

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

1 Título de la Invención(200 caracteres o espacios máximos)

FORMAS POLIMÓRFICAS DE UN COMPUESTO SIMILAR A UN ESTEROIDE Y MÉTODOS PARA LA PREPARACIÓN Y SU USO

2 Datos del Solicitante

Nombre:	ALLERGAN, INC.	Dirección Electrónica:	Patentes.Bogota@bakermckenzie.com
Dirección:	2525 DUPONT DRIVE, IRVINE, CALIFORNIA 92612	Domicilio/País de constitución:	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - CALIFORNIA - IRVINE
Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☒ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE Número: 238086-			

3 Solicitantes

Apellidos - Nombres o Razón Social	Tipo	Identificación
1. ALLERGAN, INC.	EE	238086

4 Datos del Inventor

Nombre:	Shaoxin FENG	Dirección Electrónica:	Patentes.Bogota@bakermckenzie.com
Dirección:	3255 Larkspur St. Tustin, California 92782	Domicilio/País de constitución:	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - CALIFORNIA - TUSTIN
Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT ☒ No Aplica Número: -			
5	Inventor(es)		
Apellidos - Nombres		Domicilio	
1. FENG Shaoxin		ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	
2. SMITH Scott W.		ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	
3. LAMBERT Olivier M.G.		REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA	
4. BUTTAR Suzanne		REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA	
6	Datos Inventor(es)		
País de Residencia	Departamento/Estado	Ciudad	Dirección
1. ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	TUSTIN	3255 Larkspur St. Tustin, California 92782
2. ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	MISSION VIEJO	45 Windswept Way Mission Viejo, California 92692

3.	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA	INGLATERRA	CAMBRIDGE	250 Cambridge Science Park, Milton F-CB4 0WE Cambridge
4.	REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA	INGLATERRA	CAMBRIDGESHIRE	250 Cambridge Science Park, Milton Road Cambridge Cambridgeshire CB4 0WE
7	Datos del Representante Legal / Apoderado			
Nombre:		ALVARO CORREA ORDOÑEZ	Dirección Electrónica:	Patentes.bogota@bakermckenzie.com
Dirección:		Av. 82 # 10-62, P. 5	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - CUNDINAMARCA - BOGOTA D.C.
Identificación: ☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE Número: 79143366-				
Presentación de Poder				
Año de Radicación				
Número de Radicación				
8	Datos Solicitud: PCT / WO			
Número Solicitud:		PCT/US2014/070147	Fecha Solicitud:	12/12/2014
Número Publicacion:		WO2015/089471	Fecha Publicacion:	18/06/2015
9	Declaraciones de prioridad		☒ SI ☐ NO	
1.	(33) País de origen ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	Codigo del país US	(31) No. Solicitud 61/915,589	(32) Fecha 13/12/2013

10	Reivindicaciones		
Número reivindicaciones:		18	Pago Reivindicaciones: Si
11	Reducción de tasas.		
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
☐ Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Universidades públicas o privadas ☐ Entidades sin ánimo de lucro Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
12	Documentos Anexos		
☒ Reivindicaciones ☒ Descripción ☒ Dibujos y/o Figuras ☒ Resumen ☐ Certificado Depósito Material Biológico ☐ Uso de Conocimiento tradicional ☐ Listado de secuencias ☐ Artes finales 12 x 12 cm ☒ Poderes, si fuere el caso ☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad ☒ Otros Anexos			

**FORMAS POLIMÓRFICAS DE UN COMPUESTO SIMILAR A UN ESTEROIDE Y
MÉTODOS PARA LA PREPARACIÓN Y SU USO**

Por: Shaoxin Feng, Scott W. Smith, Olivier M. G. Lambert y

5

Suzanne M. Buttar

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

10 La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud
provisional estadounidense número 61/915,589 (número de
expediente 19334PROV(AP)) titulada "Formas polimórficas de un
compuesto similar a un esteroide y métodos para la
preparación y su uso" presentada el 13 de diciembre de 2013,
15 que se incorpora a la presente en su totalidad mediante esta
referencia y que sirve como base para una reivindicación de
prioridad de la presente solicitud.

CAMPO DE LA INVENCION

20

La presente invención se refiere a formas sólidas de un
compuesto similar a un esteroide, y métodos para la
preparación y su uso. En un aspecto, la presente invención se
refiere a formas cristalinas de un compuesto similar a un

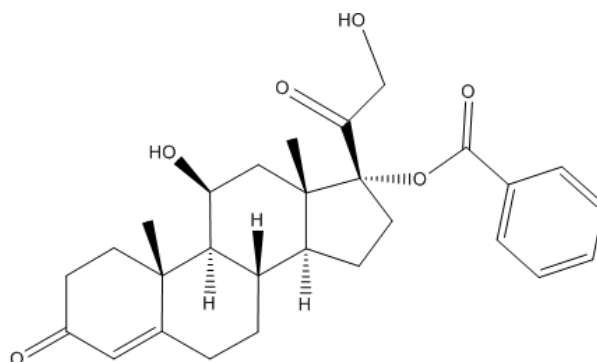
esteroide, y métodos para la preparación y su uso. En otro aspecto, la presente invención se refiere a formas sustancialmente amorfas de un compuesto similar a un esteroide, y métodos para la preparación y su uso.

5

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El compuesto similar a un esteroide que tiene la estructura:

10



es un compuesto con, entre otras, propiedades antiinflamatorias (véase, por ejemplo, la patente británica GB1202626).

Existen muchos compuestos de fármaco en una o más formas cristalinas, mencionados como polimorfos. Estos polimorfos de la misma molécula exhiben diferentes propiedades físicas, tal como punto de fusión, solubilidad, dureza, etc. En dichos casos, existe el peligro de formas polimórficas menos solubles que precipitan a partir de una solución elaborada a partir de otra forma más soluble pero menos estable. Por

20

ejemplo, la formación de cristales en una solución oftálmica puede producir lesiones graves al ojo. Además, la precipitación de la sustancia de fármaco puede producir una reducción aparente en la potencia y biodisponibilidad del
5 producto.

Por consiguiente, existe la necesidad de formas cristalinas novedosas de compuestos tal como el compuesto similar a un esteroide descrito en la presente.

10

COMPENDIO DE LA INVENCION

De acuerdo con la presente invención, se proporcionan múltiples formas sólidas de un compuesto similar a un
15 esteroide, y métodos para la preparación y su uso.

En un aspecto de la presente invención, se proporcionan formas cristalinas de un compuesto similar a un esteroide, y métodos para la preparación y su uso. En otro aspecto, se
20 proporcionan formas sustancialmente amorfas de un compuesto similar a un esteroide, y métodos para la preparación y su uso.

De acuerdo con aun otro aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones que contienen dicho compuesto similar a un esteroide. En determinados aspectos, tales composiciones son adecuadas para la administración de dicho compuesto similar a un esteroide a un sujeto que lo necesita. En determinados aspectos, se proporcionan métodos para el tratamiento de una variedad de indicaciones, que incluyen glaucoma, enfermedad de ojo seco, hipertensión ocular y similares.

10

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporcionan kits que contienen dicho compuesto similar a un esteroide y/o composiciones que lo contienen.

15

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

20

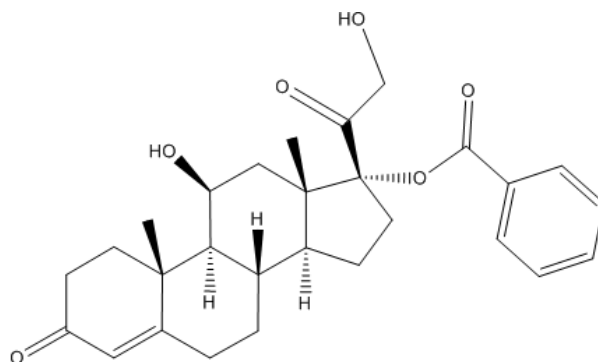
La **Figura 1** presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD, por sus siglas en inglés) de ejemplo para la Forma 1 cristalina del compuesto similar al esteroide descrito en la presente. Los picos principales que son específicos de la Forma 1 incluyen picos a al menos alrededor de 7,4, 10,2, 11,4, 12,4, 14,3, 14,7, 17,4, 20,2, 22,4 y 31,6 grados 2θ . La escala vertical es de 0 a 11300, y la escala horizontal es de 2 a 42.

La **Figura 2** presenta curvas de calorimetría diferencial de barrido/análisis termogravimétrico (TGA/DSC, por sus siglas en inglés) para la Forma 1 sólida cristalina del compuesto similar al esteroide descrito en la presente. La fusión de la Forma 1 comienza a alrededor de 219 °C, con un pico a
5 Forma 1 comienza a alrededor de 219 °C, con un pico a alrededor de 221 °C. La descomposición del compuesto parece comenzar brevemente después (a alrededor de 225 °C).

La **Figura 3** presenta un modelo molecular de las
10 configuraciones moleculares A y B de la Forma 1 cristalina del compuesto similar al esteroide descrito en la presente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

15 De acuerdo con la presente invención, se proporcionan formas sólidas del compuesto similar a un esteroide que tiene la estructura:



En determinadas modalidades de la invención, la forma sólida de dicho compuesto similar a un esteroide es cristalina (Forma 1). Tal forma cristalina se puede caracterizar adicionalmente por el patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de esta. Un patrón de XRPD de ejemplo para la Forma 1 cristalina tiene picos al menos alrededor de 7,4, 10,2, 11,4, 12,4, 14,3, 14,7, 17,4, 20,2, 22,4 y 31,6 grados 2θ .

Un patrón de XRPD de ejemplo para la Forma 1 cristalina es sustancialmente como se muestra en la Figura 1. Un experto en la técnica entenderá que, en la presente, la posición de los picos 2θ en un patrón de XRPD puede variar en alrededor de 0,1 y, por lo tanto, los picos de ejemplo de la forma cristalina descrita en la presente podrían aparecer en alrededor de (2θ) 7,4, 10,2, 11,4, 12,4, 14,3, 14,7, 17,4, 20,2, 22,4 y 31,6, donde la expresión "alrededor de" indica los picos en (2θ) 7,4 $\pm$ 0,1, 10,2 $\pm$ 0,1, 11,4 $\pm$ 0,1, 12,4 $\pm$ 0,1, 14,3 $\pm$ 0,1, 14,7 $\pm$ 0,1, 17,4 $\pm$ 0,1, 20,2 $\pm$ 0,1, 22,4 $\pm$ 0,1 y 31,6 $\pm$ 0,1 en un patrón de XRPD. Un experto en la técnica también entenderá que pueden aplicarse variaciones similares a los otros picos 2θ en la Figura 1, los cuales también pueden variar en aproximadamente 0,1.

En algunas modalidades de la presente invención, la Forma 1 cristalina tiene una fusión endotérmica que comienza a alrededor de 219 °C (con un pico a alrededor de 221 °C) y una descomposición endotérmica que comienza a alrededor de 225 °C.

La Forma 1 cristalina se puede caracterizar adicionalmente en que permanece sustancialmente sin cambiar si se expone a temperaturas elevadas y/o humedad. De hecho, tales condiciones tienden a promover la formación de la Forma 1 cristalina de la forma amorfa del compuesto similar a un esteroide descrito en la presente.

La Forma 1 cristalina se puede caracterizar adicionalmente ya que permanece sustancialmente sin cambios aun si se almacena a temperatura ambiente o alrededor de esta durante períodos de tiempo prolongados (por ejemplo, al menos 6 meses, al menos 1 año, al menos 2 años).

Tal como se usa en la presente, "sustancialmente sin cambios" significa que los indicios de que una muestra existe en Forma 1 cristalina (por ejemplo, la presencia de los picos de XRPD únicos indicados en la presente) permanecen claramente discernibles.

La Forma 1 cristalina también se puede caracterizar con referencia al perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de esta; un perfil de DSC de ejemplo de esta se muestra
 5 en la Figura 2.

La Forma 1 cristalina puede de manera alternativa caracterizarse con referencia a las características estructurales de un solo cristal de este, es decir, cristales
 10 que tienen el grupo de espacio ortorrómbico $P2_12_12_1$ con dimensiones de células unitarias:

$$a = 10,1122(5) \text{ \AA},$$

$$b = 10,2108(4) \text{ \AA},$$

$$c = 47,7048(13) \text{ \AA},$$

$$15 \quad \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ,$$

$$V = 4925,7(3) \text{ \AA}^3, Z = 8, \text{ Densidad} = 1,258 \text{ g/cm}^3 \text{ y } T = 100(2)$$

K.

En algunas modalidades, la Forma 1 cristalina se puede
 20 caracterizar con referencia a las coordenadas atómicas de rayos X de cada elemento de estas. Véase, por ejemplo, la Tabla 1.

Tabla 1

5

10

15

20

Elementos	x	y	z	U(eq) ($\text{\AA}^2$)
C1A	0,3927 (6)	0,4038 (4)	0,90360 (8)	0,0305 (10)
C2A	0,5098 (6)	0,4810 (4)	0,91511 (8)	0,0350 (11)
C3A	0,6469 (6)	0,4187 (4)	0,91282 (9)	0,0359 (11)
C4A	0,3854 (5)	0,4046 (4)	0,87080 (8)	0,0299 (10)
C5A	0,3987 (6)	0,5490 (4)	0,86166 (9)	0,0365 (11)
C6A	0,4804 (5)	0,3152 (4)	0,85491 (8)	0,0308 (10)
C7A	0,4476 (5)	0,3047 (5)	0,82350 (8)	0,0314 (10)
C8A	0,3008 (5)	0,2669 (4)	0,81863 (8)	0,0292 (10)
C9A	0,2612 (5)	0,2573 (4)	0,78686 (8)	0,0321 (10)
C10A	0,2487 (6)	0,3909 (5)	0,77191 (9)	0,0386 (12)
C11A	0,3625 (5)	0,1700 (5)	0,77191 (8)	0,0354 (11)
C12A	0,3155 (6)	0,1224 (5)	0,74322 (9)	0,0402 (13)
C13A	0,1834 (6)	0,0582 (5)	0,74481 (9)	0,0369 (12)
C14A	0,0947 (6)	0,0978 (5)	0,76737 (9)	0,0396 (12)
C15A	0,1254 (5)	0,1931 (5)	0,78564 (9)	0,0343 (11)
C16A	0,0217 (6)	0,2511 (5)	0,80431 (9)	0,0390 (11)
C17A	0,0657 (6)	0,2731 (4)	0,83448 (9)	0,0347 (11)
C18A	0,1993 (5)	0,3448 (4)	0,83610 (8)	0,0316 (10)
C19A	0,2423 (5)	0,3523 (4)	0,86668 (8)	0,0294 (10)
C20A	0,1611 (6)	0,4342 (4)	0,88738 (9)	0,0359 (11)
C21A	0,2545 (6)	0,4549 (4)	0,91258 (9)	0,0374 (12)
C22A	0,4171 (5)	0,2420 (4)	0,93904 (8)	0,0299 (10)
C23A	0,4177 (5)	0,0991 (4)	0,94539 (9)	0,0311 (10)
C24A	0,4404 (6)	0,0626 (5)	0,97293 (10)	0,0394 (12)
C25A	0,4396 (7)	-0,0689 (5)	0,98016 (10)	0,0471 (14)

5

10

15

20

C26A	0,4173 (6)	-0,1625 (4)	0,95984 (11)	0,0440 (13)
C27A	0,3949 (6)	-0,1264 (5)	0,93241 (10)	0,0429 (13)
C28A	0,3951 (6)	0,0044 (4)	0,92496 (9)	0,0355 (11)
H2AA	0,7464	0,4621	0,9442	0,058
H3AA	0,6424	0,328	0,9201	0,043
H3AB	0,672	0,4138	0,8928	0,043
H3AC	0,5436	0,4582	0,8162	0,061
H5AA	0,3656	0,559	0,8425	0,055
H5AB	0,492	0,575	0,8624	0,055
H5AC	0,3472	0,6047	0,8743	0,055
H6AA	0,4776	0,2267	0,8633	0,037
H6AB	0,5716	0,3492	0,857	0,037
H7AA	0,5034	0,2329	0,8155	0,038
H8AA	0,2937	0,1751	0,8258	0,035
H10A	0,2155	0,3774	0,7528	0,058
H10B	0,3356	0,4332	0,7711	0,058
H10C	0,187	0,4467	0,7823	0,058
H11A	0,4458	0,2197	0,7695	0,043
H11B	0,3818	0,0931	0,7839	0,043
H12A	0,3106	0,1978	0,7302	0,048
H12B	0,3806	0,0594	0,7356	0,048
H14A	0,012	0,0545	0,7692	0,047
H16A	-0,0563	0,1924	0,8044	0,047
H16B	-0,0066	0,3361	0,7963	0,047
H17A	0,0733	0,1874	0,8441	0,042
H17B	-0,0023	0,3252	0,8444	0,042
H18A	0,1899	0,4352	0,8283	0,038
H19A	0,2417	0,2605	0,874	0,035

5

H20A	0,0801	0,3869	0,8931	0,043
H20B	0,1355	0,5191	0,879	0,043
H21A	0,222	0,4057	0,9291	0,045
H21B	0,2592	0,5489	0,9175	0,045
H24A	0,4563	0,1274	0,9868	0,047
H25A	0,4545	-0,0944	0,999	0,056
H26A	0,4174	-0,2526	0,9648	0,053
H27A	0,3793	-0,1916	0,9186	0,051
H28A	0,38	0,0295	0,9061	0,043
O1A	0,4978 (4)	0,5901 (3)	0,92428 (6)	0,0381 (8)
O2A	0,7455 (4)	0,4867 (3)	0,92739 (6)	0,0386 (8)
O3A	0,4785 (4)	0,4213 (4)	0,80862 (6)	0,0409 (9)
O4A	0,1454 (4)	-0,0203 (4)	0,72694 (6)	0,0470 (10)
O5A	0,4062 (4)	0,2655 (3)	0,91140 (5)	0,0299 (7)
O6A	0,4261 (4)	0,3279 (3)	0,95646 (6)	0,0389 (8)
C1B	-0,1701 (5)	-0,1821 (5)	0,84613 (9)	0,0308 (10)
C2B	-0,2410 (5)	-0,3045 (5)	0,83526 (8)	0,0346 (11)
C3B	-0,1713 (6)	-0,4353 (5)	0,83828 (9)	0,0367 (11)
C4B	-0,1757 (5)	-0,1676 (5)	0,87881 (9)	0,0315 (10)
C5B	-0,3207 (5)	-0,1870 (5)	0,88767 (9)	0,0370 (11)
C6B	-0,0830 (5)	-0,2524 (4)	0,89594 (8)	0,0283 (9)
C7B	-0,0780 (6)	-0,2121 (4)	0,92717 (8)	0,0322 (10)
C8B	-0,0474 (5)	-0,0643 (4)	0,93082 (8)	0,0287 (10)
C9B	-0,0437 (5)	-0,0192 (4)	0,96223 (8)	0,0307 (10)
C10B	-0,1800 (6)	-0,0137 (5)	0,97660 (10)	0,0408 (13)
C11B	0,0514 (6)	-0,1093 (4)	0,97818 (8)	0,0346 (11)
C12B	0,0931 (6)	-0,0529 (5)	1,00660 (9)	0,0395 (12)

10

15

20

5

10

15

20

C13B	0,1502 (6)	0,0813 (5)	1,00393 (9)	0,0393 (12)
C14B	0,1045 (6)	0,1608 (5)	0,98076 (9)	0,0358 (11)
C15B	0,0129 (6)	0,1214 (4)	0,96235 (9)	0,0326 (11)
C16B	-0,0537 (6)	0,2158 (4)	0,94286 (9)	0,0357 (11)
C17B	-0,0689 (6)	0,1637 (4)	0,91281 (9)	0,0346 (11)
C18B	-0,1317 (5)	0,0267 (4)	0,91212 (9)	0,0307 (10)
C19B	-0,1308 (5)	-0,0249 (4)	0,88190 (8)	0,0295 (10)
C20B	-0,2149 (5)	0,0480 (4)	0,86025 (9)	0,0337 (10)
C21B	-0,2271 (6)	-0,0500 (5)	0,83569 (9)	0,0371 (11)
C22B	-0,0016 (5)	-0,2054 (4)	0,81147 (8)	0,0301 (10)
C23B	0,1417 (5)	-0,2001 (5)	0,80573 (9)	0,0331 (10)
C24B	0,1836 (6)	-0,2288 (6)	0,77854 (10)	0,0441 (13)
C25B	0,3164 (7)	-0,2237 (6)	0,77198 (11)	0,0506 (15)
C26B	0,4072 (7)	-0,1907 (6)	0,79199 (12)	0,0507 (14)
C27B	0,3688 (6)	-0,1628 (5)	0,81919 (11)	0,0429 (12)
C28B	0,2343 (5)	-0,1661 (5)	0,82600 (9)	0,0353 (11)
H2BA	-0,2191	-0,5468	0,8089	0,06
H3BA	-0,0827	-0,4294	0,8295	0,044
H3BB	-0,1588	-0,4547	0,8584	0,044
H3BC	-0,2176	-0,3223	0,9374	0,06
H5BA	-0,3337	-0,1515	0,9066	0,055
H5BB	-0,3419	-0,2806	0,8876	0,055
H5BC	-0,3788	-0,1411	0,8745	0,055
H6BA	0,0071	-0,2466	0,8879	0,034
H6BB	-0,1121	-0,3448	0,8946	0,034
H7BA	-0,0035	-0,2615	0,936	0,039
H8BA	0,0453	-0,0534	0,9239	0,034
H10D	-0,1707	0,0247	0,9953	0,061

5	H10E	-0,2159	-0,1026	0,9782	0,061
	H10F	-0,2403	0,0401	0,9654	0,061
	H11C	0,0081	-0,1952	0,9812	0,042
	H11D	0,1312	-0,1242	0,9666	0,042
	H12C	0,0152	-0,0497	1,0192	0,047
10	H12D	0,1595	-0,1116	1,0153	0,047
	H14B	0,1415	0,2457	0,9785	0,043
	H16C	-0,0018	0,298	0,9423	0,043
	H16D	-0,1424	0,2371	0,9504	0,043
	H17C	-0,1247	0,2249	0,9019	0,041
15	H17D	0,0192	0,1601	0,9038	0,041
	H18B	-0,2244	0,0307	0,9193	0,037
	H19B	-0,0371	-0,0208	0,8752	0,035
	H20C	-0,1708	0,1297	0,8541	0,04
	H20D	-0,303	0,0699	0,868	0,04
20	H21C	-0,1766	-0,0183	0,8193	0,044
	H21D	-0,3208	-0,0604	0,8302	0,044
	H24B	0,1207	-0,2517	0,7646	0,053
	H25B	0,3449	-0,2431	0,7535	0,061
	H26B	0,4982	-0,187	0,7872	0,061
	H27B	0,4329	-0,1416	0,833	0,051
	H28B	0,2063	-0,1451	0,8445	0,042
	O1B	-0,3533 (4)	-0,2981 (4)	0,82634 (6)	0,0398 (8)
	O2B	-0,2425 (4)	-0,5389 (3)	0,82571 (6)	0,0401 (8)
	O3B	-0,1943 (4)	-0,2462 (3)	0,94192 (6)	0,0399 (9)
	O4B	0,2258 (4)	0,1270 (4)	1,02163 (6)	0,0451 (10)
	O5B	-0,0289 (3)	-0,1901 (3)	0,83923 (6)	0,0312 (7)
	O6B	-0,0865 (4)	-0,2215 (4)	0,79397 (6)	0,0393 (8)

En algunas modalidades, hay dos moléculas en la unidad asimétrica de la red cristalina de la Forma 1. La Figura 3 muestra las configuraciones moleculares de las dos moléculas (molécula A y B).

5

En algunas modalidades de la presente invención, la Forma 1 cristalina está sustancialmente libre de otras formas sólidas. Tal como se usa en la presente, "sustancialmente libre" se refiere a muestras donde la presencia de formas sólidas alternas se encuentra debajo del límite de detección, es decir, menos que alrededor de 10 % de dicho sólido se encuentra en una forma que no es la Forma 1 cristalina.

Además, la forma cristalina descrita en la presente tiene un perfil de calorimetría diferencial de barrido tal como se muestra en la Figura 2, que incluye una fusión endotérmica que comienza a alrededor de 219 °C (con un pico de alrededor de 221 °C) y una descomposición endotérmica que comienza a alrededor de 225 °C en su perfil de calorimetría diferencial de barrido. Este perfil muestra un único evento de fusión, lo cual indica que la Forma 1 es esencialmente un cristal puro y no contiene ninguna otra forma cristalina. Por consiguiente, un experto en la técnica entenderá que la forma cristalina

descrita en la presente puede estar sustancialmente libre de otras formas cristalinas basándose en su perfil de DSC.

En determinadas modalidades de la invención, la forma sólida
5 del compuesto similar a un esteroide para utilizar en la presente es sustancialmente amorfa. Tal como se usa en la presente, "sustancialmente amorfo" se refiere a muestras donde la mayoría del compuesto activo que se encuentra allí no presenta indicios de tener estructura cristalina, por
10 ejemplo, donde el análisis de XRPD revela que no hay picos discernibles en una evaluación de XRPD de este.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una
15 cantidad terapéuticamente eficaz de:

- la Forma 1 cristalina tal como se describe en la presente,
 - una forma sustancialmente amorfa de dicho compuesto similar a un esteroide, o
 - 20 - combinaciones de cualquiera de dos o más para estos,
- en un portador oftálmicamente aceptable de este.

Los expertos en la técnica pueden identificar fácilmente los portadores oftálmicamente aceptables adecuados para la

administración (o la elaboración de medicamentos que contienen) los compuestos similares a un esteroide descrito en la presente. Específicamente, un fármaco que se va a administrar sistémicamente se puede confeccionar como una
5 solución, emulsión, suspensión, aerosol o similar.

Un líquido que es oftalmológicamente aceptable se formula de modo que se pueda administrar de forma tópica al ojo. La comodidad se debería maximizar lo más posible, si bien a
10 veces las consideraciones de la formulación (por ejemplo, estabilidad del fármaco) pueden requerir una comodidad que no llega a ser óptima. En el caso de que no se pueda maximizar la comodidad, el líquido debería formularse de modo que el líquido sea tolerable para el paciente para su uso oftálmico
15 tópico. Adicionalmente, un líquido oftalmológicamente aceptable debería o ser embalado para un uso único, o contener un conservante para prevenir la contaminación por usos múltiples.

20 Para la aplicación oftalmológica, las soluciones o medicamentos se preparan usualmente utilizando solución salina fisiológica como un vehículo principal. Las soluciones oftalmológicas preferentemente deberían mantenerse a un pH confortable con un sistema amortiguador apropiado. Las

formulaciones también pueden contener conservantes, estabilizadores y tensioactivos convencionales y farmacéuticamente aceptables.

- 5 Los conservantes que se pueden utilizar en las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención incluyen, de modo no taxativo, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico y similares. Un tensioactivo útil es, por ejemplo, Tween 80.
- 10 Asimismo, se pueden utilizar varios vehículos útiles en las preparaciones oftálmicas de acuerdo con la presente invención. Estos vehículos incluyen, de modo no taxativo, alcohol polivinílico, povidona, hidroxipropilmetilcelulosa, poloxámeros, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, agua
- 15 purificada y similares.

Pueden agregarse ajustadores de tonicidad tal como sea necesario o conveniente. Incluyen, de forma no taxativa, sales, particularmente cloruro de sodio, cloruro de potasio,

20 manitol y glicerina, o cualquier otro ajustador de tonicidad oftálmicamente aceptable.

Pueden usarse varios amortiguadores y medios para ajustar el pH siempre y cuando la preparación resultante sea

oftálmicamente aceptable. Por consiguiente, los
amortiguadores que incluyen amortiguadores de acetato,
amortiguadores de citrato, amortiguadores de fosfato,
amortiguadores de borato y similares, se contemplan para ser
5 utilizados en la presente. Pueden usarse ácidos o bases para
ajustar el pH de estas formulaciones tal como sea necesario.
De manera similar, un antioxidante oftálmicamente aceptable
para utilizar de acuerdo con la presente invención incluye,
de modo no taxativo, metabisulfito de sodio, tiosulfato de
10 sodio, acetilcisteína, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno
butilado y similares.

Otros componentes excipientes que se puede incluir en las
preparaciones oftálmicas que se contemplan en la presente son
15 agentes quelantes. Un agente quelante útil es edetato
disódico, aunque también se pueden usar otros agentes
quelantes en lugar de o junto con este.

Los ingredientes se utilizan usualmente en las siguientes
20 cantidades:

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad (% p/v)</u>
ingrediente activo	alrededor de 0,001-5
conservante	0-0.10

	vehículo	19 0-40
	regulador de la tonicidad	1-10
	amortiguador	0,01-10
	regulador del pH	c.s.p. pH 4,5-7,5
5	antioxidante	según sea necesario
	tensioactivo	según sea necesario
	agua purificada	según sea necesario para llegar al 100 %

- 10 La cantidad del compuesto similar a un esteroide administrado depende del efecto o efectos terapéuticos deseados, del mamífero específico que está siendo tratado, de la gravedad y naturaleza de la afección del mamífero, de la forma de administración, de la potencia y farmacodinámica del
- 15 compuesto o compuestos particulares empleados y del criterio del médico que prescribe. Las dosificaciones terapéuticamente eficaces contempladas para los compuestos similares a esteroides de acuerdo con la presente invención pueden estar en el intervalo de alrededor de 0,5 o alrededor de 1 a
- 20 alrededor de 100 mg/kg/día.

En una modalidad de la presente invención, las composiciones descritas en la presente están empaquetadas en un gotero para aplicación oftálmica.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención son útiles para el tratamiento de una variedad de indicaciones, por ejemplo, afecciones inflamatorias del ojo (por ejemplo, enfermedad de ojo seco, conjuntivitis y similares), glaucoma y similares.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, también se contempla el uso de los compuestos de acuerdo con la invención en el tratamiento y/o prevención, y/o en la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o prevención, de cualquiera de las enfermedades antemencionadas y/o afecciones.

Por lo tanto, de acuerdo con aun otra modalidad de la presente invención, se proporcionan métodos para reducir la hipertensión ocular que comprende administrarle a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición tal como se describe en la presente.

20

De acuerdo con aun otra modalidad de la presente invención, se proporcionan métodos para tratar el glaucoma que comprende administrarle a un sujeto que lo necesita una cantidad

terapéuticamente eficaz de una composición tal como se describe en la presente.

En una modalidad de los métodos antemencionados, las
5 composiciones de acuerdo con la presente invención se administran mediante administración tópica a un ojo.

En otra modalidad, la presente invención proporciona un método para tratar la enfermedad de ojo seco que comprende
10 administrarle a un sujeto que lo necesita una composición que comprende el compuesto similar a un esteroide en Forma 1 cristalina tal como se describe en la presente.

En otra modalidad, la presente invención proporciona un
15 método para tratar la enfermedad de ojo seco que comprende administrarle a un sujeto que lo necesita una composición que comprende el compuesto similar a un esteroide en forma sustancialmente amorfa tal como se describe en la presente.

"Tratamiento", "tratar" o cualquier otra forma de estas
20 palabras tal como se usa en la presente pretenden indicar el uso en el diagnóstico, la cura, la mitigación, el tratamiento o la prevención de la enfermedad en el hombre u otros animales.

De acuerdo con aun otra modalidad de la presente invención, se proporcionan métodos para preparar formas sólidas definidas del compuesto similar a un esteroide descrito en la presente utilizando uno o más de las siguientes técnicas de
5 cristalización, por ejemplo, evaporación, enfriado, suspensión, difusión de vapor y similares.

De acuerdo con una modalidad adicional de la presente invención, se proporcionan métodos para preparar la Forma 1
10 cristalina del compuesto similar a un esteroide descrito en la presente a partir de su estado amorfo, dicho método comprende someter una suspensión opcionalmente calentada y/o una solución de dicho compuesto a:

- (i) condiciones adecuadas para la evaporación del
15 diluyente de este,
- (ii) termociclado/maduración (entre la temperatura ambiente y 50 °C) en un solvente no polar en presencia de formas amorfas o cristalinas del compuesto similar a un esteroide, y
- 20 (iii) gradualmente:
 - reducir la temperatura de este, y/o
 - agregar suficiente no solvente a este para promover la precipitación de dicho compuesto de este.

Tal como se usa en la presente, "diluyente adecuado" se refiere a medios en los que el compuesto similar a un esteroide se puede suspender y/o disolver. Los diluyentes ejemplares incluyen cetonas (por ejemplo, acetona, cetona de metiletilo, y similares), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, butanol, y similares), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), éteres (por ejemplo, dietiléter, metil terc-butil éter, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, dioxano, y similares), alcanos (por ejemplo, hexano, heptano, y similares), hidrocarburos clorados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, y similares), aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, y similares), así como también mezclas de dos o más cualquiera de estos.

15

Tal como se usa en la presente, "condiciones adecuadas para la evaporación de diluyentes de estos" se refiere a la combinación de temperatura y/o presión atmosférica que promueve la eliminación del diluyente de una suspensión o solución. Por ejemplo, se pueden utilizar las temperaturas elevadas a presión atmosférica; de manera alternativa, se puede utilizar la temperatura ambiente en presiones reducidas; o la combinación de temperatura elevada y presión reducida se puede utilizar para promover la evaporación de

20

diluyente a partir de una suspensión o solución que contiene un compuesto similar a un esteroide de acuerdo con la presente invención.

- 5 Tal como se usa en la presente, "solvente no polar adecuado" se refiere a un solvente con polaridad lo suficientemente baja para inducir la formación de cristales de dicho compuesto similar a un esteroide.
- 10 Tal como se usa en la presente, "tiempo suficiente para que los cristales ... se formen" se refiere a la cantidad de tiempo requerido para que una muestra dada se equilibre en la forma sólida preferida en las condiciones particulares. La cantidad de tiempo requerido para realizar esto puede variar
- 15 de minutos a días; típicamente 1-14 días es adecuado para dicho fin.

- Tal como se usa en la presente, "no solvente" se refiere al medio donde el compuesto similar a un esteroide descrito en
- 20 la presente no es considerablemente soluble, por lo tanto, el uso de no solvente "suficiente" contempla la adición de una cantidad de no solvente suficiente para inducir la precipitación y/o cristalización de la mayoría de dicho

compuesto a partir de una solución o suspensión que la contiene.

De acuerdo con una modalidad adicional de la presente
5 invención, se proporcionan métodos para convertir la forma amorfa de los compuestos similares a un esteroide descritos en la presente en la Forma 1 cristalina de estos, dicho método comprende someter dicho compuesto a humedad elevada (por ejemplo, una humedad relativa >50 %) y/o temperatura
10 (por ejemplo, una temperatura de al menos 35 °C) por al menos 72 horas.

En determinadas modalidades, una forma sustancialmente amorfa del compuesto similar a un esteroide contemplada para su uso
15 en la presente se puede convertir en la Forma 1 cristalina sometiendo dicho material amorfo a temperaturas elevadas y/o humedad relativa suficiente para promover la conversión deseada. Por ejemplo, se puede determinar que la exposición de un material sustancialmente amorfo a una temperatura mayor
20 que alrededor de 110 °C durante al menos 1 hora es suficiente para promover la conversión de una parte importante de este en la Forma 1 cristalina. De manera similar, la exposición del material sustancialmente amorfo a 97 % de humedad relativa a temperatura ambiente (alrededor de 25 °C) durante

alrededor de 2 semanas es suficiente para promover la conversión de una parte importante de este en la Forma 1 cristalina. De manera alternativa, se ha descubierto que la exposición del material sustancialmente amorfo a 75 % de
5 humedad relativa a alrededor de 40 °C durante 1 semana es suficiente para promover la conversión de una parte importante de este en la Forma 1 cristalina.

Tal como se usa en la presente, "parte importante de este" se
10 refiere a la mayor parte de la muestra en cuestión, es decir, mayor que 50 % de la muestra, se somete a la conversión de la forma amorfa de este a la Forma 1 cristalina; en algunas modalidades, más que 60 % de la muestra se somete a la conversión de la forma amorfa de este a la Forma 1
15 cristalina; en algunas modalidades, más que 70 % de la muestra se somete a la conversión de la forma amorfa de este a la Forma 1 cristalina; en algunas modalidades, más que 80 % de la muestra se somete a la conversión de la forma amorfa de este a la Forma 1 cristalina; en algunas modalidades, más que
20 90 % de la muestra se somete a la conversión de la forma amorfa de este a la Forma 1 cristalina.

De acuerdo con una modalidad adicional de la presente invención, se proporcionan métodos para convertir la Forma 1

del compuesto similar a un esteroide descrito en la presente en la forma amorfa de este, dicho método comprende liofilizar material de la Forma 1 utilizando un diluyente adecuado tal como una mezcla de t-butanol/agua (v/v 3/1) y un ciclo de liofilización adecuado tal como congelar a temperaturas de hielo seco/acetona durante alrededor de 10 minutos seguido de un ciclo de secado de 12 horas.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporcionan kits que comprenden las composiciones que se describen en la presente, un recipiente e instrucciones para la administración de dicha composición a un sujeto que lo necesita para la mitigación de glaucoma, hipertensión ocular, o similares.

15

La dosis real de los compuestos activos de la presente invención depende del compuesto específico y de la afección que se trata; la selección de la dosis apropiada es parte del conocimiento del experto en la técnica.

20

Para el tratamiento de enfermedades que afectan el ojo, que incluyen glaucoma, estos compuestos se pueden administrar tópicamente, por vía periocular, intraocular o mediante cualquier otro medio eficaz conocido en la técnica.

Para el tratamiento de glaucoma, se contempla el tratamiento de combinación con las clases de fármacos siguientes:

5 Bloqueadores β (o antagonistas adrenérgicos β) que incluyen carteolol, levobunolol, metiparanolol, hemihidrato de timolol, maleato de timolol, antagonistas selectivos β_1 tales como betaxolol y similares o sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de estos;

10 Agonistas adrenérgicos que incluyen agonistas adrenérgicos no selectivos tales como borato de epinefrina, clorhidrato de epinefrina, y dipivefrin, y similares, o fármacos o sales farmacéuticamente aceptables de estos; y

15 agonistas adrenérgicos selectivos α_2 tales como apraclonidina, brimonidina, y similares, o fármacos o sales farmacéuticamente aceptables de estos;

 Inhibidores de anhidrasa carbónica que incluyen acetazolamida, diclorfenamida, metazolamida, 20 brinzolamida, dorzolamida, y similares o fármacos o sales farmacéuticamente aceptables de estos;

 Agonistas colinérgicos que incluyen agonistas colinérgicos que actúan directamente tales como carbacol, clorhidrato de pilocarpina, nitrato

de pilocarbina, pilocarpina, y similares, o fármacos o sales farmacéuticamente aceptables de estos;

5 Inhibidores de colinesterasa, tales como demecario, ecotiofato, fisostigmina y similares, o fármacos o sales farmacéuticamente aceptables de estos;

Antagonistas de glutamato tales como memantina, amantadina, rimantadina, nitroglicerina, dextrofan, detrometorfan, CGS-19755, dihidropiridinas, 10 verapamilo, emopamilo, benzotiazepinas, bepridilo, difenilbutilpiperidinas, difenilpiperazinas, HOE 166 y fármacos relacionados, fluspirileno, eliprodil, ifenprodil, CP-101,606, tibalosina, 2309BT y 840S, flunarizina, nicardipina, 15 nifedimpina, nimodipina, barnidipina, verapamilo, lidoflazina, lactato de prenilarmina, amilorida, y similares, o fármacos o sales farmacéuticamente aceptables de estos;

20 Prostamidas tales como bimatoprost, o fármacos o sales farmacéuticamente aceptables de estos; y

Prostaglandinas que incluyen travoprost, UFO-21, cloprostenol, fluprostenol, 13,14-dihidro-cloprostenol, latanoprost y similares.

30
EJEMPLOS

Varios aspectos de la presente invención se ilustran por los siguientes ejemplos no taxativos. Los ejemplos son con fines
5 ilustrativos y no limitan ninguna práctica de la presente invención. Se entenderá que se pueden hacer variaciones y modificaciones sin alejarse del espíritu y alcance de la invención. El experto en la técnica sabrá fácilmente como sintetizar u obtener comercialmente los reactivos y
10 componentes descritos en la presente.

Los patrones de difracción de rayos X en polvo se recolectaron en un difractómetro Bruker D8 usando radiación Cu K α (40 kV, 40 mA), θ -2 θ goniómetro, y una divergencia de
15 V4 y hendiduras receptoras, un Ge monocromador y un detector Lynxeye. Las muestras se ejecutaron en condiciones ambientales como muestras en placas planas. La muestra se colocó cuidadosamente en una cavidad perforada en oblea de silicio pulida sin blanco (510). Los parámetros de la
20 recopilación de datos son:

Rango angular:	2 a 42 °2 θ
Tamaño de etapa:	0,05 °2 θ
Tiempo de recopilación:	0,5 s/etapa

Los datos de DSC se recopilaron en un Mettler DSC 823E. Típicamente, se calentaron 1-3 mg de cada muestra en una olla de aluminio con orificios a 10 °C/min desde 25 °C a 260°C. Se mantuvo una purga de nitrógeno a 50 ml/min sobre la muestra.

5

El compuesto similar a un esteroide descrito en la presente puede sintetizarse de acuerdo con los procedimientos proporcionados en la patente británica GB1202626. Para los ejemplos a continuación, la forma amorfa del compuesto similar a un esteroide se preparó al liofilizar una forma cristalina suministrada de acuerdo con el siguiente procedimiento: el compuesto similar a un esteroide tal como se suministró (cristalino) se disolvió en 40 equivalentes de volumen de una mezcla de t-butanol/agua (75/25 % vol.) a 50 °C. Luego la solución resultante se filtró (filtro de 0,45 µm) para garantizar la ausencia de cristales y se trató de la siguiente manera: (lote de 1,4 g) congelar en hielo seco/acetona durante 10 minutos seguido de 12 horas de secado al vacío. La temperatura no se controló durante la etapa de secado.

20

Ejemplo 1

Se preparó una solución tibia del compuesto similar a un esteroide descrito en la presente en una variedad de solventes, tales como acetonitrilo, acetona, dimetilformamida, metanol, etanol, acetato de etilo, 1-propanol, 2-propanol, o una mezcla de acetona y agua (v/v 9/1), o acetonitrilo y agua (v/v 9/1) y luego se dejó enfriar lentamente hasta que se observaron los cristales. La combinación de solventes/condiciones de enfriado que facilitaron la formación de la Forma 1 cristalina se resume en la Tabla 2:

Tabla 2

	Solvente	Condiciones
	Acetonitrilo	50 °C → 4 °C
15	Acetona	50 °C → -20 °C
	Acetato de etilo	50 °C → 4 °C
	Metanol	50 °C → temperatura ambiente
	2-propanol	50 °C → 4 °C
	Acetona/agua (v/v 9/1)	50 °C → 4 °C
20	Acetonitrilo/agua (v/v 9/1)	50 °C → -20 °C

Ejemplo 2

El compuesto similar a un esteroide descrito en la presente se disolvió en un solvente adecuado tal como anisol, diclorometano, dioxano, tetrahidrofurano, cloroformo, heptano o una mezcla de dioxano y agua (v/v 9/1). La evaporación del
5 solvente de este proporcionó la Forma 1 cristalina, como se describe por XRPD.

Ejemplo 3

10 Se espera que el compuesto similar a un esteroide descrito en la presente también se pueda cristalizar utilizando técnicas de difusión de vapor. En particular, se espera que la Forma 1 cristalina se pueda obtener cuando dicho compuesto se disuelva en un solvente polar tal como acetonitrilo, y luego
15 se exponga a un solvente no polar tal como tolueno a temperatura ambiente.

De manera alternativa, se espera que la Forma 1 cristalina se pueda obtener cuando dicho compuesto se disuelva en un
20 solvente polar tal como dioxano, y luego se exponga a un solvente no aromático no polar tal como hexano a temperatura ambiente.

Ejemplo 4

De manera alternativa, se espera que la Forma 1 cristalina se pueda obtener mediante el termociclado/maduración (entre temperatura ambiente y 50 °C) en solvente no polar tal como tolueno en presencia de formas cristalinas o amorfas del compuesto similar a un esteroide contemplado para su uso en la presente.

Ejemplo 5

10

Una muestra del compuesto similar a un esteroide en Forma 1 cristalina se almacenó durante 7 días a 40 °C y 75 % de humedad relativa. Después de ese tiempo, se obtuvo un espectro de XRPD y se comparó con el espectro de XRPD de la muestra antes del almacenamiento a la temperatura y humedad elevadas. No se encontró ningún cambio evidente en el espectro de XRPD. De manera similar, otra muestra del compuesto similar a un esteroide en Forma 1 cristalina se almacenó durante 1 año a temperatura ambiente (21 °C y de humedad relativa no controlada). La comparación del espectro de XRPD después del almacenamiento a temperatura ambiente con el espectro de XRPD antes del almacenamiento a temperatura ambiente tampoco reveló ningún cambio. Estos resultados indican que el compuesto similar a un esteroide en Forma 1 cristalina permanece en Forma 1 de cristal aun después del

almacenamiento durante períodos de tiempo prolongados a temperatura y humedad elevadas y a temperatura ambiente.

5 Varias modificaciones de la presente invención, además de las que se muestran y describen en la presente, serán evidentes para los expertos en la técnica de la descripción que antecede. También se pretende que dichas modificaciones se encuentren dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

10

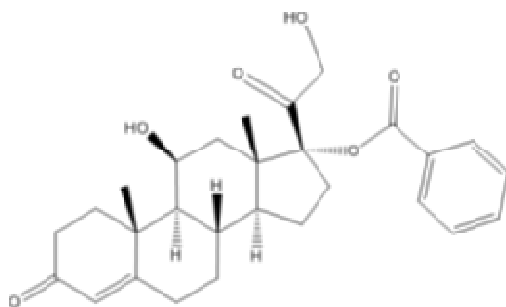
Las patentes y las publicaciones mencionadas en la memoria descriptiva indican los niveles de los expertos en la técnica a la que se refiere la invención. Estas patentes y publicaciones se incorporan a la presente mediante referencia
15 de la misma manera como si cada solicitud o publicación individual hubieran sido específicamente e individualmente incorporadas en la presente mediante referencia.

La descripción anterior es ilustrativa de modalidades
20 particulares de la invención, pero no pretende limitar la práctica de esta. Las siguientes reivindicaciones, que incluyen todos los equivalentes de estas pretenden definir el alcance de la invención.

Reivindicaciones

Se reivindica lo siguiente:

- 5 1. Una forma cristalina del compuesto:



10

2. La forma cristalina de la reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción de rayos X con pico de alrededor de 7,4, 10,2, 11,4, 12,4, 14,3, 14,7, 17,4, 20,2, 22,4 y 31,6
15 grados 2θ.

3. La forma cristalina de la reivindicación 1 que tiene el patrón de difracción de rayos X sustancialmente como se muestra en la Figura 1.

20

4. La forma cristalina de la reivindicación 1 que tiene una fusión endotérmica de alrededor de 221 °C.

5. La forma cristalina de la reivindicación 1 que tiene un perfil de DSC tal como se muestra en la Figura 2.

6. La forma cristalina de la reivindicación 1, donde los
5 cristales tienen un grupo de espacio ortorrómbico $P2_12_12_1$ con dimensiones de células unitarias:

$$a = 10,1122(5) \text{ \AA},$$

$$b = 10,2108(4) \text{ \AA},$$

$$c = 47,7048(13) \text{ \AA},$$

10 $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ,$

$$V = 4925,7(3) \text{ \AA}^3, Z = 8, \text{ Densidad} = 1,258 \text{ g/cm}^3 \text{ y } T = 100(2) \text{ K}.$$

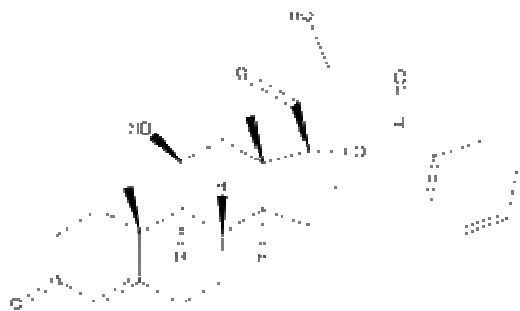
7. La forma cristalina de la reivindicación 1 tal como se
15 describe por las coordenadas de rayos X establecidas en la Tabla 1.

8. La forma cristalina de la reivindicación 1, donde dicha forma cristalina comprende configuraciones moleculares A y B
20 tal como están establecidas en la Figura 3.

9. La forma cristalina de la reivindicación 1 que carece sustancialmente de otras formas cristalinas.

10. Una forma sustancialmente amorfa del compuesto:

5



11. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma cristalina de la reivindicación 1 en un portador oftálmicamente aceptable de este.

12. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma amorfa de la reivindicación 10 en un portador oftálmicamente aceptable de este.

13. Un método para tratar la enfermedad de ojo seco que comprende administrarle a un sujeto que lo necesita una composición de acuerdo con la reivindicación 11.

14. Un método para tratar la enfermedad de ojo seco que comprende administrarle a un sujeto que lo necesita una composición de acuerdo con la reivindicación 12.

15. Un método para tratar glaucoma que comprende administrarle a un sujeto que lo necesita una composición de acuerdo con la reivindicación 11.

5

16. Un método para tratar glaucoma que comprende administrarle a un sujeto que lo necesita una composición de acuerdo con la reivindicación 12.

10 17. Un método para preparar una forma sustancialmente cristalina del compuesto:



15

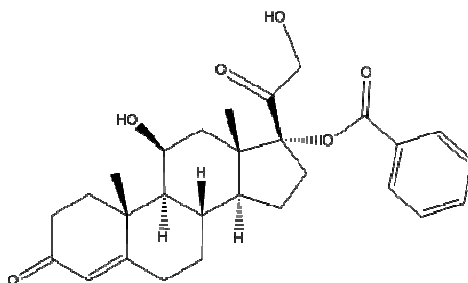
dicho método comprende someter una suspensión y/o solución de dicho compuesto en un diluyente adecuado a:

- (i) condiciones adecuadas para la evaporación del diluyente de este,
- 20 (ii) termociclado/maduración (entre la temperatura ambiente y 50 °C) en un solvente no polar en presencia de formas amorfas o cristalinas del compuesto similar a un esteroide, y
- (iii) gradualmente:

reducir la temperatura de este, y/o

agregar suficiente no solvente a este para promover la precipitación de dicho compuesto de este.

- 5 18. Un método para convertir una forma amorfa del compuesto:



10

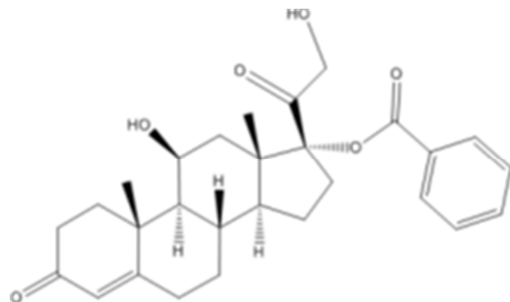
en forma cristalina, dicho método comprende someter dicho compuesto a una humedad elevada y/o temperatura por al menos 72 horas.

En la presente se proporcionan múltiples formas sólidas de un compuesto similar a un esteroide definido y métodos para la
5 preparación y su uso. En un aspecto, se proporciona una forma cristalina de dicho compuesto similar a un esteroide, y métodos para la preparación y su uso. En otro aspecto, se proporciona una forma sustancialmente amorfa de dicho compuesto similar a un esteroide, y métodos para la
10 preparación y su uso. En aun otro aspecto, se proporcionan composiciones que contienen compuestos de acuerdo con la presente invención. En determinados aspectos, tales composiciones son adecuadas para la administración de agentes activos de acuerdo con la presente invención a un sujeto que
15 lo necesita. En otro aspecto de la invención, se proporcionan métodos para el tratamiento de una variedad de indicaciones, que incluyen glaucoma, hipertensión ocular y similares. En aun otro aspecto de la presente invención, se proporcionan kits que contienen compuestos de acuerdo con la presente
20 invención y/o composiciones que los contienen.

Reivindicaciones

Se reivindica lo siguiente:

1. Una forma cristalina del compuesto:



2. La forma cristalina de la reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción de rayos X con pico de alrededor de 7,4, 10,2, 11,4, 12,4, 14,3, 14,7, 17,4, 20,2, 22,4 y 31,6 grados 2 θ .
3. La forma cristalina de la reivindicación 1 que tiene el patrón de difracción de rayos X sustancialmente como se muestra en la Figura 1.
4. La forma cristalina de la reivindicación 1 que tiene una fusión endotérmica de alrededor de 221 °C.
5. La forma cristalina de la reivindicación 1 que tiene un perfil de DSC tal como se muestra en la Figura 2.

6. La forma cristalina de la reivindicación 1, donde los cristales tienen un grupo de espacio ortorrómbico $P2_12_12_1$ con dimensiones de células unitarias:

$$a = 10,1122(5) \text{ \AA},$$

$$b = 10,2108(4) \text{ \AA},$$

$$c = 47,7048(13) \text{ \AA},$$

$$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ,$$

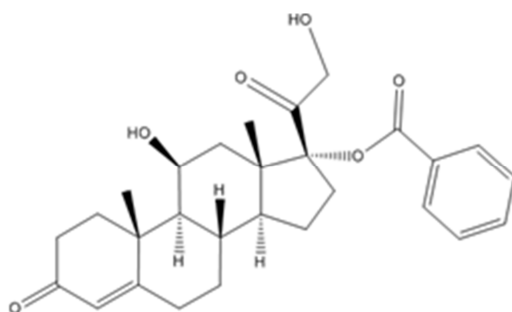
$$V = 4925,7(3) \text{ \AA}^3, Z = 8, \text{ Densidad} = 1,258 \text{ g/cm y } T = 100(2) \text{ K}.$$

7. La forma cristalina de la reivindicación 1 tal como se describe por las coordenadas de rayos X establecidas en la Tabla 1.

8. La forma cristalina de la reivindicación 1, donde dicha forma cristalina comprende configuraciones moleculares A y B tal como están establecidas en la Figura 3.

9. La forma cristalina de la reivindicación 1 que carece sustancialmente de otras formas cristalinas.

10. Una forma sustancialmente amorfa del compuesto:



11. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma cristalina de la reivindicación 1 en un portador oftálmicamente aceptable de este.

12. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma amorfa de la reivindicación 10 en un portador oftálmicamente aceptable de este.

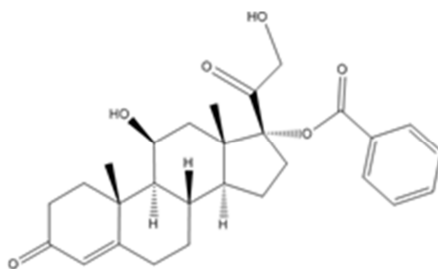
13. Un método para tratar la enfermedad de ojo seco que comprende administrarle a un sujeto que lo necesita una composición de acuerdo con la reivindicación 11.

14. Un método para tratar la enfermedad de ojo seco que comprende administrarle a un sujeto que lo necesita una composición de acuerdo con la reivindicación 12.

15. Un método para tratar glaucoma que comprende administrarle a un sujeto que lo necesita una composición de acuerdo con la reivindicación 11.

16. Un método para tratar glaucoma que comprende administrarle a un sujeto que lo necesita una composición de acuerdo con la reivindicación 12.

17. Un método para preparar una forma sustancialmente cristalina del compuesto:



dicho método comprende someter una suspensión y/o solución de dicho compuesto en un diluyente adecuado a:

(i) condiciones adecuadas para la evaporación del diluyente de este,

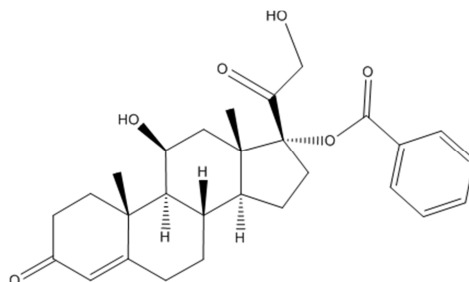
(ii) termociclado/maduración (entre la temperatura ambiente y 50 °C) en un solvente no polar en presencia de formas amorfas o cristalinas del compuesto similar a un esteroide, y

(iii) gradualmente:

reducir la temperatura de este, y/o

agregar suficiente no solvente a este para promover la precipitación de dicho compuesto de este.

18. Un método para convertir una forma amorfa del compuesto:



en forma cristalina, dicho método comprende someter dicho compuesto a una humedad elevada y/o temperatura por al menos 72 horas.

Expediente: 19334PROV (AP)

CESIÓN

Considerando que, Yo/Nosotros, **Shaoxin Feng, Scott W. Smith, Olivier M.G. Lambert y Suzanne M. Buttar**, (llamados de aquí en adelante el “CEDENTE”), hemos inventado y poseemos una cierta invención titulada: **FORMAS POLIMÓRFICAS DE UN COMPUESTO SIMILAR A ESTEROIDE Y MÉTODOS PARA LA PREPARACIÓN Y USOS DE LAS MISMAS**, para la cual se presentó una solicitud de patente en los Estados Unidos con el número serie **61/915,589** el **13 de diciembre de 2013**.

CONSIDERANDO que, **Allergan, Inc.**, localizada en 2525 Dupont Drive, Irvine, CA 92612 (llamada de aquí en adelante la “CESIONARIA”), quiere adquirir el interés completo en y de dicha invención, y la patente que se obtenga para la misma o protección legal similar en los Estados Unidos y cualquier solicitud extranjera correspondiente presentada o por presentar en cualquiera y todos los países extranjeros.

AHORA, POR LO TANTO, A TODOS A QUIEN INTERESE: Sea conocido que por una retribución valiosa parte de la CESIONARIA al CEDENTE, cuyo recibo se reconoce aquí, el CEDENTE vende, cede y transfiere a la CESIONARIA el derecho completo y exclusivo, titularidad e interés en dicha invención en los Estados Unidos y sus posesiones territoriales y en todos los países extranjeros, de todas las Patentes o protecciones legales similares en los Estados Unidos y sus posesiones territoriales y en cualquiera y todos los países extranjeros en que se obtengan para dicha invención en dicha solicitud o cualquier continuación, divisional, renovación, sustituto o re-emisión de la misma o cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero durante el término o términos completos para los cuales se haya otorgado esta protección.

El CEDENTE se compromete aquí de que no se ha hecho ni se hará ninguna cesión, venta, acuerdo o afectación que esté en conflicto con este documento de cesión y venta.

El CEDENTE se compromete además a que se le suministre a la CESIONARIA, bajo solicitud, con prontitud todos los hechos y documentos relacionados con dicha solicitud, dicha invención y dicha patente y equivalentes legales en países extranjeros según sea conocido y asequible para el CEDENTE y testificará en cuanto a lo mismo en cualquier interferencia o litigio relacionado con estas y firmará prontamente y entregará a la CESIONARIA o su representante legal cualquiera y todos los documentos, instrumentos o declaraciones juradas requeridas para presentar, obtener, mantener, emitir y defender dicha solicitud, dicha invención y dicha patente y sus equivalentes en cualquier país que sean necesarios ó deseables para llevar a cabo los propósitos de los mismos.

Fecha: 12/9/14

(Firmado)

Shaoxin Feng

El 12/9/14 ante mí , Alexis M. Swan , un testigo en Irvine CA, se presentó personalmente el señor Shaoxin Feng, a quien conozco personalmente (o me probó mediante evidencia satisfactoria), ser la persona cuyo nombre aparece firmado en el documento precedente , y reconoció ante mí, que él firmó el según su capacidad autorizada, y que mediante su firma en el instrumento la persona, o la entidad a quien representa, firmó el instrumento.

(Firmado)

Testigo

Fecha: 9 Dic. 2014

(Firmado)

Scott W. Smith

El 9 de Dic. De 2014 ante mí , Diane Smith, un testigo en Danville, CA, se presentó personalmente el señor Scott W. Smith, a quien conozco personalmente (o me probó mediante evidencia satisfactoria), ser la persona cuyo nombre aparece firmado en el documento precedente , y reconoció ante mí, que él firmó el según su capacidad autorizada, y que mediante su firma en el instrumento la persona, o la entidad a quien representa, firmó el instrumento.

(Firmado)

Testigo

Fecha: _____

Olivier M.G. Lambert

El _____ ante mí , _____, un testigo en _____, se presentó personalmente el señor Olivier M.G. Lambert, a quien conozco personalmente (o me probó mediante evidencia satisfactoria), ser la persona cuyo nombre aparece firmado en el documento precedente , y reconoció ante mí, que él firmó el según su capacidad autorizada, y que mediante su firma en el instrumento la persona, o la entidad a quien representa, firmó el instrumento.

Testigo

Fecha: _____

Suzanne M. Buttar

El _____ ante mí , _____, un testigo en _____, se presentó personalmente el señor Suzanne M. Buttar, a quien conozco personalmente (o me probó mediante evidencia satisfactoria), ser la persona cuyo nombre aparece firmado en el documento precedente , y reconoció ante mí, que él firmó el según su capacidad autorizada, y que mediante su firma en el instrumento la persona, o la entidad a quien representa, firmó el instrumento.

Testigo

Fecha: _____

Scott W. Smith

El _____ ante mí , _____, un testigo en _____, se presentó personalmente el señor Scott W. Smith, a quien conozco personalmente (o me probó mediante evidencia satisfactoria), ser la persona cuyo nombre aparece firmado en el documento precedente , y reconoció ante mí, que él firmó el según su capacidad autorizada, y que mediante su firma en el instrumento la persona, o la entidad a quien representa, firmó el instrumento.

Testigo

Fecha: 12 de diciembre de 2014

(Firmado)

Olivier M.G. Lambert

El 12 de diciembre de 2014 ante mí , Tim C. T. Ho, un testigo en Stevenshore, U.K., se presentó personalmente el señor Olivier M.G. Lambert, a quien conozco personalmente (o me probó mediante evidencia satisfactoria), ser la persona cuyo nombre aparece firmado en el documento precedente , y reconoció ante mí, que él firmó el según su capacidad autorizada, y que mediante su firma en el instrumento la persona, o la entidad a quien representa, firmó el instrumento.

(Firmado)

Testigo

Fecha: _____

Suzanne M. Buttar

El _____ ante mí , _____, un testigo en _____, se presentó personalmente el señor Suzanne M. Buttar, a quien conozco personalmente (o me probó mediante evidencia satisfactoria), ser la persona cuyo nombre aparece firmado en el documento precedente , y reconoció ante mí, que él firmó el según su capacidad autorizada, y que mediante su firma en el instrumento la persona, o la entidad a quien representa, firmó el instrumento.

Testigo

Fecha: _____

Scott W. Smith

El _____ ante mí , _____, un testigo en _____, se presentó personalmente el señor Scott W. Smith, a quien conozco personalmente (o me probó mediante evidencia satisfactoria), ser la persona cuyo nombre aparece firmado en el documento precedente , y reconoció ante mí, que él firmó el según su capacidad autorizada, y que mediante su firma en el instrumento la persona, o la entidad a quien representa, firmó el instrumento.

Testigo

Fecha: _____

Olivier M.G. Lambert

El _____ ante mí , _____, un testigo en _____, se presentó personalmente el señor Olivier M.G. Lambert, a quien conozco personalmente (o me probó mediante evidencia satisfactoria), ser la persona cuyo nombre aparece firmado en el documento precedente , y reconoció ante mí, que él firmó el según su capacidad autorizada, y que mediante su firma en el instrumento la persona, o la entidad a quien representa, firmó el instrumento.

Testigo

Fecha: 09 DIC 14

(Firmado)

Suxanne M. Buttar

El 09 Dic 14 ante mí , Donna Tabor, un testigo en Sigma-Aldrich, se presentó personalmente el señor Suzanne M. Buttar, a quien conozco personalmente (o me probó mediante evidencia satisfactoria), ser la persona cuyo nombre aparece firmado en el documento precedente , y reconoció ante mí, que él firmó el según su capacidad autorizada, y que mediante su firma en el instrumento la persona, o la entidad a quien representa, firmó el instrumento.

(Firmado)

Testigo

ASSIGNMENT

WHEREAS I/We, **Shaoxin Feng, Scott W. Smith, Olivier M. G. Lambert and Suzanne M. Buttar**, (hereinafter referred to as ASSIGNOR), have invented and own a certain invention entitled: **POLYMORPHIC FORMS OF A STEROID-LIKE COMPOUND AND METHODS FOR THE PREPARATION AND USE THEREOF** for which application for Letters Patent of the United States was filed on December 13, 2013 under application number 61/915,589.

WHEREAS: **Allergan, Inc., located at 2525 Dupont Drive, Irvine, CA 92612** (hereinafter referred to as ASSIGNEE), is desirous of acquiring the entire interest in, to and under said invention and in, to and under Letters Patent or similar legal protection to be obtained therefor in the United States and any corresponding foreign application filed or to be filed in any and all foreign countries.

NOW, THEREFORE, TO ALL WHOM IT MAY CONCERN: Be it known that for valuable consideration from ASSIGNEE TO ASSIGNOR, the receipt of which is hereby acknowledged, ASSIGNOR hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE the full and exclusive right, title and interest to said invention in the United States and its territorial possessions and in all foreign countries to all Letters Patent or similar legal protection in the United States and its territorial possessions and in any and all foreign countries to be obtained for said invention by said application or any continuation, divisional, renewal, substitute or reissue thereof or any legal equivalent thereof in a foreign country for the full term or terms for which the same may be granted.

ASSIGNOR hereby covenants that no assignment, sale, agreement or encumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this assignment and sale;

ASSIGNOR further covenants that ASSIGNEE will, upon its request, be provided promptly with all pertinent facts and documents relating to said application, said invention and said Letters Patent and legal equivalents in foreign countries as may be known and accessible to ASSIGNOR and will testify as to the same in any interference or litigation related thereto and will promptly execute and deliver to ASSIGNEE or its legal representative any and all papers, instruments or affidavits required to apply for, obtain, maintain, issue and enforce said application, said invention and said Letters Patent and said equivalent thereof in any foreign country which may be necessary or desirable to carry out the purposes thereof.

Dated: _____

12/9/14



Shaoxin Feng

On _____

12/9/14

before me, Alexis M. Swan, a witness

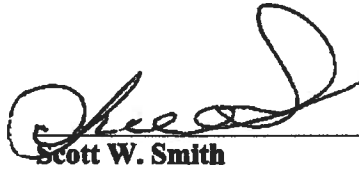
in Irvine, CA, personally appeared **Shaoxin Feng**, personally known to me (or proved to me on the basis of satisfactory evidence) to be the person whose name is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he executed the same in his authorized capacity, and that by his signature on the instrument the person, or the entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.



Witness

Docket No. 19334PROV (AP)

Dated: 9 Dec 2014



Scott W. Smith

On Dec. 9 2014 before me, Diane Smith, a witness in
Danville, CA, personally appeared **Scott W. Smith**, personally known to me
(or proved to me on the basis of satisfactory evidence) to be the person whose name is subscribed to
the within instrument and acknowledged to me that he executed the same in his authorized capacity,
and that by his signature on the instrument the person, or the entity upon behalf of which the person
acted, executed the instrument.



Witness

Dated: _____

Olivier M.G. Lambert

On _____ before me, _____, a witness in
_____, personally appeared **Olivier M.G. Lambert**, personally
known to me (or proved to me on the basis of satisfactory evidence) to be the person whose name is
subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he executed the same in his
authorized capacity, and that by his signature on the instrument the person, or the entity upon behalf
of which the person acted, executed the instrument.

Witness

Dated: _____

Suzanne M. Buttar

On _____ before me, _____, a witness in
_____, personally appeared **Suzanne M. Buttar**, personally known
to me (or proved to me on the basis of satisfactory evidence) to be the person whose name is
subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he executed the same in his
authorized capacity, and that by his signature on the instrument the person, or the entity upon behalf
of which the person acted, executed the instrument.

Witness

Dated: _____

Scott W. Smith

On _____ before me, _____, a witness in _____, personally appeared **Scott W. Smith**, personally known to me (or proved to me on the basis of satisfactory evidence) to be the person whose name is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he executed the same in his authorized capacity, and that by his signature on the instrument the person, or the entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

Witness

Dated: 12th of November 2016

Olivier M.G. Lambert

On the 12th of November 2016 before me, Tim C.T. Ho, a witness in STEVENAGE, U.K., personally appeared **Olivier M.G. Lambert**, personally known to me (or proved to me on the basis of satisfactory evidence) to be the person whose name is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he executed the same in his authorized capacity, and that by his signature on the instrument the person, or the entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

Witness

Dated: _____

Suzanne M. Buttar

On _____ before me, _____, a witness in _____, personally appeared **Suzanne M. Buttar**, personally known to me (or proved to me on the basis of satisfactory evidence) to be the person whose name is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he executed the same in his authorized capacity, and that by his signature on the instrument the person, or the entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

Witness

Docket No. 19334PROV (AP)

Dated: _____

Scott W. Smith

On _____ before me, _____, a witness in
_____, personally appeared Scott W. Smith, personally known to me
(or proved to me on the basis of satisfactory evidence) to be the person whose name is subscribed to
the within instrument and acknowledged to me that he executed the same in his authorized capacity,
and that by his signature on the instrument the person, or the entity upon behalf of which the person
acted, executed the instrument.

Witness

Dated: _____

Olivier M.G. Lambert

On _____ before me, _____, a witness in
_____, personally appeared Olivier M.G. Lambert, personally
known to me (or proved to me on the basis of satisfactory evidence) to be the person whose name is
subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he executed the same in his
authorized capacity, and that by his signature on the instrument the person, or the entity upon behalf
of which the person acted, executed the instrument.

Witness

Dated: 09 DEC 14

S. Buttar
Suzanne M. Buttar

On 09 DEC 14 before me, DONNA TABOR, a witness in
SIGMA-ALDRICH, personally appeared Suzanne M. Buttar, personally known
to me (or proved to me on the basis of satisfactory evidence) to be the person whose name is
subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he executed the same in his
authorized capacity, and that by his signature on the instrument the person, or the entity upon behalf
of which the person acted, executed the instrument.

(Signature)
Witness



(51) International Patent Classification:
C07J 5/00 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2014/070147

(22) International Filing Date:
12 December 2014 (12.12.2014)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/915,589 13 December 2013 (13.12.2013) US

(71) Applicant: **ALLERGAN, INC.** [US/US]; 2525 Dupont Drive, Irvine, California 92612 (US).

(72) Inventors: **FENG, Shaoxin**; 3255 Larkspur St., Tustin, California 92782 (US). **SMITH, Scott W.**; 45 Windswept Way, Mission Viejo, California 92692 (US). **LAMBERT, Olivier M.G.**; 250 Cambridge Science Park, Milton, F-CB4 0WE Cambridge (FR). **BUTTAR, Suzanne**; 250 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge Cambridgeshire CB4 0WE (GB).

(74) Agents: **BASS, Jonathan Y.** et al.; 2525 Dupont Drive, Irvine, California 92612 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))

(54) Title: POLYMORPHIC FORMS OF A STEROID-LIKE COMPOUND AND METHODS FOR THE PREPARATION AND USE THEREOF

(57) Abstract: Provided herein are multiple solid forms of a defined steroid-like compound, and methods for the preparation and use thereof. In one aspect, there is provided a crystalline form of said steroid-like compound, and methods for the preparation and use thereof. In another aspect, there is provided a substantially amorphous form of said steroid-like compound, and methods for the preparation and use thereof. In yet another aspect, there are provided compositions containing compounds according to the present invention. In certain aspects, such compositions are suitable for delivery of active agents according to the present invention to a subject in need thereof. In another aspect of the invention, there are provided methods for the treatment of a variety of indications, including glaucoma, ocular hypertension, and the like. In still another aspect of the present invention, there are provided kits containing compounds according to the present invention and/or compositions containing same.



POLYMORPHIC FORMS OF A STEROID-LIKE COMPOUND AND METHODS FOR THE PREPARATION AND USE THEREOF

By: Shaoxin Feng, Scott W. Smith, Olivier M. G. Lambert and Suzanne M. Buttar

CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

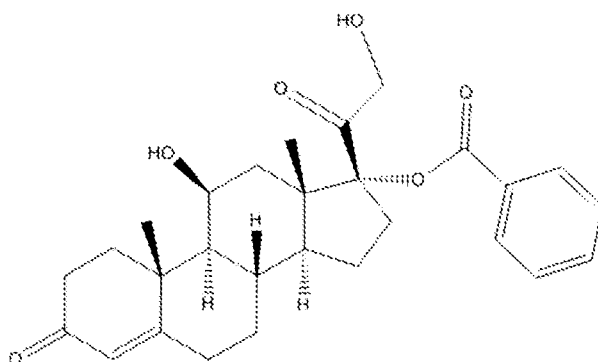
[0001] The present application claims the benefit of US provisional application 61/915,589 (docket number 19334PROV(AP)) entitled "Polymorphic Forms Of A Steroid-Like Compound And Methods For The Preparation And Use Thereof" filed on December 13, 2013 which is incorporated herein by reference in its entirety and serves as the basis for a priority claim for the present application.

FIELD OF THE INVENTION

[0002] The present invention relates to solid forms of a steroid-like compound, and methods for the preparation and use thereof. In one aspect, the present invention relates to crystalline forms of a steroid-like compound, and methods for the preparation and use thereof. In another aspect, the present invention relates to substantially amorphous forms of a steroid-like compound, and methods for the preparation and use thereof.

BACKGROUND OF THE INVENTION

[0003] The steroid-like compound having the structure:



is a compound with, *inter alia*, anti-inflammatory properties (see, e.g. British patent GB1202626).

[0004] Many drug compounds exist in one or more crystalline forms, referred to as polymorphs. These polymorphs of the same molecule exhibit different physical properties, such as melting point, solubility, hardness, etc. In such cases, the danger exists of less soluble polymorphic forms precipitating from a solution made from another more soluble but less stable form. For example, the formation of crystals in an ophthalmic solution can cause serious injury to the eye. In addition, precipitation of the drug substance may cause an apparent reduction in potency and bioavailability of the product.

[0005] Accordingly, there is need for novel crystalline forms of compounds such as the steroid-like compound described herein.

SUMMARY OF THE INVENTION

[0006] In accordance with the present invention, there are provided multiple solid forms of a steroid-like compound, and methods for the preparation and use thereof.

[0007] In one aspect of the present invention, there are provided crystalline forms of a steroid-like compound, and methods for the preparation and use thereof. In another aspect, there are provided substantially amorphous forms of a steroid-like compound, and methods for the preparation and use thereof.

[0008] In accordance with yet another aspect of the present invention, there are provided compositions containing said steroid-like compound. In certain aspects, such compositions are suitable for delivery of said steroid-like compound to a subject in need thereof. In certain aspects, there are provided methods for the treatment of a variety of indications, including glaucoma, dry eye disease, ocular hypertension, and the like.

[0009] In accordance with a further aspect of the present invention, there are provided kits containing said steroid-like compound and/or compositions containing same.

BRIEF DESCRIPTION OF THE FIGURES

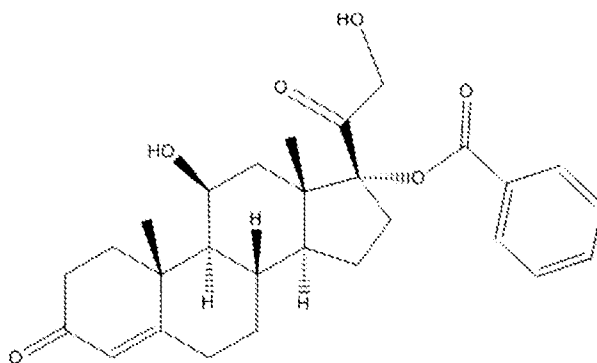
[0010] **Figure 1** presents an exemplary X-ray powder diffraction (XRPD) pattern for crystalline Form 1 of the steroid-like compound described herein. Major peaks unique to Form 1 include peaks at least at about 7.4, 10.2, 11.4, 12.4, 14.3, 14.7, 17.4, 20.2, 22.4 and 31.6 degrees 2 θ . The vertical scale is from 0 to 11300, and the horizontal scale is from 2 to 42.

[0011] **Figure 2** presents thermogravimetric analysis/differential scanning calorimetry (TGA/DSC) curves for crystalline solid Form 1 of the steroid-like compound described herein. Melting of Form 1 starts at about 219°C, with a peak at about 221°C. Decomposition of the compound appears to begin shortly thereafter (at about 225°C).

[0012] **Figure 3** presents a molecular model of molecular configurations A and B of crystalline Form 1 of the steroid-like compound described herein.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0013] In accordance with the present invention, there are provided solid forms of the steroid-like compound having the structure:



[0014] In certain embodiments of the invention, the solid form of said steroid-like compound is crystalline (Form 1). Such crystalline form can be further characterized by the X-ray powder diffraction (XRPD) pattern thereof. An exemplary XRPD pattern for crystalline Form 1 has peaks at least at about 7.4, 10.2, 11.4, 12.4, 14.3, 14.7, 17.4, 20.2, 22.4 and 31.6 degrees 2 θ .

[0015] An exemplary XRPD pattern for crystalline Form 1 is substantially as shown in Figure 1. A skilled person would realize that, in general, the position of the 2 θ peaks in an XRPD pattern can vary by approximately 0.1, and thus exemplary peaks of the crystal form herein described would appear at about (2 θ) 7.4, 10.2, 11.4, 12.4, 14.3, 14.7, 17.4, 20.2, 22.4 and 31.6, wherein the term "about" indicates peaks at (2 θ) 7.4 $\pm$ 0.1, 10.2 $\pm$ 0.1, 11.4 $\pm$ 0.1, 12.4 $\pm$ 0.1, 14.3 $\pm$ 0.1, 14.7 $\pm$ 0.1, 17.4 $\pm$ 0.1, 20.2 $\pm$ 0.1, 22.4 $\pm$ 0.1 and 31.6 $\pm$ 0.1 in an XRPD pattern. A skilled person would also understand that similar variations would apply to the other 2 θ peaks in Figure 1 which can also vary by approximately 0.1.

[0016] In some embodiments of the present invention, crystalline Form 1 has a melting endotherm commencing at about 219 °C (with a peak at about 221 °C) and a decomposition endotherm commencing at about 225 °C.

[0017] Crystalline Form 1 can be further characterized as remaining substantially unchanged even if exposed to elevated temperatures and/or humidity. Indeed, such conditions tend to promote the formation of crystalline Form 1 from the amorphous form of the steroid-like compound described herein.

[0018] Crystalline Form 1 can still further be characterized as remaining substantially unchanged even if stored at or about room temperature for extended periods of time (e.g., at least 6 months, at least 1 year, at least 2 years).

[0019] As used herein, "substantially unchanged" means that the indicia that a sample exists in crystalline Form 1 (e.g., the presence of the unique XRPD peaks referred to herein) remain clearly discernible.

[0020] Crystalline Form 1 can also be characterized with reference to the differential scanning calorimetry (DSC) profile thereof; an exemplary DSC profile thereof is as shown in Figure 2.

[0021] Crystalline Form 1 can alternatively be characterized with reference to the structural features of a single crystal thereof, i.e., crystals having orthorhombic space group $P2_12_12_1$ with unit cell dimensions:

$$\begin{aligned} a &= 10.1122(5) \text{ \AA}, \\ b &= 10.2108(4) \text{ \AA}, \\ c &= 47.7048(13) \text{ \AA}, \\ \alpha &= \beta = \gamma = 90^\circ, \end{aligned}$$

$$V = 4925.7(3) \text{ \AA}^3, Z = 8, \text{ Density} = 1.258 \text{ g/cm}^3 \text{ and } T = 100(2) \text{ K}.$$

[0022] In some embodiments, crystalline Form 1 can be characterized with reference to the X-ray atomic coordinates of each element thereof. See, for example, Table 1.

Table 1

Elements	x	y	z	U(eq) ($\text{\AA}^2$)
C1A	0.3927(6)	0.4038(4)	0.90360(8)	0.0305(10)

Elements	x	y	z	U(eq) ($\text{\AA}^2$)
C2A	0.5098(6)	0.4810(4)	0.91511(8)	0.0350(11)
C3A	0.6469(6)	0.4187(4)	0.91282(9)	0.0359(11)
C4A	0.3854(5)	0.4046(4)	0.87080(8)	0.0299(10)
C5A	0.3987(6)	0.5490(4)	0.86166(9)	0.0365(11)
C6A	0.4804(5)	0.3152(4)	0.85491(8)	0.0308(10)
C7A	0.4476(5)	0.3047(5)	0.82350(8)	0.0314(10)
C8A	0.3008(5)	0.2669(4)	0.81863(8)	0.0292(10)
C9A	0.2612(5)	0.2573(4)	0.78686(8)	0.0321(10)
C10A	0.2487(6)	0.3909(5)	0.77191(9)	0.0386(12)
C11A	0.3625(5)	0.1700(5)	0.77191(8)	0.0354(11)
C12A	0.3155(6)	0.1224(5)	0.74322(9)	0.0402(13)
C13A	0.1834(6)	0.0582(5)	0.74481(9)	0.0369(12)
C14A	0.0947(6)	0.0978(5)	0.76737(9)	0.0396(12)
C15A	0.1254(5)	0.1931(5)	0.78564(9)	0.0343(11)
C16A	0.0217(6)	0.2511(5)	0.80431(9)	0.0390(11)
C17A	0.0657(6)	0.2731(4)	0.83448(9)	0.0347(11)
C18A	0.1993(5)	0.3448(4)	0.83610(8)	0.0316(10)
C19A	0.2423(5)	0.3523(4)	0.86668(8)	0.0294(10)
C20A	0.1611(6)	0.4342(4)	0.88738(9)	0.0359(11)
C21A	0.2545(6)	0.4549(4)	0.91258(9)	0.0374(12)
C22A	0.4171(5)	0.2420(4)	0.93904(8)	0.0299(10)
C23A	0.4177(5)	0.0991(4)	0.94539(9)	0.0311(10)
C24A	0.4404(6)	0.0626(5)	0.97293(10)	0.0394(12)
C25A	0.4396(7)	-0.0689(5)	0.98016(10)	0.0471(14)
C26A	0.4173(6)	-0.1625(4)	0.95984(11)	0.0440(13)
C27A	0.3949(6)	-0.1264(5)	0.93241(10)	0.0429(13)
C28A	0.3951(6)	0.0044(4)	0.92496(9)	0.0355(11)
H2AA	0.7464	0.4621	0.9442	0.058
H3AA	0.6424	0.328	0.9201	0.043
H3AB	0.672	0.4138	0.8928	0.043
H3AC	0.5436	0.4582	0.8162	0.061
H5AA	0.3656	0.559	0.8425	0.055
H5AB	0.492	0.575	0.8624	0.055
H5AC	0.3472	0.6047	0.8743	0.055
H6AA	0.4776	0.2267	0.8633	0.037
H6AB	0.5716	0.3492	0.857	0.037
H7AA	0.5034	0.2329	0.8155	0.038
H8AA	0.2937	0.1751	0.8258	0.035
H10A	0.2155	0.3774	0.7528	0.058
H10B	0.3356	0.4332	0.7711	0.058
H10C	0.187	0.4467	0.7823	0.058
H11A	0.4458	0.2197	0.7695	0.043
H11B	0.3818	0.0931	0.7839	0.043
H12A	0.3106	0.1978	0.7302	0.048
H12B	0.3806	0.0594	0.7356	0.048
H14A	0.012	0.0545	0.7692	0.047
H16A	-0.0563	0.1924	0.8044	0.047
H16B	-0.0066	0.3361	0.7963	0.047
H17A	0.0733	0.1874	0.8441	0.042

Elements	x	y	z	U(eq) ($\text{\AA}^2$)
H17B	-0.0023	0.3252	0.8444	0.042
H18A	0.1899	0.4352	0.8283	0.038
H19A	0.2417	0.2605	0.874	0.035
H20A	0.0801	0.3869	0.8931	0.043
H20B	0.1355	0.5191	0.879	0.043
H21A	0.222	0.4057	0.9291	0.045
H21B	0.2592	0.5489	0.9175	0.045
H24A	0.4563	0.1274	0.9868	0.047
H25A	0.4545	-0.0944	0.999	0.056
H26A	0.4174	-0.2526	0.9648	0.053
H27A	0.3793	-0.1916	0.9186	0.051
H28A	0.38	0.0295	0.9061	0.043
O1A	0.4978(4)	0.5901(3)	0.92428(6)	0.0381(8)
O2A	0.7455(4)	0.4867(3)	0.92739(6)	0.0386(8)
O3A	0.4785(4)	0.4213(4)	0.80862(6)	0.0409(9)
O4A	0.1454(4)	-0.0203(4)	0.72694(6)	0.0470(10)
O5A	0.4062(4)	0.2655(3)	0.91140(5)	0.0299(7)
O6A	0.4261(4)	0.3279(3)	0.95646(6)	0.0389(8)
C1B	-0.1701(5)	-0.1821(5)	0.84613(9)	0.0308(10)
C2B	-0.2410(5)	-0.3045(5)	0.83526(8)	0.0346(11)
C3B	-0.1713(6)	-0.4353(5)	0.83828(9)	0.0367(11)
C4B	-0.1757(5)	-0.1676(5)	0.87881(9)	0.0315(10)
C5B	-0.3207(5)	-0.1870(5)	0.88767(9)	0.0370(11)
C6B	-0.0830(5)	-0.2524(4)	0.89594(8)	0.0283(9)
C7B	-0.0780(6)	-0.2121(4)	0.92717(8)	0.0322(10)
C8B	-0.0474(5)	-0.0643(4)	0.93082(8)	0.0287(10)
C9B	-0.0437(5)	-0.0192(4)	0.96223(8)	0.0307(10)
C10B	-0.1800(6)	-0.0137(5)	0.97660(10)	0.0408(13)
C11B	0.0514(6)	-0.1093(4)	0.97818(8)	0.0346(11)
C12B	0.0931(6)	-0.0529(5)	1.00660(9)	0.0395(12)
C13B	0.1502(6)	0.0813(5)	1.00393(9)	0.0393(12)
C14B	0.1045(6)	0.1608(5)	0.98076(9)	0.0358(11)
C15B	0.0129(6)	0.1214(4)	0.96235(9)	0.0326(11)
C16B	-0.0537(6)	0.2158(4)	0.94286(9)	0.0357(11)
C17B	-0.0689(6)	0.1637(4)	0.91281(9)	0.0346(11)
C18B	-0.1317(5)	0.0267(4)	0.91212(9)	0.0307(10)
C19B	-0.1308(5)	-0.0249(4)	0.88190(8)	0.0295(10)
C20B	-0.2149(5)	0.0480(4)	0.86025(9)	0.0337(10)
C21B	-0.2271(6)	-0.0500(5)	0.83569(9)	0.0371(11)
C22B	-0.0016(5)	-0.2054(4)	0.81147(8)	0.0301(10)
C23B	0.1417(5)	-0.2001(5)	0.80573(9)	0.0331(10)
C24B	0.1836(6)	-0.2288(6)	0.77854(10)	0.0441(13)
C25B	0.3164(7)	-0.2237(6)	0.77198(11)	0.0506(15)
C26B	0.4072(7)	-0.1907(6)	0.79199(12)	0.0507(14)
C27B	0.3688(6)	-0.1628(5)	0.81919(11)	0.0429(12)
C28B	0.2343(5)	-0.1661(5)	0.82600(9)	0.0353(11)
H2BA	-0.2191	-0.5468	0.8089	0.06
H3BA	-0.0827	-0.4294	0.8295	0.044
H3BB	-0.1588	-0.4547	0.8584	0.044

Elements	x	y	z	U(eq) ($\text{\AA}^2$)
H3BC	-0.2176	-0.3223	0.9374	0.06
H5BA	-0.3337	-0.1515	0.9066	0.055
H5BB	-0.3419	-0.2806	0.8876	0.055
H5BC	-0.3788	-0.1411	0.8745	0.055
H6BA	0.0071	-0.2466	0.8879	0.034
H6BB	-0.1121	-0.3448	0.8946	0.034
H7BA	-0.0035	-0.2615	0.936	0.039
H8BA	0.0453	-0.0534	0.9239	0.034
H10D	-0.1707	0.0247	0.9953	0.061
H10E	-0.2159	-0.1026	0.9782	0.061
H10F	-0.2403	0.0401	0.9654	0.061
H11C	0.0081	-0.1952	0.9812	0.042
H11D	0.1312	-0.1242	0.9666	0.042
H12C	0.0152	-0.0497	1.0192	0.047
H12D	0.1595	-0.1116	1.0153	0.047
H14B	0.1415	0.2457	0.9785	0.043
H16C	-0.0018	0.298	0.9423	0.043
H16D	-0.1424	0.2371	0.9504	0.043
H17C	-0.1247	0.2249	0.9019	0.041
H17D	0.0192	0.1601	0.9038	0.041
H18B	-0.2244	0.0307	0.9193	0.037
H19B	-0.0371	-0.0208	0.8752	0.035
H20C	-0.1708	0.1297	0.8541	0.04
H20D	-0.303	0.0699	0.868	0.04
H21C	-0.1766	-0.0183	0.8193	0.044
H21D	-0.3208	-0.0604	0.8302	0.044
H24B	0.1207	-0.2517	0.7646	0.053
H25B	0.3449	-0.2431	0.7535	0.061
H26B	0.4982	-0.187	0.7872	0.061
H27B	0.4329	-0.1416	0.833	0.051
H28B	0.2063	-0.1451	0.8445	0.042
O1B	-0.3533(4)	-0.2981(4)	0.82634(6)	0.0398(8)
O2B	-0.2425(4)	-0.5389(3)	0.82571(6)	0.0401(8)
O3B	-0.1943(4)	-0.2462(3)	0.94192(6)	0.0399(9)
O4B	0.2258(4)	0.1270(4)	1.02163(6)	0.0451(10)
O5B	-0.0289(3)	-0.1901(3)	0.83923(6)	0.0312(7)
O6B	-0.0865(4)	-0.2215(4)	0.79397(6)	0.0393(8)

[0023] In some embodiments, there are two molecules in the asymmetric unit of the crystal lattice of Form 1. Figure 3 shows the molecular configurations of the two molecules (molecule A and B).

[0024] In some embodiments of the present invention, crystalline Form 1 is substantially free of other solid forms. As used herein, "substantially free" refers to samples wherein the presence of

alternate solid forms falls below the detection limit, i.e., less than about 10% of said solid is in a form other than crystalline Form 1.

[0025] In addition, the crystalline form described herein has a differential scanning calorimetry profile as shown in Figure 2, including having a melting endotherm commencing at about 219 °C (with a peak at about 221 °C) and a decomposition endotherm commencing at about 225 °C in its differential scanning calorimetry profile. This profile shows a single melting event indicating that Form 1 is essentially a pure crystal and does not contain any other crystalline forms. Accordingly, a skilled person would understand that the crystalline form described herein can be substantially free of other crystalline forms based on its DSC profile.

[0026] In certain embodiments of the invention, the solid form of the steroid-like compound contemplated for use herein is substantially amorphous. As used herein, "substantially amorphous" refers to samples wherein the majority of the active compound therein has no indicia of crystal structure, e.g., wherein XRPD analysis reveals no discernible peaks in an XRPD evaluation thereof.

[0027] In accordance with another embodiment of the present invention, there are provided pharmaceutical compositions comprising a therapeutically effective amount of:

- crystalline Form 1 as described herein,
- a substantially amorphous form of said steroid-like compound, or
- combinations of any two or more thereof,

in an ophthalmically acceptable carrier therefore.

[0028] Those skilled in the art can readily identify ophthalmically acceptable carriers suitable for administration (or the manufacture of medicaments containing) the steroid-like compounds disclosed herein. Specifically, a drug to be administered systemically may be confected as a solution, emulsion, suspension, aerosol, or the like.

[0029] A liquid which is ophthalmically acceptable is formulated such that it can be administered topically to the eye. The comfort should be maximized as much as possible, although sometimes formulation considerations (e.g. drug stability) may necessitate less than optimal comfort. In the case that comfort cannot be maximized, the liquid should be formulated such that the liquid is tolerable to the patient for topical ophthalmic use. Additionally, an

ophthalmically acceptable liquid should either be packaged for single use, or contain a preservative to prevent contamination over multiple uses.

[0030] For ophthalmic application, solutions or medicaments are often prepared using physiological saline solution as a major vehicle. Ophthalmic solutions should preferably be maintained at a comfortable pH with an appropriate buffer system. The formulations may also contain conventional, pharmaceutically acceptable preservatives, stabilizers and surfactants.

[0031] Preservatives that may be used in the pharmaceutical compositions according to the present invention include, but are not limited to, benzalkonium chloride, chlorobutanol, thimerosal, phenylmercuric acetate, phenylmercuric nitrate, and the like. A useful surfactant is, for example, Tween 80. Likewise, various useful vehicles may be used in the ophthalmic preparations according to the present invention. These vehicles include, but are not limited to, polyvinyl alcohol, povidone, hydroxypropyl methyl cellulose, poloxamers, carboxymethyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, purified water, and the like.

[0032] Tonicity adjustors may be added as needed or convenient. They include, but are not limited to, salts, particularly sodium chloride, potassium chloride, mannitol and glycerin, or any other suitable ophthalmically acceptable tonicity adjustor.

[0033] Various buffers and means for adjusting pH may be used so long as the resulting preparation is ophthalmically acceptable. Accordingly, buffers including acetate buffers, citrate buffers, phosphate buffers, borate buffers, and the like, are contemplated for use herein. Acids or bases may be used to adjust the pH of these formulations as needed.

[0034] In a similar vein, an ophthalmically acceptable antioxidant for use in accordance with the present invention includes, but is not limited to, sodium metabisulfite, sodium thiosulfate, acetylcysteine, butylated hydroxyanisole, butylated hydroxytoluene, and the like.

[0035] Other excipient components which may be included in the ophthalmic preparations contemplated herein are chelating agents. A useful chelating agent is edetate disodium, although other chelating agents may also be used in place of, or in conjunction with it.

[0036] The ingredients are usually used in the following amounts:

<u>Ingredient</u>	<u>Amount (% w/v)</u>
-------------------	-----------------------

active ingredient	about 0.001-5
preservative	0-0.10
vehicle	0-40
tonicity adjustor	1-10
buffer	0.01-10
pH adjustor	q.s. pH 4.5-7.5
antioxidant	as needed
surfactant	as needed
purified water	as needed to make 100%

[0037] The amount of the steroid-like compound administered is dependent on the therapeutic effect or effects desired, on the specific mammal being treated, on the severity and nature of the mammal's condition, on the manner of administration, on the potency and pharmacodynamics of the particular compound or compounds employed, and on the judgment of the prescribing physician. Therapeutically effective dosages contemplated for steroid-like compounds according to the present invention may be in the range of about 0.5 or about 1 to about 100 mg/kg/day.

[0038] In one embodiment of the present invention, compositions described herein are packaged in a dropper for ophthalmic application.

[0039] Compounds according to the present invention are useful for the treatment of a variety of indications, e.g., inflammatory eye conditions (e.g., dry eye disease, conjunctivitis, and the like), glaucoma, and the like.

[0040] In accordance with one aspect of the present invention, use of compounds according to the invention in the treatment and/or prevention, and/or in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prevention, of any of the above-referenced diseases and/or conditions is also contemplated.

[0041] Therefore, in accordance with yet another embodiment of the present invention, there are provided methods for reducing ocular hypertension comprising administering to a subject in need thereof a therapeutically effective amount of a composition as described herein.

[0042] In accordance with still another embodiment of the present invention, there are provided methods for treating glaucoma comprising administering to a subject in need thereof a therapeutically effective amount of a composition as described herein.

[0043] In one embodiment of the above-referenced methods, the compositions according to the present invention are administered via topical administration to an eye.

[0044] In another embodiment, the present invention provides for a method for treating dry eye disease comprising administering to a subject in need thereof a composition comprising the steroid-like compound in crystalline Form 1 as described herein.

[0045] In another embodiment, the present invention provides for a method for treating dry eye disease comprising administering to a subject in need thereof a composition comprising the steroid-like compound in a substantially amorphous as described herein.

[0046] "Treatment," "treat," or any other form of these words as used herein are intended to mean use in the diagnosis, cure, mitigation, treatment, or prevention of disease in man or other animals.

[0047] In accordance with yet another embodiment of the present invention, there are provided methods for preparing defined solid forms of the steroid-like compound described herein employing one or more of the following crystallization techniques, e.g., evaporation, cooling, slurry, vapor diffusion, and the like.

[0048] In accordance with a further embodiment of the present invention, there are provided methods for preparing crystalline Form 1 of the steroid-like compound described herein from the amorphous state thereof, said method comprising subjecting an optionally warmed suspension and/or a solution of said compound to:

- (i) conditions suitable for evaporation of diluent therefrom,
- (ii) thermocycling/maturation (between room temperature and 50°C) in nonpolar solvent in the presence of crystalline or amorphous forms of the steroid-like compound, and
- (iii) gradually:

reducing the temperature thereof, and/or

adding sufficient non-solvent thereto to promote precipitation of said compound therefrom.

[0049] As used herein, "suitable diluent" refers to media in which the steroid-like compound can be suspended and/or dissolved. Exemplary diluents include ketones (e.g., acetone, methyl ethyl ketone, and the like), alcohols (e.g., methanol, ethanol, propanol, butanol, and the like), esters (e.g., ethyl acetate), nitriles (e.g., acetonitrile), ethers (e.g., diethyl ether, methyl tert-butyl ether, tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran, dioxane, and the like), alkanes (e.g., hexane, heptane, and the like), chlorinated hydrocarbons (e.g., dichloromethane, chloroform, and the like), aromatics (e.g., benzene, toluene, and the like), as well as mixtures of any two or more thereof.

[0050] As used herein, "conditions suitable for evaporation of diluent therefrom" refers to the combination of temperature and/or atmospheric pressure that promotes removal of diluent from a suspension or solution. For example, elevated temperatures at atmospheric pressure can be employed; alternatively, ambient temperature can be employed at reduced pressures; or the combination of elevated temperature and reduced pressure can be employed to promote evaporation of diluent from a suspension or solution containing a steroid-like compound according to the present invention.

[0051] As used herein, "suitable non-polar solvent" refers to a solvent of sufficiently low polarity to induce crystal formation of said steroid-like compound.

[0052] As used herein, "time sufficient for crystals . . . to form" refers to the amount of time required for a given sample to equilibrate into the solid form preferred under the particular conditions. The amount of time required to do so can vary from minutes to days; typically 1-14 days is adequate for such purpose.

[0053] As used herein, "non-solvent" refers to medium in which the steroid-like compound described herein is not appreciably soluble; therefore, the use of "sufficient" non-solvent contemplates the addition of a quantity of non-solvent sufficient to induce precipitation and/or crystallization of the majority of said compound from a solution or suspension containing same.

[0054] In accordance with a further embodiment of the present invention, there are provided methods for converting the amorphous form of the steroid-like compounds described herein into crystalline Form 1 thereof, said method comprising subjecting said compound to elevated humidity (e.g., a relative humidity >50%) and/or temperature (e.g., a temperature of at least 35°C) for at least 72 hours.

[0055] In certain embodiments, a substantially amorphous form of the steroid-like compound contemplated for use herein can be converted into crystalline Form 1 by subjecting said amorphous material to elevated temperatures and/or elevated humidity sufficient to promote the desired conversion. For example, it has been determined that exposure of substantially amorphous material to a temperature higher than about 110°C for at least about 1 hour is sufficient to promote conversion of a substantial portion thereof to crystalline Form 1. Similarly, exposure of substantially amorphous material to 97% relative humidity at room temperature (about 25°C) for about 2 weeks is sufficient to promote conversion of a substantial portion thereof to crystalline Form 1. Alternatively, exposure of substantially amorphous material to 75% relative humidity at about 40°C for about 1 week has also been found to be sufficient to promote conversion of a substantial portion thereof to crystalline Form 1.

[0056] As used herein, "substantial portion thereof" refers to the major portion of the sample in question, i.e., greater than 50% of the sample, undergoes conversion from the amorphous form thereof to crystalline Form 1; in some embodiments, greater than 60% of the sample undergoes conversion from the amorphous form thereof to crystalline Form 1; in some embodiments, greater than 70% of the sample undergoes conversion from the amorphous form thereof to crystalline Form 1; in some embodiments, greater than 80% of the sample undergoes conversion from the amorphous form thereof to crystalline Form 1; in some embodiments, greater than 90% of the sample undergoes conversion from the amorphous form thereof to crystalline Form 1.

[0057] In accordance with a further embodiment of the present invention, there are provided methods for converting Form 1 of the steroid-like compound described herein into the amorphous form thereof, said method comprising freeze-drying material of Form 1 using a suitable diluent such as a t-butanol/water mixture (v/v 3/1) and a suitable freeze-drying cycle such as freezing at dry ice/acetone temperatures for about 10 minutes followed by a 12 hour drying cycle.

[0058] In accordance with another aspect of the present invention, there are provided kits comprising the compositions described herein, a container, and instructions for administration of said composition to a subject in need thereof for the mitigation of glaucoma, ocular hypertension, or the like.

[0059] The actual dose of the active compounds of the present invention depends on the specific compound, and on the condition to be treated; the selection of the appropriate dose is well within the knowledge of the skilled artisan.

[0060] For treatment of diseases affecting the eye including glaucoma, these compounds can be administered topically, periocularly, intraocularly, or by any other effective means known in the art.

[0061] For the treatment of glaucoma, combination treatment with the following classes of drugs is contemplated:

β -Blockers (or β -adrenergic antagonists) including carteolol, levobunolol, metipranolol, timolol hemihydrate, timolol maleate, β 1-selective antagonists such as betaxolol, and the like, or pharmaceutically acceptable salts or prodrugs thereof;

Adrenergic Agonists including

non-selective adrenergic agonists such as epinephrine borate, epinephrine hydrochloride, and dipivefrin, and the like, or pharmaceutically acceptable salts or prodrugs thereof; and

α_2 -selective adrenergic agonists such as apraclonidine, brimonidine, and the like, or pharmaceutically acceptable salts or prodrugs thereof;

Carbonic Anhydrase Inhibitors including acetazolamide, dichlorphenamide, methazolamide, brinzolamide, dorzolamide, and the like, or pharmaceutically acceptable salts or prodrugs thereof;

Cholinergic Agonists including

direct acting cholinergic agonists such as carbachol, pilocarpine hydrochloride, pilocarpine nitrate, pilocarpine, and the like, or pharmaceutically acceptable salts or prodrugs thereof;

cholinesterase inhibitors such as demecarium, echothiophate, physostigmine, and the like, or pharmaceutically acceptable salts or prodrugs thereof;

Glutamate Antagonists such as memantine, amantadine, rimantadine, nitroglycerin, dextrophan, detromethorphan, CGS-19755, dihydropyridines, verapamil, emopamil, benzothiazepines, bepridil, diphenylbutylpiperidines, diphenylpiperazines, HOE 166 and related drugs, fluspirilene, eliprotil, ifenprodil, CP-101,606, tibalosine, 2309BT, and 840S, flunarizine, nicardipine, nifedimpine, nimodipine, barnidipine, verapamil, lidoflazine, prenylamine lactate, amiloride, and the like, or pharmaceutically acceptable salts or prodrugs thereof;

Prostamides such as bimatoprost, or pharmaceutically acceptable salts or prodrugs thereof; and

Prostaglandins including travoprost, UFO-21, chloprostenol, fluprostenol, 13,14-dihydro-chloprostenol, latanoprost and the like.

EXAMPLES

[0062] Various aspects of the present invention are illustrated by the following non-limiting examples. The examples are for illustrative purposes and are not a limitation on any practice of the present invention. It will be understood that variations and modifications can be made without departing from the spirit and scope of the invention. One of ordinary skill in the art readily knows how to synthesize or commercially obtain the reagents and components described herein.

[0063] X-Ray Powder Diffraction patterns were collected on a Bruker D8 diffractometer using Cu K α radiation (40 kV, 40 mA), θ -2 θ goniometer, and divergence of V4 and receiving slits, a Ge monochromator and a Lynxeye detector. Samples were run under ambient conditions as flat plate specimens. The sample was gently packed into a cavity cut into polished, zero-background (510) silicon wafer. The parameters of the data collection are:

Angular range:	2 to 42 °2 θ
Step size:	0.05 °2 θ
Collection time:	0.5 s/step

[0064] DSC data were collected on a Mettler DSC 823E. Typically 1-3 mg of each sample, in a pin-holed aluminum pan, was heated at 10 °C/min from 25 °C to 260°C. A nitrogen purge at 50 ml/min was maintained over the sample.

[0065] The steroid-like compound described herein can be synthesized according to procedures given in British patent GB1202626. For the examples below, the amorphous form of the steroid-like compound was prepared by freeze-drying a supplied crystalline form according to the following procedure: the steroid-like compound as supplied (crystalline) was dissolved in 40 volume equivalents of a t-butanol/water mixture (75/25% vol.) at 50 °C. The resulting solution was then filtered (0.45 µm filter) in order to ensure no crystalline seeds were present and treated as follows: (1.4 g batch) freezing in dry ice/acetone for 10 minutes followed by a 12 hour drying under vacuum. Temperature was not controlled during the drying stage.

Example 1

[0066] A warm solution of the steroid-like compound described herein was prepared in a variety of solvents, such as acetonitrile, acetone, dimethylformamide, methanol, ethanol, ethyl acetate, 1-propanol, 2-propanol, or a mixture of acetone and water (v/v 9/1), or acetonitrile and water (v/v 9/1) then allowed to slowly cool until crystals were observed. The combination of solvents/cooling conditions which facilitated formation of crystalline Form 1 is summarized in Table 2:

Table 2

Solvent	Conditions
Acetonitrile	50°C → 4°C
Acetone	50°C → -20°C
Ethyl acetate	50°C → 4°C
Methanol	50°C → room temperature
2-propanol	50°C → 4°C
Acetone/water (v/v 9/1)	50°C → 4°C
Acetonitrile/water (v/v 9/1)	50°C → -20°C

Example 2

[0067] The steroid-like compound described herein was dissolved in a suitable solvent such as anisole, dichloromethane, dioxane, tetrahydrofuran, chloroform, heptane, or a mixture of dioxane and water (v/v 9/1). Evaporation of the solvent therefrom provided crystalline Form 1, as determined by XRPD.

Example 3

[0068] It is expected that the steroid-like compound described herein can also be crystallized employing vapor diffusion techniques. In particular, it is expected that crystalline Form 1 can be obtained when said compound is dissolved in a polar solvent such as acetonitrile, and then exposed to a non-polar solvent such as toluene at room temperature.

[0069] Alternatively, it is expected that crystalline Form 1 can be obtained when said compound is dissolved in a polar solvent such as dioxane, and then exposed to a non-aromatic, non-polar solvent such as hexane at room temperature.

Example 4

[0070] Alternatively, it is expected that crystalline Form 1 can be obtained by thermocycling/maturation (between room temperature and 50°C) in nonpolar solvent such as toluene in the presence of crystalline or amorphous forms of the steroid-like compound contemplated for use herein.

Example 5

[0071] A sample of the steroid-like compound in crystalline Form 1 was stored for 7 days at 40 °C and 75% relative humidity. After that time an XRPD spectrum was obtained and compared to the XRPD spectrum of the sample before the storage at the elevated temperature and humidity. No noticeable change in the XRPD spectrum was found. Similarly, another sample of the steroid-like compound in crystalline Form 1 was stored for 1 year at room temperature (21 °C and uncontrolled relative humidity). Comparison of the XRPD spectrum after the storage at room temperature to the XRPD spectrum before the storage at room temperature also revealed no change. These results indicate that the steroid-like compound in crystalline Form 1 remains in crystal Form 1 even after storage for prolonged periods of time at elevated temperature and humidity and at room temperature.

[0072] Various modifications of the present invention, in addition to those shown and described herein, will be apparent to those skilled in the art of the above description. Such modifications are also intended to fall within the scope of the appended claims.

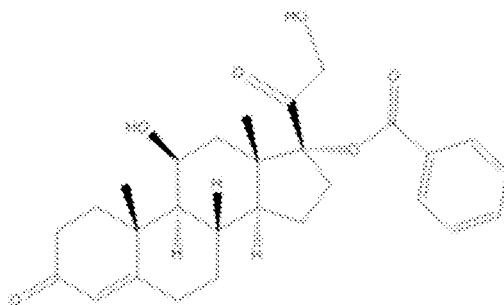
[0073] Patents and publications mentioned in the specification are indicative of the levels of those skilled in the art to which the invention pertains. These patents and publications are incorporated herein by reference to the same extent as if each individual application or publication was specifically and individually incorporated herein by reference.

[0074] The foregoing description is illustrative of particular embodiments of the invention, but is not meant to be a limitation upon the practice thereof. The following claims, including all equivalents thereof, are intended to define the scope of the invention.

CLAIMS

That which is claimed is:

1. A crystalline form of the compound:



2. The crystalline form of claim 1 having an X-ray diffraction pattern with peaks at least at about 7.4, 10.2, 11.4, 12.4, 14.3, 14.7, 17.4, 20.2, 22.4 and 31.6 degrees 2θ .

3. The crystalline form of claim 1 having the X-ray diffraction pattern substantially as shown in Figure 1.

4. The crystalline form of claim 1 having a melting endotherm at about 221°C.

5. The crystalline form of claim 1 having a DSC profile as shown in Figure 2.

6. The crystalline form of claim 1 wherein the crystals have orthorhombic space group $P2_12_12_1$ with unit cell dimensions:

$$a = 10.1122(5) \text{ \AA},$$

$$b = 10.2108(4) \text{ \AA},$$

$$c = 47.7048(13) \text{ \AA},$$

$$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ,$$

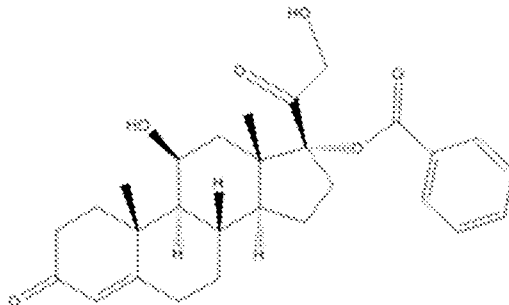
$$V = 4925.7(3) \text{ \AA}^3, Z = 8, \text{ Density} = 1.258 \text{ g/cm}^3 \text{ and } T = 100(2) \text{ K}.$$

7. The crystalline form of claim 1 as described by the X-ray coordinates set forth in Table 1.

8. The crystalline form of claim 1 wherein said crystalline form comprises molecular configurations A and B as set forth in Figure 3.

9. The crystalline form of claim 1 substantially free of other crystalline forms.

10. A substantially amorphous form of the compound:



11. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of the crystalline form of claim 1 in an ophthalmically acceptable carrier therefore.

12. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of the amorphous form of claim 10 in an ophthalmically acceptable carrier therefore.

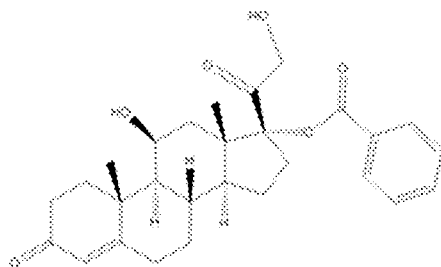
13. A method for treating dry eye disease comprising administering to a subject in need thereof a composition according to claim 11.

14. A method for treating dry eye disease comprising administering to a subject in need thereof a composition according to claim 12.

15. A method for treating glaucoma comprising administering to a subject in need thereof a composition according to claim 11.

16. A method for treating glaucoma comprising administering to a subject in need thereof a composition according to claim 12.

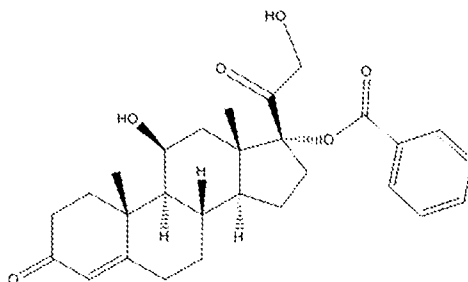
17. A method for preparing a substantially crystalline form of the compound:



said method comprising subjecting a suspension and/or solution of said compound in a suitable diluent to:

- (i) conditions suitable for evaporation of diluent therefrom,
- (ii) thermocycling/maturation (between room temperature and 50°C) in nonpolar solvent in the presence of crystalline or amorphous forms of the steroid-like compound, and
- (iii) gradually:
 - reducing the temperature thereof, and/or
 - adding sufficient non-solvent thereto to promote precipitation of said compound therefrom.

18. A method for converting amorphous form of the compound:



into crystalline form, said method comprising subjecting said compound to elevated humidity and/or temperature for at least 72 hours.

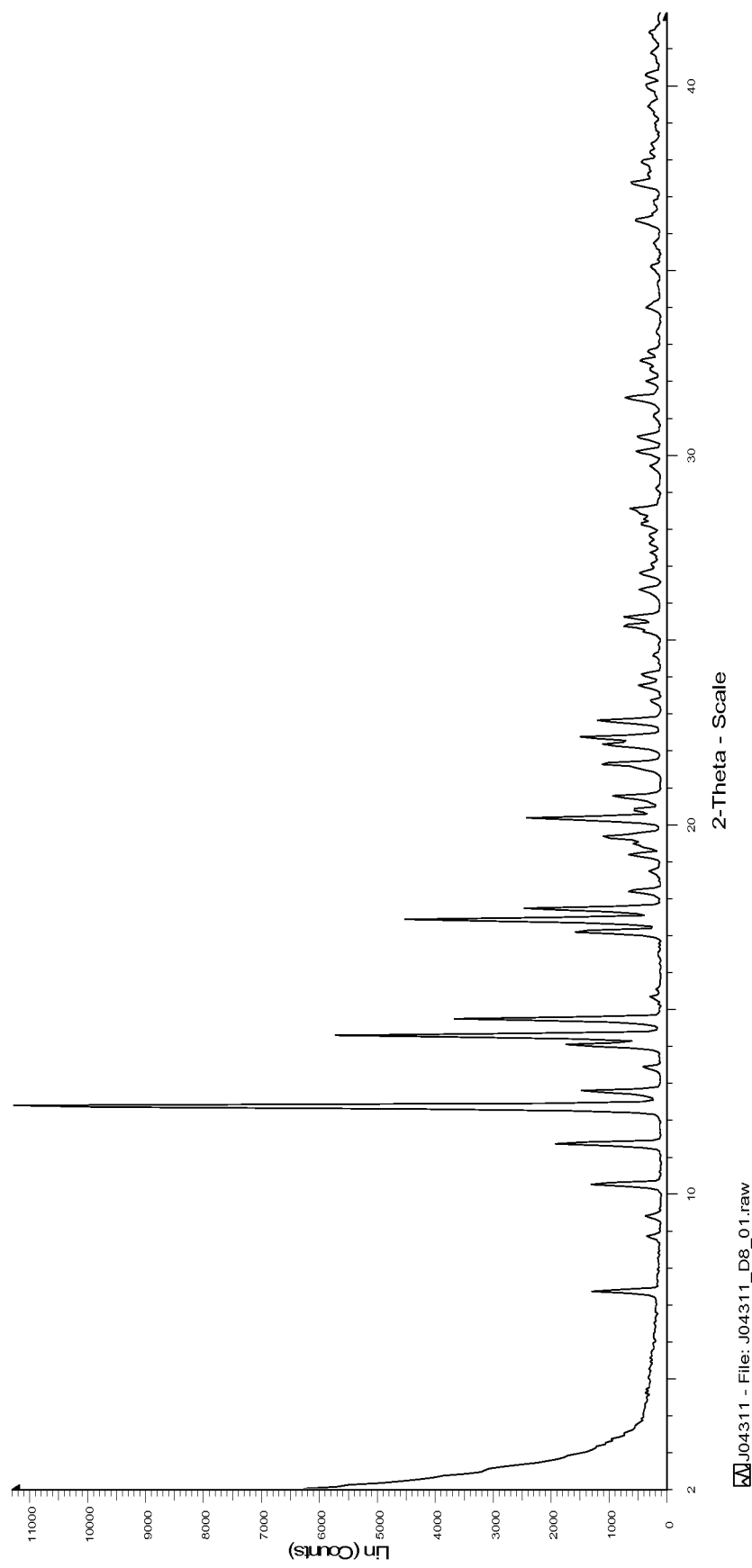


Figure 1

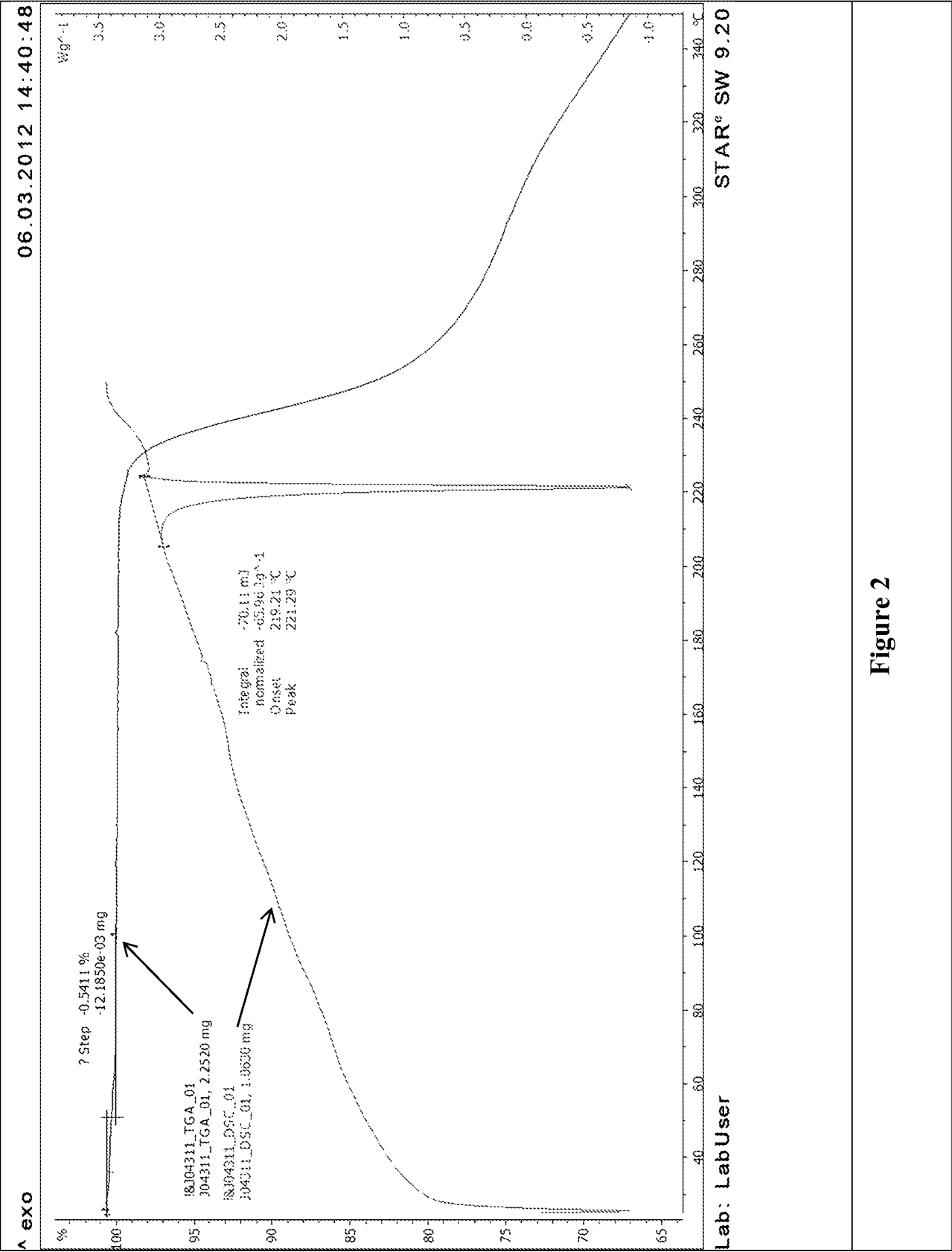
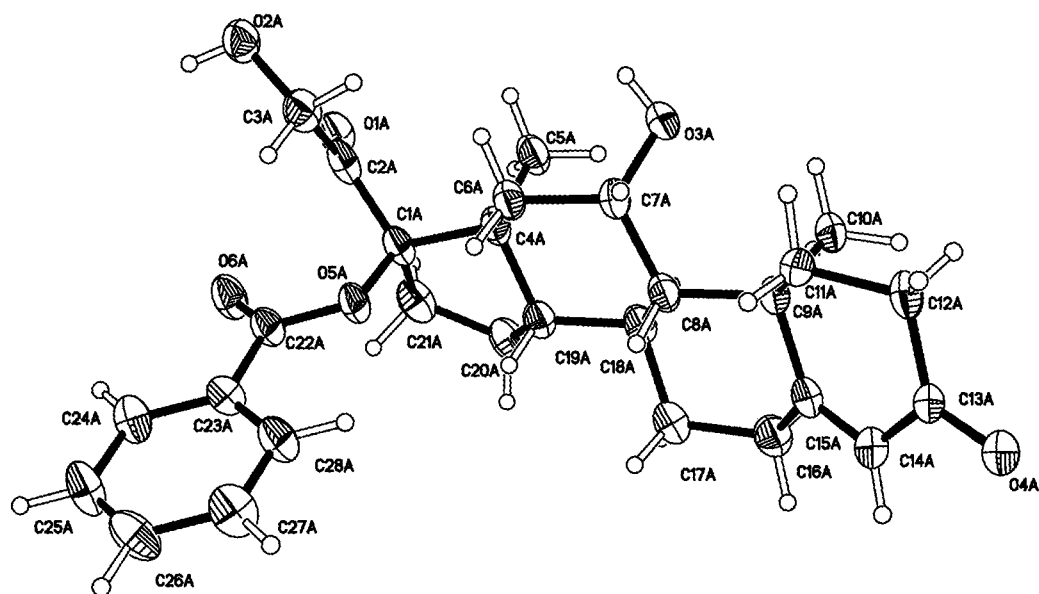
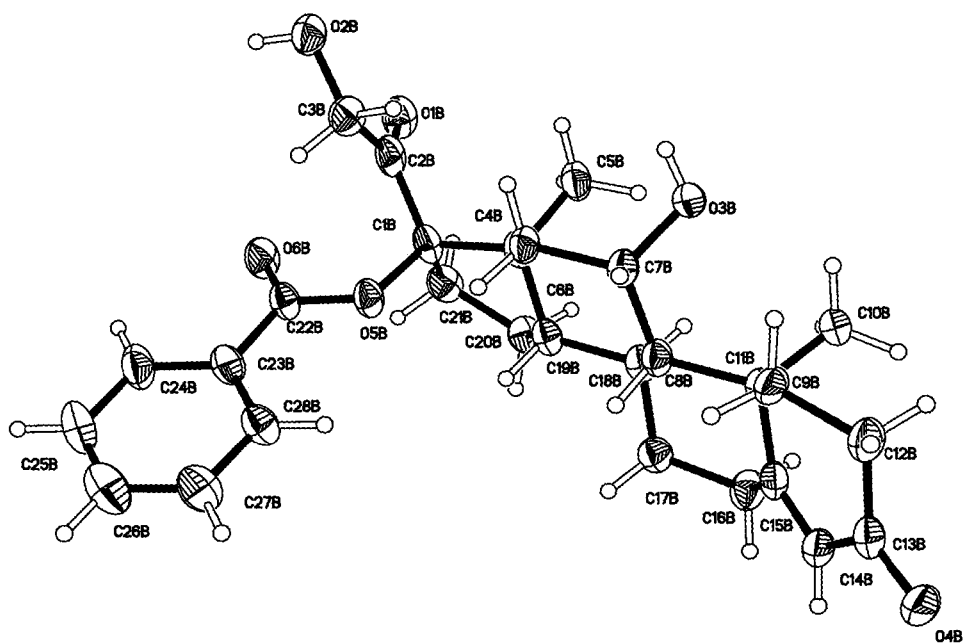


Figure 2



Molecule A



Molecule B

Figure 3

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

ALLERGAN, INC.

located at

**2525 Dupont Drive, Irvine, CA 92612,
United States of America.**

declares that it hereby grants to

**ÁLVARO CORREA-ORDÓÑEZ and/or
RICARDO METKE MENDEZ and/or JUAN PABLO
CONCHA-DELGADO**

of the firm Baker & McKenzie S.A.S. members of Baker & McKenzie, domiciled at Av. 82 No. 10-62, 6th floor, of Bogotá D.C., Colombia, full and sufficient power of attorney to pursue before the competent authorities the following matters:

Trademark registrations and renewals; deposit and registration of commercial names and commercial ensigns; registration and renewal of domain names; Prosecution and obtainment of patents, utility models, industrial designs, integrated circuits layout-designs and vegetal varieties; records of mergers, changes of name, assignments, changes of domicile and address; security interests; liens and other acts that affect or limit the mentioned industrial property rights; filing and prosecution of oppositions; recordal of license of use agreements; filing and prosecution of cancellation actions, annulment actions, annulment and reinstatement of right action, and all judicial actions available for the prosecution of proceedings related to intellectual property matters, unfair competition, and protection of consumers.

to which end it empowers them to file requests, petitions and lawsuits, appeals and objections, pay taxes, receive, including faculties to enter into settlement agreements, conciliations and transactions, abandon applications and renounce rights and, in general, to take all the actions before the competent authorities in order to duly protect our intellectual property. To the said mandates sufficient power is granted hereby to receive notifications for and on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the Company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the marks and other intellectual property rights, and to do everything that may be required before administrative or judicial officers of any class to comply this power, giving them likewise faculty to substitute these presents and revoke such substitutions if necessary.

Done and subscribed in Irvine, California USA

On the 5th day of May of 2014

Debra D. Condino
Debra D. Condino, Assistant Secretary

Signature of the person Issuing the Power

PODER

La abajo firmada,

ALLERGAN, INC.

domiciliada en

**2525 Dupont Drive, Irvine, CA 92612, Estados
Unidos de América**

declara por el presente que otorga a

**ÁLVARO CORREA-ORDÓÑEZ y/o RICARDO METKE
MÉNDEZ y/o JUAN PABLO CONCHA-DELGADO**

de la firma Baker & McKenzie S.A.S., miembros de Baker & McKenzie, domiciliada en la Av. 82 No. 10-62 Piso 6 en Bogotá D.C., Colombia, poder especial amplio y suficiente, para adelantar ante las autoridades competentes los siguientes asuntos:

Registro y renovación de marcas; depósito y registro de nombres comerciales y enseñanzas comerciales; registro y renovación de nombres de dominio; trámite y obtención de solicitudes de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, esquemas de trazado de circuitos integrados y variedades vegetales; inscripción de fusiones, cambios de nombre, trasposos, cambios de domicilio y de dirección; inscripción de contratos de prenda, embargos y otros actos que afecten o limiten los mencionados derechos de propiedad industrial; presentación y tramitación de oposiciones; inscripción de licencias de uso; presentación y tramitación de acciones de cancelación; acciones de nulidad, acciones de nulidad y restablecimiento del derecho y demás acciones judiciales, relacionadas con procesos de propiedad industrial, competencia desleal y protección al consumidor.

a cuyo efecto los faculta para presentar solicitudes, peticiones y demandas, interponer recursos, reclamos, pagar impuestos y tasas, recibir, transigir y desistir, incluyendo facultades para entrar en acuerdos amigables, conciliaciones y transacciones, abandonar solicitudes y renunciar a derechos, y en general, a dar ante las autoridades competentes todos los pasos necesarios para la debida protección de nuestra propiedad industrial. Asimismo se concede a los expresados mandatarios poder suficiente para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de marcas y otros derechos de propiedad industrial se presentaren y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden para el cumplimiento de este mandato, dándoles igualmente facultad para sustituir el presente poder y en caso necesario, revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en

A los _____ días del mes de _____ de 20

Firma de la persona que firma el Poder

RESUMEN

En la presente se proporcionan múltiples formas sólidas de un compuesto similar a un esteroide definido y métodos para la preparación y su uso. En un aspecto, se proporciona una forma cristalina de dicho compuesto similar a un esteroide, y métodos para la preparación y su uso. En otro aspecto, se proporciona una forma sustancialmente amorfa de dicho compuesto similar a un esteroide, y métodos para la preparación y su uso. En aun otro aspecto, se proporcionan composiciones que contienen compuestos de acuerdo con la presente invención. En determinados aspectos, tales composiciones son adecuadas para la administración de agentes activos de acuerdo con la presente invención a un sujeto que lo necesita. En otro aspecto de la invención, se proporcionan métodos para el tratamiento de una variedad de indicaciones, que incluyen glaucoma, hipertensión ocular y similares. En aun otro aspecto de la presente invención, se proporcionan kits que contienen compuestos de acuerdo con la presente invención y/o composiciones que los contienen.

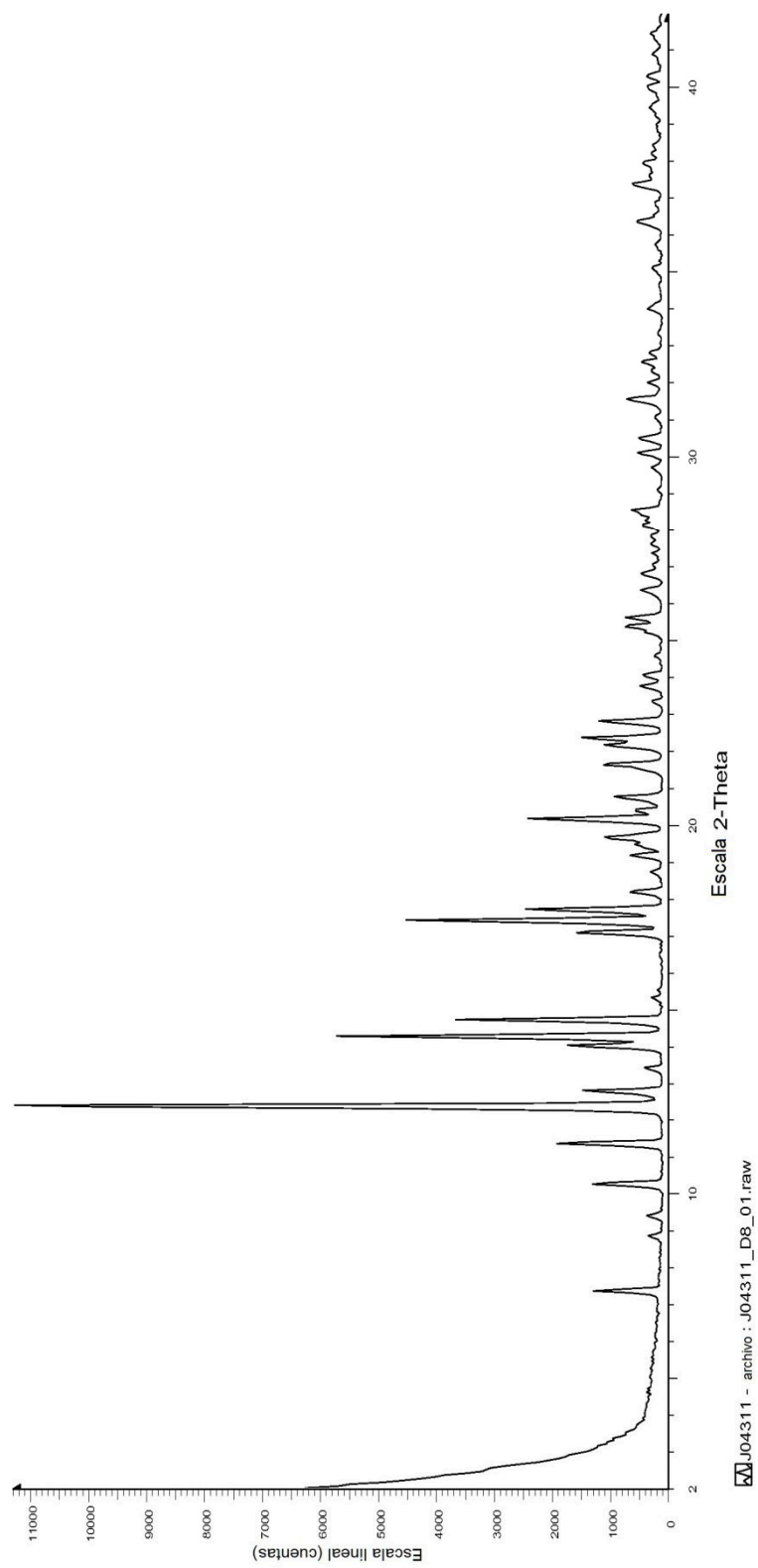


Figure 1

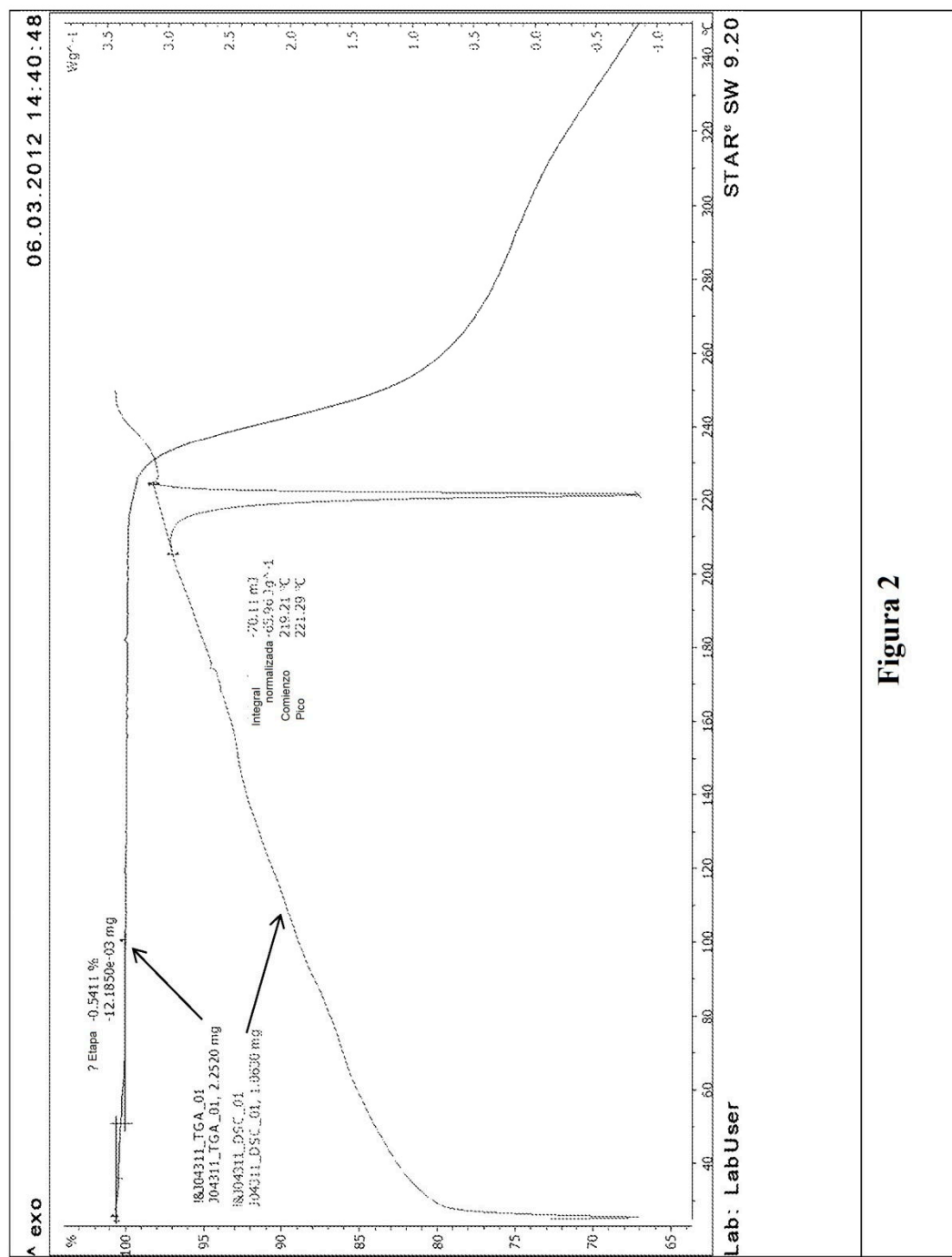
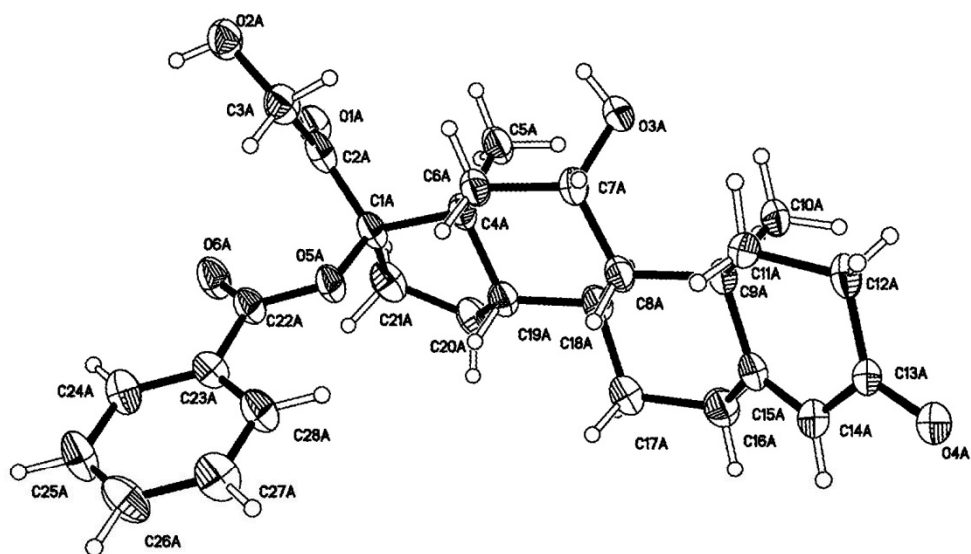
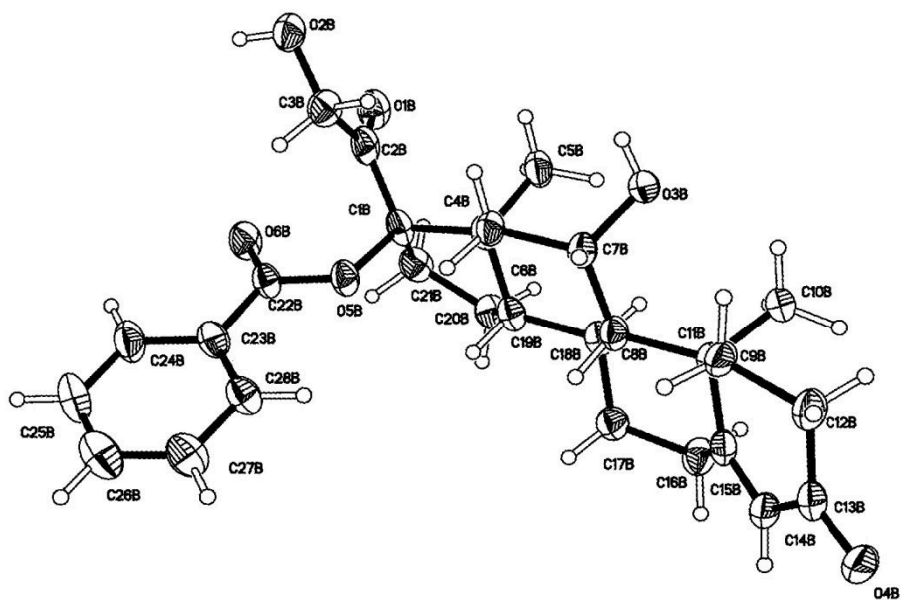


Figura 2



Molécula A



Molécula B

Figura 3