



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 356 946**

51 Int. Cl.:
A61K 31/568 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07795241 .4**
96 Fecha de presentación : **24.05.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2026818**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.02.2009**

54 Título: **Combinación de esteroides que tienen actividad corticosteroidea mejorada por transportadores.**

30 Prioridad: **25.05.2006 US 808118 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.04.2011

73 Titular/es: **Nicholas S. Bodor**
10225 Collins Avenue, Unit 1002/1004
Bal Harbour, Florida 33154, US

72 Inventor/es: **Bodor, Nicholas S.**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 356 946 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCION

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

La invención se refiere a potenciar la actividad y/o
5 la duración de la acción de esteroides antiinflamatorios
particulares para aplicación tópica u otra aplicación
local.

TÉCNICA ANTERIOR:

La aplicación tópica u otra aplicación local de
10 potentes glucocorticoides puede producir efectos tóxicos
graves tales como rasgos de Cushingoid, supresión
pituitaria-suprarrenal, atrofia dérmica, inmunosupresión,
aumento de peso e inhibición de la cicatrización de
15 heridas. Se han producido otras clases de respuestas
tóxicas, incluyendo alergias y cataratas, como consecuencia
del uso de fármacos de este tipo a largo plazo.

La aplicación oftálmica de glucocorticosteroides
presenta problemas adicionales. Los mecanismos protectores
incorporados al ojo permiten que se apliquen solamente
20 pequeñas dosis al ojo para alcanzar los sitios diana dentro
de éste; en general, más del 90% de la dosis total traspasa
a la circulación general. A su vez, esto conduce a graves
efectos colaterales sistémicos del tipo anteriormente
descrito. Además, existe un efecto colateral más grave y
25 específico cuando estos fármacos se utilizan en el ojo: un
aumento de la presión intraocular (IOP). El glaucoma
crónico o agudo inducido por corticosteroides se ha
reportado, de hecho, desde principios de los años sesenta.
En general, el corticosteroide es necesario solo
30 tópicamente para controlar la inflamación. No obstante, el
esteroide absorbido es responsable de los efectos
colaterales graves antes mencionados. Se cree que el efecto
del corticosteroide sobre la vía de flujo acuoso y los

glucosaminoglicanos del tejido adyacente (GAG) es importante en el desarrollo de hipertensión ocular inducida por glucocorticoides.

Los glucocorticosteroides naturales y muchos de sus
5 derivados comercializados son Δ^4 y $\Delta^{1,4}$ pregnenos que tienen
sustituyentes 21-hidroxi. Existen, no obstante, una serie
de antiinflamatorios Δ^4 y $\Delta^{1,4}$ androstenos que se describen
en la bibliografía; obsérvense, por ejemplo, la memoria de
patente británica No. 1,384,372; Phillipps *et al*, la
10 patente estadounidense No. 3,828,080 y Kalvoda *et al*. y la
patente estadounidense No. 4,285,937.

En los últimos años, se han desarrollado esteroides
suaves en un intento de proveer compuestos que tengan
actividad antiinflamatoria potente con mínima actividad
15 sistémica. Una serie de esteroides suaves que se describe
que tiene potente actividad antiinflamatoria con mínima
actividad sistémica consiste en los 17-carbonatos de la
patente estadounidense de Bodor No. 4,996,335. Estos
compuestos incluyen, como realizaciones preferidas,
20 haloalquil 17 α -alcoxicarboniloxi-11 β -hidroxiandrost-4-en-3-
ona-17 β -carboxilatos y los correspondientes compuestos
 $\Delta^{1,4}$, que opcionalmente portan sustituyentes 6 α - y/o 9 α -
flúor y 16 α - o 16 α -metilo. Uno de estos compuestos es 17 α -
etoxicarboniloxi-11 β -hidroxiandrosta-1,4-dien-3-ona-17 β -
25 carboxilato de clorometilo, también conocido como
loteprednol etabonato. El loteprednol etabonato actualmente
es comercializado en los Estados Unidos por Bausch & Lomb
Pharmaceuticals, Inc. como Alrex® y Lotemax® y combinado
con tobramicina como Zylet® para uso oftálmico. Otros usos
30 del loteprednol etabonato se encuentran actualmente bajo
estudios clínicos (para la rinitis y diversas afecciones
dermatológicas).

A pesar del desarrollo de esteroides que tienen menos toxicidad sistémica, existe una gran necesidad de mejorar las aplicaciones tópicas y otras aplicaciones locales. Los compuestos local y tópicamente activos más nuevos y menos tóxicos son más costosos de sintetizar que los compuestos ya consolidados. Asimismo, los esteroides antiinflamatorios más potentes son aquellos que tienen sustitución en las posiciones 6, 9 y/o 16 y, por lo tanto, no solo son los más eliminados estructuralmente de los corticosteroides naturales sino que además son los que poseen la mayor toxicidad. Por lo tanto, existe la necesidad de potenciar la actividad o la duración de la acción, o ambas, de los androstenos suaves del tipo 17α -carbonato que carecen del patrón de sustitución 6-, 9- y/o 16. Además, sería conveniente permitir que estos esteroides se sometieran a un metabolismo más simple y se concentren en el sitio de acción deseado.

Uno de los principales metabolitos inactivos de la hidrocortisona es el ácido cortiánico, es decir, ácido $11\beta,17\beta$ -dihidroxiandrost-4-en-3-ona- 17β -carboxílico. El ácido cortiánico y el correspondiente ácido $\Delta^{1,4}$ ya se han descrito como intermedios sintéticos útiles en la preparación de los esteroides suaves descritos en las patentes estadounidenses de Bodor No. 4,710,495 y No. 4,996,335. Los ésteres 17β -metilo, etilo e isopropilo de ácido Δ^1 -cortiánico se han descrito como metabolitos inactivos putativos de los derivados de androsteno del documento WO 97/42214 y de la patente estadounidense de Bodor No. 5,981,517. La patente '517 también describe el uso de ácido Δ^1 -cortiánico como competidor (con [3H]-triamcinolona acetona como marcador) para estudios *in vitro* de unión a los receptores de los derivados de androsteno de esa patente y menciona estudios similares de

loteprednol etabonato. Druzgala et al., J. Steroid Biochem. Mole. Biol., Vol. 38, No. 2, pág. 149-154 (1991) describe estudios anteriores de unión a receptores *in vitro* de loteprednol etabonato y dos metabolitos putativos, ácido Δ^1 -cortiánico y el correspondiente carbonato de 17α -etilo, en un medio que contiene 10^{-5} M ácido cortiánico como competidor, junto con [3H]-triamcinolona acetona como marcador. Druzgala et al. también explican que el loteprednol propiamente dicho es activo desde el punto de vista intrínseco, mientras que los metabolitos putativos son en realidad inactivos. Ni estos ácidos ni sus ésteres han sido indicados como ingredientes activos para uso en composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la inflamación, ya que no son activos en sí mismos como agentes antiinflamatorios.

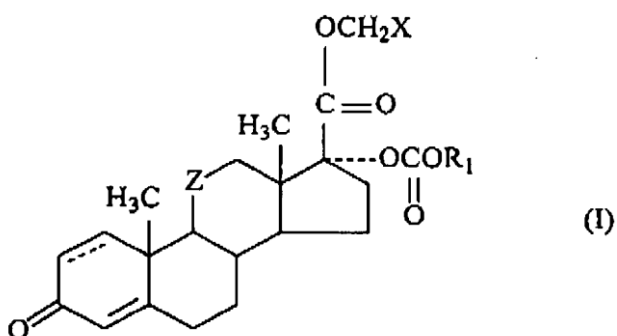
No obstante, se ha descrito que dichos metabolitos inactivos potencian la actividad antiinflamatoria y la duración de la acción del loteprednol etabonato y los esteroides suaves relacionados en la publicación de solicitud de patente estadounidense de Bodor No. 2005/0026892A1 (correspondiente al documento WO2005/000317), publicada el 3 de febrero de 2005. Dichos metabolitos inactivos también se han descrito como potenciadores de la actividad antiinflamatoria y la duración de la acción de otros corticosteroides seleccionados, por ejemplo, hidrocortisona; véase la publicación de solicitud de patente estadounidense de Bodor No. 2005/0020351A1, publicada el 27 de enero de 2005 (correspondiente al documento WO2004/112800).

No obstante, aún existe la necesidad de métodos y composiciones alternativos para potenciar la actividad antiinflamatoria y la duración de la acción del loteprednol etabonato y los esteroides suaves relacionados.

RESUMEN Y OBJETOS DE LA INVENCION

Se ha descubierto ahora que la hidrocortisona, la prednisolona y compuestos asociados potencian la actividad tópica u otra actividad local, o la duración de la acción, de esteroides antiinflamatorios suaves seleccionados, como el loteprednol etabonato. Por consiguiente, en un aspecto, la presente invención provee una combinación que comprende:

5 (a) un compuesto que tiene la fórmula:



10 en la que:

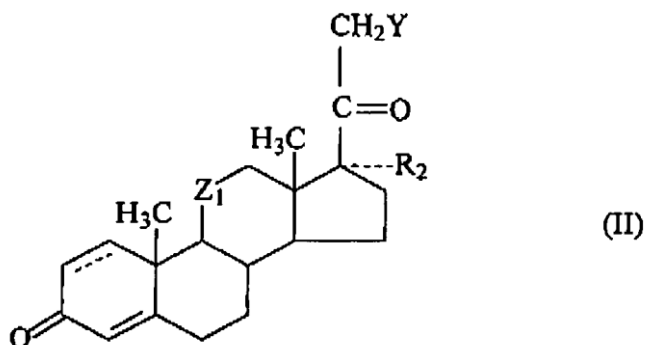
R₁ es alquilo C₁-C₇;

Z es carbonilo o p-hidroximetileno; X es Cl o F;

y la línea punteada en el anillo A indica que la unión 1,2 es saturada o insaturada;

15 y

(b) un compuesto que tienen la fórmula:



en la que:

Z₁ es carbonilo, p-hidroximetileno o metileno;

20 R₂ es H, -OH o -OCOR₃ donde R₃ es alquilo C₁-C₅;

Y es -OH, -SH o -OCOR₄, donde R₄ es alquilo C₁-C₅,
ciclopentiletilo o dietilaminometilo;

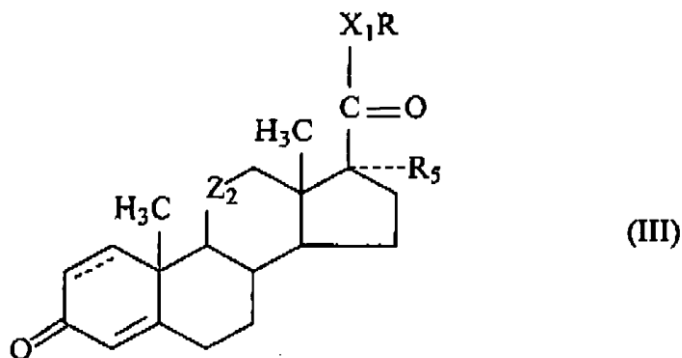
y la línea punteada en el anillo A indica que la unión 1,2
está saturada o insaturada; en una cantidad

5 antiinflamatoria eficaz, combinada y sinérgica;

donde la cantidad de compuesto de fórmula (II) es
suficiente para potenciar la actividad antiinflamatoria o
la duración de la acción, o ambas, de dicho compuesto de
fórmula (I), siendo dicha cantidad sola de dicho compuesto

10 de fórmula (II) insuficiente como para tener actividad
antiinflamatoria, con la salvedad de lo expuesto en el
párrafo siguiente.

Se ha de entender que las composiciones y
combinaciones de la presente invención están sujetas a la
15 salvedad de que no comprenden, y los usos de la presente
invención a su vez no abarcan, la administración de un
compuesto de fórmula:



en la que:

20 R es H o alquilo C₁-C₄;

Z₂ es carbonilo o β-hidroximetileno;

X₁ es -O- o -S-;

R₅ es -OH, -OR₆, -OCOR₆ o -OCOR₇ donde R₆ es alquilo C₁-C₄, y
R₇ es alquilo C₁-C₄, fluorometil or clorometilo;

25 y la línea punteada es como se definió precedentemente;

con la salvedad de que cuando R es alquilo C₁-C₄, entonces R₅ es -OH.

Los compuestos de formula (III) se han descrito como potenciadores para los compuestos de fórmula (I) en la
5 publicación de solicitud de patente estadounidense de Bodor No. 2005/0026892A1 (equivalente al documento WO2005/000317).

En otro aspecto, la presente invención provee, sujeta a la salvedad indicada anteriormente, una composición
10 farmacéutica que comprende una combinación como se definió anteriormente, y un vehículo no tóxico farmacéuticamente aceptable adecuado así para aplicación tópica u otra aplicación local.

Incluso en otro aspecto, la invención provee,
15 nuevamente sujeta a la salvedad indicada anteriormente, una combinación que comprende (a) y (b) anteriormente mencionados, en una cantidad antiinflamatoria eficaz combinada y sinérgica, donde la cantidad de (b) es suficiente para potenciar la actividad antiinflamatoria o
20 la duración de la acción, o ambas, de (a).

La composición o la combinación puede comprender (a) y (b) anteriormente mencionados como los únicos esteroides de la composición; la relación molar del compuesto de fórmula (II) al compuesto de fórmula (I) puede estar comprendida
25 entre aproximadamente 2:1 y aproximadamente 0,05:1 (preferiblemente entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 0,2:1, lo más preferiblemente entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 0,5:1). Las relaciones indicadas representan realizaciones preferidas.
30 Se ha de observar que el compuesto de fórmula (II) está presente en una cantidad subterapéutica.

Incluso en otro aspecto, las composiciones descritas anteriormente son composiciones oftálmicas y el vehículo es

un vehículo no tóxico, aceptable desde el punto de vista oftálmico.

En otro aspecto, la presente invención provee una composición farmacéutica de materia que comprende:

- 5 (a) una cantidad eficaz antiinflamatoria de un compuesto de formula (I) como se definió anteriormente;
- (b) una cantidad de un compuesto de fórmula (II) como se definió anteriormente, suficiente para potenciar la actividad antiinflamatoria o la duración de la acción, o
- 10 ambas, de dicho compuesto de fórmula (I); y
- (c) un vehículo no tóxico, farmacéuticamente aceptable adecuado para aplicación tópica u otra aplicación local; con las salvedades anteriormente indicadas,

La composición definida en los párrafos precedentes

15 puede ser oftálmica y el vehículo puede ser un vehículo no tóxico, aceptable desde el punto de vista oftálmico.

Incluso en otro aspecto, la presente invención provee, sujeta a la salvedad anterior, un compuesto de la fórmula (II) según se definió previamente para uso en la

20 potenciación de la actividad antiinflamatoria o la duración de la acción, o ambas, de un compuesto que tiene la formula (I) definida anteriormente tras la administración tópica u otra administración local de dicho compuesto a un animal de sangre caliente para aliviar una respuesta inflamatoria

25 tópica u otra localizada (p. ej., oftálmica), en la que los compuestos de fórmula (I) y (II) se co-administran tópica o localmente (p. ej., por vía oftálmica) a dicho animal con una cantidad sinérgicamente eficaz de un compuesto que tiene la fórmula (II) anteriormente definida, siendo la

30 cantidad de dicho compuesto de fórmula (II) suficiente para potenciar la actividad antiinflamatoria o la duración de la acción, o ambas, de dicho compuesto de fórmula (1), pero insuficiente sola como para tener actividad

antiinflamatoria. Preferiblemente, los compuestos se co-administran en la forma de una de las composiciones de la invención anteriormente definidas.

5 Se cree que el compuesto que tiene la formula (II) anteriormente definida disminuye la unión transcortina *in vivo* del esteroide antiinflamatorio de formula (I) anteriormente definida, que se une a la transcortina y, en consecuencia, potencia la actividad antiinflamatoria o la duración de la acción, o ambas, de dicho esteroide tras la
10 administración tópica u otra administración local de dicho esteroide a un animal de sangre caliente para aliviar una respuesta inflamatoria tópica o localizada (p. ej., oftálmica). El esteroide puede co-administrarse tópica o localmente (p. ej., por vía oftálmica) a dicho animal con
15 una cantidad de un compuesto de fórmula (II) ya mencionado, que es eficaz para disminuir la unión de la transcortina *in vivo* de dicho esteroide. Nuevamente, los compuestos preferiblemente se co-administran en la forma de una de las composiciones de la invención anteriormente definidas.

20 Por lo tanto, la presente invención provee un nuevo uso de un compuesto de formula (II) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de inflamación tópica u otra inflamación local, como para el tratamiento de inflamación oftálmica; el compuesto de formula (II), si
25 bien por sí mismo no tiene actividad antiinflamatoria útil en la cantidad utilizada, se emplea de acuerdo con la presente invención para potenciar la actividad del esteroide antiinflamatorio que tienen actividad de unión a la transcortina, y que tiene la fórmula (I) anteriormente
30 mencionada, combinando el compuesto de fórmula (II) con el esteroide activo de fórmula (I) en una de las composiciones anteriormente definidas.

Otros aspectos de la presente invención se definen en las reivindicaciones anejas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La FIG. 1 es un gráfico de la variación en el efecto de la hidrocortisona (0,1 mM) y la prednisolona (0,1 mM) sobre la actividad de vasoconstricción del loteprednol etabonato (0,1 mM) con el tiempo después de la eliminación, en horas.

La FIG. 2 es un gráfico de la variación en el efecto de la hidrocortisona (1 mM) y la prednisolona (1 mM) sobre la actividad de vasoconstricción del loteprenol etabonato (1 mM) con el tiempo después de la eliminación, en horas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

En toda la memoria y en las reivindicaciones, se aplican las siguientes definiciones y los siguientes enunciados generales.

Las patentes, solicitudes publicadas y la bibliografía científica a las que se hace referencia en este documento establecen el conocimiento de los expertos en la técnica y se incorporan al presente documento por referencia en su totalidad como si se indicara que cada una se incorpore específica e individualmente por referencia. Cualquier conflicto entre alguna referencia citada en este documento y las descripciones específicas de la presente memoria deberá resolverse a favor de esta última. Asimismo, cualquier conflicto entre una definición entendida en la técnica de un término o frase y una definición del término o la frase como se describe específicamente en esta memoria deberá resolverse a favor de esta última.

Como se emplea en esta memoria, ya sea en una frase de transición o en el cuerpo de una reivindicación, se interpretará que las expresiones "comprende/n" y "que comprende/n" tienen un significado de final abierto. Es

decir, las expresiones se interpretarán como sinónimos de las frases "que tiene/n por lo menos" o "que incluye/n por lo menos". Cuando se utilice en el contexto de un proceso, la expresión "que comprende/n" significará que el proceso
5 incluye por lo menos las etapas mencionadas, pero que puede incluir etapas adicionales. Cuando se utilice en el contexto de una composición, la expresión "que comprende/n" significará que la composición incluye por lo menos las características mencionadas, pero que puede incluir también
10 características o componentes adicionales.

La expresión "que consiste/n esencialmente en" tiene un significado parcialmente cerrado, es decir, no permite la inclusión de etapas, características o componentes que cambiarían sustancialmente las características esenciales
15 de un proceso o composición; por ejemplo, las etapas, características o componentes que interferirían de modo significativo con las propiedades deseadas de las composiciones descritas en el presente documento, es decir, el proceso o la composición se limitan a las etapas o
20 materiales especificados y a aquellos que no afectan las características básicas y nuevas de la invención. Las características básicas y nuevas del presente documento consisten en la provisión de una combinación de un compuesto de fórmula (I) con un compuesto de fórmula (II)
25 que potencia la actividad y/o la duración de la acción de (I) para aplicación tópica u otra aplicación local en el tratamiento de la inflamación. En particular, las expresiones "que consiste/n esencialmente en" o "que consiste/n en" no permiten la inclusión de un compuesto de
30 fórmula (III) anterior, es decir, un agente potenciador de metabolitos inactivos, en las combinaciones, composiciones y usos de la presente invención.

Las expresiones "que consiste/n en" y "que consiste/n" son terminología cerrada y permiten solamente la inclusión de etapas, características o componentes mencionados.

Como se emplean en esta memoria, las formas singulares
5 "un" "una" y "el/la" también abarcan específicamente las formas plurales de los términos a los que hacen referencia, a menos que el contenido exija claramente lo contrario.

El término "aproximadamente" significa alrededor de, en la región de, cerca de. Cuando el término
10 "aproximadamente" se utiliza junto con un intervalo numérico, modifica ese intervalo extendiendo los límites por encima y por debajo de los valores numéricos expuestos. En general, el término "aproximadamente" o "alrededor de" se utiliza en la presente memoria para modificar un valor
15 numérico por encima y por debajo del valor establecido por una varianza del 20%.

Como se emplea en esta memoria, la mención de un intervalo numérico para una variable tiene como fin transmitir que la invención puede practicarse con la
20 variable equivalente a cualquiera de los valores dentro de ese intervalo. Así, para una variable que es inherentemente discreta, la variable puede ser igual a cualquier valor entero del intervalo numérico, incluyendo los valores extremos del intervalo. De manera similar, para una
25 variable que es inherentemente continua, la variable puede ser igual a cualquier valor real del intervalo numérico, incluyendo los valores extremos del intervalo. Como ejemplo, una variable que puede describirse que tiene valores entre 0 y 2, puede ser 0, 1 o 2 para variables que
30 son inherentemente discretas, y puede ser 0,0, 0,1, 0,01, 0,001 o cualquier otro valor real para variables que son inherentemente continuas.

En la memoria y en las reivindicaciones, las formas singulares incluyen los referentes en plural, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Tal como se emplea en esta memoria, a menos que se indique específicamente lo contrario, el término "o" se utiliza en el sentido "inclusivo" de "y/o" y no en el sentido "exclusivo" de "ya sea/o."

Tal como se emplea en esta memoria, la expresión "cantidad subterapéutica" significa una cantidad debajo de la esperada para tener un efecto terapéutico en una combinación/composición/uso determinado. Una cantidad subterapéutica también puede definirse como una cantidad del compuesto de fórmula (II) que es en sí misma insuficiente para tener una actividad antiinflamatoria, es decir, insuficiente para provocar o causar una respuesta antiinflamatoria. Las cantidades reales varían con los compuestos particulares implicados. Por ejemplo, el loteprednol etabonato de fórmula (I) tiene aproximadamente 20 veces la actividad de la hidrocortisona de fórmula (II). Por ende, una relación de 1:1 o 2:1 utiliza una cantidad de hidrocortisona (HC) que tiene solamente 1/10 o 1/20 la actividad antiinflamatoria del ingrediente activo loteprednol etabonato. Dicha cantidad de HC es eficaz como potenciador de (I) pero no es en sí misma una cantidad lo suficientemente grande como para ser terapéutica, sino que es subterapéutica.

Los términos y expresiones técnico-científicos que se utilizan en la presente memoria tienen el significado que normalmente entiende el experto en la técnica a la que pertenece la invención, a menos que se indique lo contrario. Se hace referencia en este documento a diversas metodologías y materiales conocidos por los expertos en la técnica. Las obras de referencia estándar que establecen

los principios generales de farmacología incluyen Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th Ed., McGraw Hill Companies Inc., New York (2001).

5 Como se emplea en esta memoria, "tratar" significa reducir, prevenir, obstaculizar o inhibir el desarrollo, controlar, aliviar y/o revertir los síntomas en el paciente al que se ha administrado una combinación o composición de la invención, en comparación con los síntomas de una persona no tratada de acuerdo con la invención. Un facultativo apreciará que las combinaciones, composiciones, posologías y usos descritos en este documento se han de utilizar de manera concomitante con evaluaciones clínicas continuas del facultativo calificado (médico o veterinario) para determinar la terapia subsiguiente. Dicha evaluación ayudará e informará para evaluar si es necesario aumentar, reducir o continuar con una dosis de tratamiento particular, y/o para alterar el modo de administración.

10 La presente invención tiene como fin el uso con cualquier sujeto/paciente que pueda experimentar los beneficios de la invención. Por lo tanto, de acuerdo con la invención, los términos "sujetos" así como "pacientes", "individuos" y "animales de sangre caliente" incluyen tanto seres humanos como sujetos no humanos, particularmente animales domesticados, particularmente perros, gatos, caballos y vacas, además de animales de granja, animales de zoológico y/o especies en extinción.

15 Los compuestos de fórmula (II), si bien en sí mismos mucho menos activos como glucocorticoides que los compuestos de fórmula (I) y más preferiblemente utilizados en esta memoria como sinérgicos en cantidades inferiores a las cantidades consideradas terapéuticamente eficaces, son capaces de potenciar la actividad glucocorticoidea y/o la duración de la acción glucocorticoidea de los compuestos de

fórmulas (I) compitiendo con ellos *in vivo* para los sitios de unión de transcortina. La adición del compuesto de fórmula (II) obstaculiza la salida del sitio de administración local (que es también el sitio de acción) del compuesto antiinflamatorio activo de fórmula (I) compitiendo con el compuesto activo para diversos sistemas *in vivo* que transportan hacia afuera del sitio. Esto contribuye, por lo tanto, a un aumento de la cantidad de compuesto activo libre disponible en el sitio deseado de acción/administración o incrementa el tiempo en que el compuesto activo permanece en el sitio, o ambos. Los detalles de este mecanismo de acción se exponen más adelante en este documento.

Con respecto a los diversos grupos abarcados por los términos genéricos utilizados aquí y en toda la memoria, son aplicables las definiciones y explicaciones que se exponen a continuación.

R_1 es un radical alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 7 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono, como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, isobutilo y n-butilo.

Z es carbonilo o β -hidroximetileno, preferiblemente β -hidroximetileno.

X es cloro o fluoro, preferiblemente cloro.

Z_1 es carbonilo o β -hidroximetileno o metileno, preferiblemente β -hidroximetileno.

R_2 es hidroxilo o $-\text{OCOR}_3$ donde R_3 es un alquilo de cadena ramificada o lineal que tiene 1 a 5 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono, como metilo, etilo, n-propilo y n-butilo. Preferiblemente, R_2 es hidroxilo, $-\text{OCOCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ o $-\text{CO}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$.

Y es $-\text{OH}$, $-\text{SH}$ o $-\text{OCOR}_4$ donde R_4 es alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 átomos de carbono, ciclopentiletilo o

dietilaminometilo; Y es preferiblemente -OH, -OCOCH₃, -OCOCH₂CH₃ o -OCOC(CH₃)₃.

La línea punteada de las fórmulas (I) y (II) indica que el anillo A puede tener la configuración Δ^4 o $\Delta^{1,4}$. En el caso de los compuestos de fórmula (II), existe una preferencia por las variables estructurales, incluyendo la presencia o ausencia de un doble enlace 1,2, que corresponden a aquellas de corticosterona, cortisol (hidrocortisona), 11-desoxicorticosterona, 11-desoxicortisol, prednisolona y cortisol acetato, especialmente hidrocortisona y prednisolona. En el caso de compuestos de fórmula (I), se prefiere más que las variables estructurales, incluyendo la presencia o ausencia de un doble enlace 1,2, correspondan a aquellas del loteprednol etabonato.

Los compuestos de la fórmula (I) anterior se describen en la patente estadounidense de Bodor No. 4,996,335. Los compuestos específicos de fórmula (I) descritos en esa patente y representativos de los compuestos de fórmula (I) para uso en la presente memoria incluyen lo siguiente:

1. 17 α -etoxicarboniloxi-11 β -hidroxiandrosta-1,4-dien-3-ona-17p-carboxilato de clorometilo, también conocido como loteprednol etabonato o LE;
2. 11 β -hidroxi-17 α -metoxicarboniloxiandrost-4-en-3-ona-17 β -carboxilato de clorometilo;
3. 17 α -etoxicarboniloxi-11 β -hidroxiandrost-4-en-3-ona-17 β -carboxilato de clorometilo;
4. 17 α -butoxicarboniloxi-11 β -hidroxiandrost-4-en-3-ona-17 β -carboxilato de clorometilo;
5. 11 β -hidroxi-17 α -isopropoxicarboniloxiandrost-4-en-3-ona-17p-carboxilato de clorometilo;
6. 11 β -hidroxi-17 α -isopropoxicarboniloxiandrosta-1,4-dien-3-ona-17 β -carboxilato de clorometilo;

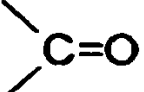
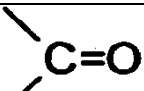
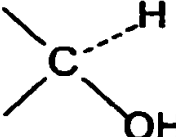
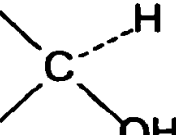
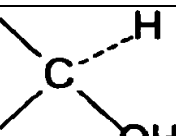
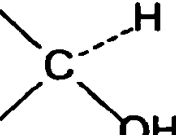
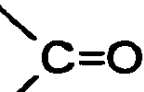
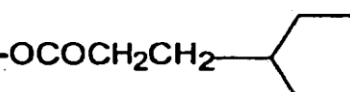
7. 11 β -hidroxi-17 α -isobutoxicarboniloxiandrosta-4-en-3-ona-17 β -carboxilato de clorometilo;
8. 11 β -hidroxi-17 α -propoxicarboniloxiandrosta-4-en-3-ona-17 β -carboxilato de clorometilo;
- 5 9. 11 β -hidroxi-17 α -isopropoxicarboniloxiandrosta-4-en-3-ona-17 β -carboxilato de fluorometilo;
10. 11 β -hidroxi-17 α -n-propoxicarboniloxiandrosta-1,4-dien-3-ona-17 β -carboxilato de clorometilo; y
11. 11 β -hidroxi-17 α -metoxicarboniloxiandrosta-1,4-dien-3-ona-17 β -carboxilato de clorometilo.

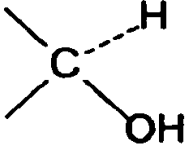
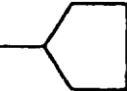
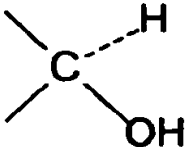
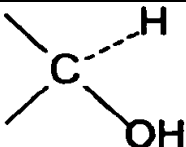
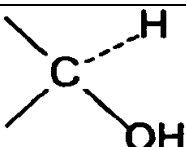
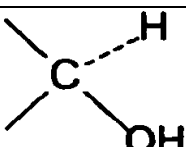
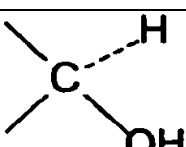
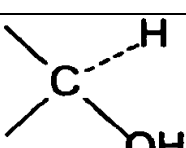
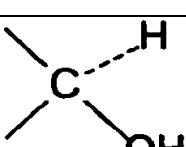
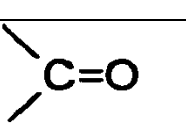
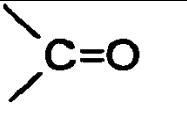
Un compuesto especialmente preferido de fórmula (I) para uso en la presente invención es 17 α -etoxi-carboniloxi-11 β -hidroxiandrosta-1,4-dien-3-ona-17 β -carboxilato de clorometilo, o loteprednol etabonato. El loteprednol etabonato y otros compuestos preferidos de fórmula (I) son aquellos en los que R₁ es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo o isobutilo, X es cloro, y Z es p-hidroximetileno, más especialmente cuando la unión 1,2 está insaturada. Estos y otros compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por los métodos descritos en la patente '335 precedentemente mencionada.

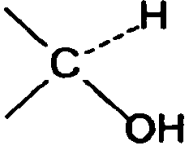
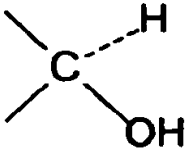
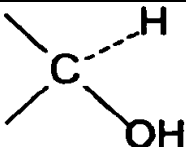
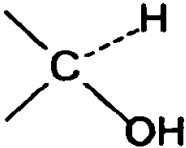
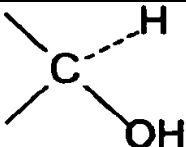
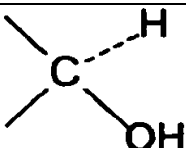
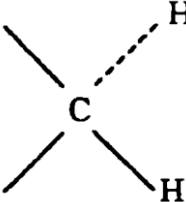
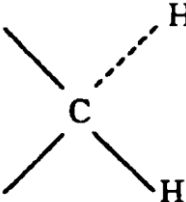
Los compuestos de fórmula (II) anterior son esteroides antiinflamatorios conocidos descritos en diversas patentes y documentos que no son patentes. Los compuestos representativos incluyen cortisona, acetato de cortisona, hidrocortisona (cortisol), acetato de hidrocortisona (cortisol acetato), hidrocortisona aceponato, hidrocortisona butirato, cortisona 21-ciclopentanopropionato, hidrocortisona 21-cipionato, hidrocortisona valerato, prednisolona, prednisolona acetato, prednisolona tebutato (21-terc-butilacetato), prednisolona 21-pivalato (21-trimetilacetato), prednisolamato (prednisolona 21-dietilaminoacetato),

prednival (prednisolona 17-valerato), prednisona, prednisona 21-acetato, corticosterona, tixocortol, corticosterona 21-acetato, hidrocortamato, 11-desoxicorticosterona, 11-desoxicortisol (11-desoxihidrocortisona), prednicarbato e hidrocortisona tebutato (hidrocortisona 21-terc-butilacetato). Las estructuras de estos compuestos se muestran en la siguiente TABLA 1.

TABLA 1

Compuesto de fórmula (II)	Z ₁	Δ	R ₂	Y
cortisona		4	-OH	-OH
cortisona acetato		4	-OH	-OCOCH ₃
hidrocortisona (cortisol)		4	-OH	-OH
hidrocortisona acetato (cortisol acetato)		4	-OH	-OCOCH ₃
hidrocortisona aceponato		4	-OCOCH ₂ CH ₃	-OCOCH ₃
hidrocortisona butirato		4	-OCOCH ₂ CH ₂ CH ₃	OH
cortisona 21-ciclopentano-propionato		4	-OH	

Compuesto de fórmula (II)	Z ₁	Δ	R ₂	Y
hidrocortisona cipionato		4	-OH	$-\text{OCOCH}_2\text{CH}_2$ 
hidrocortisona valerato		4	$-\text{OCO}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	-OH
prednisolona		1, 4	-OH	-OH
prednisolamato		1, 4	-OH	$-\text{OCOCH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$
prednisolona acetato		1, 4	-OH	$-\text{OCOCH}_3$
prednisolona tebutato		1, 4	-OH	$-\text{OCOCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$
prednisolona 21-pivalato		1, 4	-OH	$-\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$
Prednival		1, 4	$-\text{OCO}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	-OH
prednisona		1, 4	-OH	-OH
prednisona 21- acetato		1, 4	-OH	$-\text{OCOCH}_3$

Compuesto de fórmula (II)	Z ₁	Δ	R ₂	Y
corticosterona		4	-H	-OH
tixocortol		4	-OH	-SH
corticosterona 21-acetato		4	-H	-OCOCH ₃
hidrocortamato		4	-OH	-OCOCH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂
prednicarbato		1, 4	-OCOC ₂ H ₅	-OCOC ₂ H ₅
hidrocortisona tebutato		4	-OH	-OCOCH ₂ C(CH ₃) ₃
11-desoxicorticosterona		4	-H	-OH
11-desoxicortisol		4	-OH	-OH

En las composiciones y métodos de la presente invención, el agente potenciador de fórmula (II) y el compuesto de fórmula (I) en general se utilizan en una relación molar de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 5 0,05:1 (preferiblemente de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 0,2:1, incluso más preferiblemente de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 0,5:1), es decir, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2 moles (preferiblemente de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 1 10 mol) del compuesto de fórmula (II) por cada mol de compuesto de fórmula (I). En situaciones en las que el peso molecular del compuesto de fórmula (II) es similar a aquel del compuesto seleccionado de fórmula (I), una relación peso/peso de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 0,05:1 15 (preferiblemente 0,2:1 a 1:1, aproximadamente) se aproximará en gran medida a alrededor de 2: a alrededor de 0,05:1 (preferiblemente aproximadamente 0,2:1 a aproximadamente 1:1) de relación molar y se puede utilizar en cambio para facilitar la formulación de las 20 formulaciones farmacéuticas. De hecho, incluso cuando el peso molecular del compuesto de fórmula (I) es 10-20% mayor que aquel del compuesto de fórmula (II), puede emplearse convenientemente una relación de peso de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 0,05:1 (preferiblemente 25 aproximadamente 0,2:1 a aproximadamente 1:1).

El criterio para la presente combinación de los compuestos de fórmula (I) y (II) es el siguiente:

Hay dos receptores específicos importantes para la actividad corticosteroidea. Uno es el receptor de 30 glucocorticoides (GCR o GR), que cuantifica la actividad intrínseca relativa, como las fuerzas relativas para unión a este receptor. El receptor GCR es ubicuo, es decir, se encuentra esencialmente en cada célula, de modo que los

esteroides sistémicos (o bien por administración sistémica o por distribución a partir de aplicación local) producirán efectos sistémicos, muchos de ellos indeseados. Este receptor (GCR) es responsable de la ACTIVIDAD. Desde ya, por definición, los glucocorticoides más potentes reemplazan a los más débiles en este receptor específico. En realidad, ésta es la base de la medición de sus actividades relativas.

El segundo receptor implicado en muchos de los glucocorticoides es la Globulina Fijadora de Corticosteroides (CBG), también llamada transcortina. Ésta de nuevo se une específicamente a los corticosteroides y los transporta en el sistema circulatorio general hacia diferentes sitios. Ésta es una unión específica, pero una que no es responsable de actividad.

El presente inventor ha descubierto que la unión relativa a dos receptores específicos, GCR y CBG, no se realiza paralelamente. Algunos compuestos con actividad débil (baja unión GCR), se unen fuertemente a la transcortina (CBG). Cabe destacar, no obstante, que mientras todos los corticosteroides se unen a GCR, solamente algunos de ellos se unen eficazmente a la transcortina.

La siguiente tabla muestra las afinidades de unión relativa de GR (GCR) de una serie de glucocorticosteroides representativos para el receptor GCR. Como se puede observar a partir de esta tabla, los compuestos tales como la hidrocortisona y sus ésteres y prednisolona, que son representativos de los compuestos de fórmula (II), tienen valores GCR muy inferiores a los del loteprednol etabonato, un compuesto representativo de fórmula (I).

RBA de glucocorticoides representativos para el receptor GCR (GR)

Compuesto	Fórmula	logP	rBA ^a	Ref
Beclometasona	C ₂₂ H ₂₉ Cl ₀₁ O ₀₅	2,36 ^b	76	[1]
Beclometasona 17-monopropionato	C ₂₅ H ₃₃ Cl ₀₁ O ₀₆	3,63	1440	[2, 3]
Beclometasona dipropionato	C ₂₈ H ₃₇ Cl ₀₁ O ₀₇	4,40	140	[2, 3]
Betametasona	C ₂₂ F ₂₉ F ₀₁ O ₀₅	1,94	79	[4-7]
Budesonida, 22R	C ₂₅ H ₃₄ O ₀₆	3,24	1120	[8]
Budesonida, 22S	C ₂₅ H ₃₄ O ₀₆	3,24	420	[8]
Ciclesonida	C ₃₂ H ₄₄ O ₀₇	5,14 ^b	15	[9, 10]
Ciclesonida, act. metab.	C ₂₈ H ₃₈ O ₀₆	3,87 ^b	1681	[9, 10]
Clobetasol propionato	C ₂₅ H ₃₂ Cl ₀₁ F ₀₁ O ₀₅	3,83	6300	[7]
Corticosterona	C ₂₁ H ₃₀ O ₀₄	1,94	35	[4, 5, 8]
Dexametasona	C ₂₂ H ₂₉ F ₀₁ O ₀₅	1,83	100	
Etiprednol dicloacetato (BNP-166)	C ₂₄ H ₃₀ Cl ₀₂ O ₀₆	4,44 ^b	200	[11]
Flunisolida	C ₂₄ H ₃₁ F ₀₁ O ₀₆	2,28	165	[2, 3]
Fluticasona propionato	C ₂₅ H ₃₁ F ₀₃ O ₀₅ S ₀₁	4,20	1796	[1-3, 10, 12-14]
Hidrocortisona (cortisol)	C ₂₁ H ₃₀ O ₀₅	1,61	10	[4, 6, 8]
Hidrocortisona 17-acetato	C ₂₃ H ₃₂ O ₀₆	2,30	41	[5]
Hidrocortisona 17-butilato	C ₂₅ H ₃₆ O ₀₆	3,18	95	[5]
Hidrocortisona 17-propionato	C ₂₄ H ₃₄ O ₀₆	2,70	79	[5]
Loteprednol etabonato	C ₂₄ H ₃₁ Cl ₀₁ O ₀₇	3,03	150	[15, 16]
Mometasona	C ₂₂ H ₂₈ Cl ₀₂ D ₀₄	3,11 ^b	88	[14]
Mometasona furoato	C ₂₇ H ₃₀ Cl ₀₂ O ₀₆	4,53 ^b	1833	[3, 7, 12-14]
Prednisolona	C ₂₁ H ₂₈ O ₀₅	1,62	19	[4, 6, 7, 17]
Triamcinolona	C ₂₁ H ₂₇ F ₀₁ O ₀₆	1,16	45	[5, 18]

Compuesto	Fórmula	logP	rBA ^a	Ref
Triamcinolona acetona	C ₂₄ H ₃₁ F ₀₁ O ₀₆	2,53	270	[1, 4-6, 8, 12]

^a Las afinidades de unión relativa al receptor se refieren al receptor de glucocorticoides y son relativas a la dexametasona como referencia (rRBA_{Dex} = 100). El promedio de todos los valores se utilizó si había valores múltiples disponibles

^b El logP calculado se expone si no se indica ningún logP en la bibliografía

Referencias

- [1] Würthwein, G.; Rehder, S.; Rohdewald, P. Lipophilicity and receptor affinity of glucocorticoids. *Pharm. Ztg. Wiss.*, 1992, 4, 161-167.
- 5 [2] Derendorf, H.; Hochhaus, G.; Meibohm, B.; Möllmann, H.; Barth, J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1998, 101, S440-S446.
- [3] Brattsand, R. A pharmacologist's view based on experiences from the budesonide project. In *Inhaled Steroids in Asthma. Optimizing Effects in the Airways*; Schleimer, R. P., O'Byrne, P. M., Szeffler, S. J., Brattsand, R., Eds.; Marcel Dekker: New York, 2002; *Lung Biology in Health and Disease*, vol. 163, Vol. págs. 3-32.
- 10 [4] Wolff, M. E.; Baxter, J. D.; Kollman, P. A.; Lee, D. L.; Kuntz, I. D.; Bloom, E.; Matulich, D. T.; Morris, J. Nature of steroid-glucocorticoid receptor interactions: thermodynamic analysis of the binding reaction. *Biochemistry*, 1978, 17, 3201-3208.
- 15 [5] Ponc, M.; Kempenaar, J.; Shroot, B.; Caron, J.-C. Glucocorticoids: binding affinity and lipophilicity. *J. Pharm. Sci.*, 1986, 75, 973-975.
- 20 [6] Derendorf, H.; Hochhaus, G.; Möllmann, H.; Barth, J.; Krieg, M.; Tunn, S.; Möllmann, C. Receptor-based

pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of corticosteroids. *J. Clin. Pharmacol.*, 1993, 33, 115-123.

[7] Hammer, S.; Spika, I.; Sippl, W.; Jessen, G.; Kleuser, B.; Höltje, H.-D.; Schäfer-Korting, M.

5 Glucocorticoid receptor interactions with glucocorticoids: evaluation by molecular modeling and functional analysis of glucocorticoid receptor mutants. *Steroids*, 2003, 68, 329-339.

[8] Dahlberg, E.; Thalén, A.; Brattsand, R.; 10 Gustafsson, J.-Ä.; Johansson, U.; Roempke, K; Saartok, T. Correlation between chemical structure, receptor binding, and biological activity of some novel, highly active, 16 α , 17 α -acetal-substituted glucocorticoids. *Mol. Pharmacol.*, 1984, 25, 70-78.

15 [9] Rohatagi, S.; Arya, V.; Zech, K.; Nave, R.; Hochhaus, G.; Jensen, K.; Barrett, J. S. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of ciclesonide. *J. Clin. Pharmacol.*, 2003, 43, 365-378.

[10] Belvisi, M. G.; Bundschuh, D. S.; Stoeck, M.; 20 Wicks, S.; Underwood, S.; Battram, C. H.; Haddad el, B.; Webber, S. E.; Foster, M. L. Preclinical profile of ciclesonide, a novel corticosteroid for the treatment of asthma. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2005, 314, 568-574.

[11] Buchwald, P.; Bodor, N. Soft glucocorticoid design: 25 structural elements and physicochemical parameters determining receptor-binding affinity *Pharmazie*, 2004, 59, 396-404.

[12] Smith, C. L.; Kreutner, W. In vitro glucocorticoid receptor binding and transcriptional 30 activation by topically active glucocorticoids. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 1998, 48 (II), 956-960.

[13] Valotis, A.; Neukam, K.; Elert, O.; Högger, P. Human receptor kinetics, tissue binding affinity, and

stability of mometasone furoate. *J. Pharm. Sci.*, 2004, 93, 1337-1350.

[14] Issar, M.; Sahasranaman, S.; Buchwald, P.; Hochhaus, G. Differences in the glucocorticoid to
5 progesterone receptor selectivity of inhaled
glucocorticoids. *Eur. Respir. J.*, 2006, 27, 511-516.

[15] Druzgala, P.; Hochhaus, G.; Bodor, N. Soft drugs.
10 Blanching activity and receptor binding affinity of a
new type of glucocorticoid: loteprednol etabonate. *J.*
Steroid Biochem., 1991, 38, 149-154.

[16] Bodor, N.; Buchwald, P. Design and development of
a soft corticosteroid, loteprednol etabonate. In *Inhaled
Steroids in Asthma. Optimizing Effects in the Airways;*
Schleimer, R. P., OByrne, P. M., Szeffler, S. J., Brattsand,
15 R., Eds.; Marcel Dekker: New York, 2002; *Lung Biology in
Health and Disease*, vol. 163, Vol. pág. 541-564.

[17] Park, -K.-K.; Ko, D.-H.; You, Z.; Heiman, A. S.;
Lee, H. J. Synthesis and pharmacological evaluations of new
steroidal anti-inflammatory antedugs: 9 α -Fluoro-11 β , 17 α ,
20 21-trihydroxy-3,20-dioxo-pregna-1,4-diene-16 α -carboxylate
(FP16CM) and its derivatives. *Steroids*, 2006, 71, 83-89.

[18] Mager, D. E.; Jusko, W. J. Quantitative
structure-pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships of
corticosteroids in man. *J. Pharm. Sci.*, 2002, 91, 2441-
25 2451.

Si bien el receptor de glucocorticoides (GR o GCR) es
el receptor principal que media la actividad de los
glucocorticoides y es un determinante importante del
potencial terapéutico asociado, por ejemplo, a la eficacia
30 clínica de los glucocorticoides inhalados, a los efectos
colaterales tales como la supresión de cortisol, a la
potencia inmunosupresora, etc., la transcortina o CBG es
una proteína de transporte/carga que se une a esteroides

biológicamente activos con afinidad y especificidad mucho mayor que otras proteínas del plasma, y es un factor perjudicial importante de la biodisponibilidad de los esteroides. La unión de CBG influye en la actividad, ya que
 5 solamente la fracción no unida del corticosteroide ejerce actividad.

La tabla siguiente muestra las afinidades de unión a CBG de una serie de esteroides que aparecen en la bibliografía científica. Aquellos de Clase 1 tienen la
 10 mayor actividad de unión; de los miembros de Clase 1, aquellos que son glucocorticoides, es decir esteroides antiinflamatorios, son los de mayor interés para la presente invención.

Afinidades de unión a GBC

Compuesto	Log 1/K	Clase
aldosterona	-6,279	2
androstanodiol	-5,000	3
5-androsienodiol	-5,000	3
4-androstenodiona	-5,763	3
androsterona	-5,613	3
corticosterona	-7,881	1
cortisol (hidrocortisona)	-7,881	1
cortisona	-6,892	2
deshidroepiandrosterona	-5,000	3
11-desoxicorticosterona	-7,653	1
11-desoxicortisol	-7,881	1
dihidrotestosterona	-5,919	2
estradiol	-5,000	3
estriol	-5,000	3
estrona	-5,000	3
etiocolanolona	-5,225	3
pregnenolona	-5,225	3

Compuesto	Log 1/K	Clase
17 α -hidroxipregnenolona	-5,000	3
progesterona	-7,380	1
17 α -hidroxiprogesterona	-7,740	1
testosterona	-6,724	2
prednisolona	-7,512	1
cortisolacetat	-7,553	1
4-pregнено-3,11,20-triona	-6,779	2
epicorticosterona	-7,200	1
19-nortestosteronea	-6,144	2
16 α ,17 α -dihidroxiprogesterona	-6,247	2
16a-metilprogesterona	-7,120	1
19-norprogesterona	-6,817	2
2 α -methylcortisol	-7,688	1
2 α -metil-9 α -fluorocortisol	-5,797	2

Datos de la actividad de unión a GBC tras J. Am. Chem. Soc. 1988 110, 5959 y J. Med. Chem. 1993, 36, 433. Clases de actividad 1: alta, 2: intermedia, 3: baja.

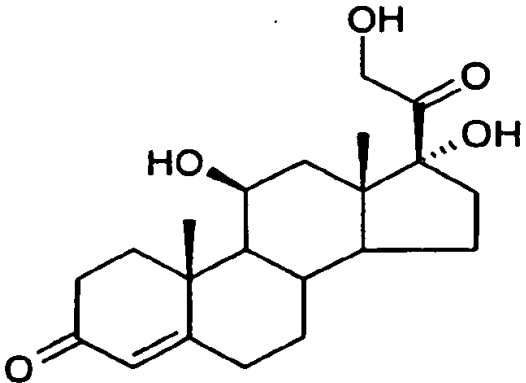
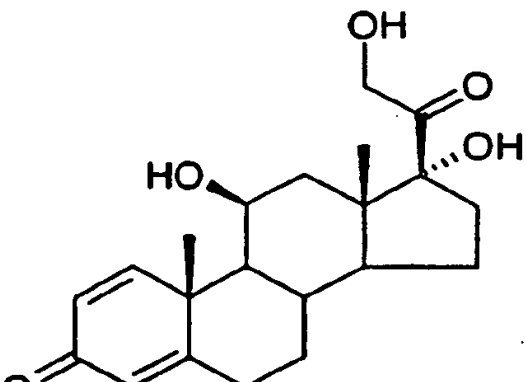
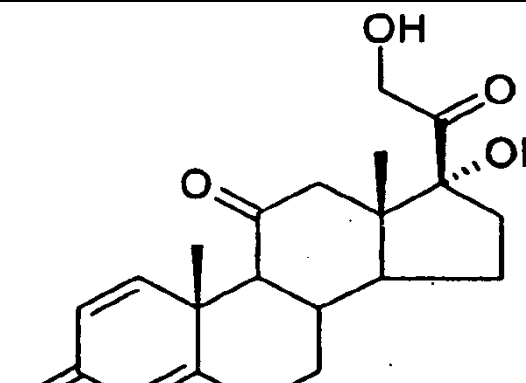
5 Se realizaron experimentos para determinar los valores de unión a CBG (transcortina) específicos para una serie de glucocorticoides y se calcularon los valores CI₅₀.

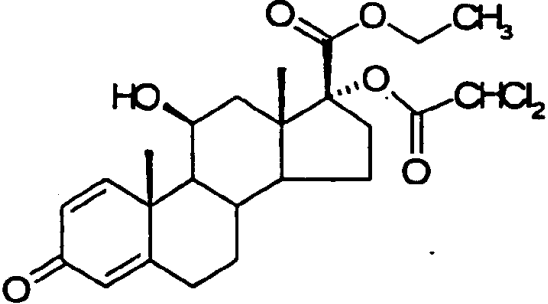
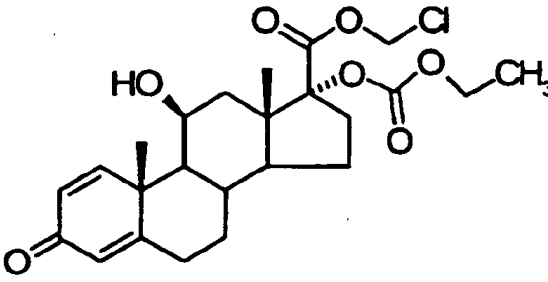
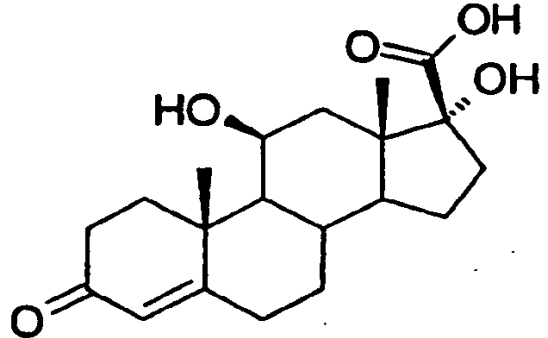
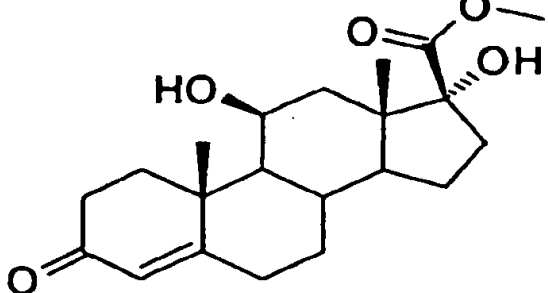
10 Procedimiento experimental: Se extrajo sangre venosa de voluntarios sanos en tubos que contenían heparina (5 Us/100 ml suero) y se separaron las células del plasma por centrifugación (1500 g durante 15 min). El plasma se trató con suspensión de carbón (Harvey et al., J. Steroid Biochem 7: 55,1976) con el fin de eliminar los esteroides endógenos. El plasma tratado con carbón se diluyó 100 veces
15 con tampón de unión (Tris-HCl 10 mM; DTT (ditiotreitól) 2 mM; EDTA 1,5 mM; Na₂MoO₄ 0,02 M; 10% Glicerol; pH 7,4) y se conservó en alícuotas a -80C. La unión de ³H-cortisol (69,0

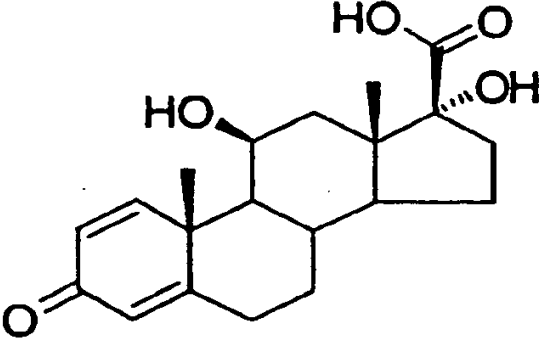
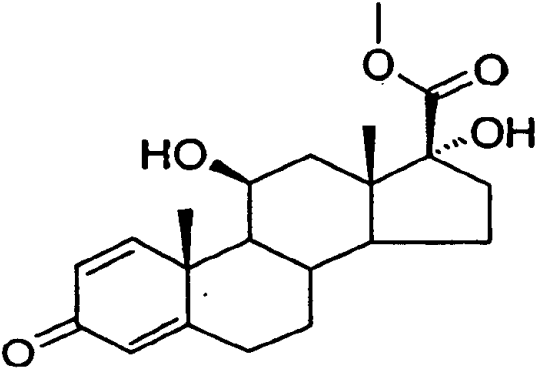
Ci/mmol, Amersham Biosciences) se determinó usando el procedimiento de adsorción de carbón, como lo describió previamente Korenmann (Steroids 13:163,1976). En resumen: se añadieron partes alícuotas (0,3 ml) de suero diluido a 5 tubos de ensayo que contenían 3 nM de ³H-cortisol solo o con diversas concentraciones de competidores de esteroides no marcados. La unión no específica se definió usando un exceso de 500 veces el cortisol no marcado. Los ingredientes del ensayo se mezclaron y los tubos se 10 incubaron durante 1 hora en hielo. Al final de la incubación, se añadieron 0,2 ml de suspensión de carbón (0,5% Norit A y 0,05% BSA) a cada tubo. Los tubos se agitaron brevemente y se incubaron durante 10 min adicionales a 0 °C. Luego se centrifugaron durante 10 min a 15 15 000 g, y las mismas alícuotas de los sobrenadantes claros se decantaron cuantitativamente en viales de recuento con 3 ml de fluido de centelleos basado en tolueno. La radiactividad se determinó con un radioespectrofluorímetro Wallac LKB 1410. Se calcularon los 20 valores de unión específica y CI₅₀.

Resultados: se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Unión de diferentes corticosteroides a transcortina (CI₅₀ nM)

Compuesto		Valores CI ₅₀ - (nM) promedio ± SEM (n)
Cortisol	 <p>The chemical structure of cortisol is a steroid with a ketone at C3, a double bond at C4-C5, a hydroxyl group at C11, and a dihydroxyacetone side chain at C17. The side chain consists of a CH2OH group, a C=O group, and a C-OH group.</p>	69 ± 8 (12)
Prednisolona	 <p>The chemical structure of prednisolone is a steroid with a ketone at C3, a double bond at C4-C5, a hydroxyl group at C11, and a dihydroxyacetone side chain at C17. The side chain consists of a CH2OH group, a C=O group, and a C-OH group.</p>	6,7 ± 1,6 (3)
Prednisona	 <p>The chemical structure of prednisone is a steroid with a ketone at C3, a double bond at C4-C5, a ketone at C20, and a dihydroxyacetone side chain at C17. The side chain consists of a CH2OH group, a C=O group, and a C-OH group.</p>	36 ± 11 (3)

Compuesto		Valores CI_{50} - (nM) promedio \pm SEM (n)
Etiprednol Dicloacetato		4502 \pm 973 (4)
Loteprednol etabonato		272 \pm 27 (4)
Ácido cortiánico (CA) GYKI-24805		117 \pm 49 (4)
CA-Me GYKI-25806		5,9 \pm 1,4 (4)

Compuesto		Valores CI_{50} - (nM) promedio \pm SEM (n)
Δ^1 -CA GYKI-24762		52 \pm 10 (3)
Δ^1 -CA-Me GYKI-24776		31 \pm 11 (3)

El presente inventor ha observado que las afinidades de GR y CBG no ocurren en paralelo. La siguiente tabla ilustra gráficamente este punto.

5

Afinidades GR frente a CBG

Las afinidades de unión a GR y CBG no ocurren en paralelo			
Compuesto	GR CI_{50}	Est. (nM)	CBG CI_{50}
			Est. (nM)
prednisolona (PR)	30		7
Δ^1 -CA, éster metílico (Δ^1 -CA, Me)	>1000		30
Δ^1 -ácido cortiánico (Δ^1 -CA)	>1000		50

cortisol (hidrocortisona, HC)	67	70
Ácido cortiánico (CA)	>1000	120
loteprednol etabonato (LE)	4	270
budesonide (BUD)	0,9	>10000
ciclesonida, act. met. (CIC-AM)	0,5	>10000
fluticasona propionato (FP)	0,4	>10000
mometasona furoato (MF)	0,4	>10000
Bodor, N.; Kuruez, I. 2006, resultados no publicados. Nota: Los GR se calcularon a partir de los RBA.		

Se ha descubierto, por ende, que la actividad de los glucocorticoides, según lo representado por la afinidad de GR, no transcurre en paralelo a la unión de transcortina, según lo representado por la afinidad de CBG. La presente invención hace uso de esta carencia de paralelismo. Ya que un valor CI_{50} inferior representa mayor actividad, los glucocorticoides más activos tienen los más bajos GR Est. CI_{50} en la tabla de arriba, mientras que aquellos que se unen más fuertemente a la transcortina tienen los más bajos CBG Est. CI_{50} . La hidrocortisona, el corticosteroide natural y los compuestos relacionados (como los ésteres de hidrocortisona) se unen muy bien a la transcortina, aunque son glucocorticoides débiles. Parece ser que la clase de prednisolona (con un doble enlace adicional en la posición C1-C2), se une incluso más fuertemente. Estos compuestos son fuertes aglutinantes de transcortina, significativamente mejores que el loteprednol mucho más potente. Los sustituyentes tales como 6-fluoro, 6-metilo, 9-fluoro, etc. reducen en gran medida la unión de transcortina, de modo que dichos compuestos no pueden potenciarse de manera similar.

Si bien la combinación con ácido cortiánico (CA), O¹ CA y ésteres es un aglutinante de CBG eficaz, aunque

totalmente inactivos, estos son compuestos nuevos, prácticamente no estudiados. La presente invención, no obstante, selecciona combinaciones de potentes esteroides de unión a GCR, que tienen débil unión a CBG, con las propiedades inversas, es decir, con débiles GC-s que son fuertes aglutinantes de transcortina. Por ejemplo, la hidrocortisona (HC) relativamente débil, o la cortisona más débil, también la prednisona y la prednisolona (PRN), que tienen propiedades de unión a CBG mucho mayores, en combinación con el loteprednol etabonato (LE) mucho más potente, producen una potenciación importante de la actividad local (piel, nariz, pulmón, colon, etc.), en función del transporte hacia afuera del LE, sin producir ninguna contribución local o sistémica a la actividad de GC deseada. Los estudios que se mencionan a continuación demuestran claramente la potenciación de la actividad (grado y tiempo) del LE en piel humana, cuando se combina con cantidades equivalentes de HC o PRN. La HC o PRN solas no producen ninguna actividad detectable. Véase la Tabla 3 y las FIG. 1 y 2.

Por consiguiente, la actividad farmacológica de un glucocorticoide que se une a CBG puede potenciarse en gran medida y la duración de su acción prolongarse mezclando con otro esteroide que tenga afinidad más fuerte hacia CBG. Si el segundo compuesto no tiene actividad de GR fuerte, no se espera que cause ningún efecto colateral inesperado asociado con GR. Por ejemplo, la actividad del esteroide suave loteprednol etabonato, que se une a CBG, aumenta fuertemente y se prolonga combinándolo con hidrocortisona o prednisolona.

Los compuestos de las fórmulas (I) y (II) pueden combinarse con vehículos no tóxicos farmacéuticamente aceptables para proveer composiciones farmacéuticas para

uso en el tratamiento de inflamación tópica u otra inflamación localizada. Obviamente, en vista de su falta de actividad sistémica, las composiciones que contienen los compuestos de fórmula (I) no tienen como fin el tratamiento

5 de afecciones en las que se indique la terapia corticosuprarrenal sistémica, p. ej., insuficiencia corticosuprarrenal. Como ejemplos de afecciones inflamatorias que pueden tratarse con las composiciones farmacéuticas que contienen la combinación de un compuesto

10 de fórmula (I) y un compuesto de fórmula (II) y uno o más vehículos farmacéuticos, se pueden mencionar los siguientes: trastornos dermatológicos como dermatitis atópica, acné, psoriasis o dermatitis de contacto; estados alérgicos tales como asma bronquial; enfermedades

15 oftálmicas y enfermedades óticas que implican reacciones alérgicas e inflamatorias agudas y crónicas (por ejemplo, afecciones inflamatorias oftálmicas tales como blefaritis, conjuntivitis, episcleritis, escleritis, queratitis, uveítis anterior y oftalmia simpática, e inflamaciones de

20 oído del oído externo y medio como también inflamación del oído interno, por ejemplo enfermedad de Meniere, que se inyecta o instila en el oído interno a través de la membrana del tímpano de forma análoga al uso actual de dexametasona); enfermedades respiratorias; inflamaciones de

25 la boca, encías y/o garganta, como gingivitis o aftas orales; inflamaciones de la mucosa nasal, por ejemplo aquellas causadas por alergias; inflamaciones del intestino grueso y del intestino delgado, como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa; inflamación asociada con artritis; e

30 inflamación anorrectal, prurito y dolor asociado con hemorroides, proctitis, criptitis, fisuras, dolor posoperatorio y prurito anal. Dichas composiciones pueden también aplicarse localmente como medida profiláctica

contra la inflamación y el rechazo de tejido que surgen en relación con los trasplantes.

Obviamente, la opción del vehículo(s) y las formas farmacéuticas variarán con el estado particular por el cual se ha de administrar la composición.

Los ejemplos de diversos tipos de preparaciones para administración tópica/local incluyen ungüentos, geles, lociones, cremas, polvos, gotas (p. ej., gotas para ojos, oídos o nariz), pulverizaciones (p. ej., para la nariz o garganta), supositorios, enemas de retención, comprimidos o miniesferas masticables o para chupar (p. ej., para el tratamiento de úlceras aftosas), aerosoles, comprimidos y cápsulas, y soluciones (p. ej., enjuagues bucales para el tratamiento de la cavidad bucal, especialmente la boca o las encías).

Los ungüentos y cremas o geles pueden, por ejemplo, formularse con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes y/o glicoles adecuados. Por consiguiente, dicha base puede incluir, por ejemplo, agua y/o un aceite tal como parafina líquida o un aceite vegetal tal como aceite de cacahuete o aceite de ricino, o un disolvente glicólico tal como propilenglicol o 1,3-butanodiol. Los agentes espesantes que se pueden utilizar de acuerdo con la naturaleza de la base incluyen parafina blanda, estearato de aluminio, alcohol cetosteárico, polietilenglicoles, grasa de lana, lanolina hidrogenada y cera de abeja y/o monoestearato de glicerilo y/o agentes emulsionantes no iónicos.

La solubilidad de los esteroides en el ungüento o la crema puede mejorarse incorporando un alcohol aromático como puede ser alcohol bencílico, alcohol feniletílico o alcohol fenoxietílico.

Las lociones se pueden formular con una base acuosa u oleosa y en general también incluirán uno o más de los siguientes: agentes emulsionantes, agentes disgregantes, agentes de suspensión, espesantes, disolventes, colorantes y perfumes.

Los polvos se pueden formar con la ayuda de cualquier base en polvo adecuada, p. ej., talco, lactosa o almidón.

Las gotas se pueden formular con una base acuosa que también comprende uno o más agentes de dispersión, agentes de suspensión o agentes solubilizantes, etc.

Las composiciones para pulverización pueden, por ejemplo, formularse como aerosoles con el uso de un propulsor adecuado, p. ej., diclorodifluorometano o triclorofluorometano.

Las formulaciones nebulizadas o en polvo se pueden preparar para inhalación oral en el tratamiento del asma, como se conoce en la técnica.

Las soluciones y suspensiones pueden prepararse para administración oral o rectal para uso en el tratamiento de los intestinos, por ejemplo, como se describe en más detalle en los ejemplos mencionados en lo sucesivo. A su vez, los comprimidos, cápsulas y otras formas de dosificación oral se pueden usar, por ejemplo, en el tratamiento de la enfermedad de Crohn, siempre que se formulen para liberación demorada (como podría ser tres horas después de su administración) para proteger a los compuestos de las fórmulas (I) y (II) del jugo gástrico y permitir así que alcancen el sitio diana, por ejemplo el duodeno, antes de disolverse.

Las formulaciones parenterales/inyectables se pueden preparar para inyección directa a las articulaciones en el tratamiento de la artritis de acuerdo con métodos conocidos

por los expertos en la técnica de formulaciones parenterales.

Las combinaciones de la presente invención se pueden incorporar a nanoesferas o microesferas en una diversidad de formas de dosificación (oral, tópica, inhalación, etc.) para proveer liberación sostenida/controlada de los compuesto de las fórmulas (I) y (II) a fin de tratar diversas afecciones inflamatorias y/o, en el caso de parches dérmicos o transdérmicos que contienen las combinaciones así incorporadas, para proveer alivio antiinflamatorio de irritaciones dermatológicas causadas por los parches mismos, por ejemplo, como consecuencia de sensibilidad al adhesivo o como consecuencia del uso a largo plazo de productos oclusivos. En un parche dérmico o transdérmico, la combinación de la invención está presente para su acción local o dérmica. Pueden estar presentes otros ingredientes activos para su acción sistémica en un parche transdérmico o para su acción local en un parche dérmico. Por lo tanto, por ejemplo, la combinación de la invención puede incluirse en nanoesferas o microesferas incorporadas a parches para el tratamiento del tabaquismo, p. ej., parches de nicotina, para el tratamiento de afecciones cardiovasculares, p. ej., parches de nitroglicerina; por ejemplo para el tratamiento de afecciones de la menopausia, p. ej., parches que contienen un estrógeno tal como estradiol o un estrógeno tal como estradiol en combinación con una progestina; parches de vapor para el tratamiento de la congestión y afecciones respiratorias relacionadas; parches para tratar el asma, como parches de tulobuterol; parches para el manejo del dolor que contienen analgésicos; parches que contienen otros agentes dermatológicos tales como antibacterianos/antibióticos o antifúngicos; parches que

contienen testosterona o agentes anti-ansiedad o fármacos para tratar el trastorno de déficit de la atención (ADD). Las propiedades de liberación sostenida/controlada de la tecnología de nanoesferas o microesferas para las combinaciones instantáneas también pueden utilizarse ventajosamente junto con dispositivos que necesitan estar en contacto continuo con el cuerpo, como las bombas de insulina y los monitores y puertos continuos de glucosa, nuevamente para proveer alivio antiinflamatorio de afecciones dermatológicas que provienen del uso a largo plazo de productos adhesivos y/u oclusivos. La tecnología de nanoesferas/microesferas puede también utilizarse para administración sostenida (en un periodo de meses o años) de la combinación de la invención desde implantes intravítreos, para reducir y/o inhibir la inflamación de la retina y tratar así la retinopatía, o dicha administración sostenida de la combinación desde stents cardiacos para reducir y/o inhibir la inflamación en su posición. Las nanoesferas pueden, a modo de ejemplo solamente, oscilar entre 100 nm y 800 nm, mientras que las microesferas pueden ilustrarse en intervalos de 2 μm a 4 μm o incluso 40 μm a 60 μm o 220 μm a 280 μm . Otras tecnologías pueden, desde ya, utilizarse para controlar la administración dérmica de la presente combinación.

La cantidad de ingrediente activo y potenciador en las composiciones de acuerdo con la invención variaría con los compuestos precisos que se utilicen, el tipo de formulación preparada y la afección particular para la cual se ha de administrar la composición. La formulación en general contendrá entre aproximadamente 0,0001 y aproximadamente 5,0% en peso del compuesto de fórmula (I). Las preparaciones tópicas en general contendrán entre 0,0001 y 2,5%, preferiblemente entre 0,01 y 0,5% de compuesto

activo, y se administrarán una vez al día, o según sea necesario. La identidad y la cantidad de compuesto activo determinarán la cantidad del compuesto de fórmula (II) utilizado allí, para mantener las relaciones molares o de peso anteriormente analizadas. Además, en términos generales, los compuestos de las fórmulas (I) y (II) pueden incorporarse a composiciones tópicas y otras composiciones locales formuladas sustancialmente como lo están los tipos de composiciones actualmente disponibles que contienen glucocorticosteroides conocidos, variando la cantidad de compuesto de fórmula (I) de acuerdo con su potencia.

Las composiciones de la invención pueden formularse para incluir otros compuestos activos conocidos como útiles en combinación con esteroides antiinflamatorios, por ejemplo, agentes antifúngicos, antibacterianos, antibióticos y agentes anestésicos locales, por ejemplo, clotrimazol, clioquinol (yodoclorhidroxiquina), yodoquinol, sulfato de polimixina B, sulfato de neomicina, tobramicina, sulfacetamida sódica, gentamicina, bromuro de tonzonio, sulfato de colistina e hidrocloreuro de pramoxina. Los esteroides de las fórmulas (I) y (II) pueden combinarse con más de uno de estos agentes activos adicionales cuando se considere apropiado, por ejemplo, con una combinación de sulfato de polimixina B y sulfato de neomicina.

La actividad antiinflamatoria de los compuestos de fórmula (I) se conoce a partir de la patente estadounidense de Bodor No. 4,996,335 anteriormente mencionada y de la bibliografía científica; como se observó precedentemente, uno de estos compuestos, el loteprednol etabonato, actualmente se comercializa en los Estados Unidos para administración oftálmica como agente antiinflamatorio. La suspensión oftálmica estéril al 0,2% que se comercializa está indicada para el alivio temporario de signos y

síntomas de conjuntivitis alérgica estacional, mientras que la suspensión oftálmica estéril al 0,5% comercializada está indicada para el tratamiento de afecciones inflamatorias sensibles a los esteroides de las conjuntivas palpebral y bulbar, la córnea y el segmento anterior del globo, como conjuntivitis alérgica, acné rosácea, queratitis punteada superficial, queratitis por herpes zóster, iritis, ciclitis, conjuntivitis infectiva seleccionada, para reducir edemas e inflamación. Un tercer producto comercializado consiste en una suspensión oftálmica de loteprednol etabonato al 0,5% y tobramicina al 0,3% y está indicada para afecciones oculares inflamatorias sensibles a los esteroides para las cuales se indica un corticosteroide y donde existe una infección ocular bacteriana superficial o riesgo de la misma, y donde el riesgo inherente del uso de esteroides en ciertas conjuntivitis infectivas se acepta para obtener una disminución del edema y la inflamación. Otras formulaciones para administración local para una diversidad de afecciones se encuentran actualmente bajo ensayo clínico.

Las combinaciones de la presente invención se han sometido a vasconstricción humana, o ensayos y pruebas de vitropresión.

Dichas pruebas ofrecen una indicación confiable de la actividad antiinflamatoria/glucocorticoidea local. En el caso actual, se han usado para demostrar que los agentes potenciadores representativos de fórmula (II) son inactivos solos en los niveles ensayados, que un compuesto representativo de fórmula (I) es activo solo en los niveles ensayados, y que la administración de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (I) potencia la actividad antiinflamatoria o la duración de la acción, o ambas, del compuesto representativo de fórmula (I).

PRUEBAS DE VASOCONSTRICCIÓN HUMANA

OBJETIVO

El objetivo de este estudio es evaluar el aumento de los efectos de vasoconstricción del loteprednol etabonato
5 (LE) con hidrocortisona (HC) o prednisolona (PRN).

METODOLOGÍA

Se prepararon soluciones de LE, HC y PRN (0,1 o 1 mM) solas, o mezclas de LE y HC (0,1 + 0,1 mM, o 1 + 1 mM), o
10 LE y PRN (0,1 + 0,1 mM, o 1 + 1 mM) con un vehículo que contenía etanol absoluto y propilenglicol (9:1). Las mezclas resultantes (20 µl) se cargaron en el disco de papel circular (7 mm de diámetro), que se fijó a una película adhesiva impermeable al agua (3M). Después de la evaporación de etanol (20 min), las películas se aplicaron
15 a los antebrazos de voluntarios humanos durante 4 horas. Posteriormente, se leyó la reacción de vasoconstricción y se juzgó por el aspecto de palidez en distintos intervalos de tiempo después de quitar los discos y las películas. La escala gradual fue la siguiente: 0, piel normal; 1, palidez
20 leve; 2, palidez con por lo menos dos vértices marcados; 3, palidez uniforme con una zona clara destacada en los sitios de aplicación; 4, palidez muy intensa. Debido a las variaciones relativamente altas de respuesta entre los voluntarios, se tomó una puntuación total de 4 pruebas en
25 cada punto de tiempo para la evaluación de la actividad.

RESULTADOS Y ANÁLISIS

La prueba de vasoconstricción se ha utilizado como índice de absorción percutánea, actividad y biodisponibilidad de glucocorticoides. En este estudio, la
30 adición de HC y PRN se investigó para evaluar sus efectos sobre la actividad del LE. En base a hallazgos previos, tanto la HC como la PRN se unen fácilmente a los receptores de transcortina, y la actividad farmacológica de los

corticosteroides no se correlacionó a las uniones de transcortina; la siguiente hipótesis fue establecida por el inventor: al aplicarse junto con LE, HC o PRN ocupan los sitios del receptor de transcortina que están fácilmente disponibles para LE, provocando que más moléculas de LE se unan a los receptores de glucocorticoides, potenciando de este modo la actividad farmacológica local del LE.

Los resultados que se exponen en la Tabla 3 y en las FIG. 1 y 2 indican que, por sí mismo, el LE demostró buena actividad de vasoconstricción, y tanto la HC como la PRN no demostraron actividad en el intervalo de concentración de 0,1 a 1 mM. La actividad del LE aumentó en gran medida con la adición de las mismas cantidades de HC o PRN (incremento del 60-80% después de la coadministración de 0,1 mM, e incremento del 60-75% después de la coadministración de 1 mM). Dado que la actividad de vasoconstricción de la HC fue 500 veces menor (50 mM HC frente a 0,1 mM LE ensayado), y que la de la PRN fue 250 menor (25 mM PRN frente a 0,1 mM LE ensayado) que aquella del LE como se indicó previamente, se puede considerar que el aumento de la actividad de vasoconstricción del LE por parte de HC y PRN no se debe a las uniones al receptor de glucocorticoides de HC y PRN, sino al aumento de las uniones al receptor de glucocorticoides del LE. Por lo tanto, estos resultados han confirmado la hipótesis.

Tabla 3 - Actividad de vasoconstricción (puntuación total de 4 pruebas).^{1,2,3}

Concentración mM	Tiempo después de la eliminación, h							
	2	4	6	8	10	16	18	24
0,1 mM								
LE	2	3	5	5	3	1	1	1
LE+ HC	3	7	9	8	8	3	2	2

LE + PRN	2	5	7	8	8	3	2	2
HC	0	0	0	0	0	0	0	0
PRN	0	0	0	0	0	0	0	0

1 mM

LE	6	7	8	8	9	6	5	2
LE + HC	8	10	13	13	13	10	8	4
LE+PRN	7	11	12	14	12	9	7	5
HC	0	0	0	0	0	0	0	0
PRN	0	0	0	0	0	0	0	0

¹Los compuestos se disolvieron en solución de etanol/propilenglicol (9/1) y se aplicaron 20 µl de las mezclas a parches circulares (7 mm de diámetro). Los parches se aplicaron a los antebrazos de voluntarios humanos, y se cubrieron con una película impermeable al agua durante 4 horas. La intensidad de la vasoconstricción se juzgó en distintos periodos de tiempo después de quitar los parches. ²La escala gradual fue la siguiente: 0, piel normal; 1, palidez leve; 2, palidez con por lo menos dos vértices marcados; 3, palidez uniforme con una zona clara destacada en los sitios de aplicación; 4, palidez muy intensa. ³Se tomaron las puntuaciones totales en cada periodo de tiempo debido a las grandes variaciones entre las respuestas individuales.

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos indican que la actividad y duración de la acción de un potente esteroide que se une a CBG de fórmula (I) se puede potenciar significativamente con la adición de otro esteroide de unión a CBG más fuerte pero de menor actividad GR de fórmula (II), afectando la concentración del esteroide no unido y los procesos de transporte hacia el exterior.

Los siguientes Ejemplos ilustran diversas formulaciones adecuadas para administrar las combinaciones de un compuesto de fórmula (I) y un compuesto de fórmula (II) para tratar diversas clases de afecciones inflamatorias locales.

En estos Ejemplos, los porcentajes son en peso, a menos que se indique lo contrario.

EJEMPLO 1

Se prepara una suspensión nasal que tiene la siguiente composición:

SUSPENSION NASAL

10	Loteprednol etabonato (LE)	0,5 a 1,0 g
	Hidrocortisona	0,5 a 1,0 g (en relación 1:1 a LE)
15	Glicerina concentrada	2,6 g
	Polisorbato 80	0,2 g
	Celulosa microcristalina carmelosa sódica	2,0 a 3,0 g
	Ácido cítrico	c.s.
20	Cloruro de benzalconio	0,005 g
	Agua purificada c.s:	100 g (pH 5,5)

La suspensión se puede preparar de acuerdo con el procedimiento descrito en la patente estadounidense de Doi No. 6,368,616 B1 del 9 de abril de 2002, excepto por la adición de hidrocortisona, que puede ocurrir simultáneamente con la adición de loteprednol etabonato.

Alternativamente, se pueden usar entre 0,1 y 0,5 g de hidrocortisona en lugar de la cantidad de 0,5 a 1,0 g anteriormente mencionada.

EJEMPLO 2

Se prepara una suspensión nasal que tiene la siguiente composición:

SUSPENSION NASAL

	Loteprednol etabonato	0,5 g
	Prednisolona	0,1 a 0,5 g
	Propilenglicol	2,0 g
	Polioxietileno hidrogenado	
5	aceite de ricino 60	0,2 g
	celulosa microcristalina	
	carmelosa sódica	3,0 g
	Ácido fosfórico	c.s.
	Cloruro de benzetonio	0,005 g
10	Agua purificada c.s.	100 g (pH 5,5)

La suspensión se puede preparar de acuerdo con el procedimiento de la patente '616 antes mencionada, excepto por la adición de prednisolona, que se puede realizar simultáneamente con la adición de loteprednol etabonato.

15 Las formulaciones nasales anteriormente mencionadas se pueden modificar, como se describe en la patente '616.

Las siguientes formulaciones se pueden preparar usando procedimientos de producción de rutina para formulaciones de estos tipos.

20 EJEMPLO 3

Se prepara una suspensión en gotas para ojos que tiene la siguiente composición:

SUSPENSIÓN EN GOTAS PARA OJOS

	Loteprednol etabonato	0,5 g
25	Prednisolona	0,1 a 0,5 g
	Ácido ϵ -aminocaproico	0,1 g
	Tiloxapol	0,3 g
	Polivinilpirrolidona (viscosidad intrínseca = 30)	0,6 g
30	Edentato sódico	0,01 g
	Cloruro de benzalconio (10 p/v %)	0,05 ml
	Ácido clorhídrico	c.s.
	Agua pura esterilizada	c.s. 100 ml

pH 5,53

Se pueden destilar 0,05 a 0,1 ml de esta suspensión en el ojo 3 a 10 veces por día.

Esta formulación en suspensión se puede modificar como se describe en la patente estadounidense de Inada et al No. 5,916,550, del 29 de junio de 1999, excepto por la adición de prednisolona al momento de la incorporación de loteprednol etabonato, para proveer otras suspensiones acuosas para uso en el ojo o la nariz, que no se expongan a 10 depresión de pH incluso después de almacenamiento prolongado.

EJEMPLO 4

Se prepara un ungüento que tiene la siguiente composición:

15 UNGÜENTO

Compuesto de fórmula (I)

p. ej., loteprednol etabonato 0,20% p/p

Compuesto de fórmula formula (II),

p. ej., Prednisona 0,10 a 0,20% p/p

20 Parafina líquida 10,0% p/p

Parafina blanda blanca 89,5% p/p

EJEMPLO 5

Se prepara una miniesfera para úlcera aftosa que tiene la siguiente composición:

25 MINIESFERA PARA ÚLCERA AFTOSA

Compuesto de fórmula (I),

p. ej., loteprednol etabonato 0,20 mg

Compuesto de fórmula (II),

p. ej., corticosterona 0,05 a 0,3 mg

30 Lactosa 69,0 mg

Goma arábiga 3,00 mg

Estearato de magnesio 0,75 mg

EJEMPLO 6

Se prepara un enema de retención que tiene la siguiente composición:

ENEMA DE RETENCIÓN

5	Compuesto de fórmula (I), p. ej., loteprednol etabonato	0,01 % p/v
	Compuesto de fórmula formula (II), p. ej., hidrocortisona	0,01 % p/v
	Tween 80	0,05% p/v
10	Etanol	0,015% p/v
	Propilparabeno	0,02 % p/v
	Metilparabeno	0,08% p/v
	Agua destilada	c.s.
		100
15		volúmenes

EJEMPLO 7

Se preparan gotas para ojos que tienen la siguiente composición:

GOTAS PARA OJOS

20	Compuesto de fórmula (I), p. ej., loteprednol etabonato	0,2% p/v
	Compuesto de fórmula formula (II), p. ej., prednisolona acetato	0,10 a 0,20% p/v
	Tween 80	2,5% p/v
25	Etanol	0,75% p/v
	Cloruro de benzalconio	0,02% p/v
	Fenil etanol	0,25% p/v
	Cloruro de sodio	0,60% p/v
	Agua para inyección	c.s. 100 volúmenes

30 EJEMPLO 8

Se prepara un ungüento dérmico que tiene la siguiente composición:

UNGÜENTO DÉRMICO

	Compuesto de fórmula (I),	
	p. ej., loteprednol etabonato	0,2% p/p
	Compuesto de fórmula (II),	
	p. ej., hidrocortisona	0,2% p/p
5	Parafina líquida	10,0% p/p
	Parafina blanda blanca	88,8% p/p

EJEMPLO 9

Se prepara una miniesfera para úlcera aftosa que tiene la siguiente composición:

10	MINIESFERA PARA ÚLCERA AFTOSA	
	Compuesto de fórmula (I),	
	p. ej., loteprednol etabonato	0,15 mg
	Compuesto de fórmula (II),	
	p. ej., hidrocortisona	0,5 a 0,15 mg
15	Lactosa	60,25 mg
	Goma arábiga	3,0 mg
	Estearato de magnesio	0,75 mg

EJEMPLO 10

Se prepara un enema de retención que tiene la siguiente composición:

20	ENEMA DE RETENCIÓN	
	Compuesto de fórmula (I),	
	p. ej., loteprednol etabonato	0,1% p/v
	Compuesto de fórmula (II),	
25	p. ej., hidrocortisona acetato	0,1 % p/v
	Tween 80	0,05% p/v
	Etanol	0,015% p/v
	Propilparabeno	0,02% p/v
	Metilparabeno	0,08% p/v
30	Agua destilada	c.s. 100 volúmenes

EJEMPLO 11

Se preparan gotas para ojos que tienen la siguiente composición:

GOTAS PARA OJOS

Compuesto de fórmula (I),

5	p. e., loteprednol etabonato	0,2% p/v
	Compuesto de fórmula (II),	
	p. ej., prednisolona	0,1 a 0,2% p/v
	Tween 80	2,5% p/v
	Etanol	0,75% p/v
10	Cloruro de benzalconio	0,02% p/v
	Fenil etanol	0,25% p/v
	Cloruro de sodio	0,60% p/v
	Agua para inyección	c.s. 100 volúmenes

15 EJEMPLO 12

Se preparan gotas para ojos que tienen la siguiente composición:

GOTAS PARA OJOS

Compuesto de fórmula (I),

20	p. ej., loteprednol etabonato	0,5% p/v
	Compuesto de fórmula (II),	
	p. ej., hidrocortisona	0,2 a 0,5% p/v
	Povidona	0,6% p/v
	Cloruro de benzalconio	0,02% p/v
25	Edetato sódico U.S.P.	0,10% p/v
	Glicerina U.S.P.	2,5% p/v
	Tiloxapol U.S.P.	3,0% p/v
	Cloruro de sodio	0,3% p/v
	Sodium γ -aminobutirato	1,0% p/v
30	Agua destilada estéril	c.s. 100 volúmenes

Los ingredientes anteriormente mencionados se combinan, luego se controla el pH y, si es necesario, se ajusta hasta 5,0-5,5 basificando con hidróxido sódico o acidificando con ácido clorhídrico.

5 Incluso otras composiciones pueden formularse convenientemente usando técnicas conocidas.

Por lo tanto, por ejemplo, una formulación para inhalación adecuada para uso en el tratamiento del asma puede prepararse como una unidad de aerosol dosificada que
10 contiene un compuesto representativo de fórmula (I) tal como loteprednol etabonato y un compuesto representativo de fórmula (II) tal como hidrocortisona, prednisolona, prednisona o corticosterona, de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica de formulaciones farmacéuticas.

15 Dicha unidad en aerosol puede contener una suspensión microcristalina de loteprednol etabonato y uno de los compuestos anteriormente mencionados de fórmula (II) en una relación de peso (II):(I) de 0,5:1 o 0,2: 1 a 1:1 en propulsores adecuados (p. ej., triclorofluorometano y
20 diclorodifluorometano y diclorotetrafluoroetano), con ácido oleico, sorbitán trioleato u otro agente de dispersión adecuado. Cada unidad típicamente contiene 1-10 miligramos del loteprednol etabonato anteriormente mencionado, de los cuales aproximadamente 5-50 microgramos se liberan en cada
25 accionamiento.

Otro ejemplo de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención es una espuma adecuada para el tratamiento de una amplia diversidad de trastornos anorrectales inflamatorios, que se ha de aplicar por vía
30 anal o perianal, que comprende de 0,1% a 0,5% de un compuesto de fórmula (I) tal como loteprednol etabonato y 0,05% o 0,5%, respectivamente, de hidrocortisona o prednisolona, y 1% de un anestésico local tal como

hidrocloruro de pramoxina, en una base de espuma mucoadhesiva de propilenglicol, alcohol estearílico etoxilado, éter polioxietilen-10-estearílico, alcohol cetílico, metilparabeno, propilparabeno, trietanolamina y
5 agua, con propulsores inertes. Alternativamente, se pueden emplear 0,2% o 1,0% de hidrocortisona o prednisolona.

Incluso otra formulación farmacéutica de acuerdo con la invención es una solución o suspensión adecuada para uso como enema de retención, de la cual una dosis unitaria
10 típicamente contiene 40-80 miligramos de un compuesto de fórmula (I) tal como loteprednol etabonato y entre 0,1 y 1 veces la cantidad de un compuesto de fórmula (II), preferiblemente hidrocortisona o prednisolona, junto con cloruro de sodio, polisorbato 80 y 1 a 6 onzas de agua
15 (donde el agua se añade poco antes del uso). La suspensión puede administrarse como un enema de retención o por goteo continuo varias veces a la semana en el tratamiento de colitis ulcerosa.

Otra formulación ilustrativa es una suspensión combinada de esteroide y antibiótico de múltiples dosis para uso oftálmico tópico. Cada ml de suspensión contiene:
20 como ingredientes activos, tobramicina 0,3% (3 mg) y loteprednol etabonato 0,5% (5 mg); como sinérgicos, hidrocortisona 0,1 a 0,5% (1 a 5mg); como conservante, cloruro de benzalconio 0,01%; y como inactivos tiloxapol,
25 edetato disódico, cloruro de sodio, hidroxietilcelulosa, sulfato sódico, ácido sulfúrico y/o hidróxido sódico (para ajustar el pH) y agua purificada.

Otro ejemplo de una combinación de
30 antibiótico/esteroide para uso oftálmico contiene 0,5% loteprednol etabonato, 0,1 a 0,5% hidrocortisona o prednisolona y 0,3% tobramicina junto con edetato disódico, glicerina, povidona, agua purificada, tiloxapol y 0,01%

cloruro de benzalconio como conservante. Cada ml contiene 5 mg de loteprednol etabonato, 1-5 mg de hidrocortisona o prednisolona y 3 mg de tobramicina. Se pueden añadir ácido sulfúrico y/o hidróxido sódico para ajustar el pH hasta 5,7 a 5,9 y lograr isotonicidad.

Otro ejemplo es un ungüento combinado de antibiótico y esteroide estéril, de múltiples dosis para uso oftálmico tópico. Cada gramo de ungüento contiene: como ingredientes activos, tobramicina 0,3% (3 mg) y loteprednol etabonato 0,2% (2 mg); como sinérgico, prednisolona acetato 0,05% a 0,1% (0,5 a 1 mg); como conservante, clorobutanol 0,5%; y como inactivos, aceite mineral y vaselina blanca.

Incluso otra formulación ilustrativa es una suspensión oftálmica estéril antinfectiva/antiinflamatoria que contiene: como ingredientes activos, sulfacetamida de sodio al 10% y loteprednol etabonato (suspensión microfina) 0,5%; como sinérgico, prednisona 0,1 a 0,2%; como conservante, cloruro de benzalconio (0,004%); como inactivos, alcohol polivinílico al 1,4%, polisorbato 80, edetato disódico, fosfato sódico dibásico, fosfato de potasio monobásico, tiosulfato de sodio, ácido clorhídrico y/o hidróxido sódico para ajustar el pH, y agua purificada. Se puede formular una composición similar para administración ótica.

Otro ungüento oftálmico que contiene un antibacteriano y un corticosteroide se ejemplifica mediante un ungüento estéril que contiene como activos, sulfacetamida sódica al 10% y loteprednol etabonato, 0,2%; como sinérgico, hidrocortisona, 0,05% a 0,2%; como conservante, acetato fenilmercúrico (0,0008%); y como inactivos, aceite mineral, vaselina blanca y vaselina, y alcohol lanolínico.

Otro ejemplo de una formulación oftálmica estéril es una suspensión antiinflamatoria/antinfectiva que contiene, como ingredientes activos, loteprednol etabonato

(suspensión microfina) 0,5%, sulfato de neomicina equivalente a 0,35% base de neomicina, sulfato de polimixina B 10.000 unidades/ml; como sinérgico, prednisona, 0,10 a 0,5%; como conservante, timerosal
5 0,001%; y como ingredientes inactivos, alcohol polivinílico al 1,4%, polisorbato 80, propilenglicol, acetato de sodio y agua purificada.

Incluso otra suspensión oftálmica estéril ilustrativa que es un producto combinado tópico,
10 antiinflamatorio/antinfectivo contiene: como ingredientes activos, sulfato de gentamicina equivalente a 0,3% base de gentamicina y loteprednol etabonato (suspensión microfina) 0,5%; como sinérgico, corticosterona, 0,2 a 0,5%; como conservante, cloruro de benzalconio 0,005%; como
15 ingredientes activos, alcohol polivinílico al 1,4%, edetato disódico, hidroxipropil metilcelulosa, polisorbato 80, citrato de sodio dihidratado, cloruro de sodio y agua purificada. La composición puede contener hidróxido sódico y/o ácido clorhídrico para ajustar el pH hasta el intervalo
20 de 5,5 a 6,6.

Otra formulación en suspensión oftálmica estéril contiene, por ml: como activo, loteprednol etabonato 2 mg (0,2%); como sinérgico, 11-desoxihidrocortisona 0,1 a 0,2 mg; como conservante, cloruro de benzalconio 0,01%; como
25 inactivos, edetato disódico, glicerina, povidona, agua purificada y tiloxapol. Se pueden añadir ácido clorhídrico y/o hidróxido sódico para ajustar el pH hasta 5,3 a 5,6.

Incluso otra formulación en suspensión oftálmica estéril contiene, por ml: como ingrediente activo,
30 loteprednol etabonato 5 mg (0,5%); como sinérgico, acetato de hidrocortisona 0,1 a 0,5 mg; como conservante, cloruro de benzalconio 0,01%; como ingredientes activos, edetato disódico, glicerina, povidona, agua purificada y tiloxapol.

Se pueden añadir ácido clorhídrico y/o hidróxido sódico para ajustar el pH de 5,3 a 5,6.

Para uso dermatológico, en el tratamiento de infecciones fúngicas con inflamación asociada, se puede formular una crema o loción que combine clotrimazol, un agente antifúngico sintético, un compuesto de fórmula (I) y un compuesto de fórmula (II). Una crema o loción adecuada contiene, en cada gramo de crema o loción: 10 mg de clotrimazol, 0,5 mg de loteprednol etabonato y 0,1 a 0,5 mg de hidrocortisona, en una base de crema o loción hidrófila que consiste en agua purificada, aceite mineral, vaselina blanca, alcohol cetearílico 70/30, cetearéth-30, propilenglicol, fosfato sódico monobásico monohidratado y ácido fosfórico, con alcohol bencílico como conservante. Si es necesario, la loción puede contener hidróxido sódico.

Las cápsulas o comprimidos adecuados para administración oral en el tratamiento de la enfermedad de Crohn pueden formularse para proteger los compuestos de las fórmulas (I) y (II) del jugo gástrico y para disolver cuando alcanzan un pH mayor en el duodeno. En una formulación de este tipo, cada cápsula contiene 5-20 mg de loteprednol etabonato micronizado, 2-10 mg de hidrocortisona micronizada, con etilcelulosa, acetiltributil citrato, copolímero de ácido metacrílico de tipo C, trietil citrato, antiespuma M, polisorbato 80, talco y esferas de azúcar, en un recubrimiento compuesto por gelatina, óxido de hierro y óxido de titanio. Los gránulos de la formulación se recubren para prevenir la disolución en el jugo gástrico, pero se disuelven a $\text{pH} > 5,5$, normalmente cuando los gránulos llegan al duodeno. Después de eso, una matriz de etilcelulosa con los esteroides los libera en un modo dependiente del tiempo en el lumen intestinal.

Para el tratamiento del asma, se puede formular una suspensión estéril para inhalación mediante un nebulizador con chorro de aire comprimido. La suspensión contiene, como el ingrediente activo, loteprednol etabonato micronizado; como el agente potenciador, hidrocortisona micronizada o acetato de hidrocortisona (en una relación en peso de 0,2:1 a 1:1 a loteprednol etabonato); y como inactivos, edetato disódico, cloruro de sodio, citrato de sodio, ácido cítrico, polisorbato 80 y agua para inyección. Las ampollas de dosis unitaria contienen 0,5, 1,0, 1,5 y 2,0 mg de loteprednol etabonato.

Una preparación alternativa para el tratamiento del asma consiste en un inhalador de polvo seco de múltiples dosis impulsado por inhalación que contiene solamente loteprednol etabonato micronizado e hidrocortisona micronizada. Cada accionamiento está diseñado para proveer 400 mcg de loteprednol etabonato y aproximadamente 250 mcg de hidrocortisona y para actuar directamente sobre el aparato respiratorio.

Para el tratamiento y la administración de síntomas nasales de rinitis alérgica estacional o perenne, se puede utilizar una pulverización o gel nasal. Dicha formulación nasal consiste en un pulverizador de bomba manual dosificado que contiene una suspensión micronizada de loteprednol etabonato y acetato de hidrocortisona en un medio acuoso. El medio también contiene celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica, dextrosa anhidra, polisorbato 80, edetato disódico, sorbato de potasio y agua purificada, con ácido clorhídrico añadido para ajustar el pH hasta aproximadamente 4,5. La formulación está diseñada para administrar 50 o 100 mcg de loteprednol etabonato y 25-100 mcg, respectivamente, de acetato de hidrocortisona por pulverización.

Para tratar las manifestaciones pruríticas e inflamatorias de dermatosis sensibles a esteroides antiinflamatorios, especialmente lesiones localizadas secas y escamosas, se puede emplear una cinta que contiene un
5 ingrediente activo y potenciador, tanto como vehículo como venda oclusiva. Dicho producto consiste en una cinta quirúrgica plástica impermeable a la humedad que contiene loteprednol etabonato e hidrocortisona. Cada centímetro
10 cuadrado de cinta contiene 10 mg de loteprednol etabonato y 2 a 5 mg de hidrocortisona distribuidos uniformemente en la capa adhesiva. La cinta está hecha de película de polietileno, mientras que el adhesivo es un copolímero sintético de éster de acrilato y éster acrílico.

Para el tratamiento de la colitis ulcerosa, se puede
15 formular una suspensión rectal en un enema desechable de dosis unitaria para fácil autoadministración. Una unidad de dosis unitaria, desechable típica para administración rectal contiene 60 ml de suspensión que contiene: 10-100 mg de loteprednol etabonato y 5-100 mg de hidrocortisona (en
20 una relación de peso de 0,5:1 o 1:1 a loteprednol etabonato) en una solución acuosa que contiene carbómero 934P, polisorbato 80, agua purificada, hidróxido sódico y metilparabeno.

Para el tratamiento de infecciones bacterianas
25 superficiales del canal auditivo y el tratamiento de infecciones de mastoidectomía y cavidades de fenestración acompañadas por inflamación, se puede usar una suspensión ótica. Dicha suspensión contiene sulfato de colistina y sulfato de neomicina como antibióticos, los esteroides
30 seleccionados de fórmulas (I) y (II) y bromuro de tonzonio, un agente activo de superficie; por ejemplo, una suspensión que contiene, por ml: actividad de base de colistina, 3 mg (como el sulfato); actividad de base de neomicina, 3,3 mg

(como el sulfato); loteprednol etabonato, 10 mg (1%); hidrocortisona, 2 a 10 mg (0,2 a 1%), bromuro de tonzonio, 0,5 mg (0,5%), polisorbato 80, ácido acético y acetato de sodio en un vehículo acuoso tamponado. Se añade timerosal
5 (0,002%) como conservante. La suspensión se tampona a pH 5.

Se puede formular una espuma para uso en el tratamiento de manifestaciones inflamatorias y pruríticas de dermatosis sensibles a corticosteroides de la región anal. Una espuma ilustrativa contiene 1% de loteprednol etabonato, 0,2 a 1% de hidrocortisona y 1% de hidrocloruro de pramoxina (un anestésico local) en una base hidrófila que contiene alcohol cetílico, cera emulsionante, metilparabeno, éter poliloxietilen-10 estearílico, propilenglicol, propilparabeno, agua purificada, trolamina,
10 isobuteno y propano.

Para inyección intramuscular, intrasinovial, de tejido blando o intralesión para diversas afecciones, especialmente para inyección intrasinovial o de tejido blando como terapia de sinovitis de artrosis, artritis reumatoide, bursitis aguda y sub-aguda, artritis gotosa aguda, epicondilitis, tenosinovitis no específica aguda y artrosis postraumática, se puede formular una suspensión estéril. Cada ml de suspensión contiene 20, 40 u 80 mg/ml de loteprednol etabonato; y 10, 20 o 40 o 20, 40 u 80
20 mg/ml, respectivamente, de hidrocortisona o acetato de hidrocortisona, respectivamente; junto con polietilenglicol 3350, polisorbato 80, fosfato sódico monobásico, fosfato sódico dibásico USP, alcohol bencílico (como conservante), cloruro de sodio (para ajustar la tonicidad) y cuando sea
25 necesario para ajustar el pH hasta dentro de 3,5 a 7,0, hidróxido sódico y/o ácido clorhídrico.

Para uso en el tratamiento de hemorroides inflamadas, proctitis post-irradiación, como auxiliar en el tratamiento

de colitis ulcerosa crónica, criptitis, otras afecciones inflamatorias anorrectales o causadas por prurito anal, se pueden formular supositorios. Dichos supositorios contienen 10-25 mg de loteprednol etabonato y 10-25 de hidrocortisona
5 (en una relación en peso de 1:1 al loteprednol etabonato) en una base de cocoglicérido hidrogenado.

Para el alivio de manifestaciones inflamatorias y pruríticas de dermatosis sensibles a los corticosteroides de la región anal, se puede utilizar una crema rectal. Una
10 crema rectal ilustrativa contiene 1% de loteprednol etabonato, 1% de hidrocortisona y 1% de hidrocloruro de pramoxina (un anestésico tópico) en una base lavable y no grasa que contiene ácido esteárico, alcohol cetílico, aquaphor, palmitato de isopropilo, estearato de polioxilo
15 40, propilenglicol, sorbato de potasio al 0,1%, ácido sórbico al 0,1%, trietanolamina, laurilsulfato y agua.

Para diversas afecciones dérmicas que tienen tanto un componente inflamatorio/prurítico como un componente fúngico/bacteriano, se puede formular una composición
20 tópica que contenga un compuesto de fórmula (I), un compuesto de fórmula (II) y yodoquinol (como agente antifúngico y antibacteriano). Una crema ilustrativa contiene, por gramo, 10 mg de loteprednol etabonato, 2 a 10 mg de hidrocortisona y 10 mg de yodoquinol en una base no
25 grasa de agua purificada, propilenglicol, gliceril monostearato SE, colesterol y esteroides relacionados, isopropil miristato, polisorbato 60, alcohol cetílico, sorbitan monostearato, polioxil 40 estearato, ácido sórbico y polisorbato 20.

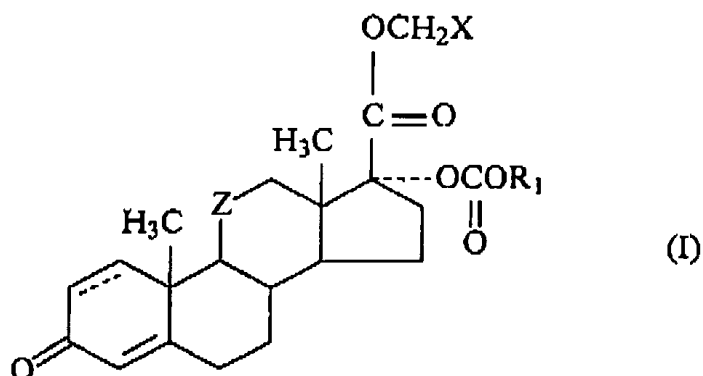
30 Se puede formular otra preparación tópica para uso dermatológico en el tratamiento de afecciones con un componente inflamatorio/prurítico y un componente fúngico/bacteriano, que contenga un compuesto de fórmula

(I), un compuesto de fórmula (II) y yodoclorhidroxiquina (también conocida como clioquinol), que tiene propiedades antifúngicas y antibacterianas. Estos ingredientes se formulan, por ejemplo, como una crema, ungüento o loción
5 que contiene 3% de yodoclorhidroxiquina, 0,5% o 1,0% de loteprednol etabonato y 0,2 a 1,0% de prednisolona acetato.

REIVINDICACIONES

1. Una combinación que comprende:

(a) un compuesto que tiene la fórmula:



5 en la que:

R_1 es alquilo C_1-C_7 ;

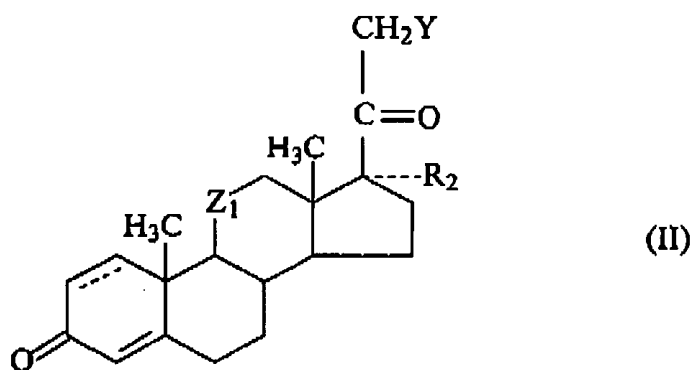
Z es carbonilo o p-hidroximetileno;

X es Cl o F;

y la línea punteada en el anillo A indica que la unión 1,2

10 está saturada o insaturada; y

(b) un compuesto que tiene la fórmula:



en la que:

Z_1 es carbonilo, p-hidroximetileno o metileno;

15 R_2 es H, -OH o -OCOR₃ donde R_3 es alquilo C_1-C_5 ;

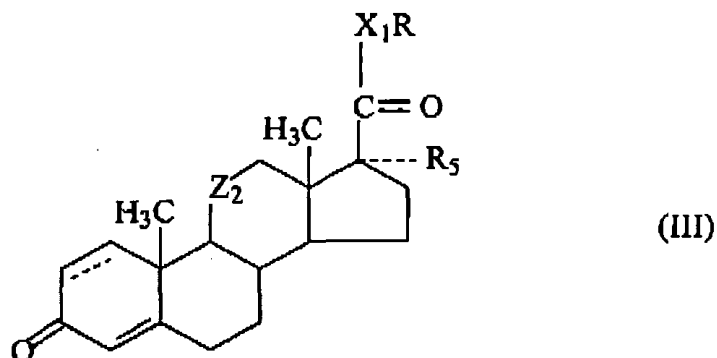
Y es -OH, -SH o -OCOR₄, donde R_4 es alquilo C_1-C_5 ,
ciclopentiletilo o dietilaminometilo;

y la línea punteada se define como anteriormente;

en una cantidad antiinflamatoria combinada, sinérgicamente eficaz;

siendo la cantidad de compuesto de fórmula (II) suficiente para potenciar la actividad antiinflamatoria o la duración de la acción, o ambas, de dicho compuesto de fórmula (I),
 5 donde dicha cantidad de dicho compuesto de fórmula (II) sola es insuficiente como para tener actividad antiinflamatoria;

con la salvedad de que la combinación excluye cualquier
 10 compuesto de fórmula:



en la que:

R es H o alquilo C₁-C₄;

Z₂ es carbonilo o β-hidroximetileno;

15 X₁ es -O- o -S-;

R₅ es -OH, -OR₆, -OCOOR₆ o -OCOR₇ donde R₆ es alquilo C₁-C₄ y

R₇ es alquilo C₁-C₄, fluorometilo o clorometilo;

y la línea punteada es como se ha definido anteriormente;

con la salvedad de que cuando R es alquilo C₁-C₄, entonces
 20 R₅ es -OH.

2. Una combinación según la reivindicación 1, en la que el compuesto de fórmula (I) es:

(a) 17α-etoxicarbonilox-11β-hidroxiandrosta-1,4-dien-3-ona-17β-carboxilato de clorometilo;

25 (b) 11β-hidroxi-17α-metoxicarboniloxiandrosta-4-en-3-ona-17β-carboxilato de clorometilo;

- (c) 17 α -etoxicarbonilox-11 β -hidroxiandrost-4-en-3-ona-17 β -carboxilato de clorometilo;
- (d) 17 α -butoxicarboniloxi-11 β -hidroxiandrost-4-en-3-ona-17 β -carboxiliato de clorometilo;
- 5 (e) 11 β -hidroxi-17 α -isopropoxicarboniloxiandrost-4-en-3-ona-17 β -carboxilato de clorometilo;
- (f) 11 β -hidroxi-17 α -isopropoxicarboniloxiandrosta-1,4-dien-3-ona-17 β -carboxilato de clorometilo;
- (g) 11 β -hidroxi-17 α -isobutoxicarboniloxiandrost-4-en-3-ona-10 17 β -carboxilato de clorometilo;
- (h) 11 β -hidroxi-17 α -propoxicarboniloxiandrost-4-en-3-ona-17 β -carboxilato de clorometilo;
- (i) 11 β -hidroxi-17 α -isopropoxicarboniloxiandrost-4-en-3-ona-17 β -carboxilato de fluoroxnetilo;
- 15 (j) 11 β -hidroxi-17 α -n-propoxicarboniloxiandrosta-1,4-dien-3-ona-17 β -carboxilato de clorometilo; o
- (k) 11 β -hidroxi-17 α -metoxicarboniloxiandrosta-1,4-dien-3-ona-17 β -carboxilato de clorometilo.

3. Una combinación según la reivindicación 1, en la que, en el compuesto de fórmula (I),

- (a) R₁ es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo o isobutilo, X es cloro y Z es p-hidroximetileno, y/o
- (b) la unión 1,2 está insaturada.

4. Una combinación según la reivindicación 1, en la que el compuesto de fórmula (I) es loteprednol etabonato.

5. Una combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el compuesto de fórmula (II) es cortisona, acetato de cortisona, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, hidrocortisona aceponato, 30 hidrocortisona butirato, cortisona 21-ciclopentanopropionato, hidrocortisona 21-cipionato, hidrocortisona valerato, prednisolona, prednisolona, acetato, prednisolona tebutato, prednisolona 21-pivalato,

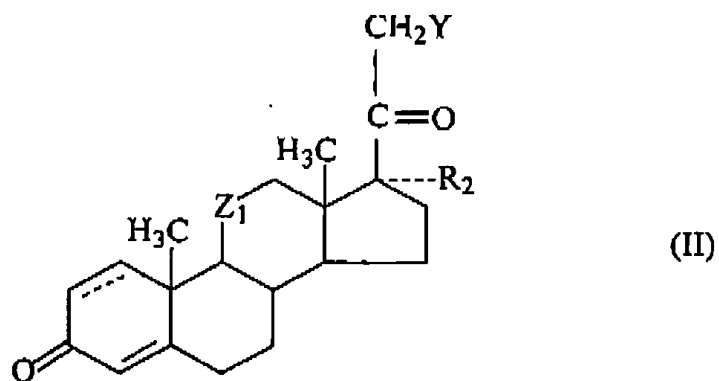
prednisolamato, prednival, prednisona, prednisona 21-acetato, corticosterona, tixocortol, corticosterona 21-acetato, hidrocortamato, 11-desoxicorticosterona, 11-desoxihidrocortisona, prednicarbato o hidrocortisona
 5 tebutato, especialmente acetato de hidrocortisona, hidrocortisona butirato, prednisolona, prednisolona acetato, prednisona, corticosterona, 11-desoxicorticosterona u 11-desoxihidrocortisona.

6. Una composición farmacéutica que comprende:

- 10 (1) una combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y
 (2) un vehículo no tóxico, farmacéuticamente aceptable para ello, adecuado para aplicación tópica u otra aplicación local.

15 7. Una composición farmacéutica que comprende:

- (1) una cantidad antiinflamatoria combinada sinérgicamente eficaz de:
 (a) loteprednol etabonato; y
 (b) un compuesto que tiene la fórmula:

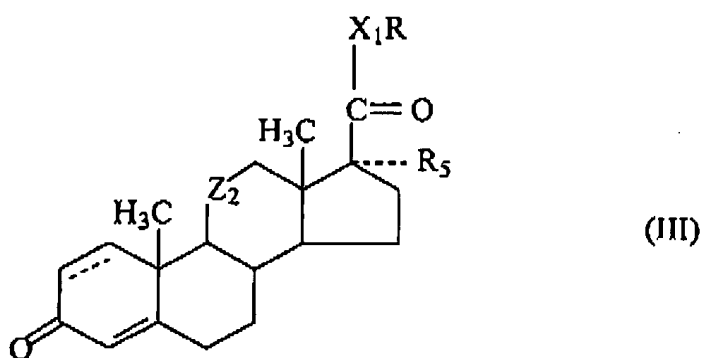


20

en la que Z_1 es carbonilo, β -hidroximetileno o metileno; R_2 es H, -OH o -OCOR₃ donde R_3 es alquilo C₁-C₅; Y es -OH, -SH o -OCOR₄ donde R_4 es alquilo C₁-C₅; y la línea punteada en el anillo A indica que la unión 1,2 está saturada o
 25 insaturada, donde la cantidad de compuesto de fórmula (II) es suficiente para potenciar la actividad antiinflamatoria

o la duración de la acción, o ambas, del loteprednol etabonato, donde dicha cantidad de dicho compuesto de fórmula (II) sola es insuficiente como para tener actividad antiinflamatoria; y

- 5 (2) un vehículo no tóxico, farmacéuticamente aceptable para aplicación tópica u otra aplicación local; con la salvedad de que la composición excluye cualquier compuesto que tenga la fórmula:



10

en la que:

R es H o alquilo C₁-C₄;

Z₂ es carbonilo o β-hidroximetileno;

X₁ es -O- o -S-;

- 15 R₅ es -OH, -OR₆, -OCOR₆ o -OCOR₇ donde R₆ es alquilo C₁-C₄ y R₇ es alquilo C₁-C₄, fluorometilo o clorometilo; y la línea punteada es como se ha definido anteriormente; con la salvedad de que cuando R es alquilo C₁-C₄, entonces R₅ es -OH.

- 20 8. Una composición según la reivindicación 7, en la que la relación molar del compuesto de fórmula (II) al loteprednol etabonato oscila entre aproximadamente 2:1 y aproximadamente 0,05:1.

- 25 9. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en la que:

(a) el vehículo es aceptable desde el punto de vista oftálmico y la composición es una composición oftálmica; o

(b) la composición está formulada como: un ungüento, gel, loción o crema; un polvo; gotas o una pulverización; un

5 supositorio, enema de retención o espuma; un comprimido o miniesfera masticable o para chupar; un aerosol; una formulación nebulizada o en polvo para inhalación oral; una forma de dosificación parenteral u otra forma inyectable; una forma de dosificación oral que libera los ingredientes
10 activos en los intestinos grueso o delgado.

10. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, formulada en un parche dérmico o transdérmico, donde la composición se usa opcionalmente en el tratamiento de inflamación dérmica.

15 11. Una combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, para uso en el tratamiento de inflamación tópica u otra aplicación localizada, p. ej., para administración al ojo u ojos de un
20 animal de sangre caliente para tratar una respuesta inflamatoria oftálmica; a la mucosa nasal de un animal de sangre caliente para tratar una respuesta inflamatoria nasal; por inhalación oral a un animal de sangre caliente para tratar una respuesta inflamatoria asmática; a la
25 mucosa rectal de un animal de sangre caliente para tratar la inflamación del intestino grueso o el intestino delgado, o del recto; oralmente a un animal de sangre caliente para tratar una respuesta inflamatoria de los intestinos grueso o delgado; al oído u oídos de un animal de sangre caliente
30 para tratar una respuesta inflamatoria ótica; por inyección a la articulación o articulaciones de un animal de sangre caliente para tratar una respuesta artrítica; a la piel de un animal de sangre caliente para tratar una respuesta

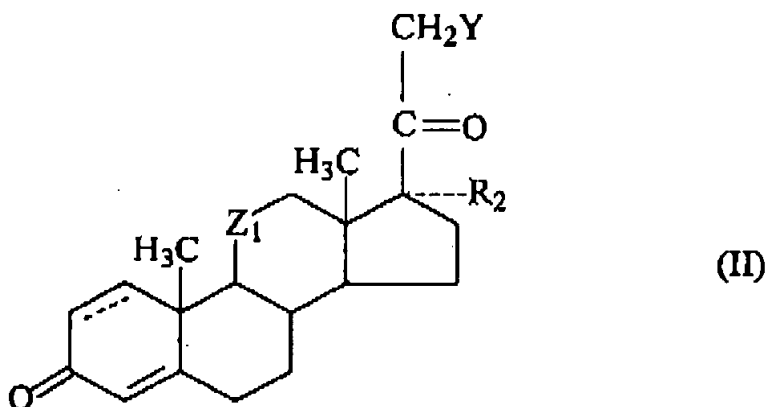
inflamatoria dérmica; u oralmente a un animal de sangre caliente para tratar una respuesta inflamatoria oral, gingival o de garganta.

12. Uso de una combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9 en la preparación de un medicamento para tratar la inflamación tópica u otra inflamación localizada, p. ej., para administración al ojo u ojos de un animal de sangre caliente para tratar una respuesta inflamatoria oftálmica; a la mucosa nasal de un animal de sangre caliente para tratar una respuesta inflamatoria nasal; por inhalación oral a un animal de sangre caliente para tratar una respuesta inflamatoria asmática; a la mucosa rectal de un animal de sangre caliente para tratar la inflamación del intestino grueso o el intestino delgado, o del recto; oralmente a un animal de sangre caliente para tratar una respuesta inflamatoria de los intestinos grueso o delgado; al oído u oídos de un animal de sangre caliente para tratar una respuesta inflamatoria ótica; por inyección a la articulación o articulaciones de un animal de sangre caliente para tratar una respuesta artrítica; a la piel de un animal de sangre caliente para tratar una respuesta inflamatoria dérmica; u oralmente a un animal de sangre caliente para tratar una respuesta inflamatoria oral, gingival o de garganta.

13. Uso de una composición según la reivindicación 10 en la preparación de un medicamento para tratar la inflamación dérmica.

14. Uso de:

(a) un compuesto que tiene la fórmula:



en la que:

Z_1 es carbonilo, p-hidroximetileno o metileno;

R_2 es H, -OH o -OCOR₃ donde R₃ es alquilo C₁-C₅;

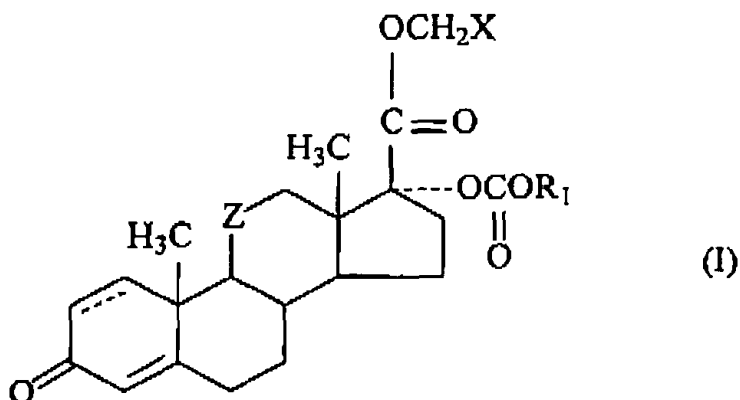
- 5 Y es -OH, -SH o -OCOR₄, donde R₄ es alquilo C₁-C₅, ciclopentiletilo o dietilaminometilo;

y la línea punteada es como se define a continuación; o

(b) un compuesto de fórmula (II) según se ha definido en la reivindicación 5,

- 10 en la preparación de un medicamento para potenciar la actividad antiinflamatoria tópica o local o la duración de la acción, o ambas, de:

(i) un compuesto que tiene la fórmula:



- 15 en la que:

R₁ es alquilo C₁-C₇;

Z es carbonilo o β-hidroximetileno;

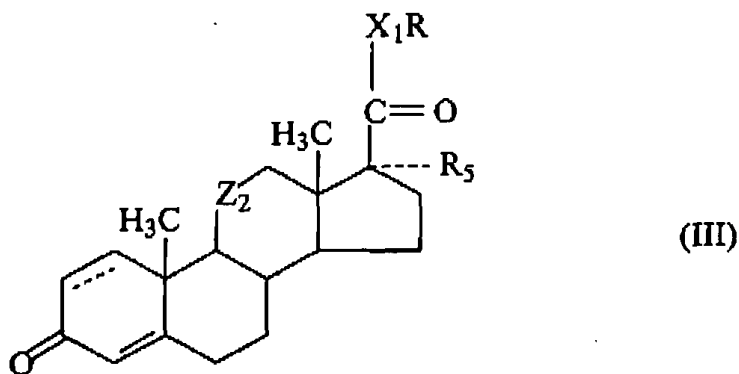
X es Cl o F;

y la línea punteada en el anillo A indica que la unión 1,2 está saturada o insaturada; o

(ii) un compuesto de fórmula (I) según se ha definido en la reivindicación 2 o en la reivindicación 4,

5 después de la administración tópica u otra administración local de dicho compuesto a un animal de sangre caliente que necesita tratamiento para aliviar una respuesta inflamatoria tópica u otra respuesta inflamatoria localizada;

10 donde la cantidad de compuesto de fórmula (II) en dicho medicamento es sinérgica y suficiente para potenciar la actividad antiinflamatoria o la duración de la acción, o ambas, de dicho compuesto de fórmula (I), pero insuficiente sola para tener actividad antiinflamatoria; donde la
 15 relación molar del compuesto de fórmula (II) al compuesto de fórmula (I) es opcionalmente entre aproximadamente 2:1 y aproximadamente 0,05:1, con la salvedad que ni el medicamento ni el tratamiento utilizan ningún compuesto de la fórmula:



20

en la que:

R es H o alquilo C₁-C₄;

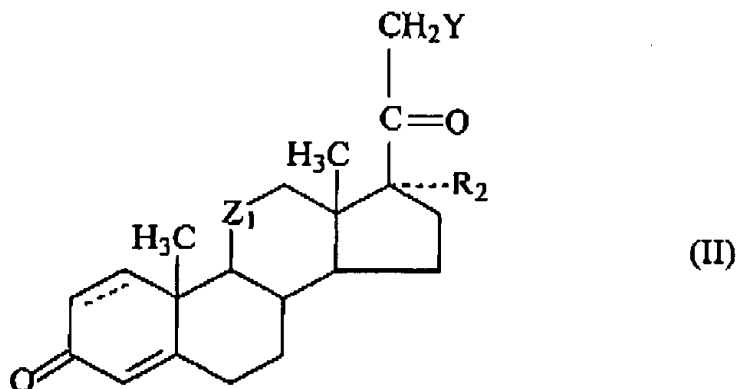
Z₂ es carbonilo o β-hidroximetileno;

X₁ es -O- o -S-;

25 R₅ es -OH, -OR₆, -OCOOR₆ o -OCOR₇ donde R₆ es alquilo C₁-C₄ y R₇ es alquilo C₁-C₄, fluorometilo o clorometilo;

y la línea punteada es como se ha definido anteriormente; con la salvedad de que cuando R es alquilo C₁-C₄, entonces R₅ es -OH.

15. Un compuesto que tiene la fórmula:



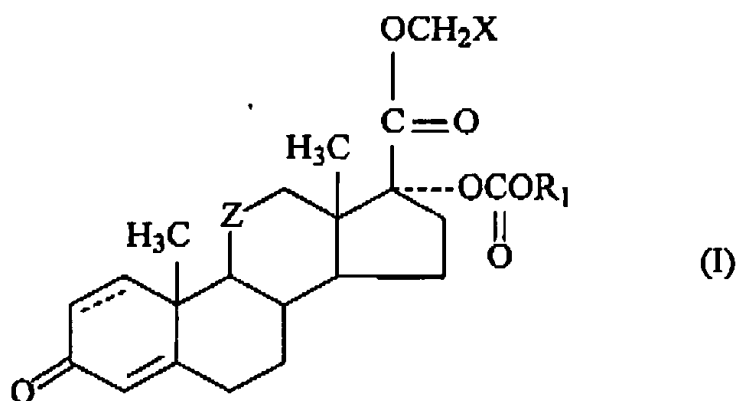
5

en la que:

Z₁ es carbonilo, β-hidroximetileno o metileno; R₂ es H, -OH o -OCOR₃ donde R₃ es alquilo C₁-C₅;

Y es -OH, -SH o -OCOR₄, donde R₄ es alquilo C₁-C₅,
 10 ciclopentiletilo o dietilaminometilo; y la línea punteada es como se define a continuación;

para uso en potenciar, en una cantidad que sola es
 insuficiente como para tener actividad antiinflamatoria, la
 actividad antiinflamatoria tópica u otra actividad
 15 antiinflamatoria local o la duración de la acción, o ambas,
 de un compuesto que tiene la fórmula:



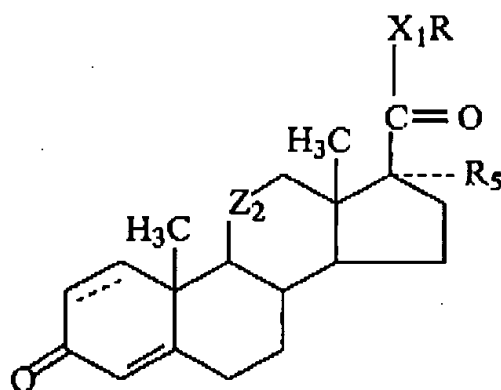
en la que:

R_1 es alquilo C_1C_7 ;

Z es carbonilo o β -hidroximetileno;

X es Cl o F;

- 5 y la línea punteada en el anillo A indica que la unión 1,2-
 está saturada o insaturada;
 con la salvedad de que el uso no implica ningún compuesto
 que tenga la fórmula:



(III)

en la que:

- 10 R es H o alquilo C_1-C_4 ;
 Z_2 es carbonilo o β -hidroximetileno;
 X_1 es -O- o -S-;
 R_5 es -OH, -OR₆, -OCOOR₆ o -OCOR₇ donde R_6 es alquilo C_1-C_4 y
 R_7 es alquilo C_1-C_4 , fluorometilo o clorometilo;
 15 y la línea punteada es como se ha definido anteriormente;
 con la salvedad de que cuando R es alquilo C_1-C_4 , entonces
 R_5 es -OH.

FIG. 1

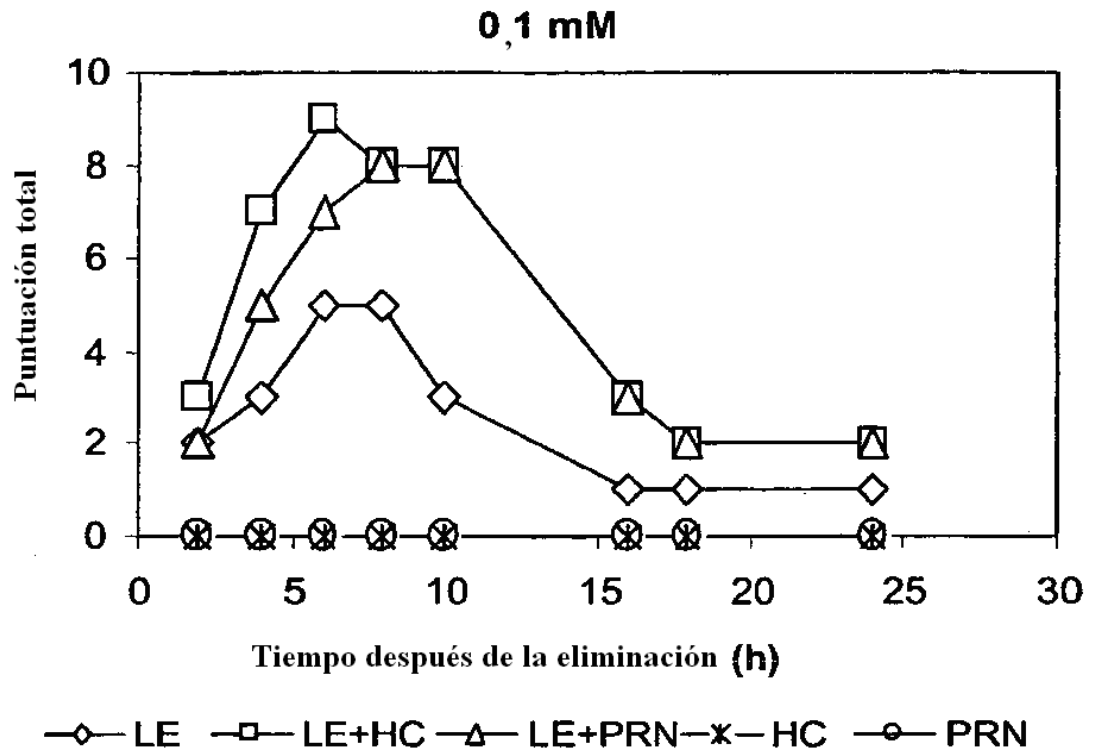


FIG. 2

