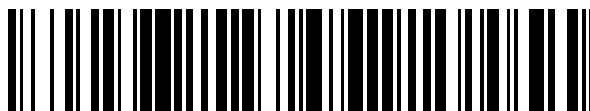


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 838**

51 Int. Cl.:
C07C 315/06 (2006.01)
C07C 317/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05766195 .1**
96 Fecha de presentación: **13.07.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1775285**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.04.2007**

54 Título: **PROCEDIMIENTO PARA LA CRISTALIZACIÓN DE LA BICALUTAMIDA.**

30 Prioridad:
14.07.2004 JP 2004207709

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.11.2011

73 Titular/es:
SUMITOMO CHEMICAL COMPANY LIMITED
27-1, SHINKAWA 2-CHOME
CHUO-KU, TOKYO 104-8260, JP

72 Inventor/es:
KATSURA, Tadashi;
MIZUNO, Tadashi y
ITAYA, Nobushige

74 Agente: **Curell Aguila, Marcelino**

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).

ES 2 368 838 T3

DESCRIPCIÓN

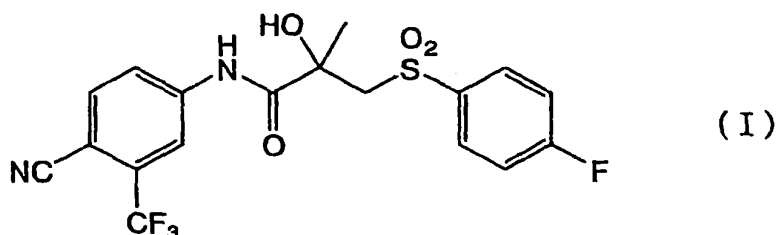
Procedimiento para la cristalización de la bicalutamida.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para la cristalización de la bicalutamida, que proporciona cristales de bicalutamida que presentan una distribución del tamaño de las partículas que es particularmente apropiada para una formulación.

Antecedentes de la invención

Se informa de que la bicalutamida, representada por la fórmula (I):



constituye un compuesto con actividad antiandrogénica (documentos EP0100172-A, EP1462442-A, US2004/0044249A1, y similares), siendo también un importante compuesto que se utiliza habitualmente en varias aplicaciones medicamentosas.

Las formulaciones de bicalutamida se suministran como comprimidos y cápsulas, debiendo dichas formulaciones administrarse estrictamente con los criterios requeridos para que muestren de forma estable los efectos medicinales de la bicalutamida. Dado que el tamaño de partícula y el área específica superficial de los cristales de bicalutamida que se utilizan en conjunto, afectan significativamente los efectos medicinales y los efectos secundarios, se considera que es importante utilizar cristales de bicalutamida que presenten tamaños de partícula y áreas específicas superficiales apropiados. En consecuencia, es deseable el desarrollo de cristales de bicalutamida con dichos tamaños de partícula y zonas superficiales específicas apropiados, y de procedimientos para obtener eficientemente dichos cristales.

El documento EP1462442-A da a conocer un procedimiento para producir cristales de bicalutamida, cuyas formas se regulan disolviendo la bicalutamida en acetato de etilo, seguido por la adición de heptano o de un producto similar, para conseguir la cristalización. Los cristales de bicalutamida así obtenidos, sin embargo, presentan tamaños de partícula de 45,6 μm de Dp_{10} , 90,7 μm de Dp_{50} y 177,6 μm de Dp_{90} , según los resultados de las mediciones en el contexto de la presente invención.

El documento US2004/0044249A1, describe un procedimiento para cristalizar la bicalutamida añadiendo acetona a una dispersión acuosa de cristales de bicalutamida, dejando que éstos se disuelvan y que a continuación, la solución repose a temperatura ambiente. Este procedimiento, sin embargo, puede disminuir la eficiencia, a causa de que es necesaria una gran cantidad de disolvente para disolver completamente los cristales de bicalutamida, así como puede disminuir, asimismo, la tasa de recuperación, debido al gran volumen del disolvente. Además, ya que los tamaños de las partículas de los cristales así obtenidos son grandes, este procedimiento, así como el del documento EP1462442-A, no son necesarios para producir de forma eficiente cristales apropiados de bicalutamida.

Sumario de la invención

Los objetivos de la presente invención consisten en proporcionar cristales de bicalutamida con una distribución específica del tamaño de partícula, y con una zona específica superficial, y un nuevo procedimiento de cristalización para producir de modo eficiente los cristales de bicalutamida; es decir, proporcionar cristales de bicalutamida con una forma específica, y un procedimiento para obtener bicalutamida, que es económico, excelente para la estabilidad de la calidad del producto y aplicable industrialmente.

Se ha estudiado diligentemente para resolver los problemas mencionados anteriormente, consiguiendo entonces la presente invención.

Es decir, la presente invención se define de la forma siguiente:

<1> Un procedimiento para la cristalización de bicalutamida, que comprende la adición a agua de una solución de acetona que contiene bicalutamida.

<2> El procedimiento según <1>, en el que la cantidad de acetona en la solución de acetona que contiene bicalutamida es de 2 a 10 g por 1 g de bicalutamida.

<3> El procedimiento según <1> o <2>, en el que la cantidad de agua es de 0,5 a 10 g por 1 g de acetona.

<4> El procedimiento según cualquiera de los ítems <1> a <3>, en el que la temperatura del agua cuando tiene lugar la adición es de 0 a 30°C.

<5> El procedimiento según <1>, en el que los cristales obtenidos de bicalutamida presentan una distribución del tamaño de partícula de 1 a 10 μm de DP_{10} , de 10 a 25 μm de DP_{50} y de 25 a 100 μm de DP_{90} .

<6> El procedimiento según <5>, en el que la zona superficial específica de los cristales es de 0,4 a 1 m^2/g cuando se mide por adsorción de gas nitrógeno mediante un procedimiento de ecuación BET.

<7> El procedimiento según <1>, que comprende además la molienda de una sola vez de los cristales obtenidos de bicalutamida, en el que los cristales resultantes de bicalutamida presentan una distribución del tamaño de las partículas de 1 a 3 μm de DP_{10} , de 2 a 5 μm de DP_{50} y de 5 a 15 μm de DP_{90} .

<8> El procedimiento según <7>, en el que la zona superficial específica de los cristales resultantes es de 1 a 5 m^2/g cuando se mide por adsorción de gas nitrógeno mediante un procedimiento de ecuación BET.

<9> El procedimiento según <7> u <8>, en el que la molienda de una sola vez se lleva a cabo mediante un molino seleccionado de entre un molino de chorro, un triturador de martillo, un molino de bolas y un triturador de discos, o mediante su combinación.

Descripción de las formas de realización preferidas

(Procedimiento de cristalización)

El procedimiento de cristalización de la bicalutamida de la presente invención incluye la adición al agua de una solución de acetona que contiene bicalutamida.

La solución de acetona que contiene bicalutamida (a la que en adelante se hace referencia como dicha solución de acetona), puede prepararse, por ejemplo, añadiendo bicalutamida a un disolvente de acetona y procediendo a su disolución. La cantidad de acetona es típicamente de 2 a 10 g por 1 g de bicalutamida, y preferentemente, de 3 a 7 g. Teniendo en cuenta la solubilidad de la bicalutamida en el disolvente de acetona, la solución de acetona se mantiene preferentemente, de modo habitual, entre 10 y 50°C, y, preferentemente, entre 20 y 30°C, si es necesario, calentando.

Alternativamente, la solución de acetona, por ejemplo, puede prepararse concentrando una solución de acetona que presenta un bajo contenido de bicalutamida. En este caso, la concentración puede llevarse a cabo para ajustar la cantidad de acetona a las cantidades propias de los intervalos anteriormente mencionados. Además, después de la concentración, resulta preferido que la solución concentrada se mantenga habitualmente entre 10 y 50°C, y preferentemente, de 20 a 30°C, con el fin de evitar la precipitación de los cristales de bicalutamida.

En la presente invención, el agua se utiliza habitualmente entre 0 y 30°C, y preferentemente, entre 0 y 15°C, para obtener cristales finos. Como en el presente procedimiento de cristalización se adopta un método que añade dicha solución de acetona al agua, la concentración de acetona en ésta (cristales líquido precipitados), aumenta con la adición de dicha solución de acetona. Mientras la cantidad final de agua en los cristales líquido precipitados después de añadir dicha solución de acetona, sea de 0,5 g o más por 1 g de acetona, pueden obtenerse un rendimiento y una calidad apropiados de los cristales. Aunque, en aras de la simplicidad, resulta preferido disponer la cantidad total de agua en un recipiente antes de añadir dicha solución de acetona, puede adoptarse, por ejemplo, un método en el que la mitad de la cantidad total de agua se ponga en un recipiente antes de añadir dicha solución de acetona, y el resto se añada de forma dividida durante la adición de dicha solución de acetona. En la presente invención, el agua a la que se añade dicha solución de acetona incluye no sólo agua, sino también cristales de bicalutamida líquido precipitados, obtenidos añadiendo dicha solución de acetona al agua, pudiendo obtenerse, en otras palabras, un líquido acuoso que contiene acetona, una cantidad soluble de bicalutamida y cristales de bicalutamida precipitada, así como un rendimiento y calidad apropiados de ésta. El procedimiento de adición de dicha solución de acetona puede consistir en la adición mediante suministro continuo o mediante goteo. Aunque depende de una escala de volumen reactivo, el tiempo para la adición está habitualmente comprendido entre 10 minutos y 10 horas. La velocidad de agitación no está particularmente limitada, mientras que pueda dispersarse dicha solución de acetona en el agua, preferentemente, por ejemplo, entre 200 y 500 rpm en una escala de un matraz de 200 ml.

Después de finalizar la adición de dicha solución de acetona al agua, se llevó a cabo preferentemente entonces la agitación. Ésta se realizó habitualmente entre 0 y 30°C, y preferentemente, entre 0 y 15°C, siendo habitualmente el tiempo de agitación de entre 10 minutos y 5 horas, más preferentemente de entre 10 minutos y 1 hora.

Y entonces, filtrando la solución agitada, pueden recuperarse los deseados cristales de bicalutamida. El procedimiento de filtración no está particularmente limitado, pudiéndose utilizar las filtraciones a presión reducida, las filtraciones a presión, las filtraciones centrífugas, y similares, solas o como combinaciones suyas. Además, el cristal puede lavarse con una mezcla de acetona y agua o agua, durante la filtración. Los cristales recuperados pueden secarse mediante secado circulatorio, mediante secado a presión reducida, y similares.

Así, los cristales precipitados de bicalutamida pueden controlarse en intervalos de tamaños más pequeños de partícula que los obtenidos mediante los procedimientos convencionales. Por ejemplo, los tamaños de partícula determinados mediante difracción de láser, puede controlarse preferentemente entre 1 y 10 μm de D_{p10} , entre 10 y 25 μm de D_{p50} , y entre 25 y 100 μm de D_{p90} , y más preferentemente entre 2 y 6 μm de D_{p10} , entre 10 y 20 μm de D_{p50} , y entre 25 y 80 μm de D_{p90} . La zona superficial específica de los cristales puede controlarse en el intervalo de 0,4 a 1 m^2/g .

Para obtener dichas distribuciones del tamaño de las partículas, resulta crítica la aplicación del procedimiento de cristalización de la presente invención, y si se aplica cualquier procedimiento distinto al de ésta, por ejemplo, llevando a cabo la cristalización mediante una etapa de adición de agua en una solución acetónica de bicalutamida, los cristales de ésta dan lugar a distribuciones más grandes del tamaño de las partículas.

Los cristales de bicalutamida obtenidos mediante el procedimiento de cristalización de la presente invención, presentan tamaños pequeños de partícula. Esto permite la producción de cristales que presenten distribuciones mucho más finas del tamaño de partícula, así como zonas superficiales específicas más grandes, utilizando una carga más baja y una molienda simple. El procedimiento de molienda no está particularmente limitado, y consiste habitualmente en pulverizar finamente un sólido con un molino. Éste incluye, por ejemplo, un molino de chorro, un triturador de martillo, un molino de bolas y un triturador de discos, y similares, o una combinación suya, y preferentemente, un molino de chorro para obtener partículas finas.

(Distribución del tamaño de las partículas)

Los cristales de bicalutamida obtenidos mediante dicha molienda muestran una distribución del tamaño de partícula de 1 a 3 μm de D_{p10} , de 2 a 5 μm de D_{p50} y de 5 a 15 μm de D_{p90} , y más preferentemente de 1 a 2 μm de D_{p10} , de 2,5 a 5 μm de D_{p50} y de 5 a 12 μm de D_{p90} . Se espera que los cristales de bicalutamida con dichos intervalos de distribución presenten una solubilidad y una tasa de absorción apropiadamente excelentes.

En la invención, D_{pn} es una unidad que se refiere a un tamaño de partícula del cristal y n es un valor comprendido entre 1 y 100. Por ejemplo, D_{p10} se define como un diámetro de partícula en el que las partículas se acumulan a partir de una que presenta un tamaño más pequeño y alcanzan un volumen acumulado de la partícula del 10%.

(Procedimiento de medición de la distribución del tamaño de las partículas)

Se añaden 1.000 ml de agua a 5 g de Triton-X, mezclando bien. Se añaden 0,1 g de bicalutamida y se tratan con ultrasonidos durante 15 minutos, filtrándose con un filtro de membrana de 0,45 μm , utilizando esta solución como el dispersante. Se enjuagan la unidad dispersora y los instrumentos de medida con el dispersante, reemplazándolo en los instrumentos con uno recién preparado, realizando otra vez la medición. Después de pesar, se suspenden aproximadamente 0,05 g de cristales de bicalutamida en los 20 ml del dispersante, y se tratan con ultrasonidos, completándose con el dispersante hasta 100 ml. Se vuelve a dispersar esta solución con una pipeta y se vierte esta muestra en la unidad dispersora, de forma que se produzca un oscurecimiento del 10 al 20%. Después del período de estabilización de 12 minutos, se empieza la medición bajo las condiciones siguientes: se determinan el diámetro al 10%, el diámetro al 50% y el diámetro al 90%, según una curva de distribución integrada para que sea D_{p10} , D_{p50} y D_{p90} , respectivamente.

Condiciones de medida:

Modelo de instrumento: Analizador Mastersizer 2000 del tamaño de partícula mediante difracción láser (Malvern)

Unidad dispersora: Hydro2000S

Velocidad de agitación de la unidad de dispersión: 2.300 rpm.

Índice de refracción de las partículas de la muestra: 1.670 Absorción: 0,001

Índice de refracción del dispersante: 1.330

Modelo de análisis: finalidad general

Sensibilidad del cálculo: potenciada

5

Forma de la partícula; irregular

Intervalo del tamaño: 0,020-2000.000 μm

10 Período de integración de la medición: 12 segundos

Período de integración anterior: 12 segundos

(Zona superficial específica)

15

Los cristales de bicalutamida así obtenidos tienen también una zona superficial específica de 1 a 5 m^2/g , y preferentemente de 2 a 4 m^2/g , esperándose, por tanto, que constituyan un volumen para los medicamentos que muestre apropiadamente la capacidad de absorción y de solubilización.

20 La zona superficial específica en la invención, se define como una zona superficial por 1 g de partículas, y se representa por un valor que se mide mediante el procedimiento siguiente.

(Procedimiento para medir la zona superficial específica)

25 Se elimina el aire de una muestra, durante la noche, en un secador al vacío, a 40°C, como pretratamiento antes de someterla a medición. Ésta se lleva a cabo de la forma siguiente: una cantidad dada de un gas absorbente (gas nitrógeno) es absorbida por una muestra, determinándose en cada etapa de la absorción los valores de la presión relativa (P/PO) y del volumen del gas absorbido, y se calcula entonces una zona superficial específica, utilizando los valores según la ecuación BET. Como dispositivo de medición, se utilizan el analizador del tamaño de poro y el

30 COULTER™ SA3100™ para las series de zonas superficiales. Después de medir la muestra mencionada anteriormente, se calcula la zona superficial específica a la presión relativa de 0,05 a 0,2.

La presente invención se explicará específicamente según los ejemplos no limitativos de la misma siguientes.

35 **Ejemplo 1**

En un matraz de 5 l de capacidad, se añadieron bicalutamida (240 g, 0,558 moles) y acetona (1.200g), agitándose entonces y disolviendo entre 20 y 30°C. Después de la disolución, la solución mezclada se añadió gota a gota a 3600 g de agua enfriada a 5°C durante 2 horas (velocidad de goteo, aproximadamente 12,5 ml/minuto). Y entonces,

40 se agitó la solución a 5°C durante 30 minutos, seguido por la recuperación de la bicalutamida como cristales, con filtración hasta sequedad bajo presión reducida. (236,6 g, rendimiento del 98,6 %), Pureza, 100 %.

Se realizó la medición de la distribución del tamaño de las partículas y de la zona superficial específica de los cristales obtenidos.

45

(Medición de la distribución del tamaño de las partículas)

Utilizando el [analizador Mastersizer 2000 (Malvern)] de distribución del tamaño de partícula mediante difracción láser mencionado anteriormente, se llevó a cabo la medición de la distribución del tamaño de las partículas bajo las mismas condiciones antes mencionadas.

50

Como resultado, la distribución del tamaño de las partículas de los cristales mencionados anteriormente, fue 5,3 μm de D_{p10} , 14,5 μm de D_{p50} y 30,6 μm de D_{p90} .

55 Y entonces, los cristales obtenidos anteriormente se molieron una vez con un molino de chorro espiral 50AS Hosokawa Micron Group).

Las condiciones de molienda fueron:

60 Aire suministrado 0,2 Mpa,

Diámetro de la boquilla inyectora ϕ 0,8 mm,

Presión del aire de molienda 0,4 Mpa,

65

Diámetro de la boquilla de molienda ϕ 0,8 mm,

Número de boquillas, 4, y

Velocidad de suministro 997 g/hora.

La distribución del tamaño de las partículas de los cristales, obtenida realizando molienda de una sola vez, fue de 1,8 μm de Dp_{10} , 4,2 μm de Dp_{50} y 10,5 μm de Dp_{90} , según los resultados obtenidos mediante el procedimiento de medición mencionado anteriormente, que se llevó a cabo bajo idénticas condiciones.

Además, la zona superficial específica de los cristales, obtenida en un triturador durante un tiempo, se midió con el analizador del tamaño de poro y el COULTER™ SA3100™, mencionado anteriormente para las series de zonas superficiales, bajo idénticas condiciones a las mencionadas anteriormente.

La zona superficial específica calculada a la presión relativa de 0,05 a 0,2, fue de 1,8 m^2/g .

(Resultados)

Según el ejemplo anterior, el procedimiento de la presente invención pudo proporcionar cristales de bicalutamida, cuya distribución del tamaño de sus partículas fue más apropiada para la formulación que la convencional.

Ejemplo Comparativo 1

En un matraz de cuatro cuellos con una capacidad de 200 ml, la 4'ciano-3-(4-fluorofeniltio)2-hidroxi-3-metil-3'-trifluorometilpropionanilida (12,2 g, 30,6 mmol) producida mediante un procedimiento que se describe en el documento EP1462442-A y el acetato de etilo (20 ml), se añadieron secuencialmente, agitándose entonces bajo enfriamiento mediante hielo (de 2 a 7°C). Se añadió gota a gota, a una temperatura de 10°C o inferior, una solución de acetato de etilo de ácido monoperftálico (166,58 g, cantidad neta de 22,31 g, 122,5 mmol), agitándose entonces durante una hora. Se añadió gota a gota una solución de hidróxido potásico al 20 % (117,5 g), sometiéndose entonces a una separación de fase. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml), y las capas orgánicas se combinaron, lavándose la capa orgánica combinada con una solución acuosa, disolviendo 3,0 g de piro-sulfito sódico en agua desionizada (30 ml), secándose con sulfato magnésico, y concentrando entonces bajo presión reducida. Al residuo se añadieron 66 ml de acetato de etilo, calentándose entonces hasta 60°C. Se le añadieron 40 ml de n-Heptano gota a gota, a una temperatura de 60 a 65°C durante 40 minutos. Después de finalizar la adición gota a gota, la solución se enfrió gradualmente hasta temperatura ambiente (entre 20 y 25°C aproximadamente), seguido por filtración, para recuperar bicalutamida (12,24 g, con un rendimiento del 91,2 %), en forma de cristales. Pureza del 99,97 %.

Se sometió a medición la distribución del tamaño de partícula de los cristales obtenidos, con el analizador de distribución del tamaño de partícula mediante difracción por láser, bajo las condiciones que se describen en el ejemplo 1, que dieron como resultado 45,6 μm de Dp_{10} , 90,7 μm de Dp_{50} y 117,6 μm de Dp_{90} .

Los cristales de bicalutamida que se obtuvieron mediante el procedimiento anterior, se molieron dos veces con el CT-401 (ATOMIZADOR) (fabricado por Fuji Paudal Co, Ltd) [número de rotación = 8000 rpm, pantalla de 2 mm, velocidad de suministro = 62 rpm, (1,4 L/M), número de golpeteos = 12].

(Medición de la distribución del tamaño de partículas)

Se llevó a cabo la medición de la distribución del tamaño de las partículas, con idéntico procedimiento que en el ejemplo 1.

La distribución del tamaño de las partículas de los cristales mediante molienda llevada a cabo dos veces, fue de 3,1 μm de Dp_{10} , 15,9 μm de Dp_{50} , y 57,8 μm de Dp_{90} .

Ejemplo Comparativo 2

En un matraz con una capacidad de 200 ml, se añadieron secuencialmente bicalutamida (12 g, 28 mmol) y 60 g de acetona, agitándose entonces a una temperatura de entre 50 y 55°C. Después de confirmar la disolución, se añadieron 60 g de agua gota a gota con un embudo de goteo, a la misma temperatura, durante 30 minutos. Entonces, se añadieron cristales de bicalutamida (0,05 g, 0,12 mmol) y, a continuación, gota a gota, 30 g de agua, a través de otro embudo de goteo, a la misma temperatura, durante 40 minutos. Se mantuvo la solución a la misma temperatura durante 1,5 horas, enfriándose hasta 5°C durante 9 horas, y se mantuvo entonces a esta temperatura alcanzada en el enfriamiento, durante 6 horas. Entonces, la bicalutamida se recuperó mediante filtración, como cristales, seguido por el secado bajo presión reducida (11,95 g, rendimiento del 99,6). Pureza del 100 %.

Con idénticos procedimientos a los del ejemplo 1, se llevó a cabo la medición de la distribución del tamaño de las partículas y de la zona superficial específica de los cristales obtenidos.

5 La distribución del tamaño obtenido de las partículas fue de 39,5 μm de D_{p10} , 119,6 μm de D_{p50} y 273,1 μm de D_{p90} , siendo la zona superficial específica de 0,2 m^2/g .

10 La presente invención puede proporcionar un nuevo procedimiento de cristalización, para producir de forma eficiente cristales de bicalutamida cuyos tamaños de partícula sean más finos que los convencionales. Y debido a que los cristales de bicalutamida obtenidos mediante dicho procedimiento de cristalización presentan tamaños de partícula más pequeños comparados con los de los cristales convencionales, pueden introducirse eficientemente en las formulaciones mediante una molienda simple y de carga inferior, esperándose que estos nuevos cristales con la distribución del tamaño de partícula distinta y la nueva zona superficial específica, proporcionen una solubilidad y una velocidad de absorción excelentes.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la cristalización de bicalutamida, que comprende la adición a agua de una solución de acetona que contiene bicalutamida.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la cantidad de acetona en la solución de acetona que contiene bicalutamida es de 2 a 10 g por 1 g de bicalutamida.
3. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, en el que la cantidad de agua es de 0,5 a 10 g por 1 g de acetona.
4. Procedimiento según la reivindicación 1, 2 ó 3, en el que la temperatura del agua en el momento de la adición es de 0 a 30°C.
5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que los cristales de bicalutamida obtenidos presentan una distribución del tamaño de partícula de 1 a 10 μm de D_{p10} , de 10 a 25 μm de D_{p50} y de 25 a 100 μm de D_{p90} .
6. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que la zona superficial específica de los cristales es de 0,4 a 1 m^2/g , cuando es medida mediante un procedimiento de ecuación BET por adsorción de gas nitrógeno.
7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además la molienda de una sola vez de los cristales de bicalutamida obtenidos para proporcionar los cristales resultantes de bicalutamida con una distribución del tamaño de las partículas de 1 a 3 μm de D_{p10} , de 2 a 5 μm de D_{p50} y de 5 a 15 μm de D_{p90} .
8. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que la zona superficial específica de los cristales resultantes de bicalutamida es de 1 a 5 m^2/g cuando es medida mediante un procedimiento de ecuación BET por adsorción de gas nitrógeno.
9. Procedimiento según la reivindicación 7 u 8, en el que la molienda de una sola vez, se lleva a cabo mediante un molino seleccionado de entre un molino de chorro, un triturador de martillo, un molino de bolas y un triturador de discos, o mediante su combinación.