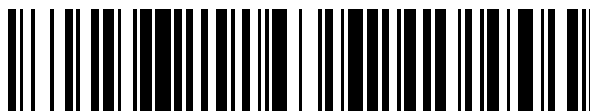


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 492 673**

51 Int. Cl.:

C07D 209/08 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61P 13/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.12.2010** **E 10196836 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.05.2014** **EP 2474529**

54 Título: **Formas cristalinas de un ingrediente farmacéutico activo**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.09.2014

73 Titular/es:

SANDOZ AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

PICHLER, ARTHUR;
HOTTER, ANDREAS y
HÄFELE, CLEMENS

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 492 673 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 de un ingrediente farmacéutico activo

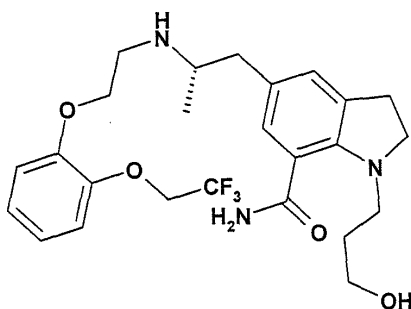
Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a las formas cristalinas novedosas δ y ϵ de Silodosina, denominadas forma δ y forma ϵ , y a métodos para su preparación. Además, la presente invención se refiere al uso de la forma δ para la preparación de la forma β y la forma ϵ . Además, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva de las formas cristalinas δ y/o ϵ de Silodosina.

Antecedentes de la invención

- 10 2,3-dihidro-1-(3-hidroxiopropil)-5-[(2R)-2-[[2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi]etil]amino]propil]-1H-indol-7-carboxamida, en lo sucesivo designado como Silodosina, actúa como un antagonista α_1 -adrenoceptor y es útil como un agente terapéutico para la disuria (EP06006675A). La Silodosina fue lanzada en Japón (2006) para el tratamiento de la disuria asociada con hipertrofia prostática benigna (HPB) bajo la marca comercial Urief® y en los Estados Unidos (2009) para el tratamiento de los signos y síntomas de la HPB bajo la marca comercial Rapaflo®. En febrero de 2010, la Comisión Europea aprobó la Silodosina (Silodyx®) para el tratamiento de los signos y síntomas de la HPB.
- 15 La Silodosina se administra por vía oral y se muestra la estructura química de la Silodosina:

Estructura química de la Silodosina



- 20 El documento EP1541554A describe las formas cristalinas α , β y γ de Silodosina, así como la preparación de las mismas. El documento proporciona datos de estabilidad y de higroscopicidad para los tres polimorfos, pero no dice nada acerca de las propiedades de solubilidad.

- 25 El polimorfismo es un fenómeno relacionado con la aparición de diferentes formas cristalinas de una molécula. Diferentes polimorfos pueden poseer distintas ventajas en propiedades físicas tales como solubilidad, estabilidad química, higroscopicidad, punto de fusión, densidad, etc. De acuerdo con el sistema de clasificación de biofarmacéuticos, la biodisponibilidad de una sustancia farmacéutica oral depende de la permeabilidad y de la solubilidad de la sustancia farmacológica. Por lo tanto, se desean formas polimórficas de Silodosina con alta solubilidad y por consiguiente una alta biodisponibilidad. Sin embargo, no puede predecirse si existe una forma cristalina adicional, y si es así, cómo puede ser obtenido y qué propiedades tiene.

- 30 El documento EP1541554A menciona que las formas cristalinas α , β y γ son polimorfos adecuados para la preparación de medicamentos sólidos orales debido a sus propiedades de higroscopicidad y estabilidad pero se prefiere la forma α debido a ciertos problemas con las formas β y γ . Por ejemplo, de acuerdo con el documento EP1541554A, la forma β tiene un problema de fabricación en la preparación industrial, cuando se prepara de acuerdo con los procesos descritos en dicho documento, en particular la preparación de la forma β requiere una mezcla vigorosa de los disolventes en combinación con una precipitación forzada y súbita. Por lo tanto, se desean procesos alternativos para la preparación de la forma cristalina β que tengan aplicación industrial.

- 35 Resumen de la invención

La presente invención se refiere a las nuevas formas cristalinas de Silodosina, llamadas la forma δ y la forma ϵ , y con métodos para su preparación. Además, la presente invención se refiere al uso de la forma δ para la preparación de la forma β y la forma ϵ . Además, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva de la forma cristalina δ y / o la forma ϵ de Silodosina.

- 40 La presente invención también proporciona un proceso con aplicabilidad industrial para la preparación de la forma β

a través de la nueva forma δ . Forma δ se transforma a la formar β después del calentamiento y por lo tanto es una forma muy valiosa para la preparación de la forma pura β .

Además la forma δ es una forma no higroscópica anhidra y libre de disolvente de Silodosina y por lo tanto especialmente adecuada para la preparación de productos farmacéuticos.

- 5 La forma cristalina ϵ muestra mayor solubilidad y por lo tanto una mayor biodisponibilidad que las formas cristalinas α , β y γ del documento EP1541554. La forma cristalina ϵ por lo tanto, es una forma cristalina muy valiosa para la preparación de productos farmacéuticos.

La forma cristalina ϵ se prepara a partir de la forma cristalina δ . Por lo tanto, la forma cristalina δ es un polimorfo muy valioso para la preparación de la forma cristalina ϵ .

- 10 Breve descripción de los dibujos

Figura 1: patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) de la forma cristalina δ de Silodosina

Figura 2: curva de análisis termogravimétrico (TGA) de la forma cristalina δ de Silodosina

Figura 3: curva calorimétrica diferencial de barrido (DSC) de la forma cristalina δ de Silodosina

Figura 4: isotermas de adsorción de humedad de la forma cristalina δ de Silodosina

- 15 Figura 5: patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) de la forma cristalina ϵ de Silodosina

Descripción detallada de la invención

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a una forma cristalina de Silodosina (en lo sucesivo también denominada como forma δ).

- 20 La forma δ de Silodosina puede ser definida por un patrón de XRPD que comprende picos característicos en ángulos 2-theta de $6,6 \pm 0,2^\circ$, $10,5 \pm 0,2^\circ$, $13,1 \pm 0,2^\circ$, $21,3 \pm 0,2^\circ$ y $22,8 \pm 0,2^\circ$. Preferiblemente, se pueden encontrar picos adicionales, incluyendo picos mostrados en ángulos 2-theta de $2,6 \pm 0,2^\circ$, $6,6 \pm 0,2^\circ$, $10,5 \pm 0,2^\circ$, $13,1 \pm 0,2^\circ$, $17,9 \pm 0,2^\circ$, $18,7 \pm 0,2^\circ$, $21,3 \pm 0,2^\circ$ y $22,8 \pm 0,2^\circ$. En la figura 1 se presenta un patrón ilustrativo de XRPD de la forma δ de Silodosina.

- 25 La forma δ de Silodosina se puede opcionalmente describir adicionalmente por su análisis termogravimétrico. Una curva ilustrativa de TGA se muestra en la figura 2. Como se muestra en la figura 2, no se observa una pérdida significativa de masa (aproximadamente 0,1% en peso) hasta el punto de fusión aproximadamente a 106°C , confirmando la presencia de una forma cristalina anhidra no solvatada de Silodosina.

- 30 La forma δ de Silodosina se puede opcionalmente describir adicionalmente mediante análisis calorimétrico de barrido diferencial. En la figura 3 se muestra una curva ilustrativa de DSC. La curva de DSC muestra una primera endoterma con un pico máximo aproximadamente a 89°C seguida inmediatamente de una exoterma con un pico máximo aproximadamente a 92°C , que se ha encontrado que es debido a una transformación de la forma δ a la formar β . La segunda endoterma con un pico máximo aproximadamente a 106°C es debida al proceso de fusión de la forma β .

- 35 Alternativamente además, la forma δ de Silodosina se puede caracterizar opcionalmente por su isoterma de sorción de humedad, que se muestra ilustrativamente en la figura 4. De manera significativa, la forma δ de Silodosina se pueden clasificar como no higroscópica, ya que muestra sólo una absorción mínima de humedad reversible de aproximadamente 0,35% en peso a una humedad relativa de aproximadamente el 90%.

La presente invención también se refiere a un proceso para la preparación de la forma δ . La forma δ de Silodosina se puede preparar mediante un proceso que comprende las etapas de:

- 40 a) disolver Silodosina en tetrahidrofurano,
 b) opcionalmente filtrar la solución,
 c) añadir un anti-disolvente, seleccionado de entre el grupo consistente en n-heptano, n-hexano, ciclohexano y terc-butil metil éter, a la solución,

- d) agitar la suspensión obtenida,
- e) opcionalmente enfriar la suspensión,
- f) aislar la forma cristalina δ y
- g) secar la forma cristalina δ ;

5 Cualquier forma de Silodosina puede ser aplicada en la etapa de disolución, por ejemplo Silodosina amorfa, Silodosina cristalina o una mezcla de Silodosina amorfa y cristalina. Las formas cristalinas adecuadas de Silodosina son, por ejemplo, las formas α , β y γ del documento EP1541554, la forma ϵ de la presente invención o mezclas de las mismas.

10 Cualquier forma de Silodosina se solubiliza fácilmente en THF. Las concentraciones iniciales adecuadas oscilan aproximadamente desde 10 hasta 200 g / L. La solución obtenida puede ser opcionalmente filtrada a fin de remover cualquiera de las partículas no disueltas.

15 La cristalización de la forma δ se inicia mediante la adición de n-heptano a la solución, ya que la Silodosina es insoluble en n-heptano. Aunque se prefiere n-heptano, otros anti-disolventes adecuados son, por ejemplo n-hexano, ciclohexano o terc-butil metil éter. El anti-disolvente se añade a temperatura ambiente o por debajo, preferiblemente a temperatura ambiente y la relación de THF / anti-disolvente varía desde aproximadamente 1,0:0,5 hasta 1,0:4,0 (v: v).

La suspensión obtenida se agita a temperatura ambiente o inferior, preferiblemente a temperatura ambiente, durante aproximadamente 6 a 72 horas, más preferentemente durante aproximadamente 6 a 48 horas y lo más preferible durante aproximadamente 6 a 24 horas.

20 Luego, se puede enfriar opcionalmente la suspensión con el fin de forzar más material fuera de la solución antes de aislar los cristales mediante cualquier método convencional tal como filtración, centrifugación o evaporación de la mezcla disolvente.

25 Después de eso, se seca la forma cristalina δ preferentemente al vacío a una temperatura preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 25 - 60 °C, más preferiblemente de aproximadamente 30 - 55 °C y lo más preferiblemente se seca el material aproximadamente a 40 - 50 °C durante un tiempo que varía preferiblemente aproximadamente entre 1 - 72 horas, más preferiblemente aproximadamente entre 6 - 48 horas y más preferiblemente aproximadamente entre 12 - 24 horas.

30 Sorprendentemente, la forma δ se transforma fácilmente a la forma β pura tras el calentamiento a una temperatura de alrededor de 80 - 100 °C, más preferiblemente la transformación aparece a una temperatura de aproximadamente 85 - 95 °C y lo más preferiblemente, la forma δ se transforma en la forma β aproximadamente a 90 °C. Después de la transformación, se enfría la muestra a temperatura ambiente y se recoge la forma β .

La forma β se define como se describe en el documento EP1541554, por ejemplo, que muestra picos característicos en ángulos 2-theta de $7,0 \pm 0,2^\circ$, $12,5 \pm 0,2^\circ$, $18,5 \pm 0,2^\circ$, $19,5 \pm 0,2^\circ$, $20,7 \pm 0,2^\circ$ y $21,1 \pm 0,2^\circ$. Una referencia adicional se muestra en forma ilustrativa en la fig. 2 del documento EP1541554.

35 La forma δ está sustancialmente libre de disolventes residuales, como puede observarse a partir de la curva de TGA presentada en la figura 3. Por lo tanto, cuando se somete la forma δ a unos 90 °C da como resultado la forma β pura esencialmente libre de disolventes residuales.

Por lo tanto, la forma δ es un polimorfo valioso para la fabricación de la forma β de Silodosina a escala industrial.

40 En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a otra forma cristalina de Silodosina (en lo sucesivo también denominada como forma ϵ).

45 La forma ϵ de Silodosina se puede definir mediante un patrón de XRPD que comprende picos característicos en ángulos 2-theta de $3,1 \pm 0,2^\circ$, $4,8 \pm 0,2^\circ$, $6,2 \pm 0,2^\circ$, $8,9 \pm 0,2^\circ$ y $11,6 \pm 0,2^\circ$. Preferiblemente, se pueden encontrar picos adicionales, incluyendo los picos mostrados en ángulos 2-theta de $3,1 \pm 0,2^\circ$, $4,8 \pm 0,2^\circ$, $6,2 \pm 0,2^\circ$, $8,9 \pm 0,2^\circ$, $11,6 \pm 0,2^\circ$, $18,2 \pm 0,2^\circ$, $18,7 \pm 0,2^\circ$, $19,7 \pm 0,2^\circ$, $20,8 \pm 0,2^\circ$, $22,2 \pm 0,2^\circ$, $23,4 \pm 0,2^\circ$ y $26,4 \pm 0,2^\circ$. Un patrón ilustrativo de XRPD de Silodosina forma ϵ se muestra en la figura 5.

La presente invención también proporciona un proceso para la preparación de la forma ϵ . La forma ϵ de Silodosina se puede preparar a partir de la forma cristalina δ descrita anteriormente mediante un proceso que comprende las

etapas de:

a) suspensión de la forma δ en metanol acuoso,

b) aislamiento de la forma ϵ y

c) secado de la forma ϵ ;

- 5 La forma δ se aplica como material de partida, ya que la forma ϵ sólo se obtiene mediante la suspensión de la forma δ en metanol acuoso. La forma ϵ no se pudo obtener mediante la suspensión de las formas α , β o γ del documento EP1541554 en metanol acuoso.

- 10 La concentración del metanol acuoso utilizado para el proceso varía aproximadamente en el intervalo 10 - 90% (v:v), preferiblemente aproximadamente 20 - 80% (v:v), más preferiblemente aproximadamente 30 - 70% (v:v) y lo más preferiblemente aproximadamente 40 - 60% (v:v).

- 15 La transformación de la forma cristalina δ en la forma ϵ usualmente aparece rápidamente. Por ejemplo después de 0,5 horas, se retiró una muestra de la suspensión acuosa en metanol y se identificó como la forma ϵ mediante XRPD. Sin embargo, con el fin de tener un proceso robusto en el sitio, preferiblemente se agitó la suspensión durante aproximadamente 1 - 72 horas, más preferiblemente durante aproximadamente 6 - 48 horas y lo más preferiblemente durante aproximadamente 12 - 24 horas.

Para la etapa de aislamiento, se puede aplicar cualquier método convencional tal como filtración, centrifugación o evaporación del disolvente.

- 20 La forma cristalina ϵ puede secarse preferiblemente al vacío a una temperatura preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 25 - 60 °C, más preferiblemente de aproximadamente 30 - 55 °C y lo más preferiblemente el material se seca a unos 40 - 50 °C durante un tiempo que varía preferiblemente aproximadamente entre 1 - 72 horas, más preferiblemente aproximadamente entre 6 - 48 horas y más preferiblemente aproximadamente entre 12 - 24 horas.

- 25 Sorprendentemente, la forma cristalina ϵ de la presente invención muestra una mayor solubilidad que los polimorfos conocidos α , β y γ del documento EP1541554. La forma ϵ mostró la más alta solubilidad en equilibrio de las formas cristalinas investigadas en una mezcla de metanol / agua. Las concentraciones en equilibrio después de 60 minutos en metanol acuoso se listan en la tabla 1.

Tabla 1: Concentraciones en equilibrio después de 60 minutos

Polimorfo	Concentración
α	21,7 mg/ml
β	23,2 mg/ml
γ	22,2 mg/ml
ϵ	25,5 mg/ml

- 30 El sistema disolvente metanol / agua representa la disolución de los estados sólidos de Silodosina en sistemas acuosos. Todas las formas cristalinas son cinéticamente estables en la solución de prueba, ya que no mostraron cambios en sus patrones de XRPD después del experimento de disolución.

Las formas cristalinas δ y ϵ de Silodosina son polimórficamente estables. Por ejemplo, las formas δ y ϵ se almacenaron a temperatura ambiente durante 50 días y se las sometió a 40 °C durante 7 días y no sufrieron una transformación de fase de estado sólido durante este tiempo.

- 35 Las formas cristalinas δ y / o ϵ de Silodosina de la invención como se describió anteriormente pueden ser empleadas convenientemente en diversas formulaciones farmacéuticas para uso en el tratamiento de la disuria y enfermedades relacionados de acuerdo con la presente invención. La presente invención se refiere por lo tanto también a una composición farmacéutica que comprende las formas cristalinas δ y / o ϵ de Silodosina como se describió

anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere por tanto también a una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina δ de Silodosina. Preferiblemente, la presente invención se refiere a tales composiciones farmacéuticas, en donde más del 95% de la Silodosina está presente de forma estable como la forma δ , más preferiblemente en donde la forma δ es la única forma cristalina detectable de Silodosina.

5

Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina ϵ de Silodosina. Preferiblemente, la presente invención se refiere a tales composiciones farmacéuticas, en donde más del 95% de la Silodosina está presente de forma estable como la forma ϵ , más preferiblemente en donde la forma ϵ es la única forma cristalina detectable de Silodosina.

10 "Presente de forma estable" como se define aquí significa que incluso después del almacenamiento de la composición farmacéutica durante 180 días, y preferiblemente incluso después de almacenamiento durante 2 años, las formas cristalinas de Silodosina designadas como las formas δ o ϵ inicialmente comprendidas en la composición farmacéutica todavía están presentes como las formas cristalinas δ o ϵ después de almacenamiento para el período indicado.

15 Las composiciones farmacéuticas de la invención que comprenden las formas cristalinas δ y / o ϵ de Silodosina pueden comprender además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Dichos excipientes se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste de rellenos, edulcorantes, agentes de amortiguación, agentes de deslizamiento, agentes de fluidización, agentes saborizantes, lubricantes, conservantes, tensoactivos, agentes humectantes, aglutinantes, disgregantes y espesantes. También se pueden utilizar otros excipientes conocidos en el campo de las composiciones farmacéuticas. Además, la composición farmacéutica puede comprender una combinación de dos o más excipientes también dentro de uno de los miembros del grupo mencionado anteriormente.

20

Los ejemplos de excipientes adecuados para las composiciones farmacéuticas de la invención que comprenden formas δ y/o ϵ de Silodosina se dan por ejemplo en el documento EP1574215, que se incorpora aquí por referencia, en los párrafos [0027] a [0030].

25

El párrafo [0027] del documento EP1574215 describe un ejemplo del relleno para las composiciones farmacéuticas de la presente invención que comprende las formas δ y/o ϵ de Silodosina. El relleno preferido, que también puede ser utilizado para las composiciones farmacéuticas de la presente invención, es D-manitol.

30 El párrafo [0028] del documento EP1574215 describe ejemplos de disgregantes para las composiciones farmacéuticas de la presente invención que comprenden las formas δ y/o ϵ de Silodosina. El desintegrante preferido, que también puede ser utilizado para las composiciones farmacéuticas de la presente invención, es almidón por ejemplo almidón de maíz, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y almidón parcialmente pregelatinizado por ejemplo, PCS o almidón 1500.

30

35 El párrafo [0030] del documento EP1574215 describe ejemplos de lubricantes para las composiciones farmacéuticas de la presente invención que comprende las formas δ y/o ϵ de Silodosina. Los lubricantes preferidos, que también pueden ser utilizados para las composiciones farmacéuticas de la presente invención, son estearato de magnesio, estearato de calcio y talco.

35

Si se desea, un agente tensoactivo adecuado, que también puede ser utilizado para la composición farmacéutica que comprende las formas δ y/o ϵ de la presente invención, es lauril sulfato de sodio.

40 Ejemplos de procesos adecuados para la preparación de las composiciones farmacéuticas de la presente invención se dan por ejemplo, en el documento EP1574215, que se incorpora aquí por referencia, en los párrafos [0049] y [0050].

40

45 Los ejemplos concretos para la producción de cápsulas o comprimidos de la presente invención se dan por ejemplo en el documento EP1574215, párrafos [0084] a [0086] o en el documento EP1541554, párrafos [0052] a [0063]. Estos ejemplos se pueden repetir utilizando las formas δ y/o ϵ de Silodosina de la presente invención.

45

Se sabe que la Silodosina es relativamente inestable por la exposición a la luz. Por lo tanto, se utilizan cápsulas con materiales protectores contra la acción de la luz o se recubren los comprimidos con un material con un efecto de protección contra la acción de la luz, en donde el dióxido de titanio es preferiblemente el material protector contra la acción de la luz.

50

EJEMPLOS

Los patrones de difracción de rayos X de polvo (XRPD) se obtuvieron con un difractómetro X'Pert PRO (PANalytical, Almelo, Países Bajos) equipado con un goniómetro theta / theta acoplado en geometría de transmisión, la platina XYZ programable con soporte para la placa de pozo, fuente de radiación de Cu-K $\alpha_{1,2}$ (longitud de onda de 0,15419 nm) con un espejo de enfoque, una ranura de divergencia de 0,5°, un colimador de ranura de Soller de 0,02° y una ranura antidispersión de 1° en el lado del haz incidente, una ranura antidispersión de 2 mm, un colimador de ranura de Soller de 0,02° y un filtro de níquel en el lado del haz difractado y un detector PIXcel de estado sólido. Los difractogramas se registraron a un voltaje de tubo de 40 kV, una corriente de tubo de 40 mA, la aplicación de un tamaño de paso 2-theta de 0,013° con 40 s por paso en el rango angular de 2-theta de 2° a 40°. Una precisión típica de los valores de 2-theta está en el rango de \pm aproximadamente 2-theta de 0,2°. Por lo tanto, un pico de difracción que aparece en 2-theta de 5,0° puede aparecer en un 2-theta entre 4,8 y 5,2° en la mayoría de los difractómetros de rayos X en condiciones estándar.

El análisis termogravimétrico se realizó en un sistema termogravimétrico TGA-7, software Pyris para Windows NT, (Perkin-Elmer, Norwalk, CT, EE.UU.). Se pesaron 4,986 mg en un soporte para muestras de platino (50 μ L). Se utilizó nitrógeno como gas de purga (purga de la muestra: 20 mL / min, purga de equilibrio: 40 mL / min). Velocidad de calentamiento: 5 K / min.

La calorimetría diferencial de barrido (DSC) se realizó en un DSC del polímero Mettler Toledo. Se calentaron 1,69 mg de muestra en platillo de Al de 40 μ L con tapa perforada entre 25 y 120 °C a una velocidad de 10 °C / min. Se usó nitrógeno (velocidad de purga 10 ml / min) como gas de purga.

Las isotermas de adsorción de humedad se registraron con un analizador de adsorción de humedad SPS-11 (MD Messtechnik, Ulm, D). El ciclo de medición se inició con una humedad relativa (RH) del 40%, disminuyó en pasos de 10% hasta un 0% de humedad relativa, se aumentó en pasos de 10% hasta 90% de humedad relativa, disminuyó en pasos de 10% hasta 0% de humedad relativa y aumentó en pasos de 10 % hasta 40% de RH nuevamente. La condición de equilibrio para cada paso se fijó a una constancia masa de \pm 0,01% durante 30 min. La temperatura era de 25 \pm 0,1 °C.

25 Ejemplo 1: Preparación de la forma δ de Silodosina

Se disolvieron 100 mg de Silodosina en 1 mL de THF a temperatura ambiente. A la solución se le añadió 1 mL de n-heptano y se agitó la mezcla a temperatura ambiente, mientras comenzaba la cristalización en el lapso de unos pocos minutos. Se agitó la suspensión durante 3 horas adicionales antes de separar el material sólido por filtración, se lavó con n-heptano y se secó a 40 °C al vacío durante aproximadamente 17 horas. De acuerdo con el presente proceso, se obtuvieron 70 mg (rendimiento del 70%) de la forma cristalina δ .

Ejemplo 2: Preparación de la forma δ de Silodosina

Se disolvieron 100 mg de Silodosina en 1 mL de THF a temperatura ambiente. A la solución se le añadieron 2 mL de n-heptano y se agitó la suspensión obtenida durante 3 horas antes de separar el material sólido por filtración y se secó a 40 °C al vacío durante aproximadamente 20 horas. De acuerdo con el presente proceso, se obtuvieron 84 mg (rendimiento del 84%) de la forma cristalina δ .

Ejemplo 3: Transformación de la forma δ en la forma β de Silodosina

Se pesaron 300 mg de la forma δ de Silodosina en un vial de vidrio que después se selló. Se almacenó la muestra a 90 °C durante 1 hora. Se dejó enfriar el material a temperatura ambiente y XRPD confirmó la transformación a la forma β .

40 Ejemplo 4: Preparación de la forma ϵ de Silodosina a partir de la forma δ de Silodosina

Se suspendieron 1,060 g de la forma δ de Silodosina (obtenida por ejemplo mediante los procesos de los Ejemplos 1 o 2) en 10 mL de metanol acuoso al 50% (v:v) a temperatura ambiente. Después de 0,5 horas se retiró una muestra de la suspensión y se identificó como forma ϵ de Silodosina mediante XRPD. Se añadieron 5 mL de MeOH al 50% (v:v) y se agitó la mezcla durante 68 horas adicionales. Finalmente se filtró el sólido y se secó al vacío a 40 °C para obtener la forma cristalina ϵ .

Ejemplo 5: Determinación de la solubilidad de las formas α , β , γ y ϵ de Silodosina

Se agitaron aproximadamente 400 mg de cada forma cristalina de Silodosina (se obtuvieron α , β y γ de acuerdo con los procedimientos descritos en el documento EP1541554, ϵ se obtuvo de acuerdo con el ejemplo 3 anterior) en 10 mL de MeOH al 50% (v:v) a 25 \pm 1 °C. Posteriormente, se retiró 1 mL de cada suspensión después de 15, 30 y 60 min con la ayuda de una pipeta volumétrica y se filtró. Los filtrados se diluyeron hasta 50 mL con MeOH al 50% (v:v)

ES 2 492 673 T3

y se determinaron las concentraciones respectivas por espectrofotometría UV a 269 nm (aparato: Perkin Elmer Lambda 35).

Se elaboró una curva de calibración con base en una serie de concentraciones conocidas en el mismo sistema disolvente.

5 Resultado:

Polimorfo	Concentración
α	21,7 mg/ml
β	23,2 mg/ml
γ	22,2 mg/ml
ϵ	25,5 mg/ml

REIVINDICACIONES

1. La forma cristalina δ de Silodosina que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende los picos en ángulos 2-theta de $6,6 \pm 0,2^\circ$, $10,5 \pm 0,2^\circ$, $13,1 \pm 0,2^\circ$, $21,3 \pm 0,2^\circ$ y $22,8 \pm 0,2^\circ$.
- 5 2. La forma cristalina de Silodosina de acuerdo con la reivindicación 1 **caracterizado por** una curva de DSC que muestra un pico endotérmico a los 89°C y un pico exotérmico a los 92°C .
3. La forma cristalina de Silodosina de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por** una propiedad no higroscópica indicada por una absorción de humedad reversible de por debajo de 0,5% en peso de humedad relativa de 0% a 90% a $25 \pm 0,1^\circ\text{C}$.
- 10 4. Un método para la preparación de la forma cristalina de Silodosina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende las etapas de:
- a) disolver Silodosina en tetrahidrofurano,
- b) opcionalmente filtrar la solución,
- c) añadir un anti-disolvente, seleccionado de entre el grupo consistente en n-heptano, n-hexano, ciclohexano y terc-butil metil éter, a la solución,
- 15 d) agitar la suspensión obtenida,
- e) opcionalmente enfriar la suspensión obtenida,
- f) aislar la forma cristalina de Silodosina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y
- g) secar la forma cristalina de Silodosina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
- 20 5. La forma cristalina ϵ de Silodosina que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos en ángulos 2-theta de $3,1 \pm 0,2^\circ$, $4,8 \pm 0,2^\circ$, $6,2 \pm 0,2^\circ$, $8,9 \pm 0,2^\circ$ y $11,6 \pm 0,2^\circ$.
6. Un método para la preparación de la forma cristalina de Silodosina de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende las etapas de:
- a) suspender la forma cristalina de Silodosina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en metanol acuoso,
- 25 b) aislar la forma cristalina de Silodosina de acuerdo con la reivindicación 5 y
- c) secar la forma cristalina de Silodosina de acuerdo con la reivindicación 5.
7. Una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de Silodosina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, y / o que comprende una forma cristalina de Silodosina de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende además al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 30 8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, que es una forma de dosificación oral, en particular, una cápsula o un comprimido.
9. El uso de una forma cristalina de Silodosina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o la reivindicación 5 para la producción de una composición farmacéutica.
- 35 10. La composición farmacéutica como se define en cualquiera de las reivindicaciones 7 y 8, o como se obtiene mediante el uso de acuerdo con reivindicación 9, para uso en el tratamiento de la disuria.
11. El uso de la forma cristalina de Silodosina como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 como un compuesto intermedio en un proceso para la preparación de la forma β de Silodosina.
- 40 12. Un proceso para la preparación de la forma cristalina β de Silodosina, que comprende el calentamiento de la forma cristalina de Silodosina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 a una temperatura de 80°C a 100°C .

13. Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina β de Silodosina, que comprende las etapas de llevar a cabo un proceso de acuerdo con la reivindicación 12, y mezclar la forma β de Silodosina con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 14. El uso de la forma cristalina de Silodosina como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 como un compuesto intermedio en un proceso para la producción de una forma cristalina de Silodosina de acuerdo con la reivindicación 5.

Figura 1

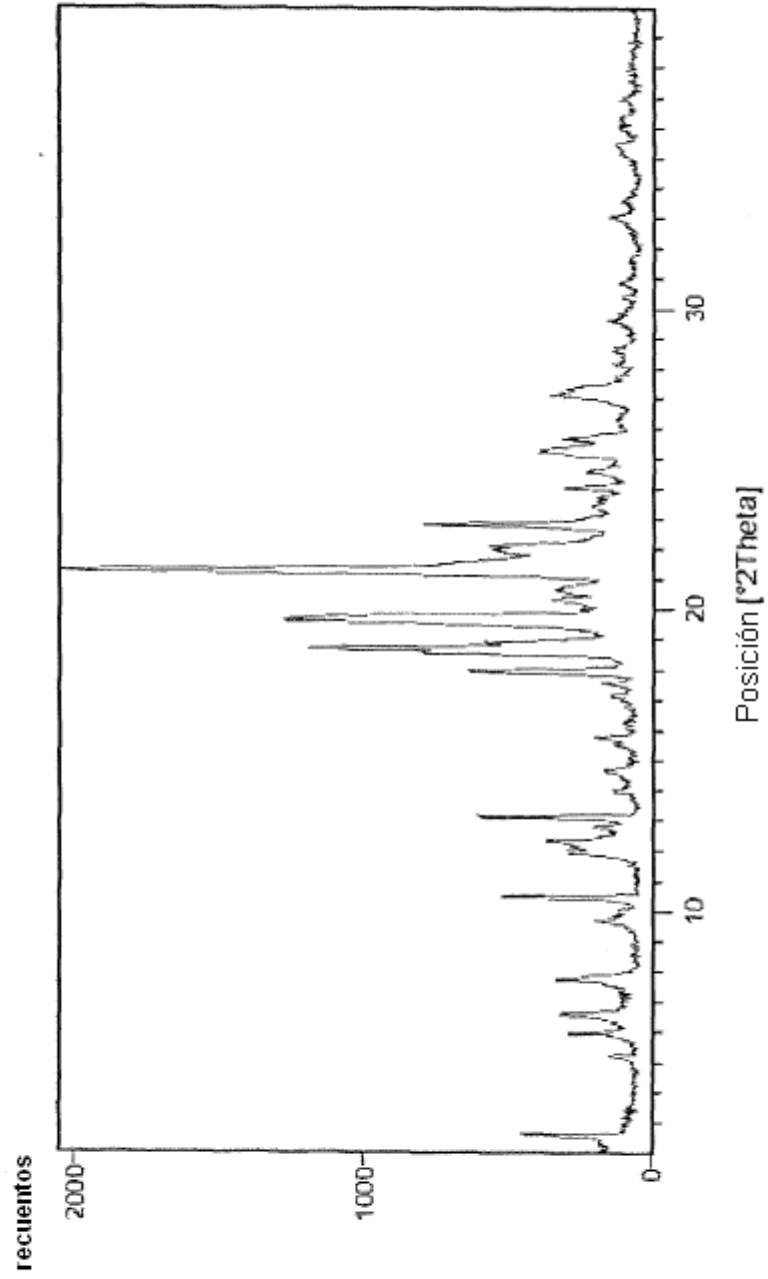


Figura 2

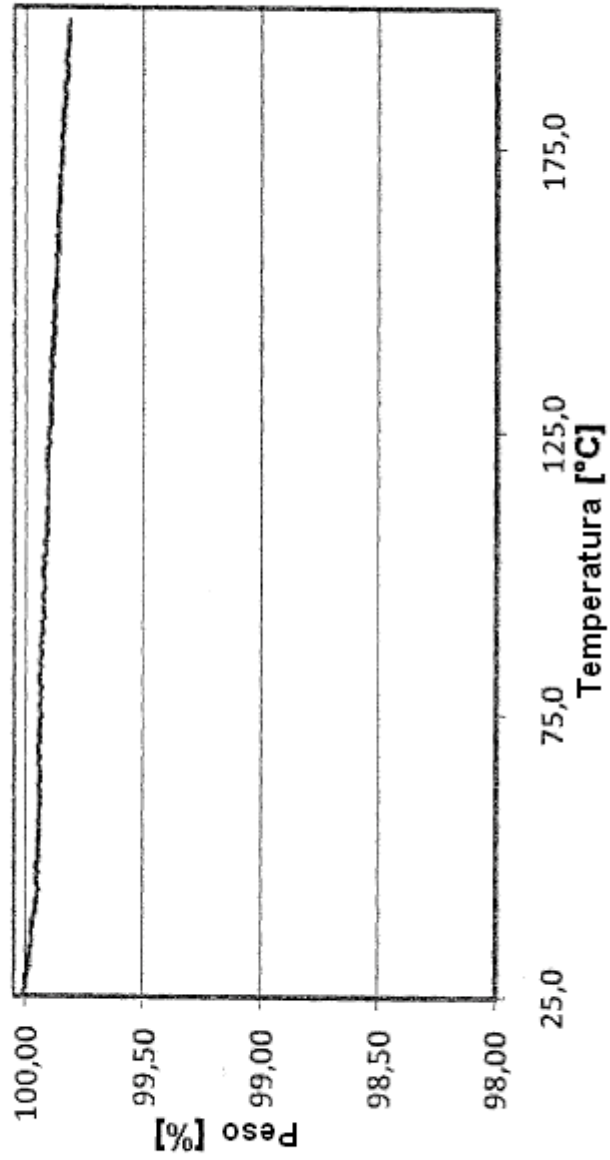


Figura 3

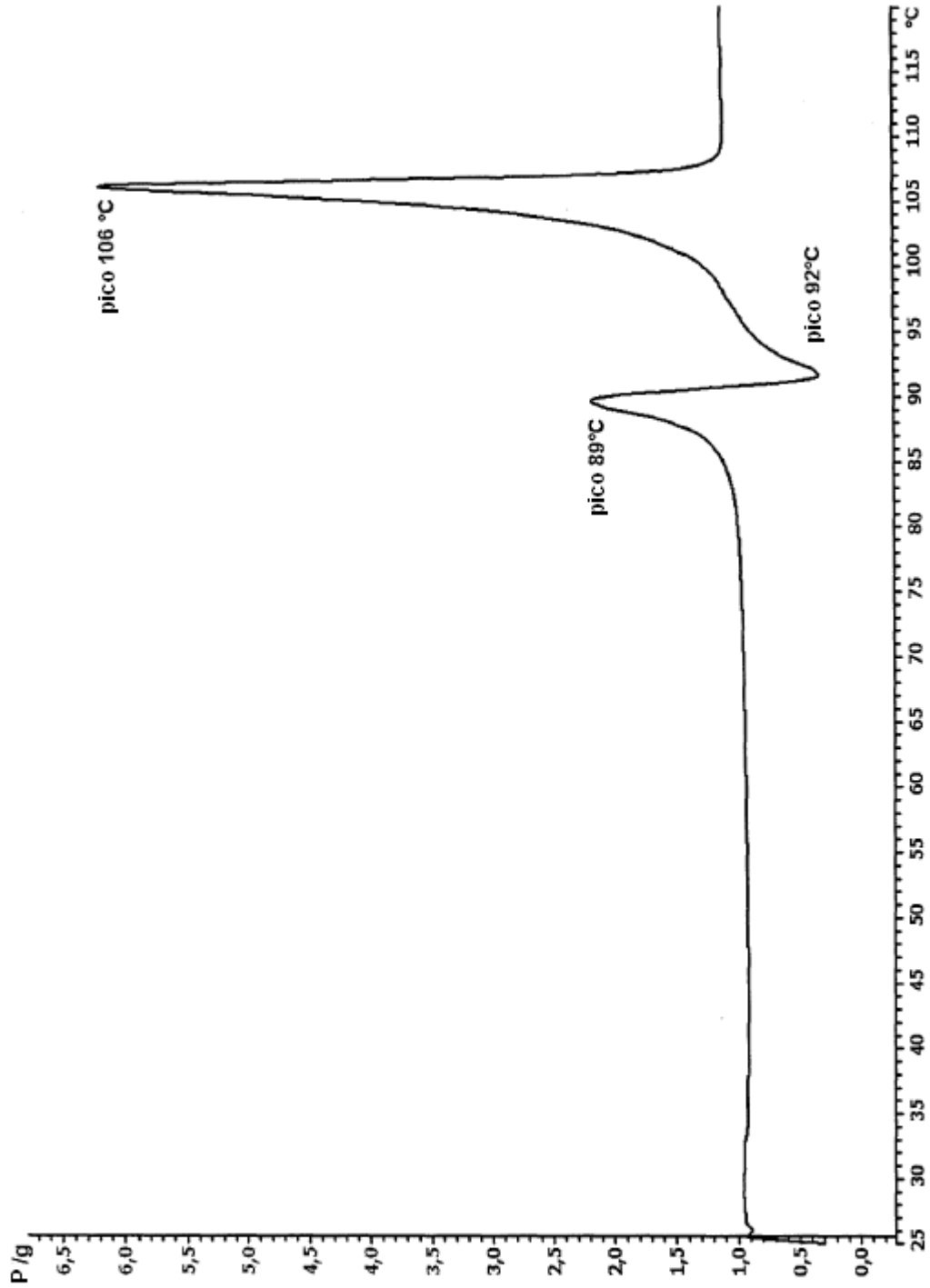


Figura 4

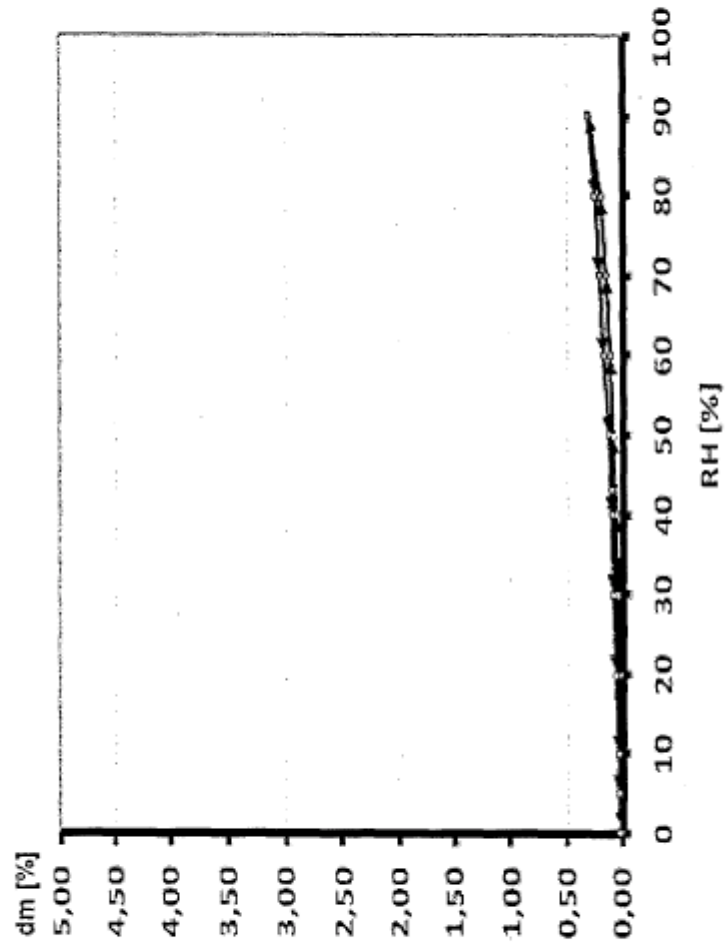


Figura 5

