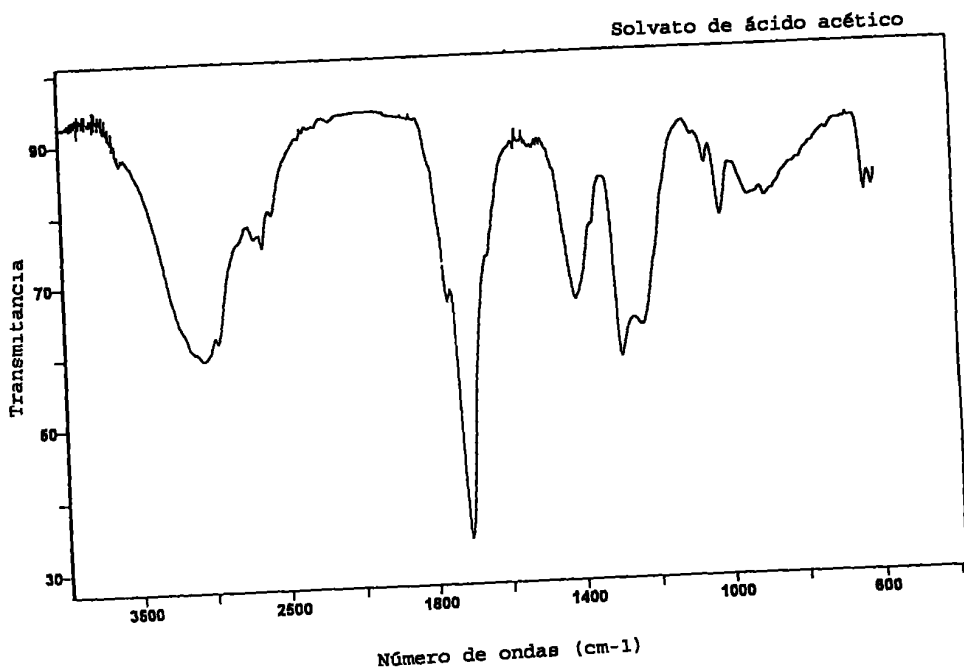


Fig 3-H

219

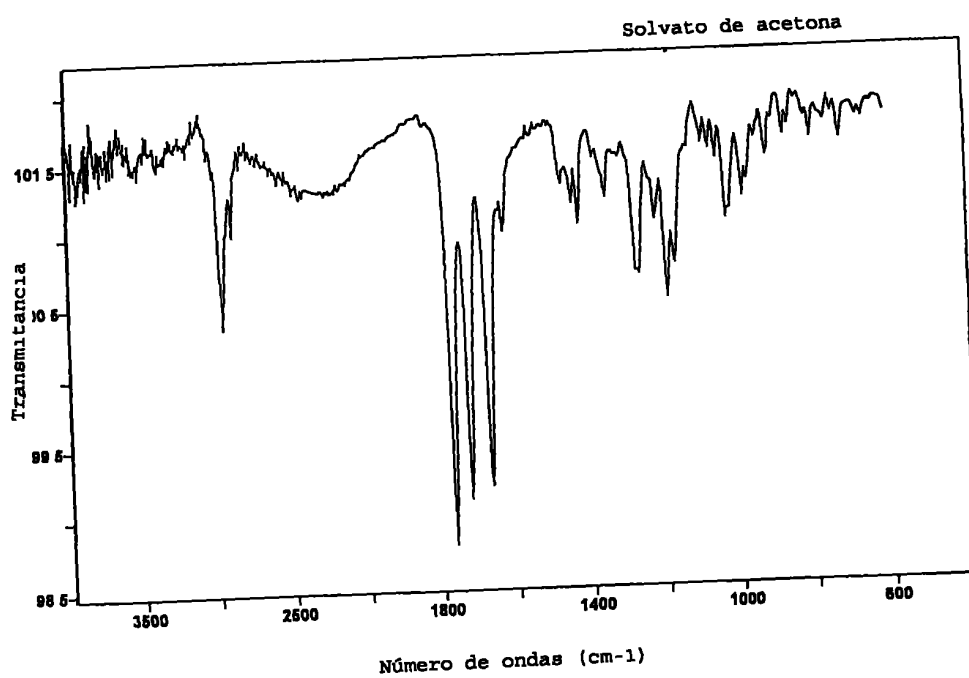


Fig 3-1

220

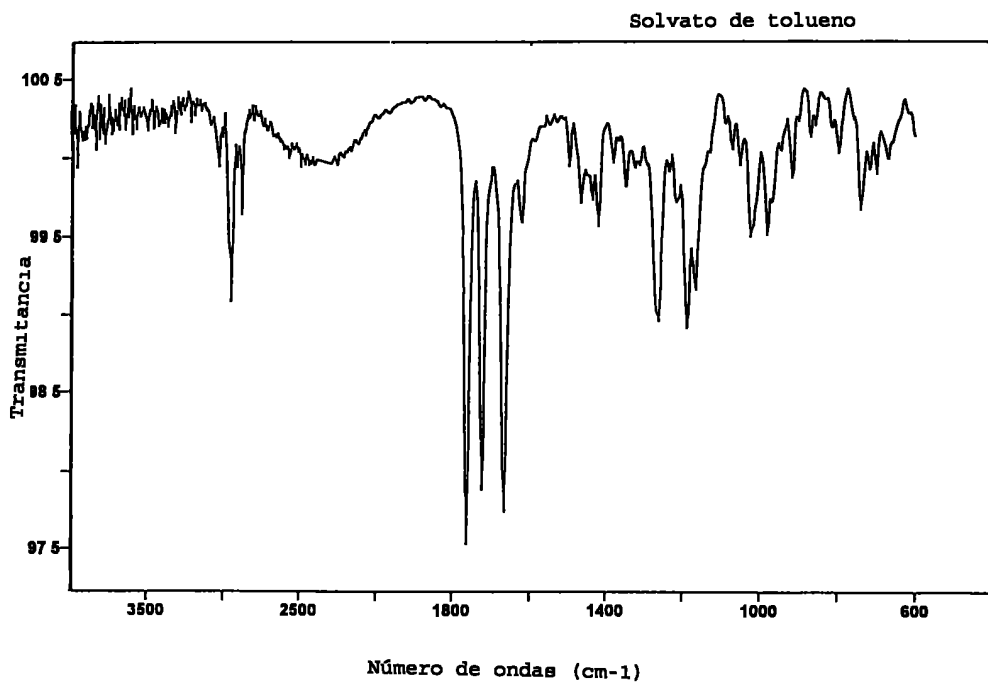


Fig 3-J

201

22

C-3273/1

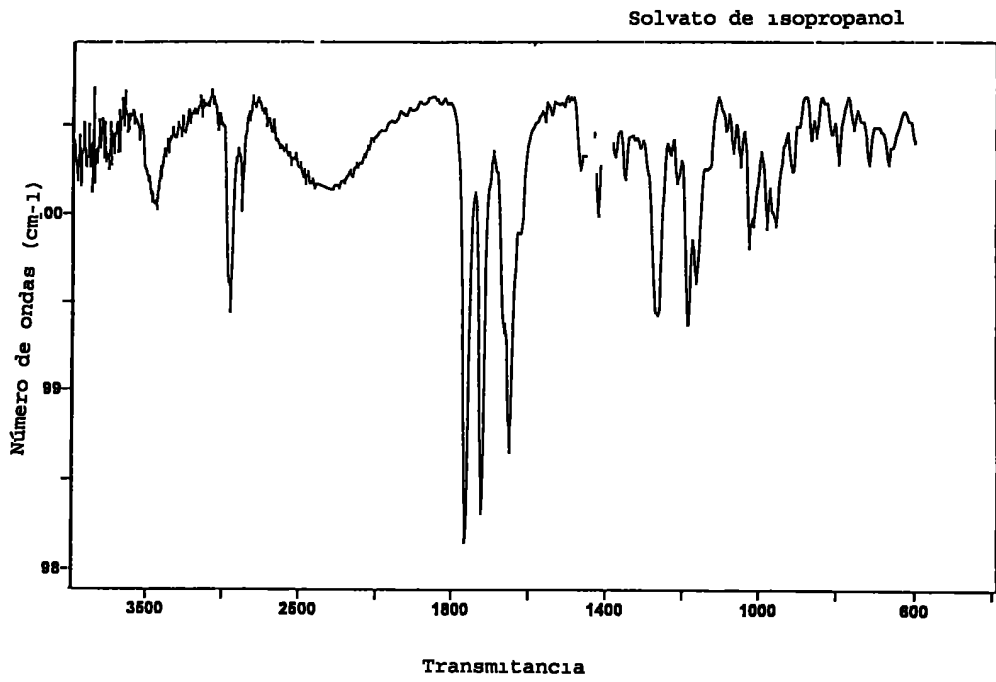


Fig 3-K

22

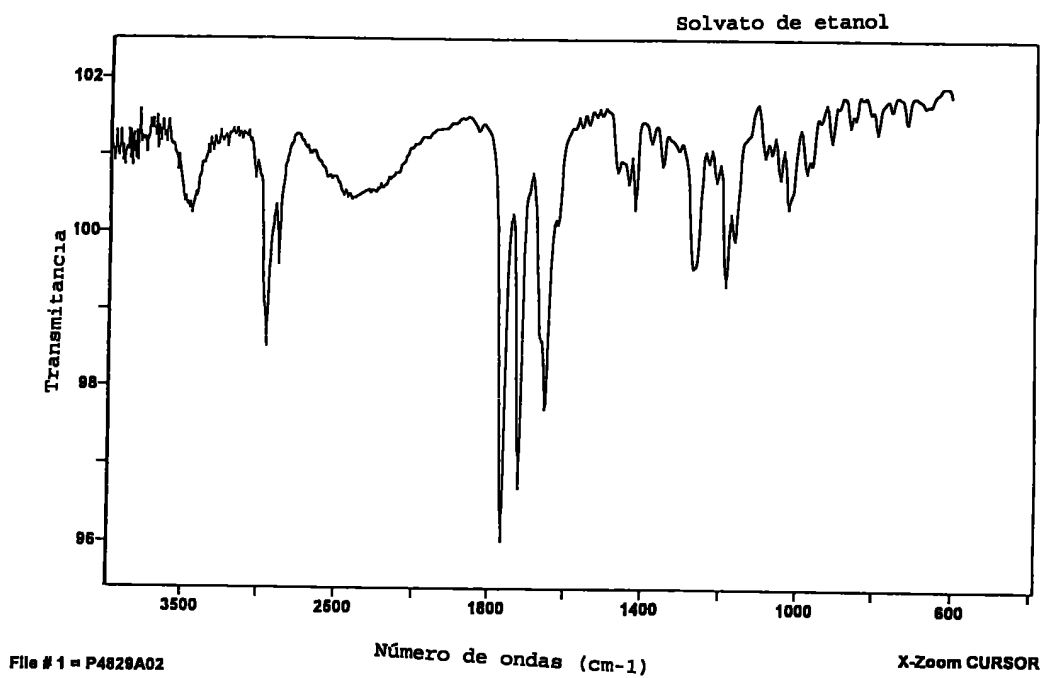


Fig 3-L

223

224

C-3273/1

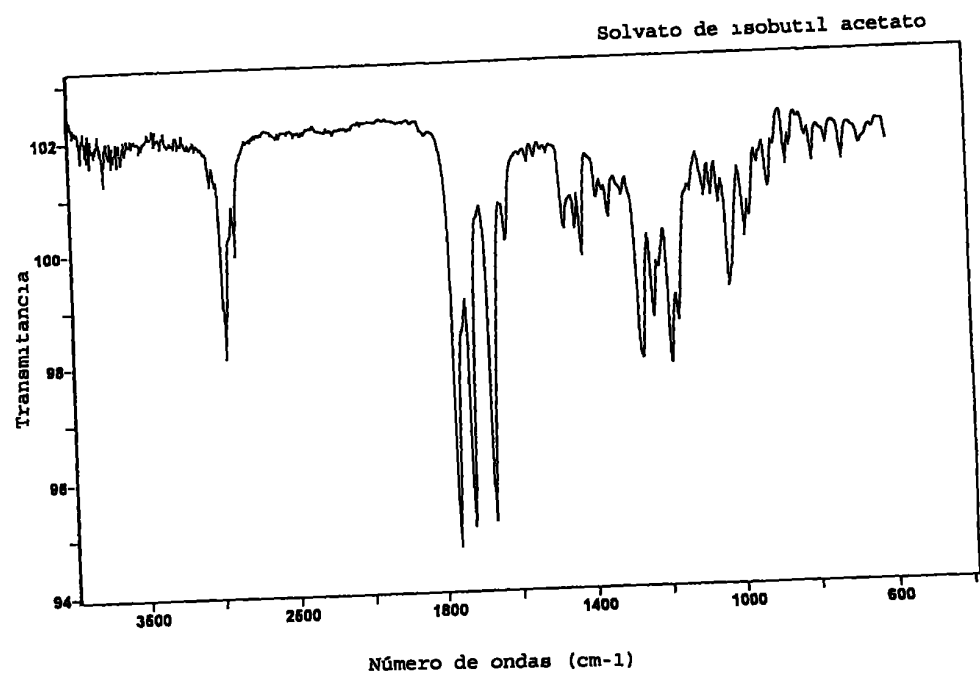


Fig 3-M

224

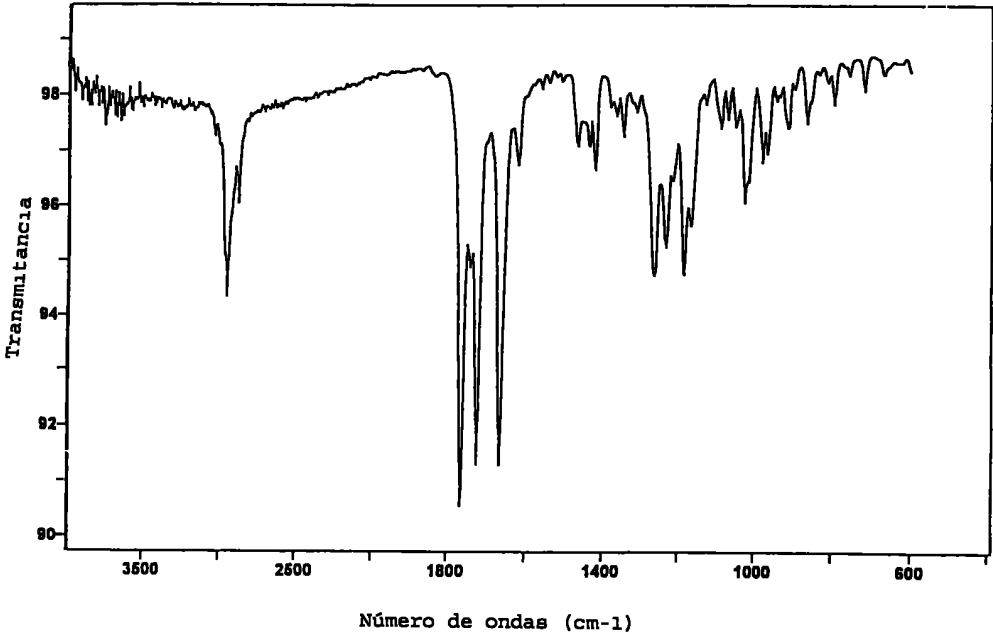


Fig 3-N

225

226

C-3273/1

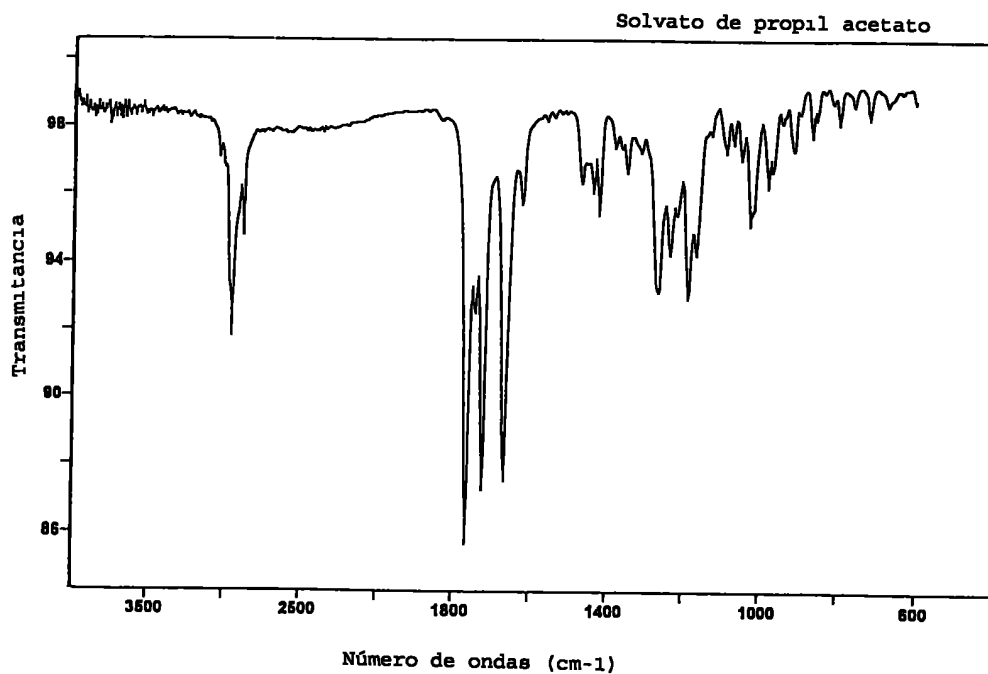


Fig 3-0

226

227

C-3273/1

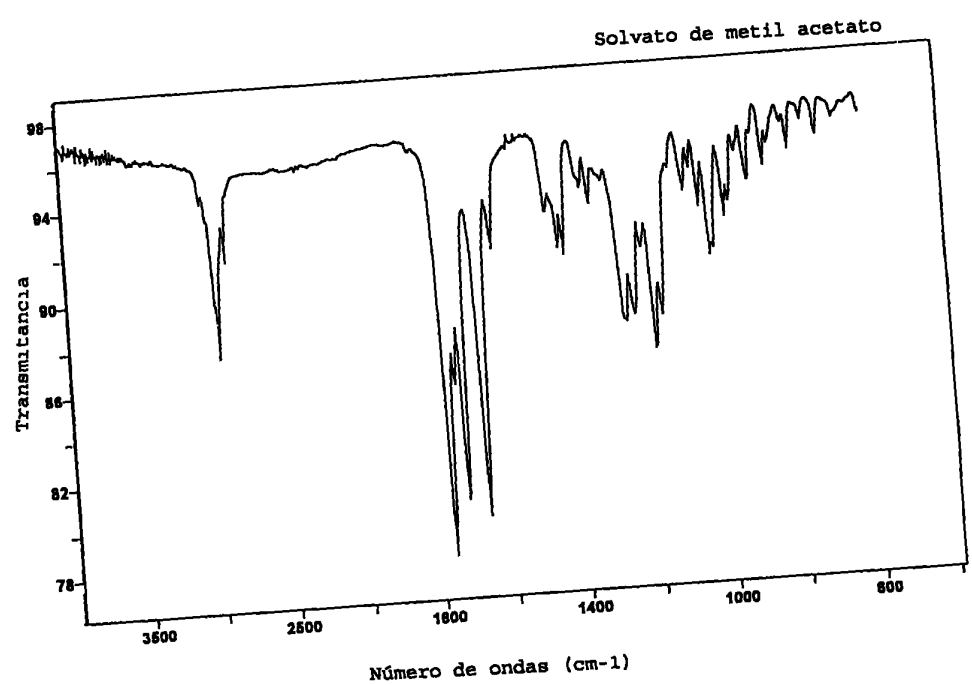


Fig 3-P

227

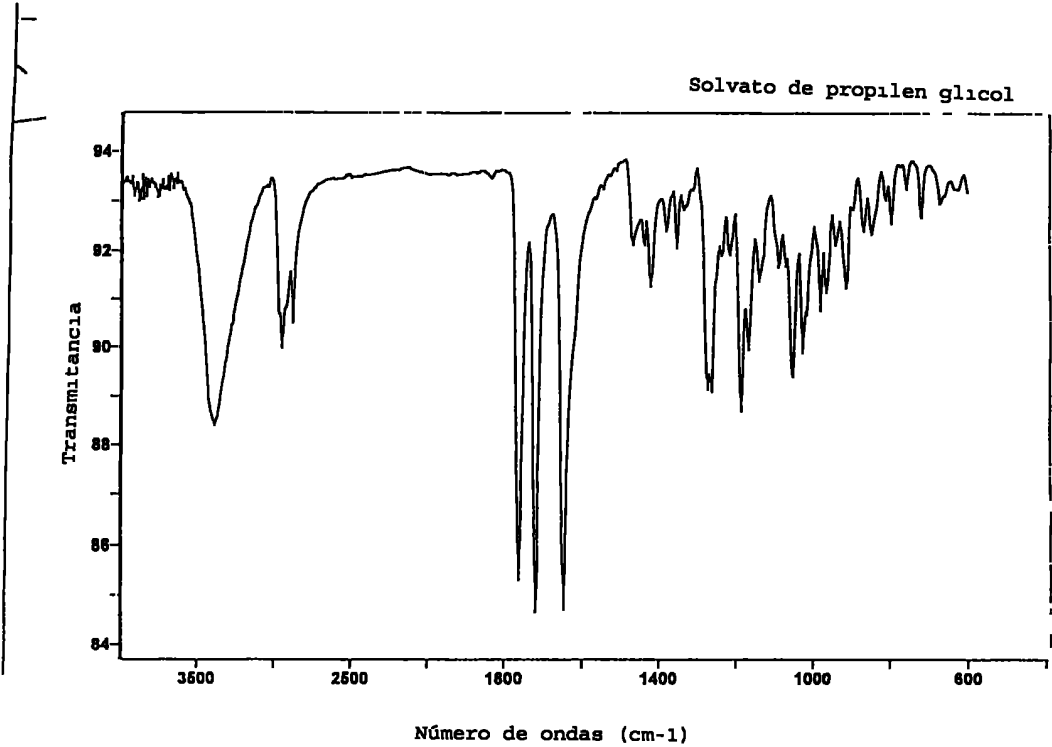
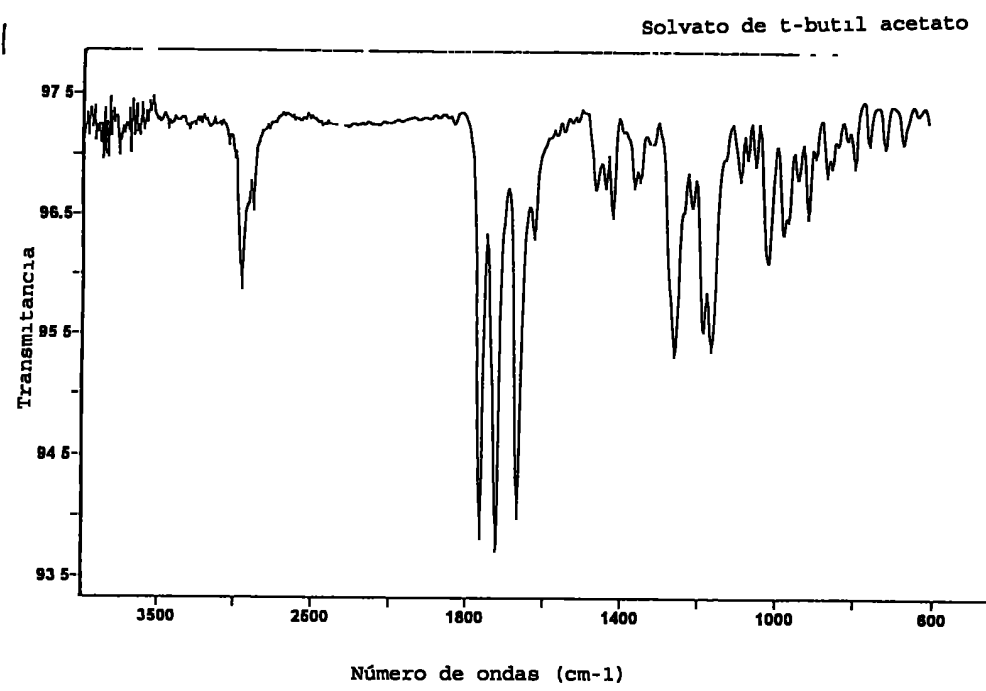


Fig 3-Q

229

C-3273/1



230

C-3273/1

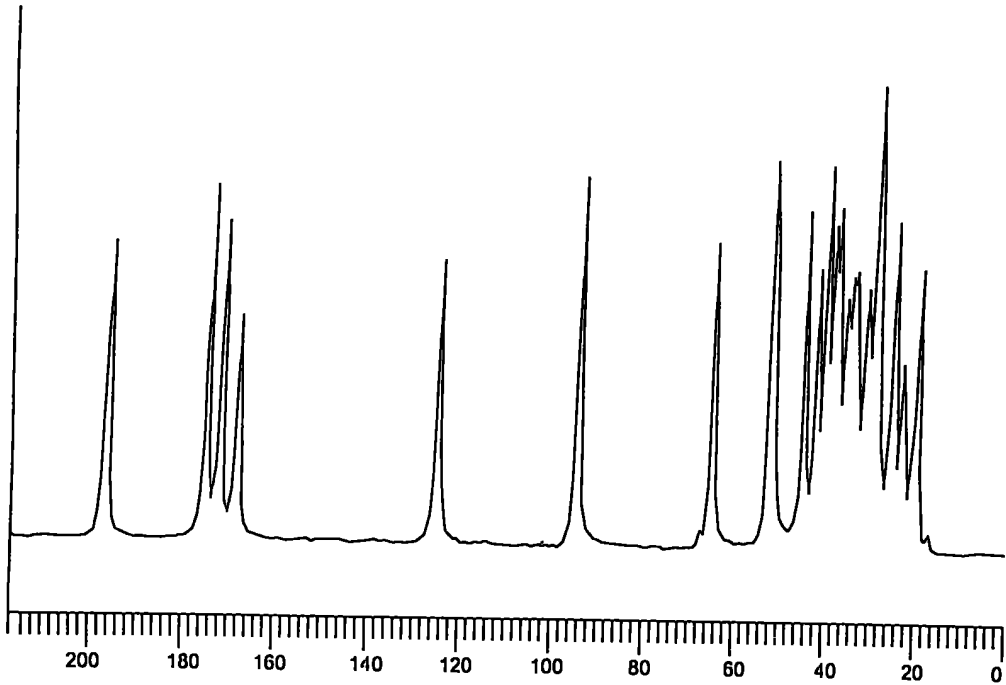


Fig 4

230

132

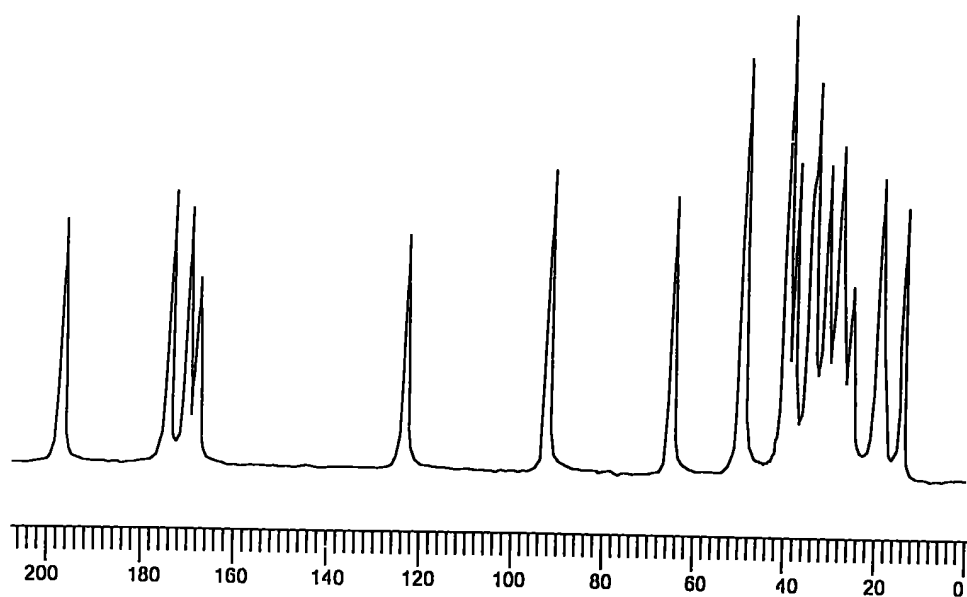


Fig 5

231

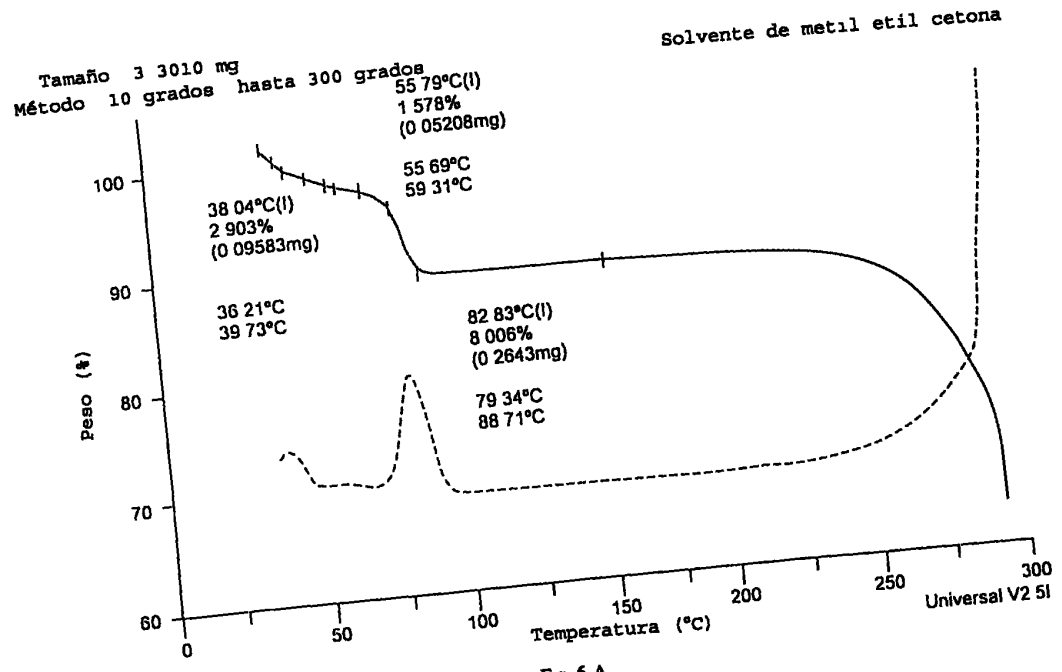


Fig 6-A

732

Tamaño 13 4190 mg
Método 10 grados hasta 300 grados Solvato de alcohol n-propilo

C-3273/1

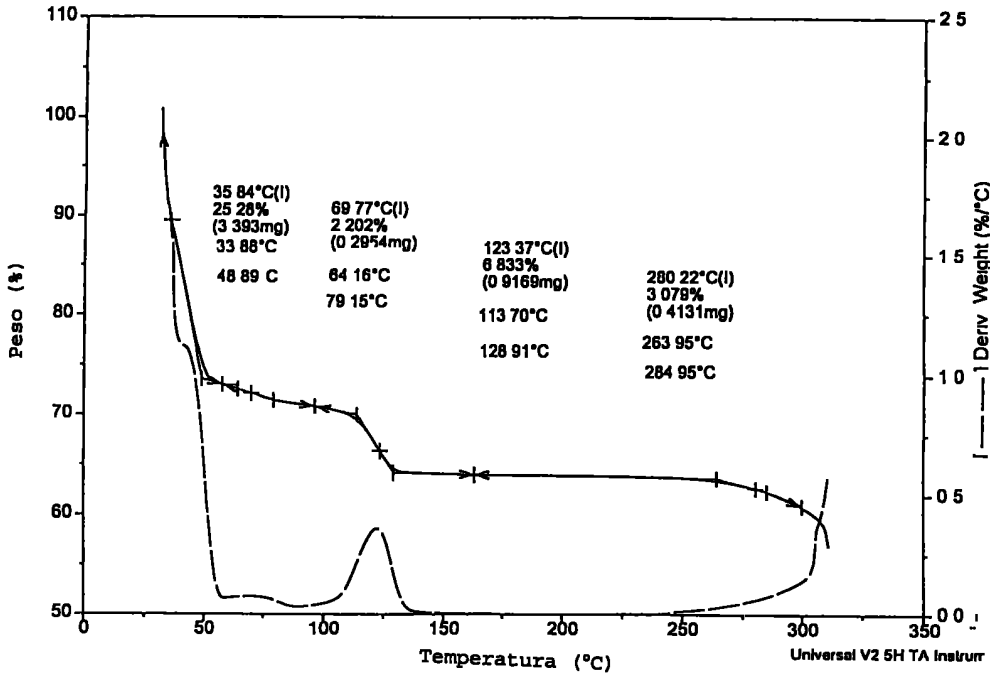


Fig 6-B

733

734

Tamaño 14 9110 mg
Método 10 grados hasta 300 grados

Solvato de tetrahidrofurano

C-3273/1

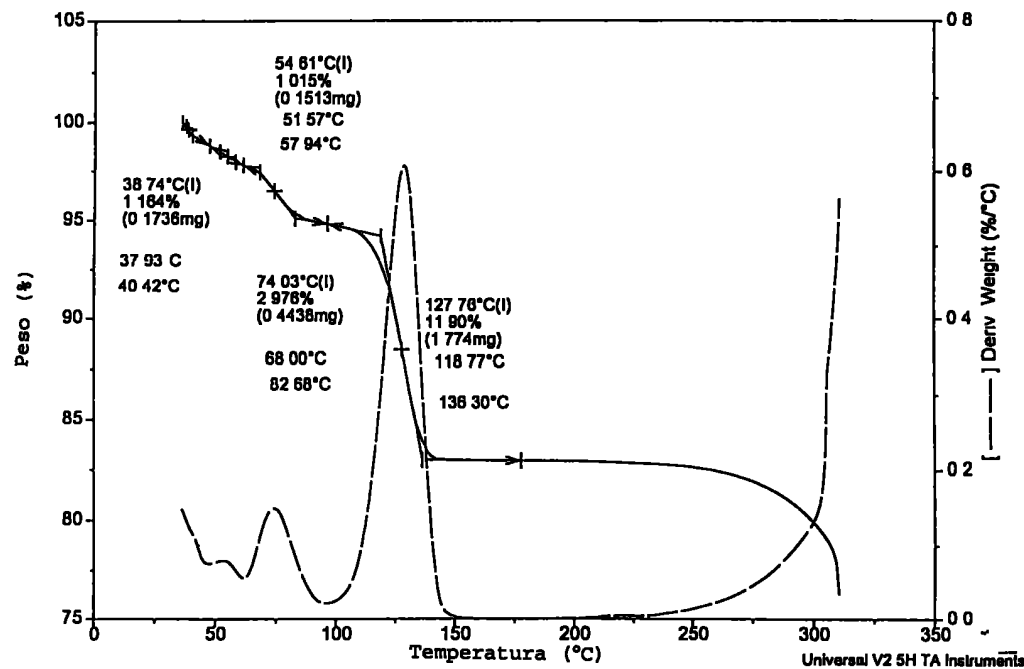


Fig 6-C

254

235

Tamaño 9 5030 mg
Método 10 grados hasta 300 grados

Solvato de propionato de etilo

C-3273/1

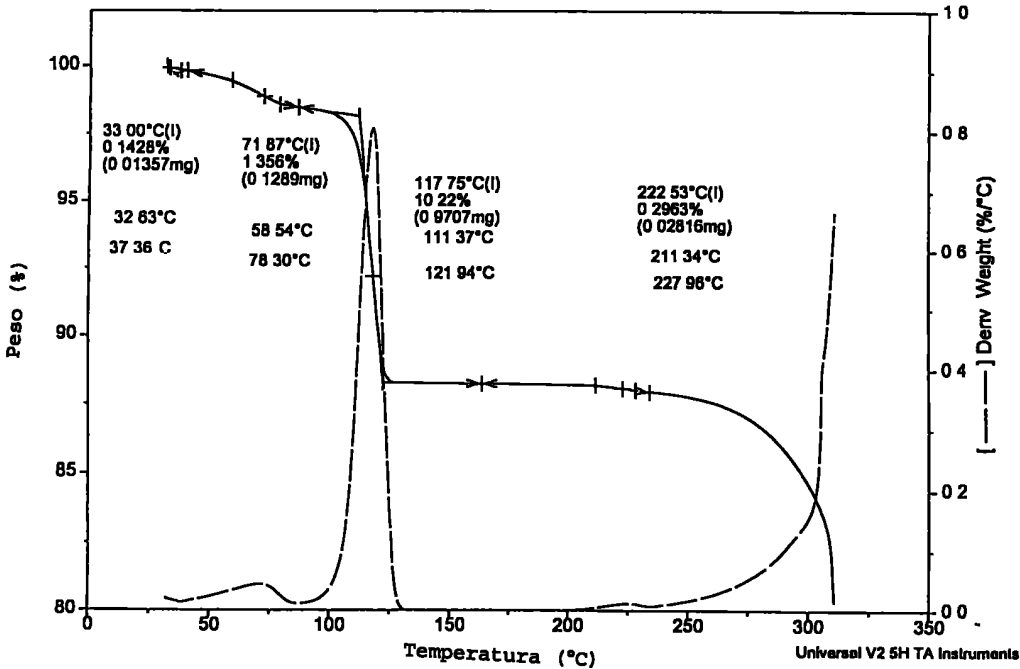


Fig 6-D

235

236

Tamaño 8 4270 mg
Método 10 grados hasta 300 grados Solvato de ácido acético

C-3273/1

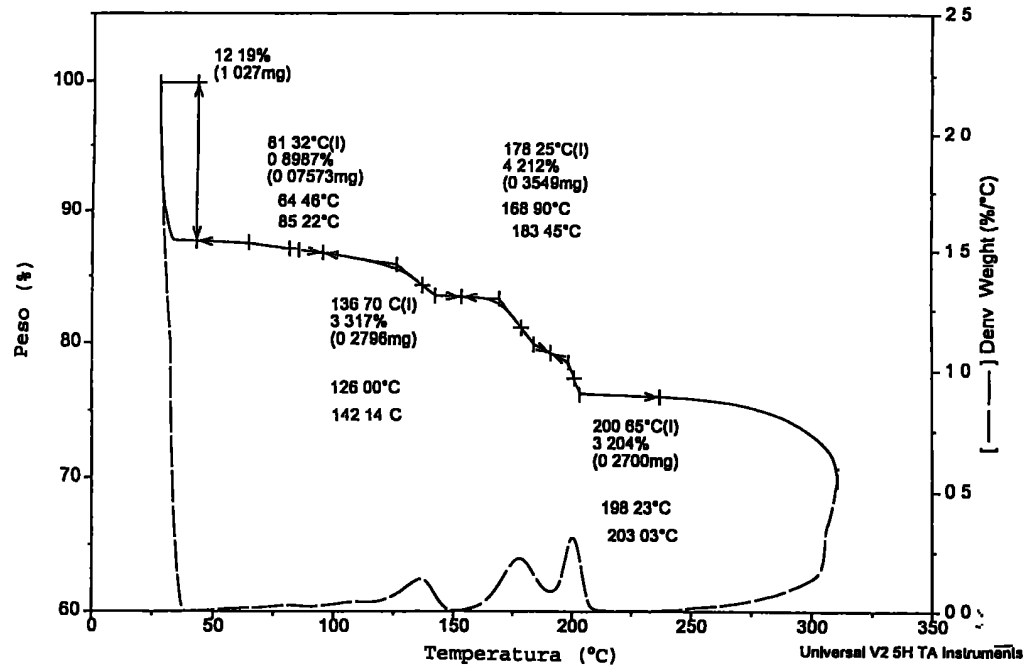


Fig 6-E

236

237

Tamaño 3 9730 mg
Método 10 grados hasta 300 grados

Solvato de cloroformo

C-3273/1

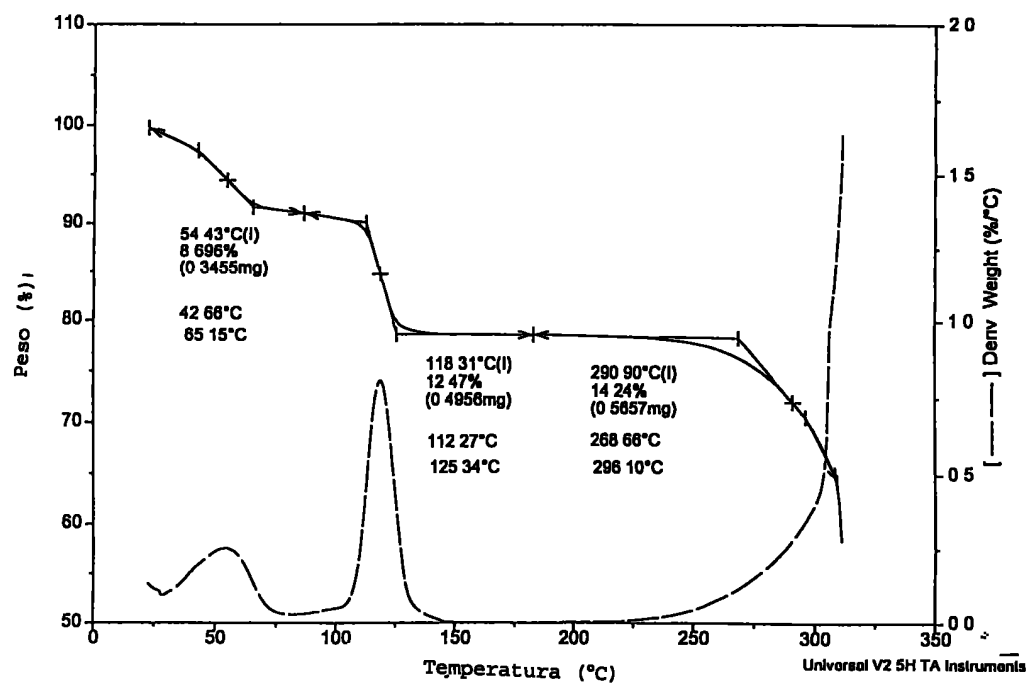


Fig 6-F

237

Tamaño 2 2040 mg
Método 10 grados hasta 300 grados

Solvato de acetona

C-3273/1

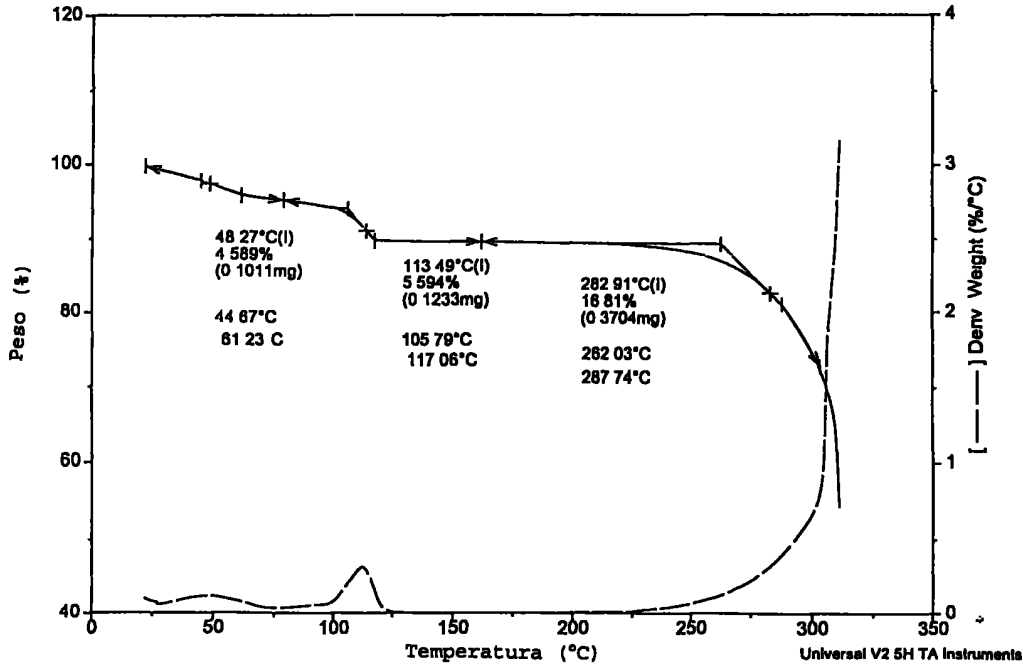


Fig 6-G

238

Tamaño 1 7480 mg
Método 10 grados hasta 300 grados

Solvato de tolueno

C-3223/1

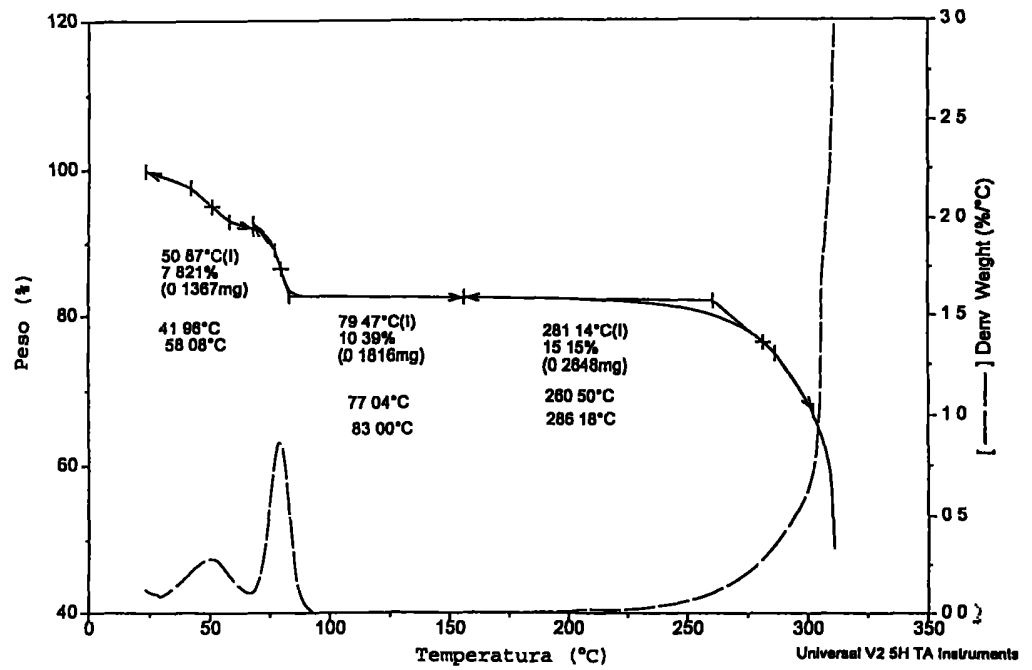


Fig 6-H

Tamaño 4350 mg
Método 10 grados hasta 300 grados

Solvato de isopropanol

C-3273/1

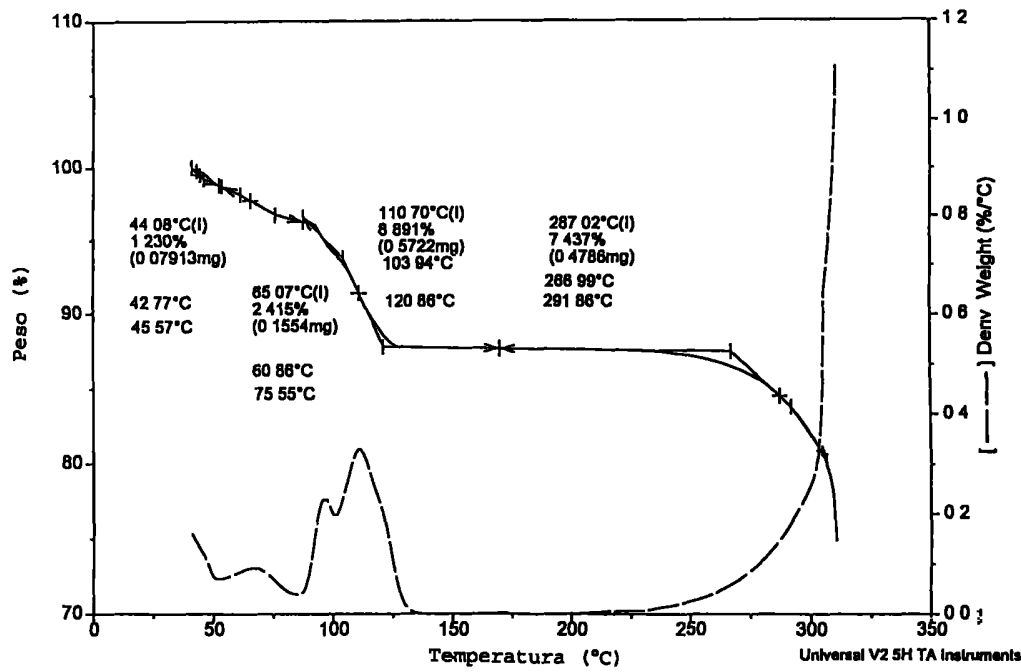


Fig 6-I

240

Tamaño 6 1160 mg
Método 10 grados hasta 300 grados Solvato de etanol

C-3273/1

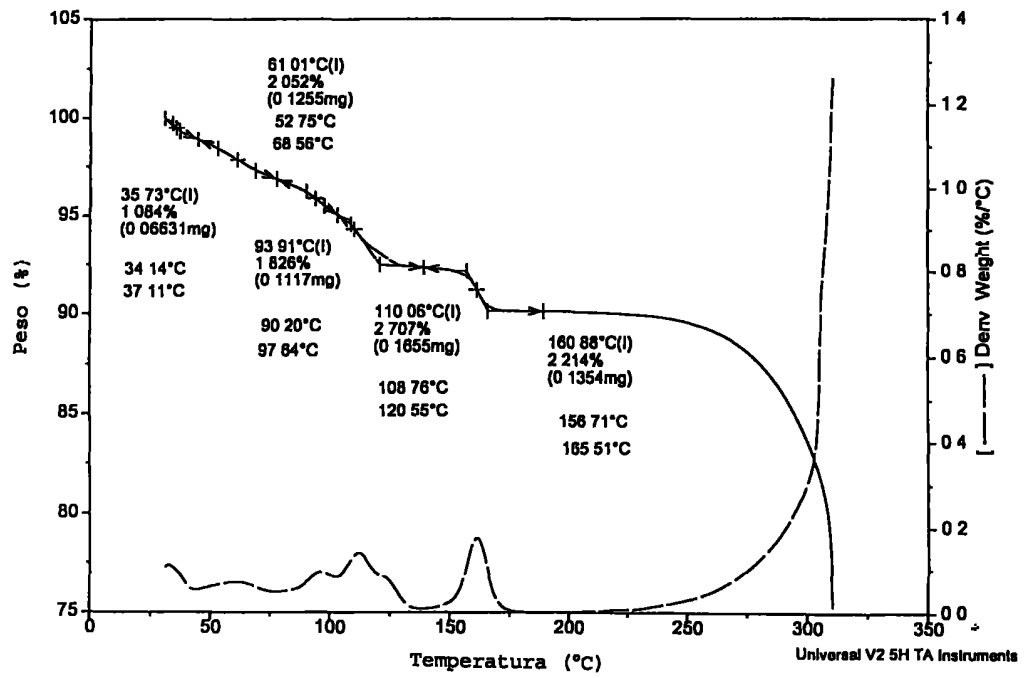


Fig 6-J

247

Tamaño 4 9710 mg
Método 10 grados hasta 300 grados

Solvato de acetato de isobutilo

C-3273/1

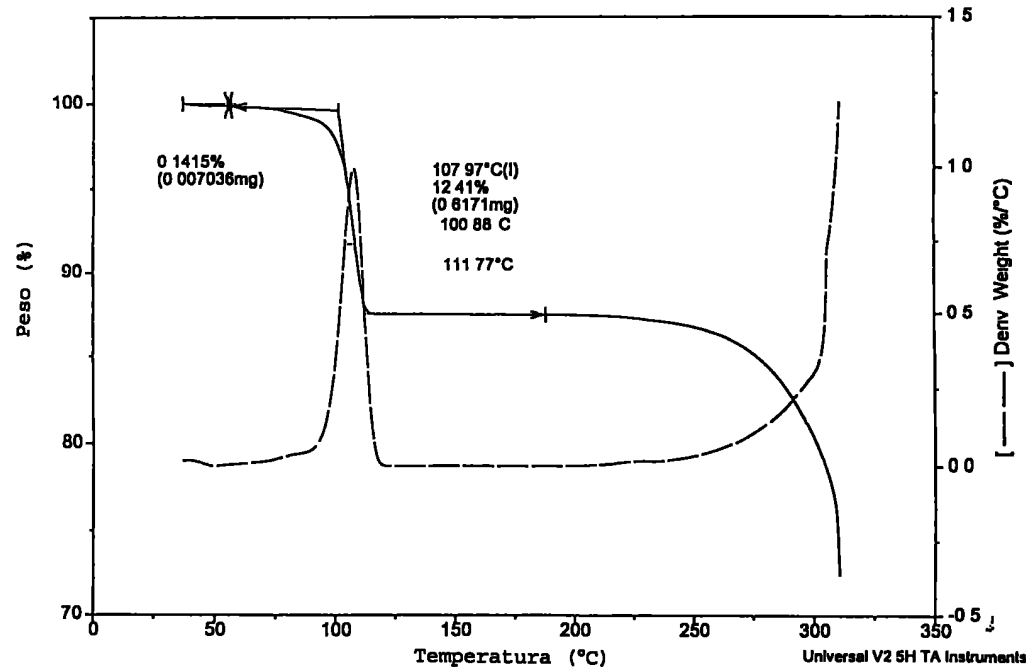


Fig 6-K

242

Tamaño 2 3240 mg
Método 10 grados hasta 300 grados

Solvato de acetato de butilo

C-3273/1

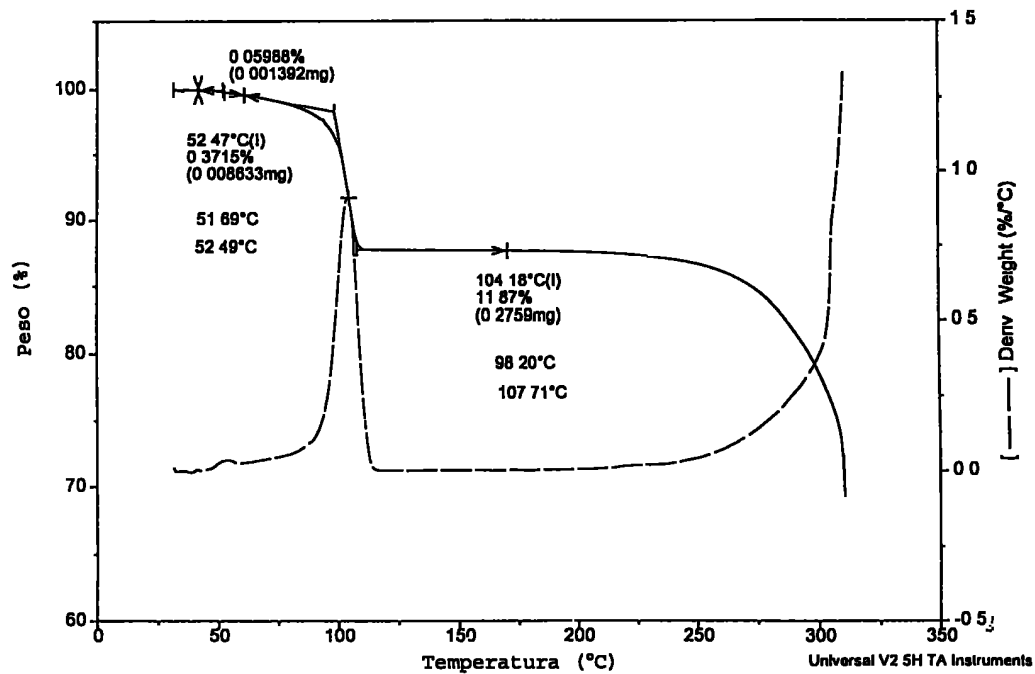


Fig 6-L

243

244

Tamaño 2 7750 mg
Método 10 grados hasta 300 grados

Solvato de acetato de metilo

C-3273/1

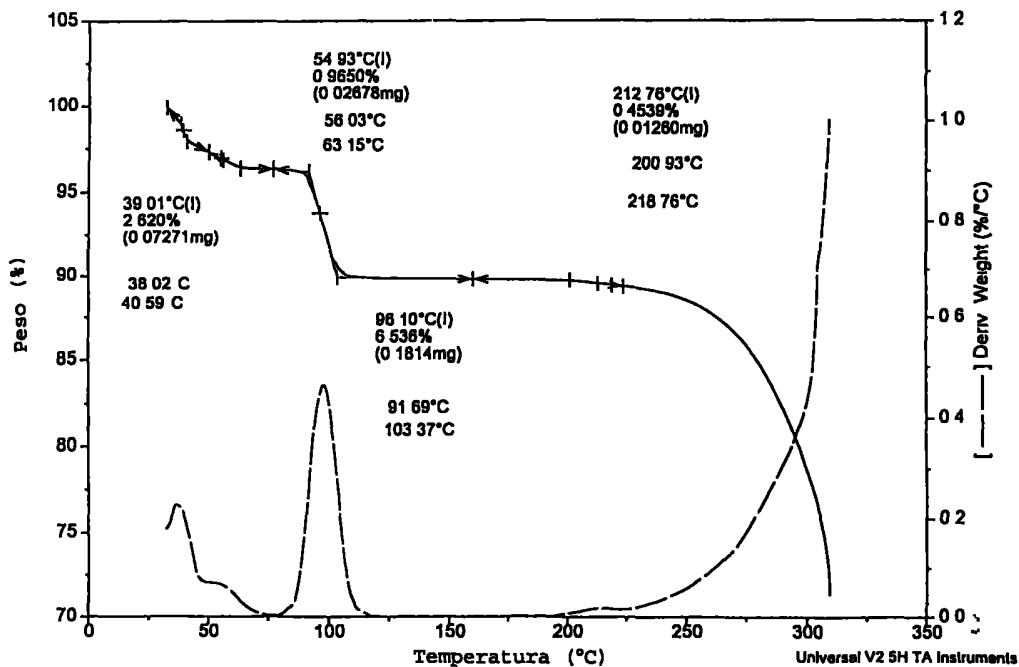


Fig 6-M

244

Tamaño 4 4780 mg
Método 10 grados hasta 300 grados

Solvato de acetato de propilo

C-3273/1

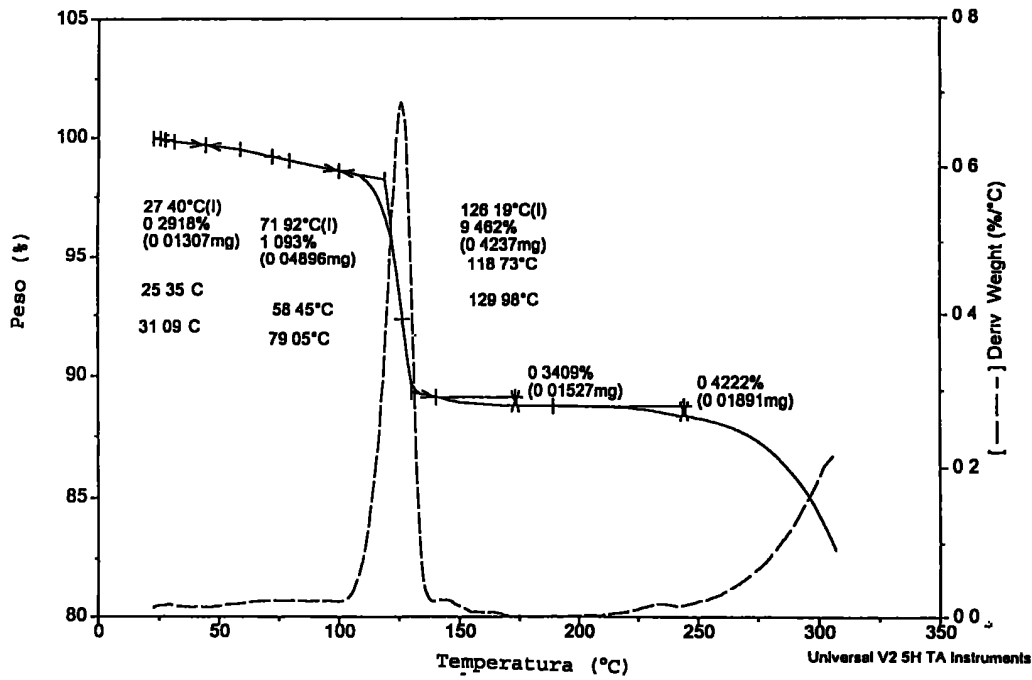


Fig 6-N

245

Tamaño 2 9590 mg
Método 10 grados hasta 300 grados

Solvato de propilen glicol

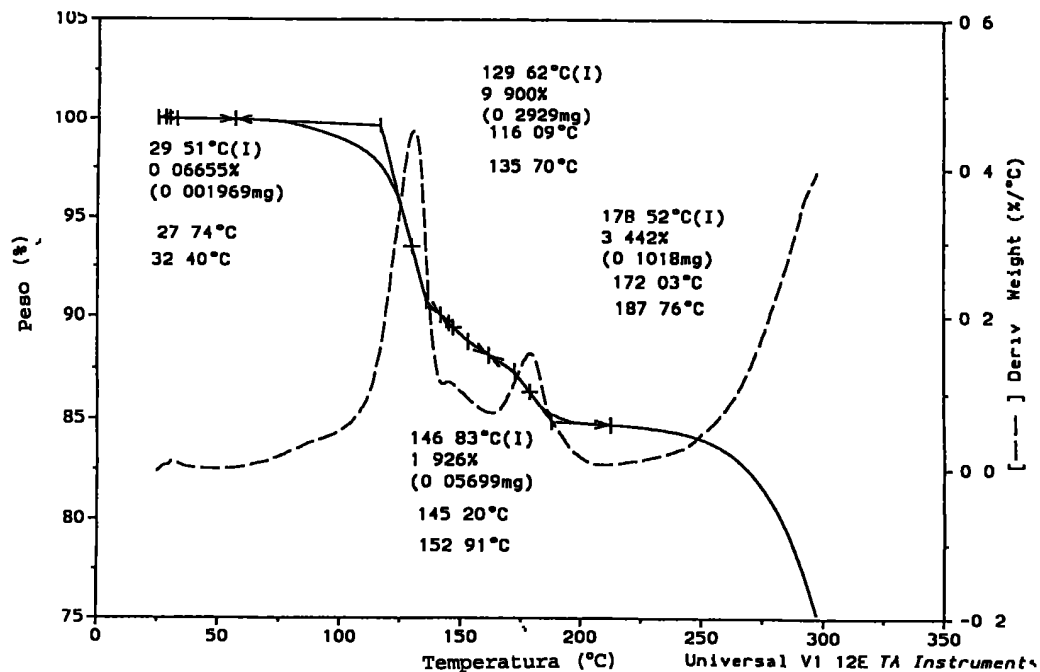


Fig 6-0

Tamaño 2 7050 mg
Método 10 grados hasta 300 grados

Solvato de n-butanol

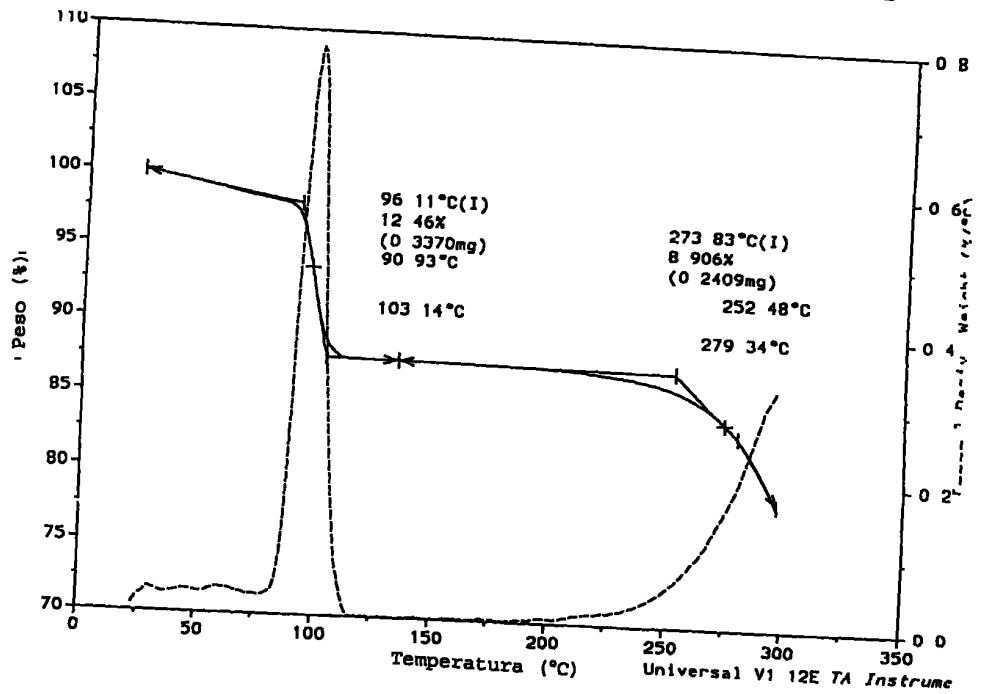


Fig 6-P

248

C-3273/1

Tamaño 2 2420 mg
Método 10 grados hasta 300 grados

Solvato de n-octanol

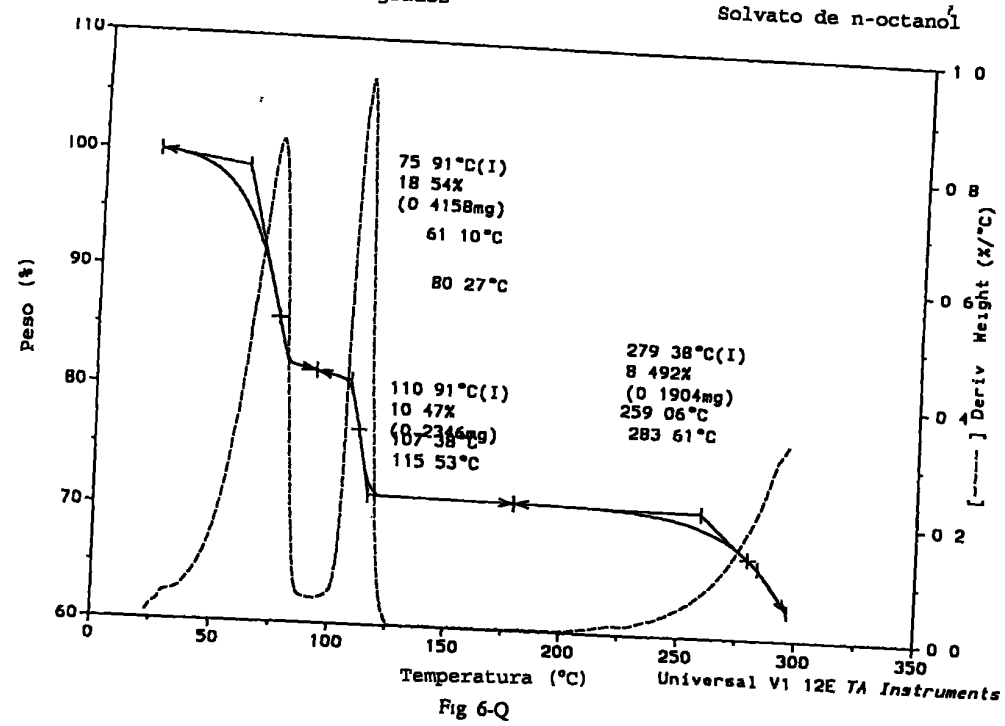


Fig 6-Q

248

Tamaño 3 3010 mg
Método 10 grados hasta 300 grados
Solvato de t-butyl acetato

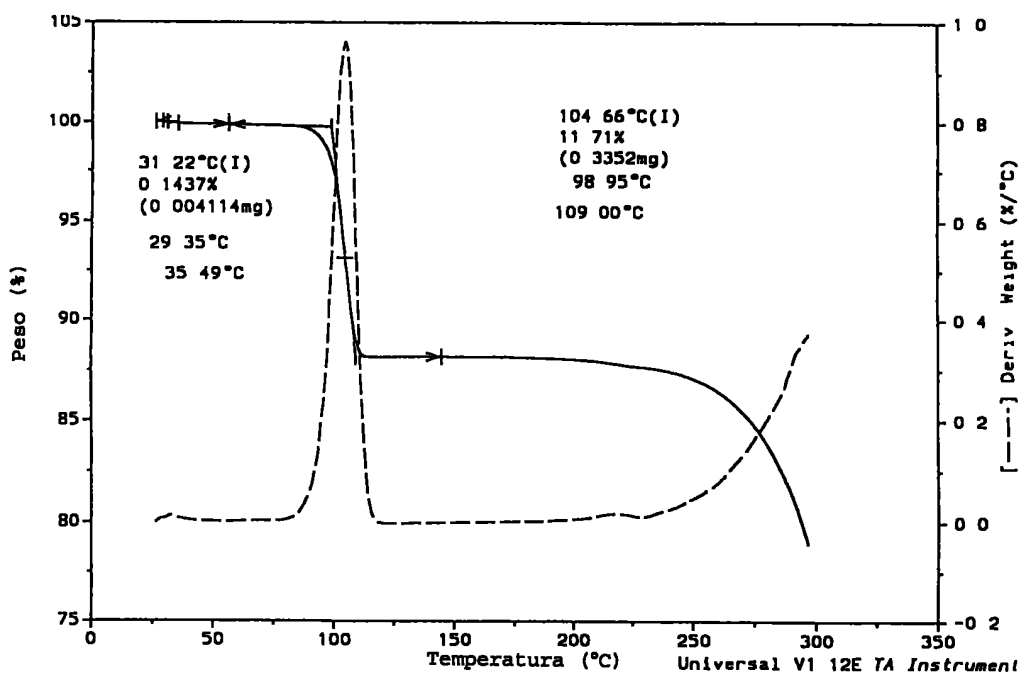


Fig 6-R

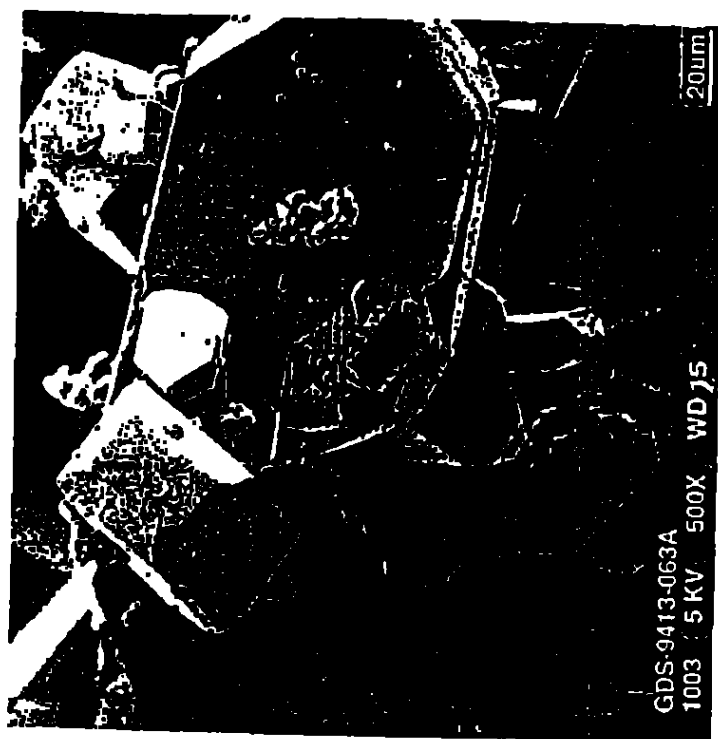


Fig. 8



Fig. 7

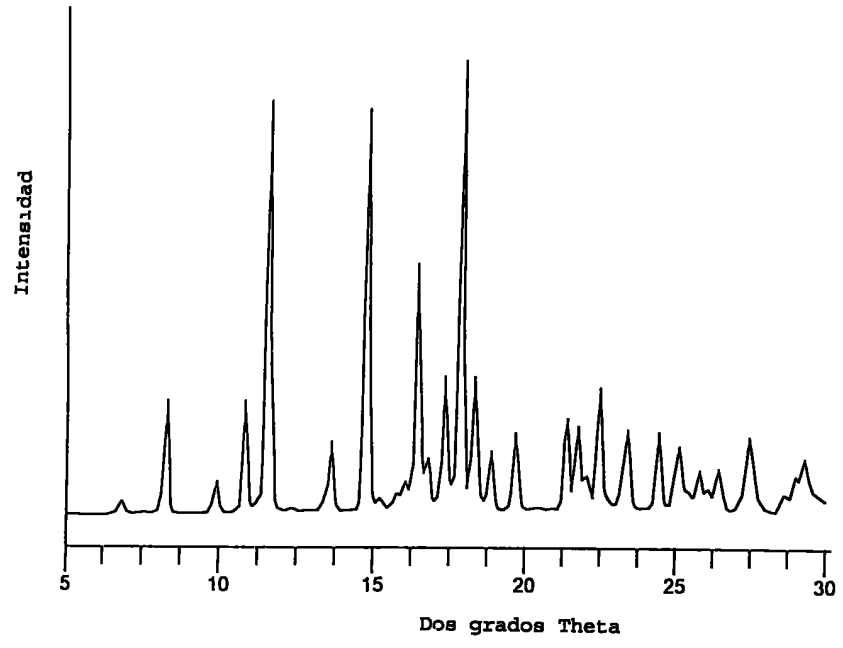


Fig 9

251

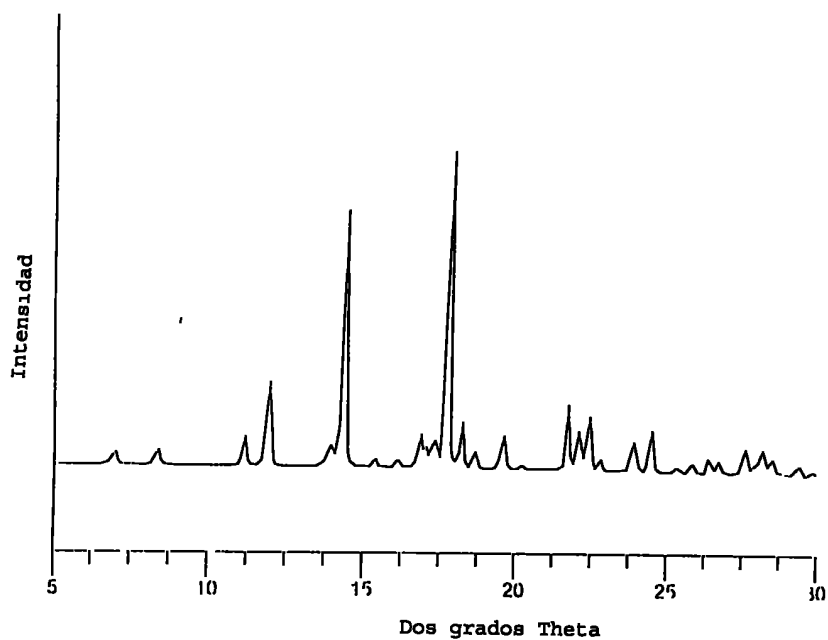


Fig 10

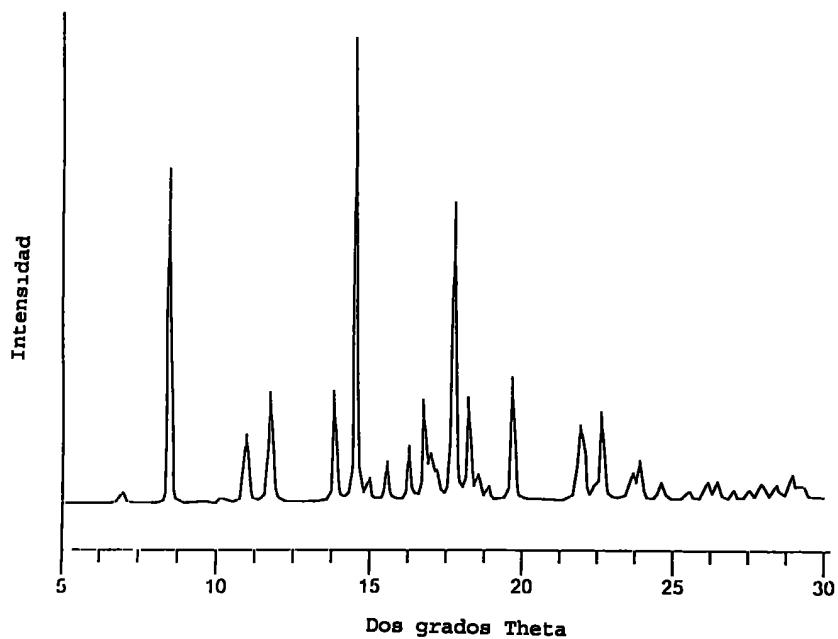


Fig 11

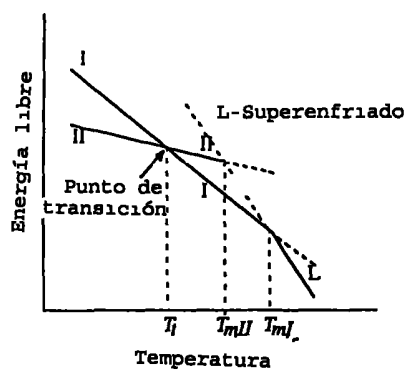


Fig 12

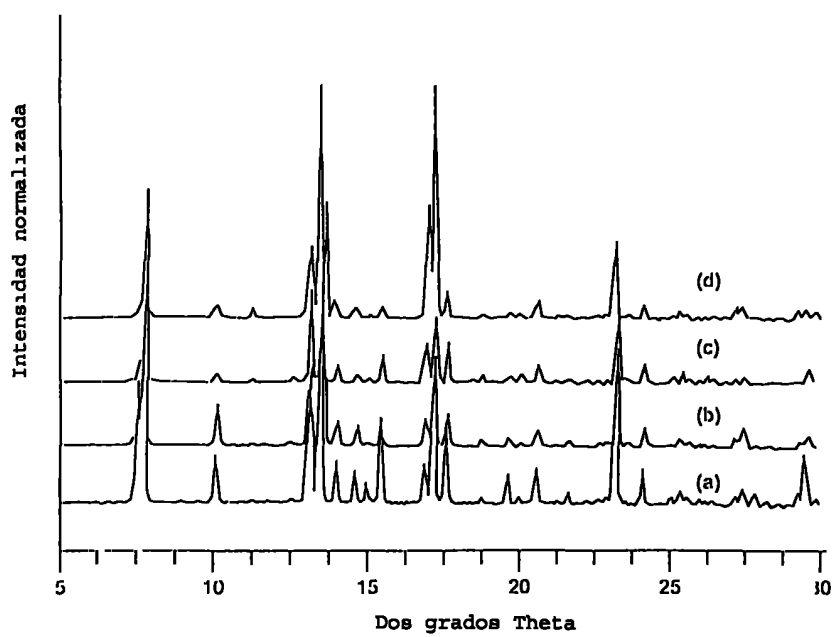


Fig 13

255

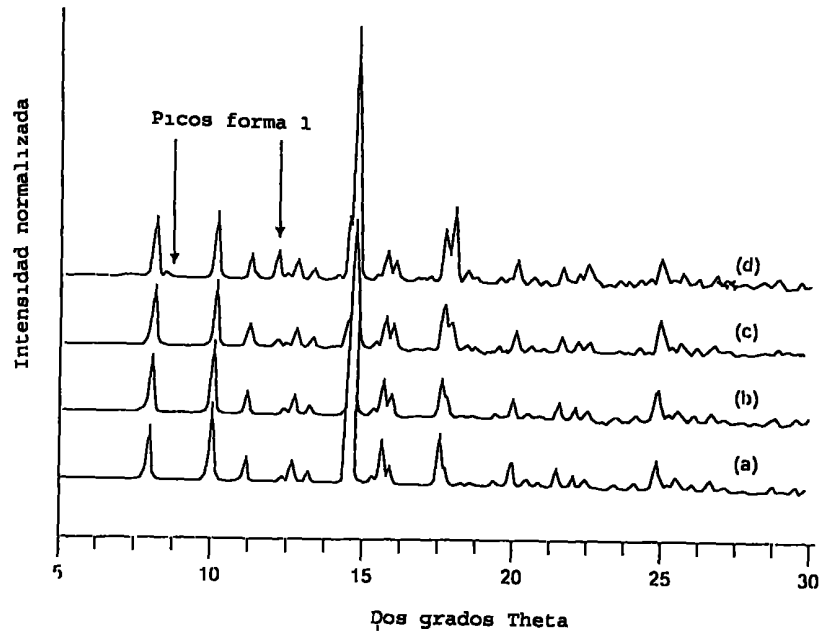


Fig 14

256

257

C-3273/1

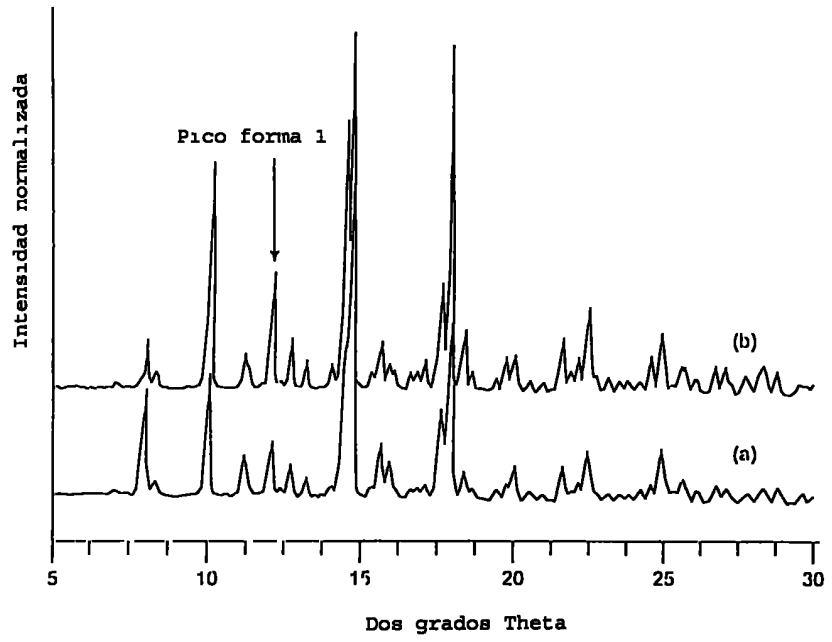
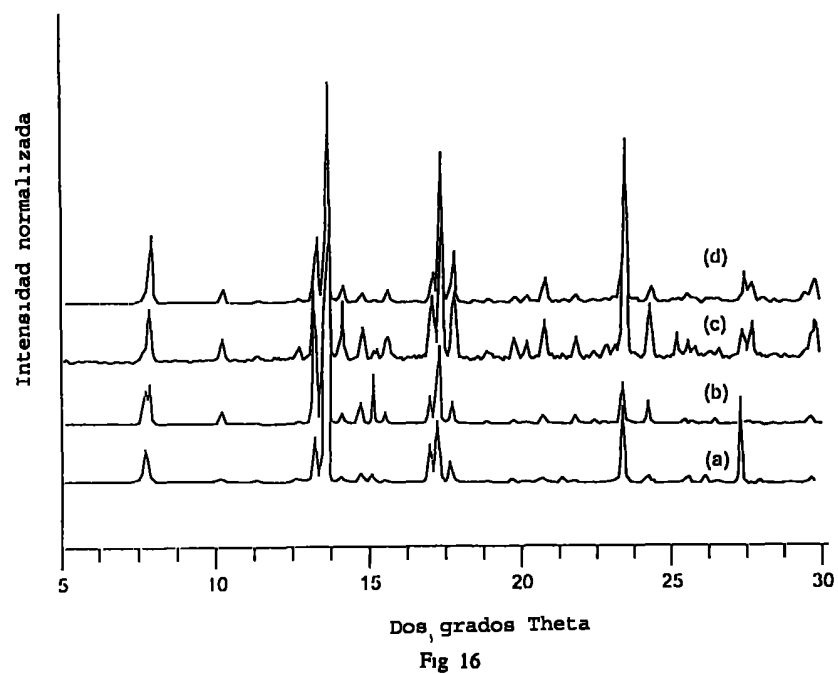


Fig 15

257



28

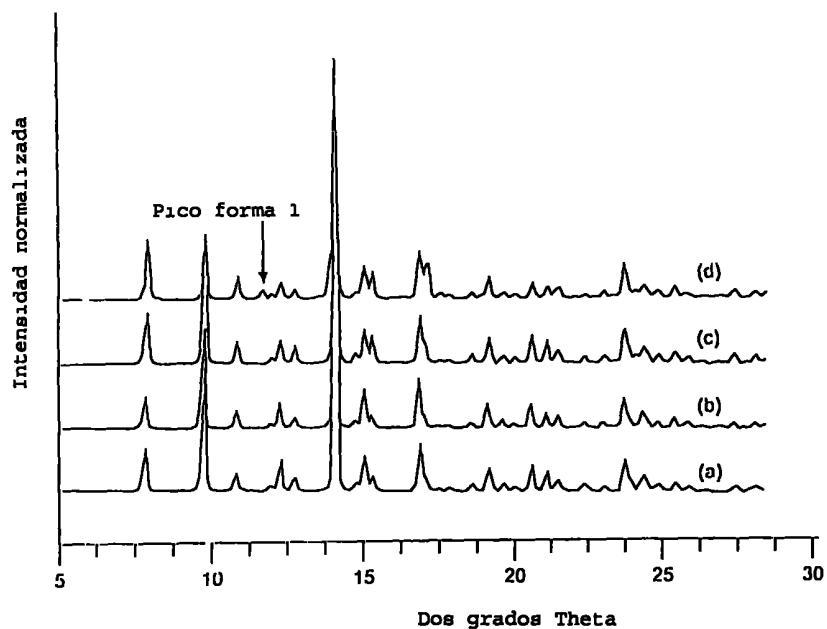


Fig. 17

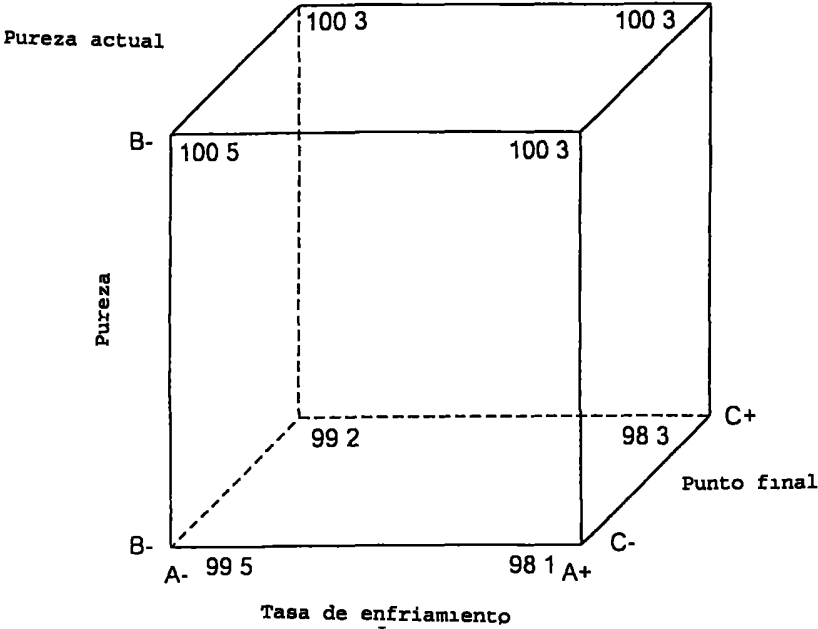
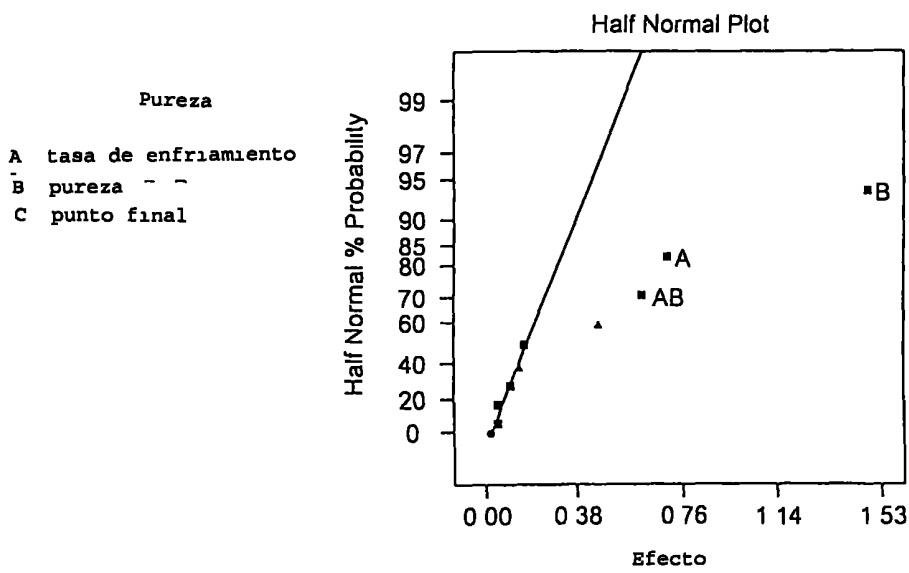


Fig 18

2/2



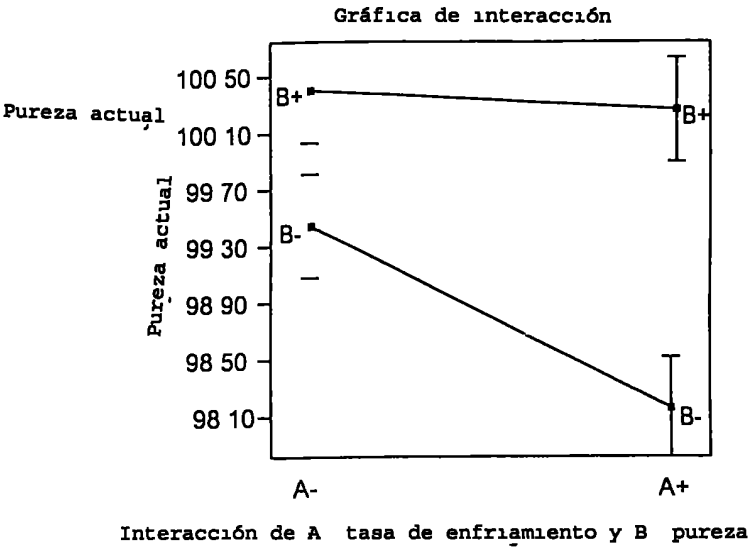


Fig 20

26

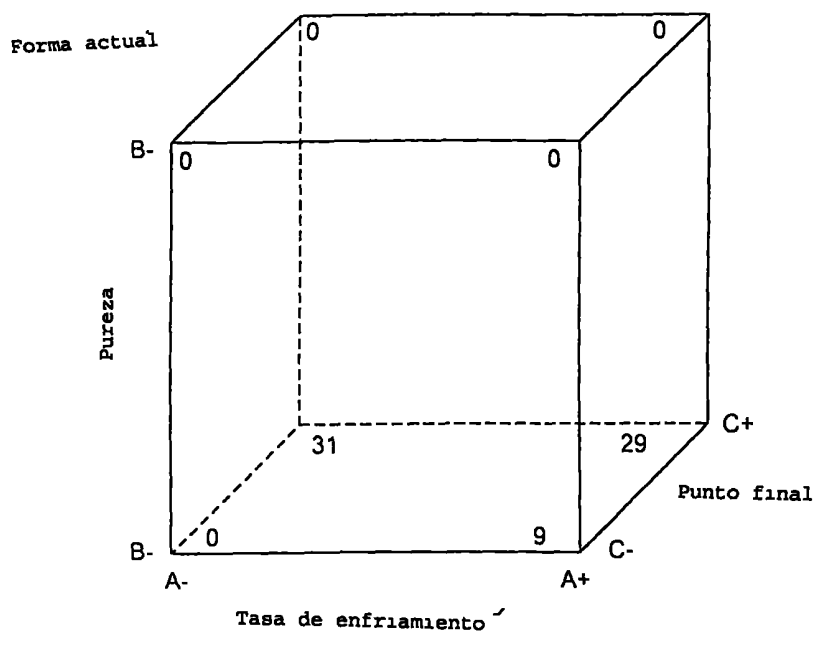


Fig 21

263

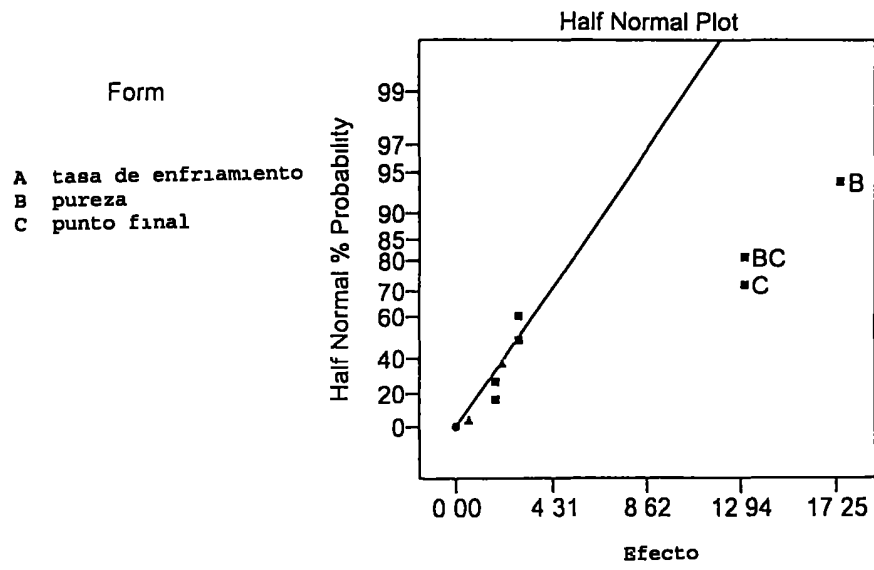


Fig 22

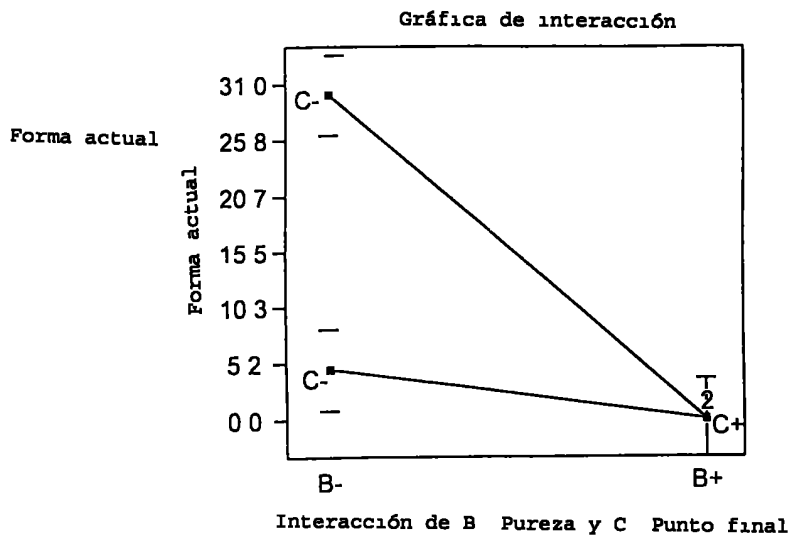
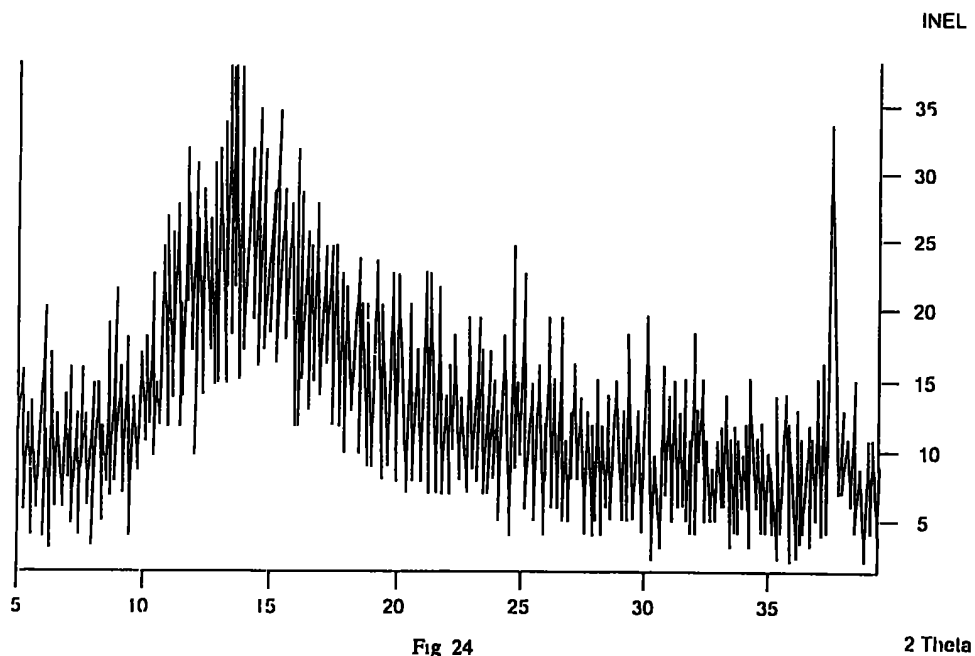


Fig 23

245



206

267

C-3273/1

Peso de la muestra 1 938 mg
Comentario Eplerenone
Amorfa por congelamiento seco en agua

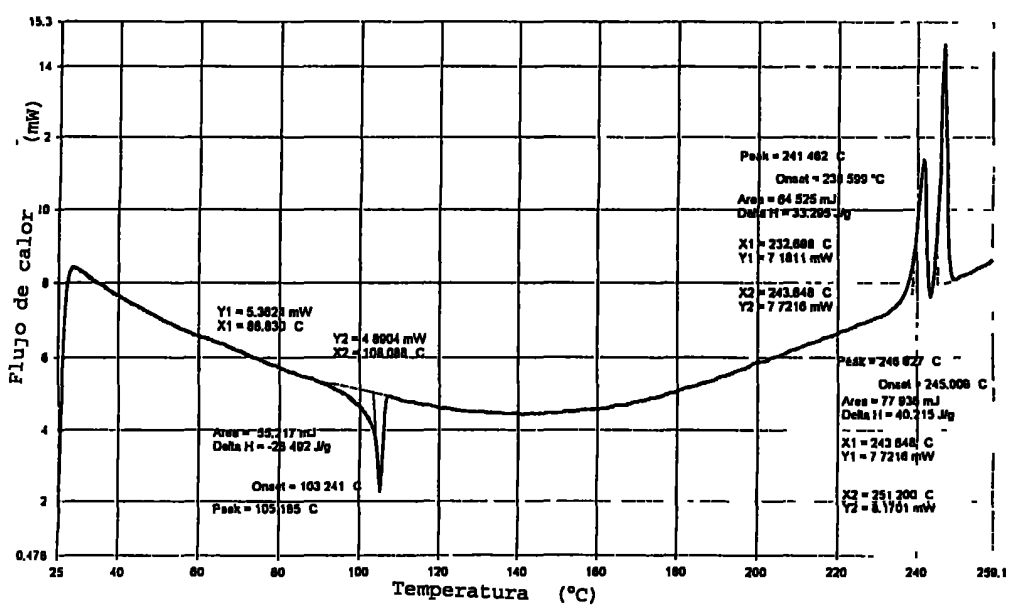


Fig 25

267

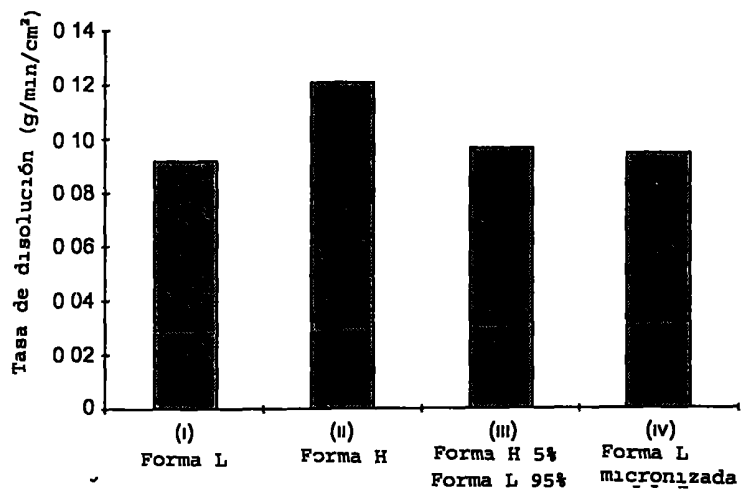


Fig 26

268



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Folios: 269

Modificación : 01067295 C.C. 2000

Fecha (09/01): 2001-10-10 16:01:17

Tramite : CAR PATENTES D. 1 REBOINDO/ 411 PRESENTAL

Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

CIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 56,300
FECHA : SEPTIEMBRE 6 DE 2001

***** CONSIGNACION *****

POSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
VELIER ABOGADOS	DEVOLUCION TASA			405	06/09/2001	860,000.00

***** CONCEPTO *****

ANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	356,640.00
	TOTAL :	\$ 356,640.00

EN: TRESCIENTOS CINCUENTA Y SEIS MIL SEISCIENTOS CUARENTA PESOS

RESPONSABLE : _____

CIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

06 12482-801-003-1

270

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	[]	[]
MODELO DE UTILIDAD	[]	[]
• Indicación de que se solicita la concesión de una patente	[]	[]
• Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	[]	[]
• Descripción de la invención	[]	[]
• Dibujos de ser estos pertinentes	[]	[]
• Comprobante de Pago de las tasas establecidas	[]	[]
COMPLETA []		
INCOMPLETA	[]	[]

DISEÑO INDUSTRIAL []		
• Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	[]	[]
• Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	[]	[]
• Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño .	[]	[]
• Comprobante de pago de las tasas establecidas.	[]	[]
COMPLETA []		
INCOMPLETA	[]	[]

ESQUEMA DE TRAZADO []		
• Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado.	[]	[]
• Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	[]	[]
• Representación gráfica del esquema de trazado	[]	[]
• Comprobante de pago de las tasas establecidas.	[]	[]
COMPLETA []		
INCOMPLETA	[]	[]


Firma/Responsable

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 01087015 0336303 Folios: 259
Fecha: Fecha (ORD): 2001-10-10 16:41:47
Tramite : 632 PATENTES D 1 REGISTRAD/ 111 PRESENTA
Dependencia: 2820 DIVISION DE MARCAS Y DISEÑOS

RECIBIDO 27-10-2001
CONTADOR 1270530
2001-10-27 16:41:47
BOGOTÁ D.C. Colombia

2020
Bogotá, D. C.

Doctor
EMILIO FERRERO

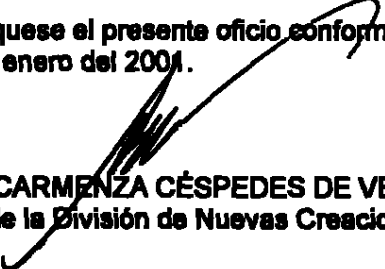
REFERENCIA:	Radicación	01-87295
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	3221
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000).
- Debe allegar el poder otorgado al abogado que aparece en la solicitud como apoderado, con el lleno de los requisitos exigidos en el Código de Procedimiento Civil. Cuando se requiera debe allegarse la sustitución del poder, otorgada por quien aparece como apoderado principal.

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486, en concordancia con el artículo 85 de la misma decisión, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución 210 del 15 de enero del 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha **24 ENE. 2002**

202027

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: Info@sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia