

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 491**

51 Int. Cl.:

C07J 17/00

(2006.01)

A61K 31/58

(2006.01)

A61P 9/12

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06819722 .7**

96 Fecha de presentación: **23.11.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1951738**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.08.2008**

54 Título: **Formas cristalinas adicionales de la Rostafuroxina**

30 Prioridad:
25.11.2005 EP 05025817

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.05.2012

73 Titular/es:
**ROSTAQUO S.P.A.
VIA PONTINA, KM 30, 400
00040 POMEZIA, (RM), IT**

72 Inventor/es:
**CERRI, Alberto;
ARMAROLI, Silvia y
TORRI, Marco**

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 380 491 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formas cristalinas adicionales de la rostafuroxina

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a la preparación de la forma cristalina F de 1 β -(3-furil)-5 β -androstano-3 β ,14 β ,17 α -triol.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La síntesis y la actividad biológica del 1 β -(3-furil)-5 β -androstano-3 β ,14 β ,17 α -triol (INN: rostafuroxina, también denominado PST2238) han sido descritas en la Patente de EE.UU. 5.591.734. Esta patente describe una clase de derivados de 17-(3-furil) y (4-piridacnil)-5 β ,14 β -androstano, activos en el sistema cardiovascular y útiles en el campo farmacéutico para el tratamiento de trastornos cardiovasculares tales como la insuficiencia cardíaca y la hipertensión.

Se ha demostrado (véase Ferrari P. y col., J Pharmacol Exp Ther. Abril 1998; 285 (1): 83-94) que este compuesto actúa como inhibidor selectivo del efecto presor de la ouabaína. *In vitro*, la rostafuroxina desplazó a la ouabaína de sus sitios de unión en enzima purificada ATPasa sodio-potasio (Na-K ATPasa) ($IC_{50} = 1,7 \times 10^{-6}$ M) sin interactuar con otros receptores implicados en la regulación de la presión sanguínea o el control hormonal. En células renales cultivadas, la incubación con ouabaína (10^{-10} a 10^{-8} M) durante 5 días estimuló la bomba Na-K a V_{max} , mientras que la rostafuroxina demostró el mismo efecto a concentración micromolar. El aumento dependiente de ouabaína de la velocidad de la bomba Na-K fue suprimido por la rostafuroxina a concentraciones entre 10^{-14} y 10^{-9} M. En ratas a las que se había inducido hipertensión mediante infusión crónica de 50 microgramos/kg-día de ouabaína, la rostafuroxina administrada oralmente a dosis muy bajas (0,1-1 μ g/kg-día durante 4 semanas) suprimió el aumento de la presión sanguínea y de la actividad renal de Na-K ATPasa provocados por la ouabaína. Se ha demostrado que la rostafuroxina no afectó ni a la presión sanguínea ni a la actividad renal de Na-K ATPasa en ratas con tensión normal. En conclusión, se ha demostrado que la rostafuroxina es un compuesto muy potente que normaliza la presión sanguínea y las alteraciones de la bomba Na-K provocadas por la ouabaína. Por tanto, representa el prototipo de una nueva clase de fármacos antihipertensivos que podrían ser eficaces en formas de hipertensión mantenidas por el aumento concomitante de niveles endógenos de ouabaína y alteraciones de la bomba Na-K.

La hipertensión primaria es una condición clínica que afecta al 25-30% de la población adulta en las sociedades industrializadas y, a través de sus complicaciones cardíacas, cerebrales y renales, es responsable de una gran proporción de los costes sanitarios. Los fármacos anti-hipertensivos disponibles son capaces de reducir la incidencia de complicaciones en órganos. Sin embargo, este éxito también está limitado debido a que la actual estrategia terapéutica ignora la enorme heterogeneidad de la hipertensión en términos de influencias ambientales, factores genéticos, complicaciones en órganos y respuesta a la terapia.

Una serie de revisiones recientes han abordado el tema de la farmacocinética de la hipertensión primaria y de complicaciones relacionadas considerando los datos sobre la relación genotipo-respuesta a fármaco.

El solicitante ha estado implicado durante mucho tiempo en la búsqueda de dianas moleculares con un papel causal en la hipertensión y sus complicaciones. El resultado fue la detección de dos dianas moleculares para la hipertensión y las complicaciones en órganos que están relacionadas recíprocamente: a) mutaciones en los genes que codifican lo diferente de la proteína citoesquelética, aducina y b) aumento de los niveles en circulación de ouabaína endógena (EO). La asociación genética entre el polimorfismo de la aducina y la hipertensión ha sido documentado tanto en ratas como en humanos.

Un fármaco capaz de interferir en las alteraciones celulares y moleculares causadas por la aducina mutada y/o por el aumento de EO, a saber la regulación al alza de la bomba de Na-K renal, puede por tanto representar la terapia hipertensiva apropiada para pacientes en los que se están produciendo estos mecanismos. La rostafuroxina es el prototipo de un fármaco de este tipo (Bianchi G. y col., Pharmacogenomics. Mayo 2003; 4 (3): 279-96).

Multitud de fármacos, viejos y nuevos, fueron descubiertos y llevados rápidamente al mercado en sus formas cristalinas "adecuadas", aunque nunca fueron escrutados a fondo para determinar sus formas polimórficas potenciales. Con los recientes avances tecnológicos en la química de estado sólido, es posible que se puedan descubrir nuevas formas polimórficas que no se han observado anteriormente. Las nuevas formas polimórficas a menudo son capaces de proporcionar ventajas terapéuticas y representan uno de los nuevos retos en la industria farmacéutica. De hecho, el polimorfismo, la capacidad de una molécula para cristalizar en más de una disposición cristalina, puede tener un profundo efecto sobre la caducidad, la solubilidad, las propiedades de formulación y las propiedades de procesamiento de un fármaco.

Más importante, la acción de un fármaco puede verse afectada por el polimorfismo de las moléculas del fármaco. Los diferentes polimorfismos pueden tener diferentes velocidades de captación en el organismo, lo que conduce a una actividad menor o mayor a la deseada. En casos extremos, un polimorfismo no deseado puede llegar a ser tóxico. La aparición de una forma polimórfica desconocida durante la fabricación puede tener un impacto enorme en

una compañía farmacéutica.

Por lo tanto, es vital que los investigadores implicados en la formulación de productos cristalinos sean capaces de seleccionar el polimorfo con las propiedades correctas y anticipar problemas tales como la cristalización no deseada de otros polimorfos.

- 5 Sorprendentemente, un número muy grande de productos farmacéuticos exhiben el fenómeno del polimorfismo. El 70% de los barbitúricos, el 60% de las sulfonamidas y el 23% de los esteroides existen en diferentes formas polimórficas.

La realización de un estudio de cristalización con rostafuloxina condujo a las siguientes observaciones, que han desembocado en la presente invención reivindicada.

10 DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En primer lugar, se ha descubierto que la rostafuloxina obtenida durante el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 de la Patente de EE.UU. 5.591.734 es amorfa, mientras que los productos obtenidos siguiendo los procedimientos descritos en J. Med. Chem., 1997; 40 (11): 1561-1564 y su "supporting information" (véase en particular la página 2, líneas 14-18) proporcionan diferentes formas cristalinas (identificadas posteriormente en la presente memoria, caracterizadas y denominadas Forma cristalina A, Forma cristalina F y Forma cristalina G).

También se ha descubierto que existen otras formas cristalinas de la rostafuloxina que muestran algunas ventajas con respecto a la forma amorfa.

La presente invención proporciona un método para preparar la Forma cristalina F de la rostafuloxina, que comprende disolver cualquier forma de rostafuloxina (amorfa o cualquier otra forma cristalina) en etanol y después añadir gota a gota esta disolución a agua a temperatura ambiente, seguido del aislamiento de la Forma cristalina F de la rostafuloxina, que precipita. Preferiblemente, el aislamiento se lleva a cabo mediante filtración, y después del aislamiento el producto resultante se lava con agua y se seca a vacío. Con respecto a los otros métodos para obtener las otras formas cristalinas, este método para obtener la Forma F de la rostafuloxina ofrece la ventaja de que sólo se emplea etanol y agua en la cristalización, y el producto final contiene sólo agua sin trazas de disolventes orgánicos. Con respecto a los otros métodos para obtener la Forma F, este método proporciona la ventaja de ser fácilmente escalable. Además, la adición gota a gota de la disolución de etanol a agua a temperatura ambiente evita el uso de altas temperaturas, que pueden descomponer el producto para producir el correspondiente derivado deshidratado.

También existen otras formas cristalinas de la rostafuloxina seleccionadas del grupo que consiste en: Forma B, Forma C, Forma D, Forma E y Forma H.

Un método para preparar la Forma B de la rostafuloxina comprende suspender y calentar cualquier forma de rostafuloxina (amorfa o cualquier otra forma cristalina) en *p*-xileno, seguido del aislamiento de la Forma cristalina B de la rostafuloxina.

Un método para preparar la Forma C de la rostafuloxina comprende disolver cualquier forma de rostafuloxina (amorfa o cualquier otra forma cristalina) en dietil éter o tolueno, seguido del aislamiento de la Forma cristalina C de la rostafuloxina.

Un método para preparar la Forma D de la rostafuloxina comprende disolver cualquier forma de rostafuloxina (amorfa o cualquier otra forma cristalina) en acetato de etilo o acetato de etilo/diisopropil éter, seguido del aislamiento de la Forma cristalina D de la rostafuloxina.

Un método para preparar la Forma E de la rostafuloxina comprende disolver cualquier forma de rostafuloxina (amorfa o cualquier otra forma cristalina) en isopropanol o isopropanol/diisopropil éter, seguido del aislamiento de la Forma cristalina E de la rostafuloxina.

Un método para fabricar la Forma H de la rostafuloxina comprende disolver cualquier forma de rostafuloxina (amorfa o cualquier otra forma cristalina) en *m*-xileno, seguido del aislamiento de la Forma cristalina H de la rostafuloxina. La Forma cristalina C de la rostafuloxina ofrece la ventaja de que no contiene ninguna cantidad de agua ni ninguna cantidad de los otros disolventes empleados durante la preparación.

El método descrito para obtener la Forma cristalina D de la rostafuloxina proporciona una cristalización con un elevado rendimiento y ofrece la ventaja de que se emplean pequeñas cantidades de disolventes orgánicos.

El método descrito para obtener la Forma cristalina E de la rostafuloxina ofrece la ventaja de que se emplean pocas cantidades de disolventes orgánicos. La cristalización proporciona un producto que tiene un tamaño de partícula grande, que puede ser filtrado fácilmente y recuperado con un elevado rendimiento.

El método descrito para obtener la Forma H de la rostafuloxina proporciona la recuperación del producto con un elevado rendimiento.

La Forma cristalina B presenta en difracción de rayos-X un pico a un ángulo de refracción 2θ de $17,7 \pm 0,2$ grados; preferiblemente incluye cinco picos más a ángulos de refracción 2θ seleccionados del grupo que consiste en 13,56, 15,55, 15,91, 14,37 y $8,92 \pm 0,02$ grados.

5 La Forma cristalina C presenta en difracción de rayos-X un pico a un ángulo de refracción 2θ de $16,5 \pm 0,2$ grados; preferiblemente incluye cinco picos más a ángulos de refracción 2θ seleccionados del grupo que consiste en 8,33, 14,49, 14,96, 10,84, $13,95 \pm 0,02$ grados.

La Forma cristalina D presenta en difracción de rayos-X un pico a un ángulo de refracción 2θ de $17,1 \pm 0,2$ grados; preferiblemente incluye cinco picos más a ángulos de refracción 2θ seleccionados del grupo que consiste en 15,23, 16,92, 13,32, 14,27, $23,14 \pm 0,02$ grados.

10 La Forma cristalina E presenta en difracción de rayos-X un pico a un ángulo de refracción 2θ de $13,3 \pm 0,2$ grados; preferiblemente incluye cinco picos más a ángulos de refracción 2θ seleccionados de l grupo que consiste en 20,57, 14,07, 6,98, 3,60, $16,43 \pm 0,02$ grados.

15 La Forma cristalina H presenta en difracción de rayos-X un pico a un ángulo de refracción 2θ de $13,5 \pm 0,2$ grados; preferiblemente incluye cinco picos más a ángulos de refracción 2θ seleccionados del grupo que consiste en 15,97, 15,54, 16,34, 14,34, $16,96 \pm 0,02$ grados.

Una forma cristalina de la rostafuroxina que se selecciona del grupo que consiste en: Forma B, Forma C, Forma D, Forma E y Forma H puede estar contenida en una composición farmacéutica junto con un vehículo o diluyente o excipientes farmacéuticamente aceptables.

20 Una forma cristalina de la rostafuroxina que se selecciona del grupo que consiste en: Forma B, Forma C, Forma D, Forma E y Forma H puede usarse para la preparación de un agente farmacológico para el tratamiento de una enfermedad cardiovascular; preferiblemente para el tratamiento de insuficiencia cardíaca o hipertensión.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1: muestra el espectro de difracción de rayos-X de la Forma A de la rostafuroxina.

Figura 2: muestra el espectro de difracción de rayos-X de la Forma B de la rostafuroxina.

25 Figura 3: muestra el espectro de difracción de rayos-X de la Forma C de la rostafuroxina.

Figura 4: muestra el espectro de difracción de rayos-X de la Forma D de la rostafuroxina.

Figura 5: muestra el espectro de difracción de rayos-X de la Forma E de la rostafuroxina.

Figura 6: muestra el espectro de difracción de rayos-X de la Forma F de la rostafuroxina.

Figura 7: muestra el espectro de difracción de rayos-X de la Forma G de la rostafuroxina.

30 Figura 8: muestra el espectro de difracción de rayos-X de la Forma H de la rostafuroxina.

Figura 9: muestra el espectro de difracción de rayos-X de la rostafuroxina amorfa.

EJEMPLOS

La difracción de rayos-X en polvo se realizó mediante los métodos conocidos en la técnica usando un difractómetro Philips PW1800.

35 El sistema emplea una fuente de rayos-X de cobre mantenida a 50 kV y 30 mA para proporcionar una emisión $\text{CuK}\alpha$ de 1,54056 Angstrom y un detector de enfriamiento por efecto peltier de estado sólido. Se tomaron datos entre 2° y 40° dos-theta usando un paso de escaneo de $0,02^\circ/\text{punto}$ con un segundo/punto de tiempo de conteo.

De los siguientes ejemplos, sólo el ejemplo b se refiere a la materia objeto de la presente invención.

Ejemplo Comparativo 1

40 Preparación de la Forma A de la rostafuroxina

Se sometió a reflujo una mezcla de 5,00 g de rostafuroxina (amorfa o cualquier otra forma cristalina) y 30 mL de metanol, se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 40 horas. El precipitado obtenido se filtró y se secó a vacío a 40°C durante 16 horas. El producto contenía un 50% molar (0,5 de cantidad molar) de metanol. Rendimiento: 33%.

45

Ejemplo Comparativo 2Preparación de la Forma A de la rostafuroxina

- 5 Se sometió a reflujo una mezcla de 5,50 g de rostafuroxina (amorfa o cualquier otra forma cristalina) y 33 mL de metanol hasta obtener una disolución transparente; a continuación se añadieron 11 mL de diisopropil éter a la disolución caliente. Tras enfriar, la disolución se dejó a temperatura ambiente durante 96 horas. El precipitado obtenido se filtró, se lavó con diisopropil éter y se secó a temperatura ambiente a vacío durante 16 horas. El producto contenía un 50% molar (0,5 de cantidad molar) de metanol. Rendimiento: 44%.

Ejemplo Comparativo 3Preparación de la Forma A de la rostafuroxina

- 10 Se sometió a reflujo una mezcla de 5,00 g de rostafuroxina (amorfa o cualquier otra forma cristalina) y 30 mL de metanol hasta obtener una disolución transparente. Se añadió 1 mL de agua y 10 mL de metanol a la temperatura de reflujo. La disolución transparente se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 72 horas. El precipitado obtenido se filtró y se secó a vacío a 40°C durante 24 horas. El producto contenía un 50% molar (0,5 de cantidad molar) de metanol. Rendimiento: 60%.

Ejemplo 1Preparación de la Forma B de la rostafuroxina

- 20 Se suspendieron 5,00 g de rostafuroxina (amorfa o de cualquier forma cristalina) en 150 mL de p-xileno y se calentaron a 110°C. La disolución se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. El precipitado obtenido se filtró y se secó a vacío a temperatura ambiente. El producto contenía una cantidad 100% molar de p-xileno. Rendimiento: 85%.

Ejemplo 2Preparación de la Forma C de la rostafuroxina

- 25 Se sometió a reflujo una mezcla de 2,50 g de rostafuroxina (amorfa o cualquier otra forma cristalina) y 100 mL de dietil éter hasta que la disolución fue transparente, se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. El precipitado obtenido se filtró y se secó a vacío a temperatura ambiente. El producto obtenido era anhidro. Rendimiento: 15%.

Ejemplo 3Preparación de la Forma C de la rostafuroxina

- 30 Se suspendieron 5,00 g de rostafuroxina (amorfa o cualquier otra forma cristalina) en 250 mL de tolueno y se calentaron hasta la temperatura de reflujo. La disolución se enfrió a temperatura ambiente y, tras 2 horas, el precipitado obtenido se filtró y se secó a vacío a 40°C durante 40 horas. El producto obtenido era anhidro. Rendimiento: 42%.

Ejemplo 4Preparación de la Forma D de la rostafuroxina

- 35 Se sometió a reflujo una mezcla de 4,00 g de rostafuroxina (amorfa o cualquier otra forma cristalina) y 20 mL de acetato de etilo hasta que la disolución fue transparente. Se añadieron lentamente 30 mL de diisopropil éter. La disolución se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 72 horas. El precipitado obtenido se filtró y se secó a vacío a 35°C durante 2 horas. El producto obtenido era anhidro. Rendimiento: 82%.

Ejemplo 5Preparación de la Forma E de la rostafuroxina

- 40 Se sometió a reflujo una mezcla de 4,00 g de rostafuroxina (amorfa o cualquier otra forma cristalina) y 30 mL de isopropanol hasta que la disolución fue transparente. Se añadieron lentamente 15 mL de diisopropil éter a la misma temperatura. La disolución se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 65 horas. El precipitado obtenido se filtró, se lavó con diisopropil éter y se secó a vacío a 25°C. El producto contenía una cantidad molar del 30% de alcohol isopropílico. Rendimiento: 78%.
- 45

Ejemplo 6Preparación de la Forma F de la rostafuroxina

Se agitó una mezcla de 5,00 gramos de rostafuroxina (amorfa o cualquier otra forma cristalina) y 50 mL de etanol absoluto hasta que fue transparente. A continuación la disolución se añadió gota a gota a 250 mL de agua a temperatura ambiente con fuerte agitación a temperatura ambiente. Al final de la adición, la mezcla se filtró y se lavó con agua desionizada. El producto se secó a vacío a 40°C durante 16 horas. El producto contenía un 10,6% de agua, correspondiente a aproximadamente 2,5 moles de agua por mol de rostafuroxina (rostafuroxina · 2,5 H₂O). Rendimiento: 55%. Debido a la baja solubilidad de esta forma cristalina en agua, se ha descubierto que se puede aumentar el rendimiento hasta aproximadamente el 90% aumentando la cantidad de agua a la que se añade gota a gota la disolución de etanol. El difractograma de rayos-X de este producto se presenta en la Figura 6.

Ejemplo Comparativo 4Preparación de la Forma F de la rostafuroxina

Se sometió a reflujo una mezcla de 5,00 g de rostafuroxina (amorfa o cualquier otra forma cristalina) y 30 mL de etanol absoluto hasta que la disolución fue transparente. Se añadió 1 mL de agua y la disolución se mantuvo a reflujo hasta ser transparente, se enfrió a temperatura ambiente y se agitó a dicha temperatura durante aproximadamente 16 horas. El precipitado se filtró, se lavó con etanol y se secó a vacío a 40°C durante 16 horas. El producto contenía un 5,34% de agua. A pesar de la diferencia en el contenido de agua, el difractograma de rayos-X obtenido con este producto fue esencialmente igual al presentado en la Figura 6, es decir la posición y la intensidad relativa de los picos fue la misma. Rendimiento: 58%.

Ejemplo Comparativo 5Preparación de la Forma F de la rostafuroxina

Se calentó a 50°C una mezcla de 4,00 g de rostafuroxina (amorfa o cualquier otra forma cristalina) y 20 mL de agua. Esta suspensión se agitó a dicha temperatura durante 2 horas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se filtró el sólido y se secó a vacío a 25°C durante 16 horas. El producto contenía un 5,11% de agua. A pesar de la diferencia en el contenido de agua, el difractograma de rayos-X obtenido para este producto fue esencialmente igual al presentado en la Figura 6, es decir la posición y la intensidad relativa de los picos fue la misma. Rendimiento: 90%.

Ejemplo Comparativo 6Preparación de la Forma F de la rostafuroxina

Se sometió a reflujo una mezcla de 4,00 g de rostafuroxina (amorfa o cualquier otra forma cristalina) y 1 litro de agua hasta que la disolución fue transparente, se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó a dicha temperatura durante 24 horas. El precipitado obtenido se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío a 40°C durante 16 horas. El producto contenía un 6,44% de agua. A pesar de la diferencia en el contenido de agua, el difractograma de rayos-X obtenido para este producto fue esencialmente igual al presentado en la Figura 6, es decir la posición y la intensidad relativa de los picos fue la misma. Rendimiento 70%.

Ejemplo Comparativo 7Preparación de la Forma F de la rostafuroxina

Se disolvieron 5,00 g de rostafuroxina (amorfa o cualquier otra forma cristalina) en etanol y el disolvente se eliminó a presión reducida. Se permitió que el sólido obtenido absorbiera agua en una atmósfera saturada en humedad hasta pesada constante, y contenía al final entre 9,77 y 10,97% de agua. A pesar de la diferencia en el contenido de agua, el difractograma de rayos-X obtenido para este producto fue esencialmente igual al presentado en la Figura 6, es decir la posición y la intensidad relativa de los picos fue la misma. Rendimiento 70%.

Ejemplo Comparativo 8Preparación de la Forma G de la rostafuroxina

Se llevaron a suspensión 4,40 g de rostafuroxina (amorfa o cualquier otra forma cristalina) en 50 mL de una mezcla acetona/agua 9/1 y se calentó a temperatura de reflujo hasta ser transparente. La disolución se enfrió hasta temperatura ambiente y, tras 30 minutos, el precipitado obtenido se filtró y se secó a vacío a 40°C durante 6 horas. El producto contenía un 50% molar (cantidad molar de 0,5) de acetona. Rendimiento: 64%.

Ejemplo 7Preparación de la Forma H de la rostafuroxina

Se llevó a reflujo una mezcla de 5,00 g de rostafuroxina (amorfa o cualquier otra forma cristalina) y 150 mL de m-

xileno hasta que la disolución fue transparente, se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. El precipitado obtenido se filtró y se secó a vacío a 40°C durante 16 horas. El producto obtenido era anhidro. Rendimiento: 72%.

Ejemplo Comparativo 9

5 Preparación de rostafuroxina amorfa

Se llevaron a suspensión 2 g de rostafuroxina en 50 mL de una mezcla de diclorometano/acetato de etilo 8/2 y se calentó a reflujo hasta que fue transparente. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el sólido se secó a vacío a 40°C durante 16 horas.

10 Los espectros de difracción de rayos-X de los productos cristalinos obtenidos de acuerdo con los ejemplos son los siguientes:

FORMA A

	Anticátodo: Cu K	Filtro: Ni
	Voltaje: 50 kV	Corriente: 30 mA
	<u>Ángulo (° 2θ)</u>	<u>Intensidad relativa</u>
15	6,52	8,4
	12,83	100,0
	13,03	61,6
	14,54	56,1
	17,01	9,6
20	17,44	25,5
	19,37	19,9
	19,56	5,1
	21,04	8,0
	22,21	11,2
25	25,90	5,8
	26,06	5,0
	29,05	4,9
	32,95	11,5

FORMA B

30	Anticátodo: Cu K	Filtro: Ni
	Voltaje: 50 kV	Corriente: 30 mA
	<u>Ángulo (° 2θ)</u>	<u>Intensidad relativa</u>
	8,92	20,2
	11,17	8,7
35	13,56	41,1
	14,37	22,6
	15,55	23,6
	15,91	22,7
	16,29	18,0
40	17,70	100,0
	19,74	9,9
	20,38	11,8
	21,71	9,8
	23,09	9,2
45	23,61	8,9
	24,30	10,3
	26,56	16,4
	27,16	11,8
	27,73	8,6

50 **FORMA C**

	Anticátodo: Cu K	Filtro: Ni
	Voltaje: 50 kV	Corriente: 30 mA
	<u>Ángulo (° 2θ)</u>	<u>Intensidad relativa</u>
55	2,05	12,7
	5,47	7,1
	7,23	16,5
	8,33	56,1
	10,84	42,7

	11,56	17,6
	12,04	33,0
	13,41	35,2
	13,95	41,6
5	14,49	55,8
	14,96	51,8
	16,02	77,0
	16,53	100,0
	17,59	38,5
10	19,46	23,6
	21,72	37,7
	23,11	27,1
	24,41	17,7
	25,45	14,3
15	26,51	15,1
	27,17	9,3
	27,99	6,8

FORMA D

	Anticátodo: Cu K	Filtro: Ni
20	Voltaje: 50 kV	Corriente: 30 mA
	<u>Ángulo (° 2θ)</u>	<u>Intensidad relativa</u>
	8,21	30,9
	13,16	35,5
	13,32	42,7
25	14,27	39,3
	14,46	32,4
	15,23	72,8
	15,97	30,0
	16,08	32,9
30	16,92	61,9
	17,11	100,0
	18,13	26,9
	18,88	17,6
	18,97	16,2
35	19,38	13,1
	19,56	15,3
	20,28	19,4
	21,17	16,1
	22,18	24,3
40	22,32	27,3
	22,55	28,4
	23,14	36,2
	23,68	22,5
	23,99	13,6
45	24,41	15,8
	25,79	16,2
	26,63	15,6
	27,54	23,0
	27,80	16,1
50	28,23	12,2
	29,04	21,5
	30,64	14,5
	31,67	18,0
	34,37	15,9
55	36,47	27,3
	39,18	16,6
	39,43	15,9

FORMA E

	Anticátodo: Cu K	Filtro: Ni
60	Voltaje: 50 kV	Corriente: 30 mA
	<u>Ángulo (° 2θ)</u>	<u>Intensidad relativa</u>
	3,60	47,9
	6,98	51,7

	10,33	27,1
	13,26	100,0
	14,07	52,3
	14,65	15,7
5	15,61	21,4
	16,43	42,4
	17,65	16,2
	18,83	11,8
	20,57	60,7
10	21,42	13,4
	21,68	13,8
	22,99	13,7
	23,97	19,2
	24,38	15,2
15	27,43	28,4
	28,90	9,2

FORMA F

	Anticátodo: Cu K	Filtro: Ni
	Voltaje: 50 kV	Corriente: 30 mA
20	<u>Ángulo (° 2θ)</u>	<u>Intensidad relativa</u>
	3,56	6,7
	6,98	12,2
	10,36	5,7
	13,60	100,0
25	14,44	39,1
	15,66	76,0
	16,01	73,5
	16,47	54,1
	17,09	28,8
30	17,80	31,0
	20,56	22,9
	21,73	16,8
	21,97	14,4
	23,21	19,2
35	24,48	33,1
	25,18	12,8
	25,53	13,9
	26,11	19,4
	26,70	11,3
40	27,11	18,4
	27,46	18,1
	27,80	20,2
	28,23	15,1
	29,11	9,5
45	30,06	8,4
	31,41	7,3
	32,47	7,2
	36,78	12,4
	37,92	6,4
50	38,20	6,1
	38,71	6,9

FORMA G

	Anticátodo: Cu K	Filtro: Ni
	Voltaje: 50 kV	Corriente: 30 mA
55	<u>Ángulo (° 2θ)</u>	<u>Intensidad relativa</u>
	9,56	24,4
	10,24	87,5
	13,11	64,6
	13,66	100,0
60	13,77	96,3
	14,29	69,1
	14,89	35,8
	15,52	34,7

	15,94	47,7
	16,64	61,3
	17,73	25,3
	18,68	30,0
5	19,39	48,0
	20,20	37,2
	20,85	34,1
	21,17	34,4
	21,82	27,5
10	22,61	35,5
	24,46	25,8
	25,41	19,9
	26,73	23,5
	27,59	18,9
15	28,67	14,0
	29,61	9,7

FORMA H

	Anticátodo: Cu K	Filtro: Ni
	Voltaje: 50 kV	Corriente: 30 mA
20	<u>Ángulo (° 2θ)</u>	<u>Intensidad relativa</u>
	6,88	10,5
	10,29	5,3
	13,50	100,0
	14,34	42,8
25	15,54	58,3
	15,97	61,2
	16,34	55,0
	16,96	32,8
	17,73	27,5
30	20,47	31,4
	21,68	27,0
	23,08	28,8
	24,43	31,4
	25,97	22,6
35	27,13	25,2
	27,72	21,1
	28,21	14,6
	29,00	11,3
	29,99	7,6
40	36,64	8,4

REIVINDICACIONES

1.- Un método para preparar la Forma cristalina F de la rostafuroxina, que comprende disolver cualquier forma de rostafuroxina, amorfa o cualquier otra forma cristalina, en etanol y después añadir gota a gota dicha disolución a agua a temperatura ambiente, seguido del aislamiento de la Forma cristalina F de la rostafuroxina.

Figura 1: Rostafuroxina Forma A, difractograma de rayos-X

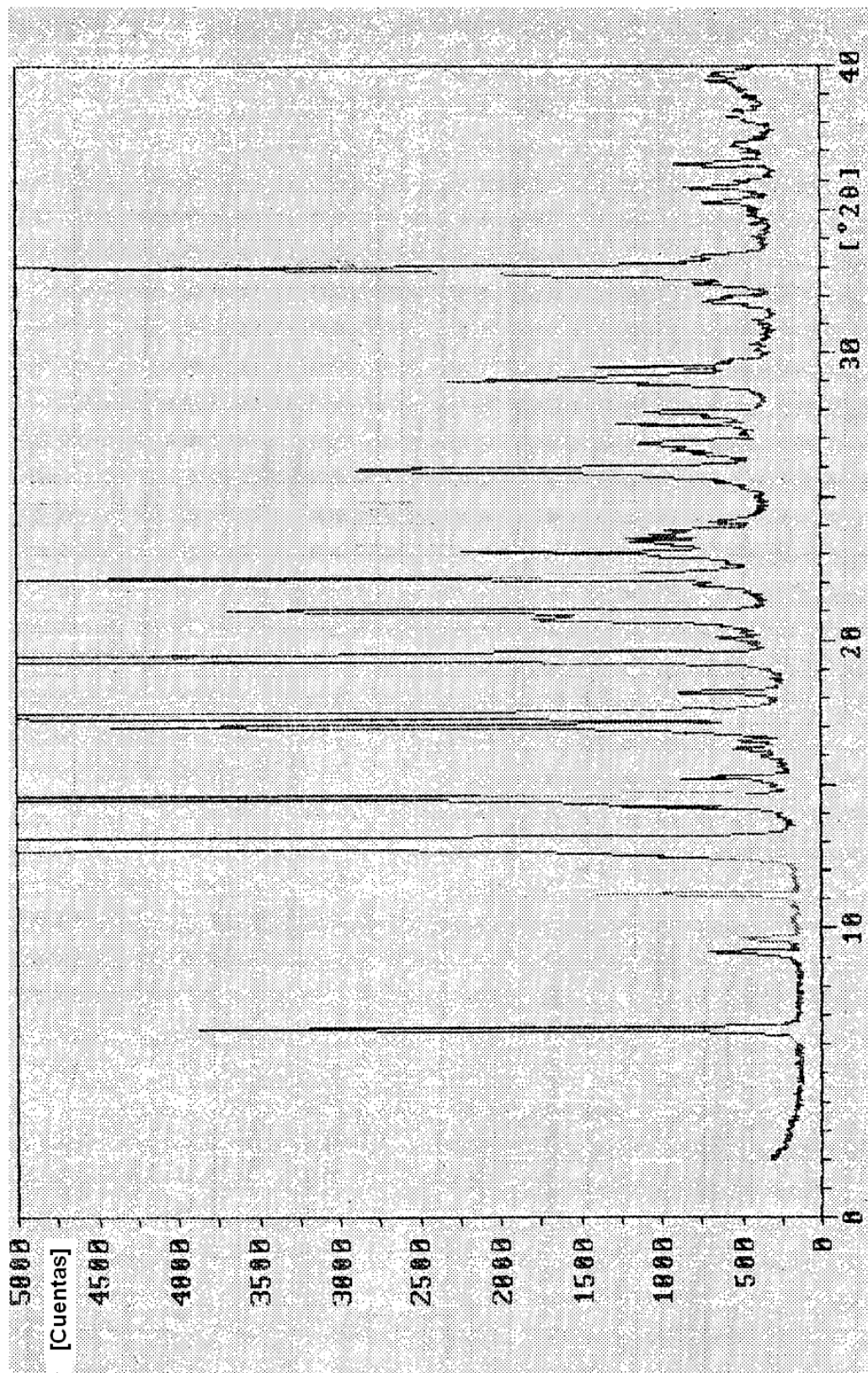


Figura 2: Rostafuroxina Forma B, difractograma de rayos-X

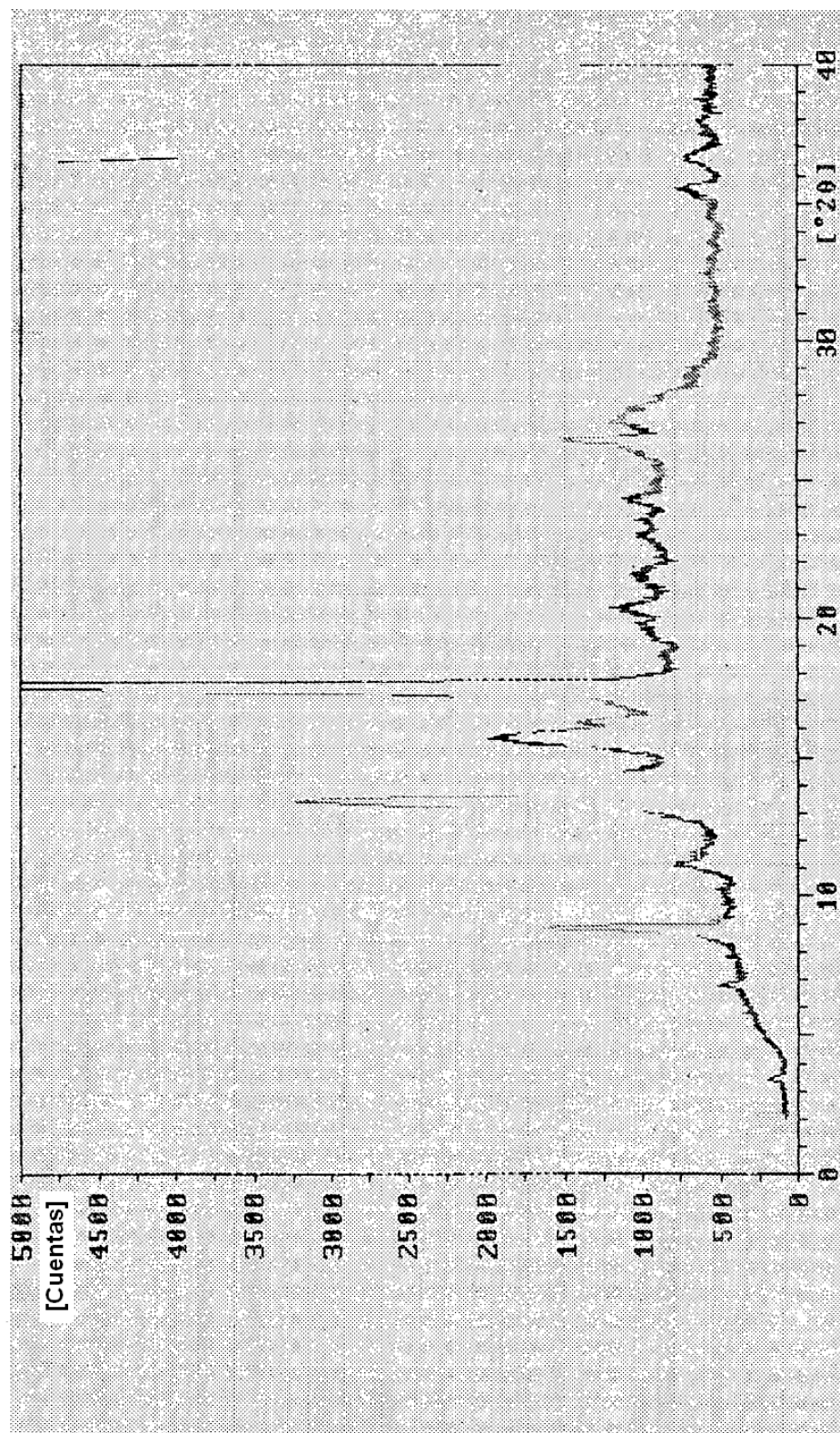


Figura 3: Rostafuroxina Forma C, difractograma de rayos-X

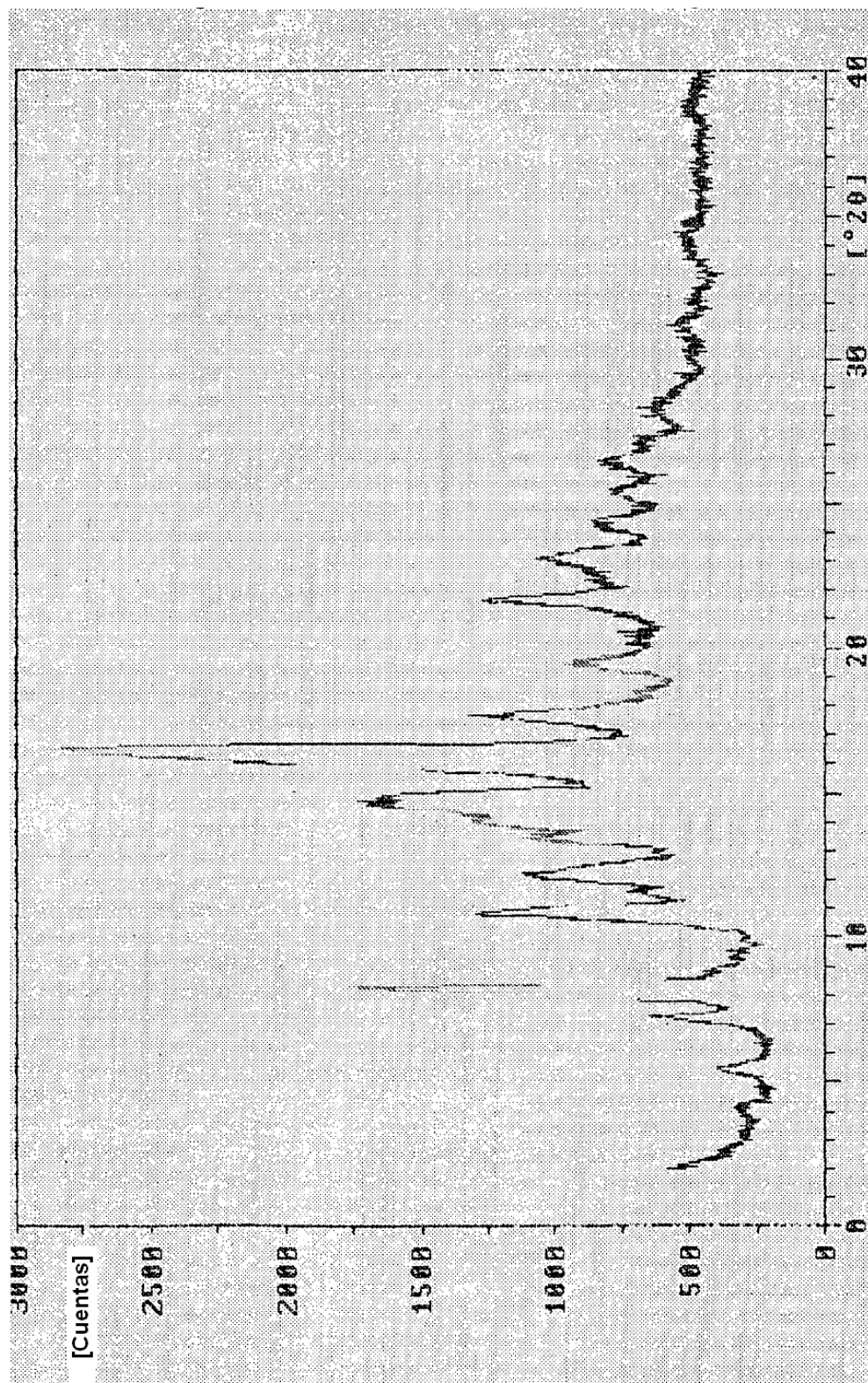


Figura 4: Rostafuroxina Forma D, difractograma de rayos-X

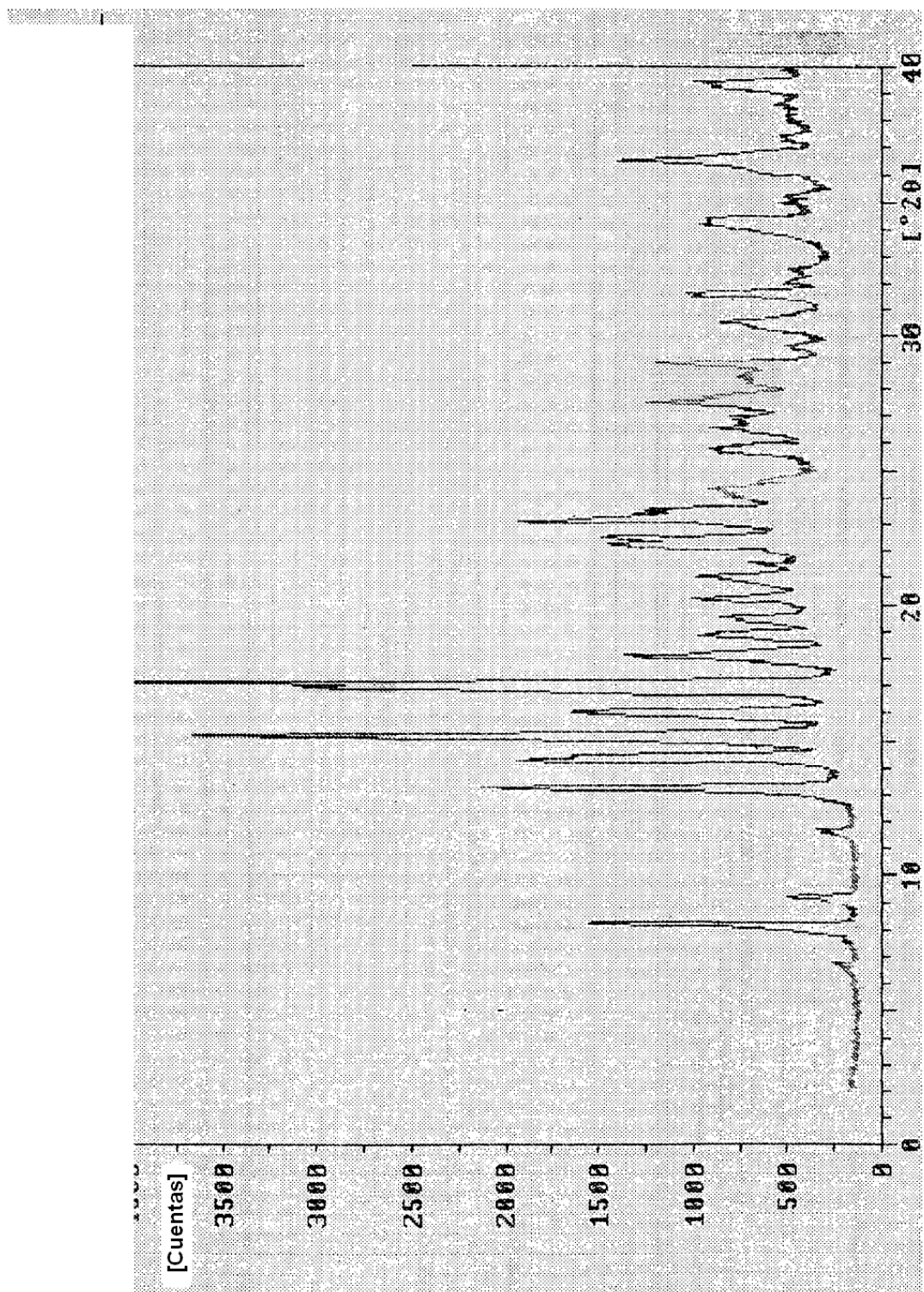


Figura 5: Rostafuroxina Forma E, difractograma de rayos-X

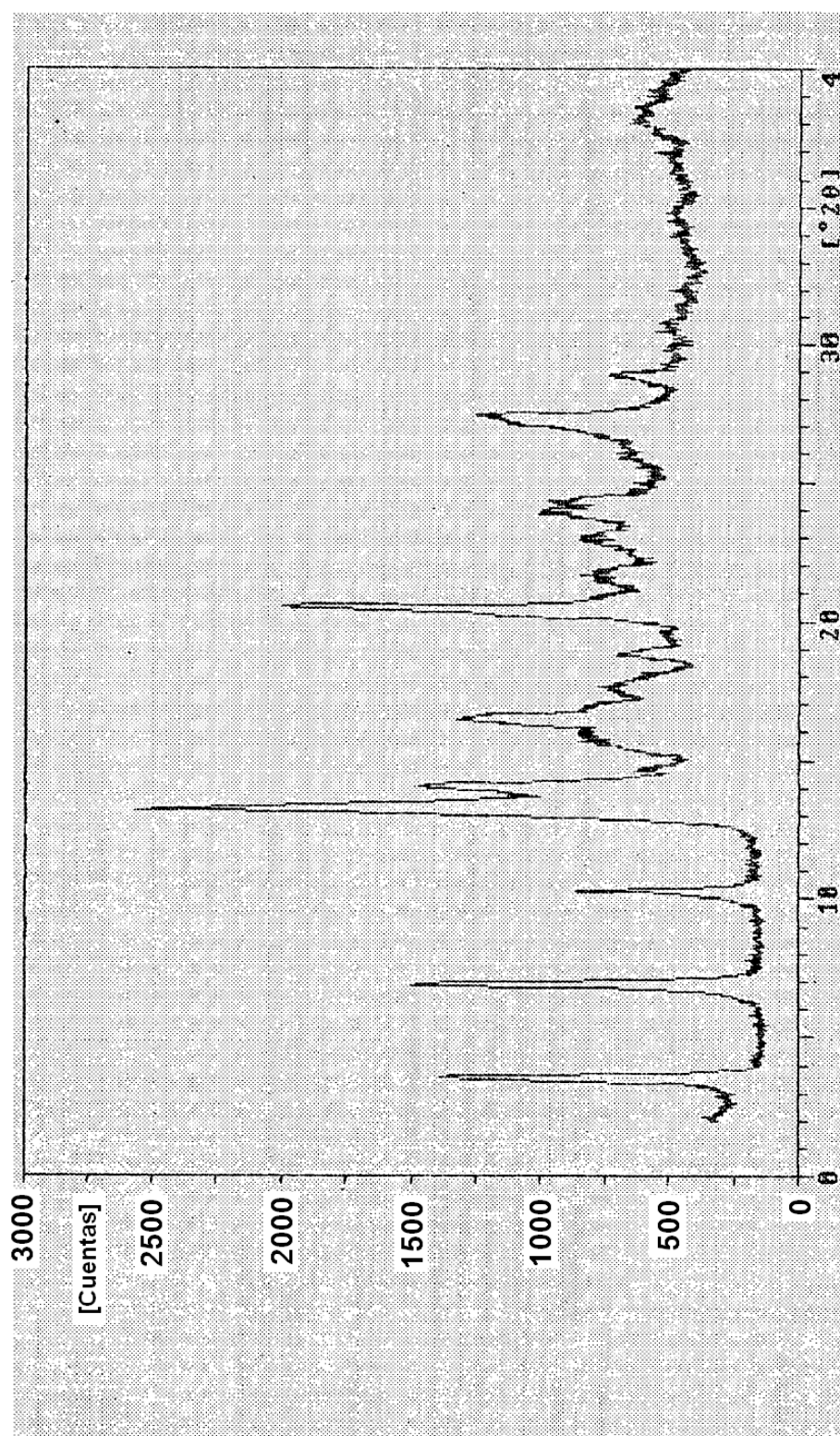


Figura 6: Rostafuroxina Forma F, difractograma de rayos-X

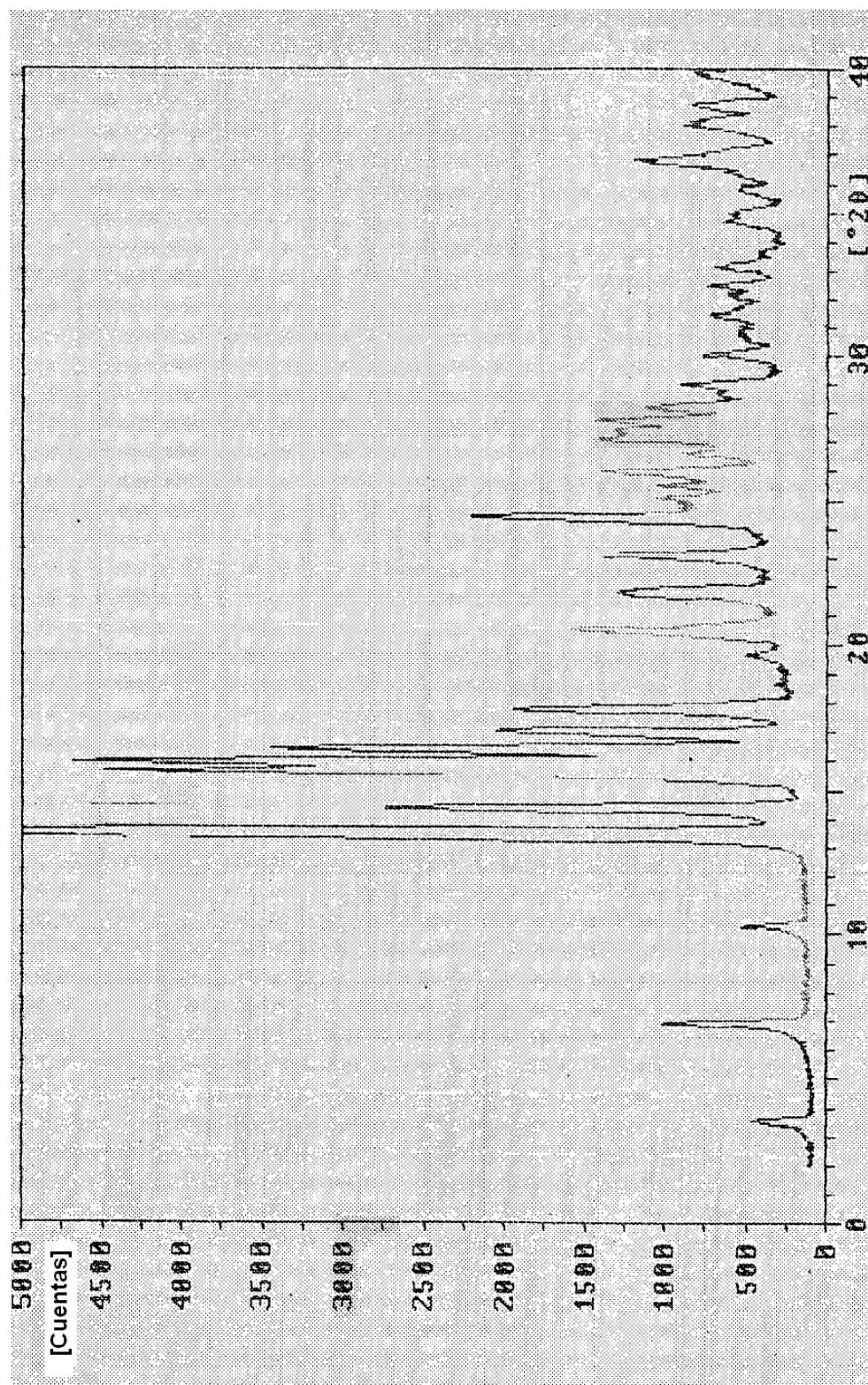


Figura 7: Rostafuroxina Forma G, difractograma de rayos-X

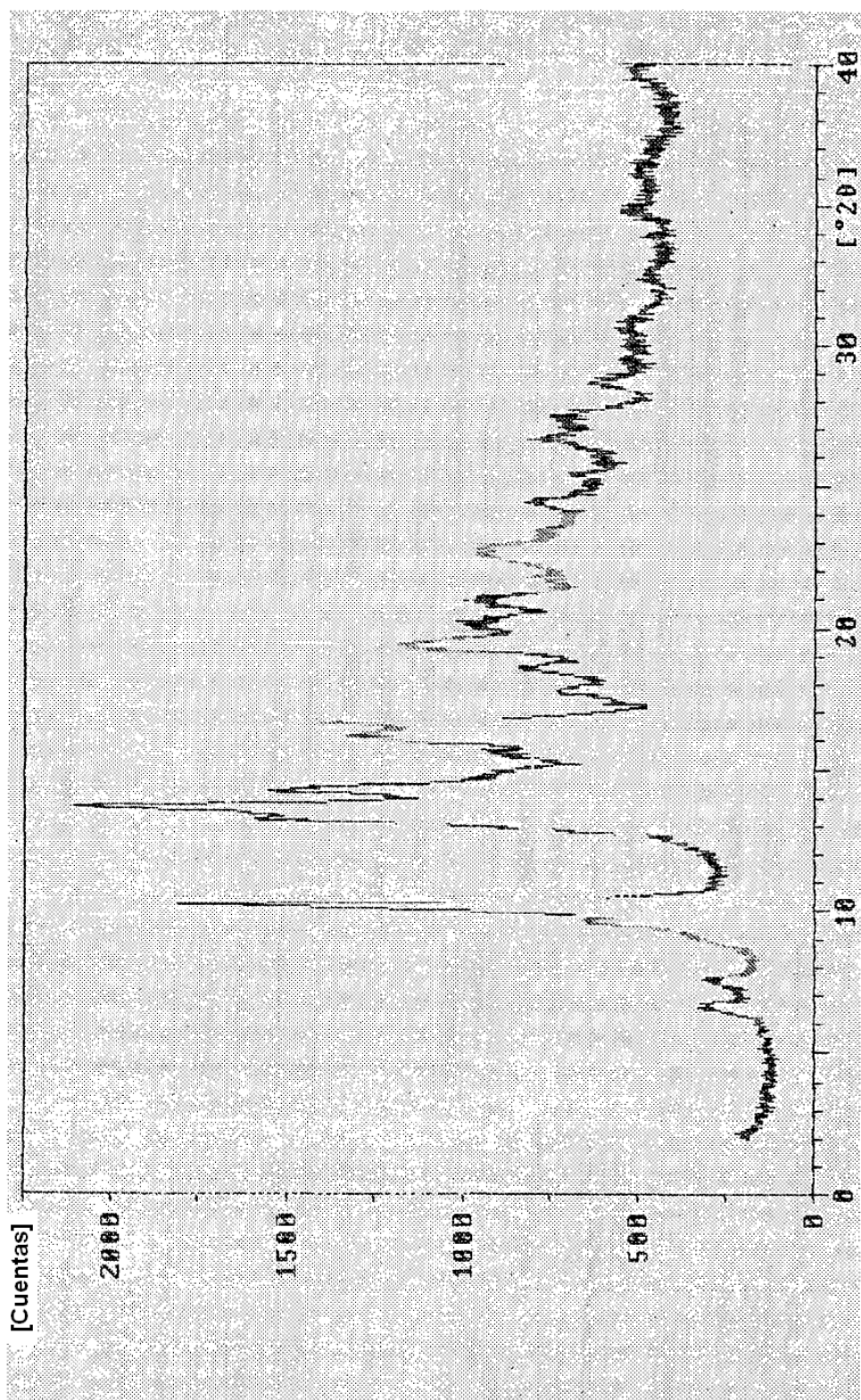


Figura 8: Rostafuroxina Forma H, difractograma de rayos-X

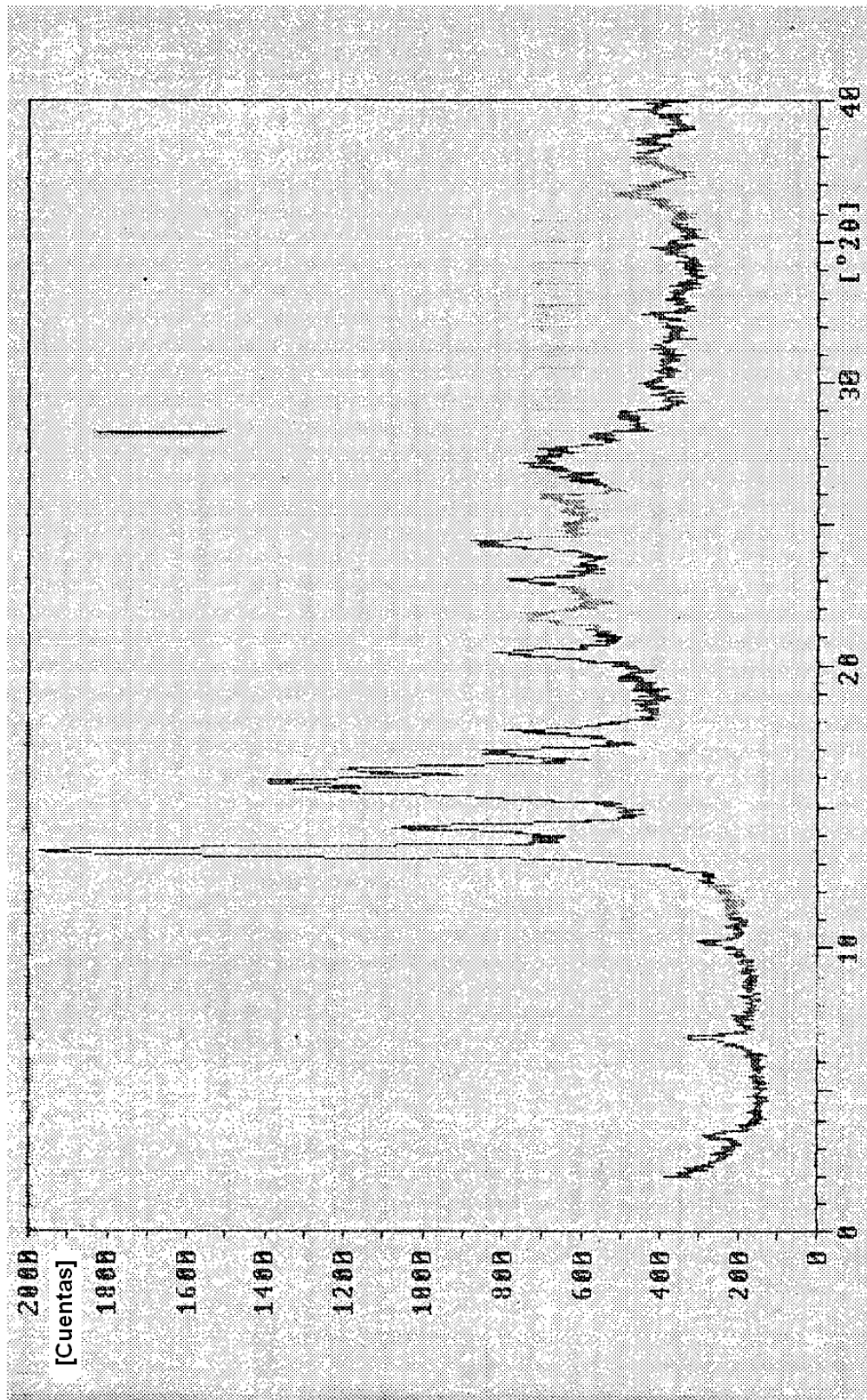


Figura 9: Rostafuroxina amorfa, difractograma de rayos-X

