

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 672 509**

51 Int. Cl.:

C07J 41/00 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

A61P 5/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.09.2013** **PCT/JP2013/005709**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.04.2014** **WO14050106**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.09.2013** **E 13792105 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.03.2018** **EP 2900683**

54 Título: **Forma polimórfica cristalina de acetato de ulipristal**

30 Prioridad:

28.09.2012 JP 2012215436

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

14.06.2018

73 Titular/es:

ASKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
5-1, Shibaura 2-chome
Minato-ku, Tokyo 108-8532, JP

72 Inventor/es:

IWASHITA, SHIGEKI;
HAYASHI, HIROYUKI y
MIYAZAKI, KOICHI

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 672 509 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

Forma polimórfica cristalina de acetato de ulipristal

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a una nueva forma polimórfica cristalina de acetato de ulipristal, que es útil como contracepción o como un agente para prevenir y/o tratar leiomioma uterino u otros agentes, y se refiere a un procedimiento para producir la forma polimórfica cristalina.

Antecedentes de la técnica

Acetato de ulipristal

- 10 La [17alfa-acetoxi-11beta-(4-N,N-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona; de aquí en adelante, se puede denominar UPA], que es un compuesto esteroide que posee actividad antiprogestacional y actividad antiglucocorticoide, se comercializa como un medicamento anticonceptivo de emergencia en los Estados Unidos y Europa.

- 15 Como acetato de ulipristal cristalino, por ejemplo, la publicación de patente japonesa No. 2953725 (documento JP-2953725B, PTL 1) describe una UPA cristalina que tiene un punto de fusión a una temperatura de 118 a 121°C obtenida por recrystalización en un disolvente mezcla de metanol y agua. La publicación WO96/30390 (PTL 2) describe una UPA cristalina que tiene un punto de fusión a una temperatura de 183 a 185°C obtenida por cristalización en éter dietílico. La publicación de la solicitud de patente japonesa abierta a inspección pública número 2006-519255 (JP-2006-519255A, PTL 3) describe una UPA cristalina que tiene un punto de fusión a una temperatura de 183 a 185°C obtenida por recrystalización en una disolución acuosa de etanol (90%). La publicación de la solicitud de patente japonesa abierta a inspección pública número 2006-515869 (JP-2006-515869A, PTL 4) describe una UPA cristalina que tiene un punto de fusión de 189°C obtenida por recrystalización en un disolvente mixto etanol/agua (80/20). La publicación de la solicitud de patente japonesa abierta a inspección pública número 2009-539964 (JP-2009-539964A, PTL 5) describe una UPA cristalina que tiene un punto de fusión a una temperatura de 184 a 186°C obtenida por recrystalización en un disolvente mixto de etanol (230 ml) y agua (260 ml).

- 25 Todavía existe una necesidad de nuevas formas cristalinas de acetato de ulipristal que tengan solubilidad mejorada y/o biodisponibilidad mejorada.

Lista de citas

Literatura de patentes

PTL 1: JP-2953725B (reivindicaciones, ejemplos)

- 30 PTL 2: publicación WO96/30390 (reivindicaciones, ejemplos)

PTL 3: JP-2006-519255A (reivindicaciones, ejemplos)

PTL 4: JP-2006-515869A (Reivindicaciones, ejemplos)

PTL 5: JP-2009-539964A (reivindicaciones, ejemplos)

Sumario de la invención

- 35 Problema técnico

- 40 Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar una nueva forma polimórfica cristalina de acetato de ulipristal, que es útil como agente para prevenir y/o tratar el leiomioma uterino u otros agentes, y para proporcionar un procedimiento para producir la forma polimórfica cristalina. La nueva forma cristalina de acetato de ulipristal puede ser útil como anticonceptivo, por ejemplo, un anticonceptivo de emergencia. La nueva forma cristalina de la invención también puede ser útil como fármaco, por ejemplo para tratar y/o prevenir un trastorno ginecológico, como fibroides uterinos o leiomioma, endometriosis, hemorragias uterinas, dolor asociado con la dislocación del endometrio y similares.

- 45 Es otro objetivo de la presente invención proporcionar una nueva forma polimórfica cristalina de acetato de ulipristal que tiene excelentes características (tales como solubilidad, estabilidad, absorción, biodisponibilidad mejorada), y proporcionar un procedimiento para producir la forma polimórfica cristalina.

Solución del problema

Los inventores de la presente invención realizaron amplios estudios para lograr los objetivos anteriores y finalmente descubrieron que se puede producir una amplia variedad de cristales ajustando las condiciones de cristalización de

- un acetato de ulipristal (por ejemplo, un disolvente de cristalización, un método para generar supersaturación y un método de secado); que entre estos cristales hay una nueva forma cristalina diferente en estructura de una forma cristalina convencional; que la nueva forma cristalina se puede obtener como una única forma cristalina sin una coexistencia sustancial con otras formas cristalinas por cristalización en una condición de cristalización específica;
- 5 que una sustancia de acetato de ulipristal que contiene la nueva forma cristalina tiene excelentes características (por ejemplo, solubilidad, estabilidad y absorción) y puede mejorar la biodisponibilidad. Una forma polimórfica cristalina C de acetato de ulipristal de la invención puede permitir disminuir la dosificación de acetato de ulipristal para administrar al paciente a fin de obtener el efecto terapéutico o anticonceptivo pedido o requerido. La presente invención se realizó en base a los hallazgos anteriores.
- 10 Un primer aspecto de la invención es una forma cristalina C (cristal C) de acetato de ulipristal que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos de difracción en los siguientes ángulos de difracción 2 theta:
- 9,0±0,2°, 9,3±0,2°, 10,8±0,2°, 11,5±0,2°, 12,2±0,2°, 13,1±0,2°, 14,3±0,2°, 15,6±0,2°, 15,7±0,2°, 15,9±0,2°, 16,6±0,2°, 17,6±0,2°, 17,9±0,2°, 18,9±0,2°, 19,3±0,2° y 23,8±0,2°.
- En algunas realizaciones, dicha forma cristalina C tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo como se representa en la Fig. 1 o como se describe en la Tabla 1. Preferentemente, el patrón de difracción de rayos X de polvo se obtiene con un difractómetro equipado con una fuente de radiación Kalfa-1 de Cu.
- 15 En algunas realizaciones adicionales u otras, la forma cristalina C de la invención tiene un espectro de calorimetría diferencia de barrido, que exhibe un pico endotérmico de alrededor de 135 a 145°C. La forma cristalina C de la invención puede tener además un espectro de calorimetría diferencial de barrido como se representa en la Fig. 2.
- 20 Otro aspecto de la invención es una sustancia de acetato de ulipristal que comprende la forma cristalina C.
- Es suficiente que la sustancia de acetato de ulipristal (también denominada aquí "mezcla de acetato de ulipristal") contenga la forma polimórfica cristalina C. La sustancia de acetato de ulipristal puede contener además una forma polimórfica cristalina diferente (una forma polimórfica cristalina diferente de la forma polimórfica cristalina C) de acetato de ulipristal [por ejemplo, una forma polimórfica cristalina A (cristal A), una forma polimórfica cristalina B (cristal B)].
- 25 La forma polimórfica cristalina A (o la sustancia de acetato de ulipristal que contiene la forma polimórfica cristalina A) tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos de difracción en los siguientes ángulos de difracción 2 theta
- 9,2±0,2°, 11,4±0,2°, 11,7±0,2°, 12,0±0,2°, 15,2±0,2°, 17,0±0,2°, 17,2±0,2° y 24,4±0,2°.
- La forma polimórfica cristalina B (o la sustancia de acetato de ulipristal que contiene la forma polimórfica cristalina B) tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos de difracción en los siguientes ángulos de difracción 2 theta:
- 30 6,4±0,2°, 8,4±0,2°, 9,4±0,2°, 9,6±0,2°, 11,8±0,2°, 12,8±0,2°, 15,3±0,2°, 16,7±0,2°, 17,5±0,2°, 18,6±0,2°, 19,3±0,2°, 21,0±0,2° y 25,5±0,2°.
- La relación de la forma polimórfica cristalina C con respecto a la forma polimórfica cristalina diferente (por ejemplo, la forma polimórfica cristalina A, o la forma polimórfica cristalina B) puede ser de alrededor de 0,5/99,5 a 99,5/0,5 en una relación en peso de la anterior/la última. La relación en peso mencionada anteriormente se puede determinar basándose en la relación entre la relación en peso y las intensidades de pico de difracción (la altura desde la línea base del pico de difracción) midiendo las intensidades del pico de difracción de una sustancia de referencia de acetato de ulipristal que contiene la forma polimórfica cristalina C y otra forma con una relación de peso
- 35 predeterminada.
- La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende la forma polimórfica C o una sustancia de acetato de ulipristal según la invención, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica se puede usar como anticonceptivo, por ejemplo, como anticonceptivo de emergencia. Alternativamente, la composición farmacéutica de la invención se puede usar para tratar y/o prevenir un trastorno
- 40 ginecológico tal como fibroides uterinos, endometriosis, hemorragias uterinas, dolor asociado con la dislocación de endometrio y similares.
- Un aspecto adicional de la invención es un método para producir una forma polimórfica cristalina C o una sustancia de acetato de ulipristal de la invención.
- El procedimiento para producir la forma polimórfica cristalina C o la sustancia de acetato de ulipristal de la presente invención comprende disolver un cristal de acetato de ulipristal solvatado con isopropanol en un disolvente mixto que contiene etanol y agua, y cristalizar un acetato de ulipristal de la disolución. En esta etapa, es preferible que la cristalización del acetato de ulipristal se lleve a cabo sin adición de un cristal de siembra a la disolución.
- 50 En toda esta descripción, el ángulo de difracción que tiene un pico (o el ángulo del pico) incluye un intervalo variable de ±0,2°.

En la misma forma cristalina, incluso si una pluralidad de ángulos de pico (que incluyen un intervalo variable) se solapan formalmente entre sí, cada uno de los ángulos de pico es independiente en la medida. Por ejemplo, la forma polimórfica cristalina C tiene picos de difracción a

9,0±0,2° y 9,3±0,2°,

- 5 y el ángulo de 9,1 a 9,2° pertenece a estos dos intervalos. En este caso, quiere decir que hay dos picos independientes diferentes a diferentes ángulos; un pico a 9,0±0,2° y el otro a 9,3±0,2°.

Efectos ventajosos de la invención

- 10 La sustancia de acetato de ulipristal y la forma polimórfica C de la presente invención tienen una mayor solubilidad y una estabilidad y absorción más excelentes en comparación con una forma cristalina convencional, y pueden mejorar la biodisponibilidad. Además, la sustancia de acetato de ulipristal y la forma polimórfica C de la presente invención son útiles como un agente para prevenir y/o tratar el leiomioma uterino u otros agentes y también tienen una excelente seguridad como medicina (o preparación farmacéutica). La sustancia de acetato de ulipristal y la forma polimórfica C de la invención son útiles como anticonceptivo.

Breve descripción de los dibujos

- 15 [fig.1] La Fig. 1 es un gráfico que muestra un espectro de difracción de rayos X de polvo de una forma polimórfica cristalina C del Ejemplo 1.
- [fig. 2]. La Fig. 2 es un gráfico que muestra un espectro de calorimetría diferencial de barrido de la forma polimórfica cristalina C del Ejemplo 1.
- 20 [fig. 3] La Fig. 3 es un gráfico que muestra un espectro de difracción de rayos X de polvo de una forma polimórfica cristalina A del Ejemplo 2.
- [fig. 4]. La Fig. 4 es un gráfico que muestra un espectro de calorimetría diferencial de barrido de la forma polimórfica cristalina A del Ejemplo 2.
- [fig. 5] La Fig. 5 es un gráfico que muestra un espectro de difracción de rayos X de polvo de una forma polimórfica cristalina B del Ejemplo 3.
- 25 [fig. 6] La Fig. 6 es un gráfico que muestra un espectro de calorimetría diferencial de barrido de la forma polimórfica cristalina B del Ejemplo 3.

Descripción de realizaciones

- 30 [Sustancia de acetato de ulipristal]. Tal como se usa aquí, una sustancia de acetato de ulipristal se refiere a acetato de ulipristal en forma de una mezcla o composición de formas polimórficas. Una sustancia de acetato de ulipristal según la invención comprende por lo menos la forma polimórfica C. En algunas realizaciones, la sustancia de acetato de ulipristal según la invención comprende por lo menos 5% en peso de la forma polimórfica C, el porcentaje en peso se refiere al peso total de la sustancia de acetato de ulipristal.

- 35 Tal como se usa aquí, por lo menos 5% en peso de la forma polimórfica C incluye por lo menos 10%, por lo menos 20%, por lo menos 30%, por lo menos 40%, por lo menos 50%, por lo menos 60%, por lo menos 70%, por lo menos 80%, por lo menos 90% en peso de la forma polimórfica C. En una realización preferida, la forma polimórfica C es la forma polimórfica principal del acetato de ulipristal presente en la sustancia de acetato de ulipristal de la invención. Esto significa que la sustancia de acetato de ulipristal de la invención comprende no menos de 50% en peso de forma polimórfica C, preferentemente por lo menos 90%, más preferentemente por lo menos 95%, e incluso más preferentemente por lo menos 99,5% en peso de forma polimórfica C. Las formas polimórficas restantes presentes
- 40 en la sustancia de acetato de ulipristal de la invención pueden ser una forma amorfa de acetato de ulipristal o cualquier forma cristalina de acetato de ulipristal. En algunas realizaciones, la sustancia de acetato de ulipristal de la invención consiste esencialmente en la forma polimórfica C como se describe aquí.

- 45 La sustancia de acetato de ulipristal se caracteriza por un pico de difracción en el patrón de difracción de rayos X de polvo. Específicamente, la sustancia de acetato de ulipristal contiene por lo menos una forma polimórfica cristalina C de acetato de ulipristal (cristal C) y tiene por lo menos un patrón de difracción derivado de la forma polimórfica cristalina C en un espectro de difracción de rayos X de polvo.

La forma polimórfica cristalina C tiene picos de difracción a un ángulo de difracción 2 theta de por lo menos

9,0±0,2°, 9,3±0,2° y 15,7±0,2°

- 50 en un espectro de difracción de rayos X de polvo. Estos picos de difracción usualmente se clasifican entre las tres intensidades principales en muchos casos. El pico de difracción a

9,3±0,2°

puede mostrar la mayor intensidad. La forma polimórfica cristalina C preferida tiene picos de difracción en el siguiente ángulo de difracción 2 theta en un espectro de difracción de rayos X de polvo:

5 9,0±0,2°, 9,3±0,2°, 10,8±0,2°, 11,5±0,2°, 12,2±0,2°, 13,1±0,2°, 14,3±0,2°, 15,6±0,2°, 15,7±0,2°, 15,9±0,2°, 16,6±0,2°, 17,6±0,2°, 17,9±0,2°, 18,9±0,2°, 19,3±0,2° y 23,8±0,2°,

En algunas realizaciones, la forma cristalina C de la invención tiene un patrón de difracción de rayos X como se representa en la Fig. 1 o como se describe en la Tabla 1.

10 El espectro de difracción de rayos X de polvo se puede medir según un método común, preferentemente usando un difractómetro con fuente de radiación Kalfa-1 de Cu, por ejemplo, la condición de los ejemplos mencionados a continuación. El ángulo de difracción 2 theta del pico de difracción a veces varía dentro de un intervalo de alrededor de ± 0,2° (por ejemplo, alrededor de ± 0,1°)

dependiendo de las condiciones de medida y del estado de las muestras. Sin embargo, la misma estructura cristalina tiene casi el mismo patrón de difracción de rayos X de polvo sin un cambio significativo en el número de picos de difracción característicos.

15 La sustancia de acetato de ulipristal se caracteriza por pico(s) en un espectro de calorimetría diferencial de barrido. Específicamente, la sustancia de acetato de ulipristal tiene pico(s) derivado(s) de por lo menos la forma polimórfica cristalina C en un espectro de calorimetría diferencial de barrido.

20 La forma polimórfica cristalina C puede tener un pico endotérmico (o punto de fusión) a alrededor de 135 a 145°C (por ejemplo, de alrededor de 137 a 143°C, preferentemente de alrededor de 139 a 141°C) en el espectro de calorimetría diferencial de barrido. Además, la forma polimórfica cristalina C puede tener un pico exotérmico a de alrededor de 145 a 170°C (por ejemplo, de alrededor de 160 a 167°C, preferentemente de alrededor de 163 a 165°C). Se supone que el pico exotérmico es un pico debido a la transición a la forma polimórfica cristalina A desde la forma polimórfica cristalina C. Además, la forma polimórfica cristalina C puede tener un pico endotérmico a de alrededor de 180 a 192°C y preferentemente de alrededor de 183 a 190°C. Se supone que el pico endotérmico es un pico debido a la fusión de la forma polimórfica cristalina A que ha sufrido la transición.

25 En algunas realizaciones, la forma polimórfica C de la invención tiene un espectro de calorimetría diferencial de barrido como se representa en la Fig. 2.

30 Es suficiente que la sustancia de acetato de ulipristal de la invención contenga la forma polimórfica cristalina C. La sustancia de acetato de ulipristal de la invención puede contener adicionalmente un acetato de ulipristal cristalino diferente (cristal polimórfico de acetato de ulipristal). La sustancia de acetato de ulipristal de la invención puede contener además acetato de ulipristal amorfo y/o acetato de ulipristal cristalino distinto de la forma C. Los ejemplos de las diferentes formas polimórficas cristalinas pueden incluir una forma polimórfica cristalina que tiene un pico de difracción en un intervalo de ángulo de difracción diferente del de la forma polimórfica cristalina C en un espectro de difracción de rayos X de polvo, por ejemplo,

35 (1) una forma polimórfica cristalina A (cristal A) de un acetato de ulipristal que tiene un espectro de difracción de rayos X de polvo que comprende picos de difracción en el siguiente ángulo de difracción 2 theta:

9,2±0,2°, 11,4±0,2°, 11,7±0,2°, 12,0±0,2°, 15,2±0,2°, 17,0±0,2°, 17,2± 0,2° y 24,4±0,2°;

y

40 (2) una forma polimórfica cristalina B (cristal B) de un acetato de ulipristal que tiene un espectro de difracción de rayos X de polvo que comprende picos de difracción en el siguiente ángulo de difracción 2 theta:

6,4±0,2°, 8,4±0,2°, 9,4±0,2°, 9,6±0,2°, 11,8±0,2°, 12,8±0,2°, 15,3±0,2°, 16,7±0,2°, 17,5±0,2°, 18,6±0,2°, 19,3±0,2°, 21,0±0,2° y 25,5±0,2°.

45 Como la forma polimórfica cristalina diferente, se puede mencionar una forma polimórfica cristalina que tiene un pico endotérmico (o punto de fusión) en un intervalo de temperatura diferente del de la forma polimórfica cristalina C en un espectro de calorimetría diferencial de barrido, por ejemplo, una forma polimórfica cristalina forma A que tiene un pico endotérmico (o punto de fusión) a de alrededor de 180 a 192°C (preferentemente de alrededor de 183 a 190°C), una forma polimórfica cristalina B que tiene un pico endotérmico (o punto de fusión) a de alrededor de 160 a 170°C (por ejemplo, de alrededor de 165 a 169°C, preferentemente de alrededor de 166 a 168°C).

50 Por ejemplo, la forma cristalina A puede tener el patrón de difracción de rayos X de polvo como se representa en la Fig. 3 o se describe en la Tabla 2 y/o el espectro de calorimetría diferencial de barrido como se muestra en la Fig. 4. La forma cristalina B puede tener el patrón de difracción de rayos X de polvo como se muestra en la Fig. 5 o se describe en la Tabla 3 y/o el espectro de calorimetría diferencial de barrido como se muestra en la Fig. 6.

Las diferentes formas polimórficas cristalinas se pueden usar solas o en combinación. Entre las diferentes formas polimórficas cristalinas, se prefiere la forma polimórfica cristalina B en términos de solubilidad.

La relación (relación en peso) de la forma polimórfica cristalina C con respecto a la forma polimórfica cristalina diferente (tal como la forma polimórfica cristalina A o la forma polimórfica cristalina B) no está particularmente limitada a una específica, y se puede seleccionar del intervalo de alrededor de 0,5/99,5 a 99,5/0,5 (por ejemplo, de alrededor de 1/99 a 99/1) en una relación de la anterior/la última. Por ejemplo, la relación puede ser de alrededor de 10/90 a 99,5/0,5 (por ejemplo, de alrededor de 20/80 a 99,5/0,5), preferentemente de alrededor de 30/70 a 99/1 (por ejemplo, de alrededor de 40/60 a 99/1), y más preferentemente de alrededor de 50/50 a 99/1 (por ejemplo, de alrededor de 60/40 a 95/5, preferentemente de alrededor de 70/30 a 90/10).

La sustancia de acetato de ulipristal (mezcla o cristales mixtos de acetato de ulipristal) que contiene la forma polimórfica cristalina C y la forma polimórfica cristalina diferente tiene características estructurales derivadas de estas formas cristalinas respectivas (por ejemplo, un pico de difracción en un espectro de difracción de rayos X de polvo, un pico endotérmico en un espectro de calorimetría diferencial de barrido). Incidentalmente, la relación de intensidad de los picos de difracción (o los picos endotérmicos) de estas formas cristalinas respectivas a menudo corresponde a la relación de mezcla de estas respectivas formas cristalinas.

La sustancia de acetato de ulipristal (o cada forma polimórfica cristalina) puede contener un compuesto de bajo peso molecular (o un disolvente) [o un compuesto de bajo peso molecular (o un disolvente) se puede adherir al acetato de ulipristal]. El compuesto de bajo peso molecular (o el disolvente) no está particularmente limitado a uno específico con tal de que el compuesto de bajo peso molecular (o el disolvente) sea farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, el compuesto de bajo peso molecular (o el disolvente) puede incluir agua y un disolvente orgánico [por ejemplo, un hidrocarburo alifático (por ejemplo, hexano), un hidrocarburo aromático (por ejemplo, tolueno), un alcohol (por ejemplo, un alcohol de C₁₋₄ tal como etanol, 1-propanol o isopropanol), un éter (por ejemplo, un éter acíclico tal como éter dietílico, un éter cíclico tal como dioxano o tetrahidrofurano), una cetona (por ejemplo, acetona y metilacetona), un éster (por ejemplo, un formiato y un acetato), una amida (por ejemplo, dimetilformamida y dimetilacetamida), un sulfóxido (por ejemplo, dimetilsulfóxido) y una amina cíclica (por ejemplo, piridina)]. Estos compuestos (o disolventes) de bajo peso molecular se pueden usar solos o en combinación. La cantidad del compuesto de bajo peso molecular (o su cantidad adherida) con respecto a 100 partes en peso del acetato de ulipristal (o cada forma polimórfica cristalina) puede ser, por ejemplo, no más de 30 partes en peso, preferentemente alrededor de no más de 20 partes en peso, y más preferentemente alrededor de no más de 10 partes en peso (por ejemplo, de alrededor de 0,001 a 1 partes en peso).

La sustancia de acetato de ulipristal (o cada forma polimórfica cristalina) puede ser un único cristal o puede ser una macla o un policristal. La forma (forma externa) de la sustancia de acetato de ulipristal (o cada forma polimórfica cristalina) no está particularmente limitada a una específica. Por ejemplo, la forma del acetato de ulipristal cristalino puede ser triclinica, monoclinica, rómbica (ortorrómbica), tetragonal, cúbica, trigonal (romboédrica), hexagonal u otras formas. El acetato de ulipristal cristalino puede ser una esferulita, un cristal esquelético, una dendrita, un cristal de aguja (por ejemplo, una barba de cristal) u otros.

El tamaño de partícula de la sustancia de acetato de ulipristal o la forma polimórfica C no está particularmente limitado a uno específico. Por ejemplo, el tamaño medio de partícula (diámetro medio de partícula) de la sustancia de acetato de ulipristal o la forma polimórfica C basada en una difracción láser puede ser de alrededor de 0,5 micrómetros a 1 milímetro y preferentemente de alrededor de 1 a 500 micrómetros (por ejemplo, de alrededor de 2 a 100 micrómetros) o usualmente es de alrededor de 5 a 50 micrómetros (por ejemplo, de alrededor de 5 a 30 micrómetros). La sustancia de acetato de ulipristal o la forma polimórfica C de la invención se puede micronizar.

La sustancia de acetato de ulipristal o la forma polimórfica C de la invención es altamente soluble en un disolvente y tiene una excelente biodisponibilidad. Por ejemplo, la solubilidad de la sustancia de acetato de ulipristal o la forma polimórfica C en un disolvente mezcla de etanol y agua [etanol/agua (relación en volumen) = 10/90] puede ser de alrededor de 7 a 30 microgramos/ml, preferentemente de alrededor de 8 a 27 microgramos/ml, y más preferentemente de alrededor de 9 a 25 microgramos/ml (por ejemplo, de alrededor de 10 a 25 microgramos/ml) a 37°C.

[Procedimiento para producir sustancia de acetato de ulipristal o forma polimórfica C]

El procedimiento para producir la sustancia de acetato de ulipristal o la forma polimórfica C de la invención comprende una etapa para disolver un cristal de acetato de ulipristal solvatado con isopropanol en un disolvente mixto que contiene etanol y agua y cristalizar (precipitar o depositar) un acetato de ulipristal en la disolución (o sistema de cristalización).

El contenido de isopropanol (el grado de solvatación de isopropanol) del cristal de acetato de ulipristal solvatado con isopropanol puede ser, por ejemplo, de alrededor de 0,5 a 5 moles, preferentemente de alrededor de 0,5 a 2,5 moles y más preferentemente de alrededor de 0,5 a 1 mol (por ejemplo, alrededor de 0,5 moles) con relación a 1 mol del acetato de ulipristal.

El cristal solvatado con isopropanol de acetato de ulipristal se puede producir por un método común, por ejemplo, permitiendo que la 3,3-(1,2-etanodioxi)-5alfa-hidroxi-11beta-(4-N,N-dimetilaminofenil)-17alfa-acetoxi-19-norpregna-9-eno-20-ona reaccione con un ácido (por ejemplo, un ácido orgánico tal como ácido acético o ácido trifluoroacético y un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, sulfato de monopotasio o ácido fosfórico), disolviendo la mezcla de reacción [o un producto en bruto purificado obtenido purificando la mezcla de reacción con un medio de purificación común (tal como filtración, centrifugación, cromatografía o recristalización)] en isopropanol, y cristalizando un acetato de ulipristal en la disolución. Para obtener ciertamente el cristal solvatado con isopropanol, es preferible que la etapa de cristalización se repita una pluralidad de veces (por ejemplo, de dos a cuatro veces). Los detalles del procedimiento de producción del cristal solvatado con isopropanol se pueden consultar, por ejemplo, en la publicación de la solicitud de patente japonesa abierta a consulta por el público No. 2006-515869, u otras.

En el disolvente mixto, la relación (relación en volumen) de etanol con respecto al agua es de alrededor de 75/25 a 85/15, en una relación del anterior/el último. La relación del disolvente mixto con respecto a 1 g del cristal de acetato de ulipristal solvatado con isopropanol es de alrededor de 5 a 15 ml.

El método para cristalizar (recristalizar o separar) un acetato de ulipristal en la disolución (o sistema de cristalización) es un método de enfriamiento (un método que comprende enfriar un sistema de cristalización).

El enfriamiento es un enfriamiento lento.

La velocidad de enfriamiento es de alrededor de 0,01 a 5°C/minuto, preferentemente de alrededor de 0,05 a 3°C/minuto, y más preferentemente de alrededor de 0,1 a 1°C/minuto.

Para obtener la forma polimórfica cristalina C sin la coexistencia sustancial con otras formas cristalinas en la cristalización, es preferible que no se añada un cristal de siembra a la disolución del cristal de acetato de ulipristal solvatado con isopropanol (o al sistema de cristalización).

La etapa de disolver el cristal de acetato de ulipristal en el disolvente mixto y cristalizar (o recristalizar) el acetato de ulipristal en la disolución se puede efectuar repetidamente una pluralidad de veces (por ejemplo, de dos a cuatro veces). Además, después de la cristalización (o recristalización), el producto resultante se seca a una presión reducida. El producto resultante se seca a presión reducida [por ejemplo, se seca a no más de 50 hPa, preferentemente no más de 20 hPa (por ejemplo, de alrededor de 1 a 15 hPa)]. La temperatura de secado es de 80 a 110°C. El tiempo de secado puede ser, por ejemplo, de alrededor de 1 a 24 horas (por ejemplo, de alrededor de 5 a 24 horas) y preferentemente de alrededor de 1 a 20 horas (por ejemplo, de alrededor de 10 a 20 horas).

Según la etapa mencionada anteriormente, la forma polimórfica cristalina C se puede preparar como una forma única.

Un método para preparar una sustancia de acetato de ulipristal puede comprender las etapas de:

- a) proporcionar la forma cristalina C de la invención,
- b) proporcionar una o varias formas polimórficas de acetato de ulipristal, y
- c) mezclar la forma cristalina C con la(s) forma(s) polimórfica(s) proporcionada(s) en la etapa b.

En alguna realización, el método para preparar una sustancia de acetato de ulipristal puede comprender las etapas de formar las diferentes formas polimórficas cristalinas por cristalización o transición (transformación) en asociación con el disolvente (precipitación en la disolución, condensación de la disolución, transición en la disolución o medio de dispersión) y mezclar la forma polimórfica cristalina C y la forma polimórfica cristalina diferente.

El acetato de ulipristal en bruto que se someterá a la etapa de formar las diferentes formas polimórficas cristalinas puede incluir la mezcla de reacción (o el producto en bruto purificado obtenido purificando la mezcla de reacción con un medio de purificación común) como se describe en el procedimiento de producción del cristal solvatado con isopropanol de acetato de ulipristal, y otros.

El disolvente (o disolvente de cristalización) puede incluir agua, un disolvente orgánico [por ejemplo, un hidrocarburo alifático (por ejemplo, un hidrocarburo alifático acíclico tal como hexano y un hidrocarburo alicíclico tal como ciclohexano), un hidrocarburo aromático (por ejemplo, tolueno), un alcohol (por ejemplo, un alcohól de C₁₋₄ tal como etanol, 1-propanol, 2-propanol o 1-butanol), un éster (por ejemplo, formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo y acetato de isobutilo), una cetona (por ejemplo, acetona y metiletilcetona), un éter (por ejemplo, un éter acíclico tal como éter dietílico y un éter cíclico tal como dioxano o tetrahidrofurano), un sulfóxido (por ejemplo, dimetilsulfóxido), una amida (por ejemplo, una N-alquilacilamida tal como como N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida), un nitrilo (por ejemplo, un alcanonitrilo tal como acetonitrilo), una amina cíclica (por ejemplo, piridina)], y otros. Estos solventes se pueden usar solos o en combinación.

La relación del disolvente con respecto a 1 g del acetato de ulipristal en bruto puede ser, por ejemplo, de alrededor de 0,1 a 500 ml, preferentemente de alrededor de 0,5 a 400 ml, y más preferentemente de alrededor de 1 a 300 ml

(por ejemplo, de alrededor de 2 a 200 ml).

Los ejemplos del método para formar la forma polimórfica cristalina diferente pueden incluir un método de enfriamiento, un método de adición pobre en disolventes, un método de adición de cristales de siembra (un método que comprende disolver acetato de ulipristal en bruto en un solvente y agregar un cristal de siembra de acetato de ulipristal a la disolución), un método de evaporación (un método que comprende disolver un acetato de ulipristal en bruto en un solvente y condensar la disolución) y un método de suspensión-agitación (un método que comprende cambiar una forma cristalina de acetato de ulipristal en un estado en el que el acetato de ulipristal se dispersa en un disolvente).

Entre las diferentes formas polimórficas cristalinas, la forma polimórfica cristalina A se puede preparar, por ejemplo, disolviendo un cristal de acetato de ulipristal solvatado con isopropanol en un disolvente mixto que contiene etanol y agua y añadiendo un cristal de siembra (forma polimórfica cristalina A o B) a la disolución para la cristalización. Además, la forma polimórfica cristalina B se puede preparar, por ejemplo, disolviendo el acetato de ulipristal en bruto en etanol y enfriando (enfriando rápidamente) la disolución, o se puede preparar disolviendo el acetato de ulipristal en bruto en por lo menos un disolvente seleccionado del grupo que consiste en etanol, 1-propanol y acetato de etilo y condensando la disolución.

Incidentalmente, en el disolvente mixto que contiene etanol y agua usado para la producción del cristal A, la relación (relación en volumen) de etanol con respecto al agua puede ser, por ejemplo, de alrededor de 75/25 a 85/15 en una relación del anterior/el último.

[Uso y composición farmacéutica]. Dado que la forma cristalina C o la sustancia de acetato de ulipristal de la presente invención tiene no solo una actividad antiprogestacional sino también una actividad antiglucocorticoidea, la forma cristalina C o la sustancia de acetato de ulipristal se usan preferentemente como modulador selectivo del receptor de progesterona. Específicamente, la forma cristalina C o la sustancia de acetato de ulipristal de la presente invención es útil para prevenir y/o tratar una enfermedad ginecológica [por ejemplo, leiomioma uterino o una enfermedad atribuible al leiomioma uterino (por ejemplo, leiomioma metastásico, dismenorrea, menorragia, anemia, infertilidad, estreñimiento, polaquiuria y lumbago)]. Además, la forma cristalina C o la sustancia de acetato de ulipristal de la presente invención también es útil como agente anticonceptivo, por ejemplo, un agente anticonceptivo de emergencia.

La forma cristalina C o la sustancia de acetato de ulipristal de la invención también pueden ser útiles como un fármaco, por ejemplo para tratar y/o prevenir un trastorno ginecológico. Tal como se usa aquí, los trastornos ginecológicos incluyen, sin limitación, fibromas uterinos o leiomioma, endometriosis, hemorragias uterinas, dolor asociado a la dislocación del endometrio y similares.

La invención también se refiere a la forma C para uso en un método para tratar a un paciente femenino que padece preferentemente un trastorno ginecológico que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de la forma cristalina C o de la sustancia de acetato de ulipristal de la invención.

También se describe un método para proporcionar anticoncepción a una mujer que lo necesite, que comprende administrar a dicha mujer una cantidad anticonceptiva de la forma polimórfica C o la sustancia de acetato de ulipristal de la invención.

El método anticonceptivo de la invención puede ser un método anticonceptivo de emergencia en el que la administración de la forma polimórfica C o la de la sustancia de acetato de ulipristal de la invención se produce dentro de las 120 horas posteriores a una relación sexual no protegida. Alternativamente, el método anticonceptivo puede ser un método anticonceptivo regular en el que la administración de acetato de ulipristal se repite varios días seguidos dentro del ciclo menstrual. Alternativamente, el método anticonceptivo de la invención puede ser un método anticonceptivo bajo demanda como se describe en el documento WO2010/119029, cuya descripción se incorpora como referencia. Preferentemente, la administración de acetato de ulipristal en métodos anticonceptivos de la invención es oral.

La invención también se refiere al uso de la forma polimórfica C o al de la sustancia de acetato de ulipristal de la invención en la fabricación de un anticonceptivo o en la fabricación de un fármaco para tratar un trastorno ginecológico.

La forma cristalina C o la sustancia de acetato de ulipristal mencionadas anteriormente se pueden usar como medicina solas, o la forma cristalina C o la sustancia de acetato de ulipristal mencionadas anteriormente se pueden usar en combinación con un vehículo (por ejemplo, un vehículo farmacológicamente o fisiológicamente aceptable) para proporcionar una composición (o una preparación) farmacéutica.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende la forma polimórfica C o la sustancia de acetato de ulipristal de la invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de la invención es tal que por lo menos 5% en peso total del acetato de ulipristal presente en la composición farmacéutica es forma polimórfica C. En algunas realizaciones adicionales, la

forma polimórfica C es la forma polimórfica principal del acetato de ulipristal presente dentro de la composición. Esto quiere decir que la composición farmacéutica de la invención puede comprender no menos del 50% de la forma polimórfica C con respecto al peso total de acetato de ulipristal presente en la composición. En algunas realizaciones, la forma polimórfica C representa por lo menos el 60%, preferentemente por lo menos el 80% e incluso por lo menos el 90% en peso con respecto al peso total de acetato de ulipristal presente en la composición.

La composición farmacéutica puede comprender de 0,01% a 80% en peso de la forma polimórfica C o la sustancia de acetato de ulipristal de la invención y de 20% a 99,99% en peso de excipiente(s).

Con respecto a la composición farmacéutica de la presente invención, el(los) excipiente(s) se puede(n) seleccionar apropiadamente dependiendo de la forma de la composición o preparación (es decir, la forma de dosificación), la ruta de administración, la aplicación (o uso), y otros. La forma de dosificación no está particularmente limitada a una específica y puede ser una preparación sólida (por ejemplo, preparaciones en polvo, polvos, preparaciones granuladas (por ejemplo, gránulos y gránulos microfinos o similares), preparaciones esféricas o esferoidales, píldoras, comprimidos, cápsulas (incluyendo cápsulas blandas y cápsulas duras), jarabes secos y supositorios), una preparación semisólida (por ejemplo, cremas, pomadas, geles, preparaciones de tipo de gominola, y preparaciones del tipo de película, preparaciones del tipo de lámina), una preparación líquida (por ejemplo, disoluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, elixires, lociones, disoluciones inyectables (o inyecciones) y gotas) y otros. Además, también se pueden incluir pulverizaciones o aerosoles de las preparaciones en polvo y/o la preparación líquida. Incidentalmente, las cápsulas pueden ser una cápsula llena con un líquido o una cápsula llena con una preparación sólida (tal como gránulos). Además, la preparación puede ser una preparación liofilizada. Además, la preparación de la presente invención puede ser una preparación que libera el(los) ingrediente(s) activo(s) a una velocidad controlada (una preparación de liberación sostenida o una preparación de liberación rápida). Además, la preparación puede ser una forma de dosificación oral [por ejemplo, gránulos, polvos, comprimidos (por ejemplo, comprimidos sublinguales y comprimidos que se desintegran oralmente), cápsulas, jarabe, emulsiones, suspensiones, gelatinas, preparaciones del tipo de gominola y preparaciones del tipo de película] o una forma de dosificación parenteral (por ejemplo, inhalantes, preparaciones para administración transdérmica y preparaciones para administración transnasal). Además, la preparación puede ser una forma de administración tópica o local [por ejemplo, inyecciones (por ejemplo, inyecciones hipodérmicas, inyecciones intravenosas, inyecciones intramusculares, e inyecciones intraabdominales), suspensiones, pomadas, emplastos y adhesivos sensibles a la presión, cataplasmas.

El(Los) excipiente(s) se puede(n) seleccionar apropiadamente, por ejemplo, dependiendo de la ruta de administración y de la aplicación de la preparación, a partir de componentes (por ejemplo, un diluyente, un aglomerante, un desintegrante, un lubricante y un agente de revestimiento) enumerados en la Farmacopea japonesa, (1) Handbook of Pharmaceutical Excipients (Maruzen Company, Ltd., (1989)), (2) Japanese Pharmaceutical Excipients Dictionary 2007 (Yakuji Nippo Ltd., publicado en julio de 2007), (3) Pharmaceuticals, revised fifth edition (Nankodo, Co., Ltd. (1997)), y (4) Japanese Pharmaceutical Excipients 2003 (Yakuji Nippo Ltd., publicado en agosto de 2003). Por ejemplo, el excipiente para una preparación sólida es prácticamente por lo menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en un diluyente, un aglomerante y un disgregante. Además, la composición farmacéutica puede contener un lípido.

El diluyente puede incluir un sacárido o un alcohol de azúcar tal como lactosa, glucosa, sacarosa, manitol, sorbitol o xilitol; un almidón tal como un almidón de maíz; un polisacárido tal como una celulosa cristalina (que incluye una celulosa microcristalina); dióxido de silicio o un silicato tal como un anhídrido silícico ligero; y otros. El aglomerante puede incluir un almidón soluble tal como un almidón pregelatinizado o un almidón parcialmente pregelatinizado; un polisacárido tal como goma de acacia (o goma arábiga), dextrina o alginato de sodio; un polímero sintético tal como una polivinilpirrolidona (PVP), un poli(alcohol vinílico) (PVA), un polímero de carboxivinilo, un polímero poliacrílico, un ácido poliláctico o un polietilenglicol; un éter de celulosa tal como una metilcelulosa (MC), una etilcelulosa (EC), una carboximetilcelulosa (CMC), una carboximetilcelulosa de sodio, una hidroxietilcelulosa (HEC), una hidroxipropilcelulosa (HPC) o una hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); y otros. El disgregante puede incluir un carboximetilalmidón de sodio, una carmelosa, una carmelosa de sodio, una carmelosa de calcio, una croscarmelosa de sodio, una crospovidona, una hidroxipropilcelulosa poco sustituida y otros. Estos excipientes se pueden usar solos o en combinación.

La composición farmacéutica puede ser una forma revestida. Por ejemplo, se puede usar, como agente de revestimiento, un sacárido o un azúcar, un derivado de celulosa tal como una etilcelulosa o una hidroximetilcelulosa, un polioxietilenglicol), un acetatoftalato de celulosa, un ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, un copolímero de metacrilato de metilo – ácido (met)acrílico y eudragit (un copolímero de ácido metacrílico y ácido acrílico). El agente de revestimiento puede ser un componente entérico (por ejemplo, un ftalato de celulosa, un ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, y un copolímero de metacrilato de metilo - ácido (met)acrílico) o un componente gástrico soluble que comprende un polímero (por ejemplo, eudragit) que contiene un componente básico tal como un dialquilaminoalquil(met)acrilato. Además, la preparación puede ser una cápsula que tiene dicho componente entérico o componente soluble gástrico como envoltura de cápsula. Alternativamente, la composición farmacéutica puede ser un comprimido revestido o no revestido.

En la preparación, se pueden usar apropiadamente aditivos conocidos dependiendo de la ruta de administración,

forma de dosificación, y otros. Tal aditivo puede incluir, por ejemplo, un lubricante, una ayuda disgregante, un agente antioxidante o un antioxidante, un emulsionante, un agente dispersante, un agente de suspensión, un agente de disolución, una ayuda de disolución, un espesante, un agente de ajuste del pH o un tampón, un estabilizador, un agente antiséptico o un conservante, un fungicida o agente antibacteriano, un agente antiestático, un corrector o un agente enmascarante, un agente colorante, un desodorante o un perfume, un algefaciente, un agente antiespumante, un agente isotonzante y un agente calmante. Estos aditivos se pueden usar solos o en combinación.

La composición farmacéutica (o preparación farmacéutica) de la presente invención puede contener otros componentes fisiológicamente activos o componentes farmacológicamente activos (por ejemplo, una hormona folicular (o una preparación de estrógeno)) si es necesario.

La composición farmacéutica de la presente invención se puede preparar usando un componente excipiente además de un ingrediente efectivo y, si es necesario, un aditivo y similares, con una manera de preparación convencional (por ejemplo, un procedimiento de producción descrito en la 16ª edición de la Farmacopea Japonesa o un procedimiento según el procedimiento de producción).

La composición farmacéutica puede comprender de 1 mg a 50 mg, preferentemente de 5 mg a 40 mg de acetato de ulipristal por unidad de dosificación, por ejemplo 5, 10, 15, 20 o 30 mg por unidad de dosificación.

La forma cristalina C o la sustancia de acetato de ulipristal de la presente invención (que también incluye el agente para prevenir y/o tratar una enfermedad ginecológica, el anticonceptivo y la composición farmacéutica), que tiene una baja toxicidad y una excelente seguridad, se administra de forma segura a seres humanos y no humanos, usualmente mamíferos (por ejemplo, seres humanos, ratones, ratas, conejos, perros, gatos, bovinos, caballos, cerdos y monos). La cantidad a administrar (o dosis) se puede seleccionar de acuerdo con la especie, edad, peso corporal y estado (por ejemplo, estado funcional, estado de una enfermedad, presencia de una complicación) del sujeto a administrar, la duración (o el período o protocolo) de administración, la forma de dosificación, el método (o ruta) de administración, y otros. Por ejemplo, la cantidad a administrar (o dosis) a seres humanos (dosis diaria) es de alrededor de 1 a 50 mg/día y preferentemente de alrededor de 5 a 40 mg/día.

El método (o ruta) de administración puede ser una administración oral o una administración local o parenteral (por ejemplo, administración hipodérmica, administración intravenosa, administración intramuscular, administración transrectal y administración transvaginal).

La frecuencia de administración no está particularmente limitada a una específica. Por ejemplo, la frecuencia de administración puede ser una vez al día o, si es necesario, puede ser una pluralidad de veces al día (por ejemplo, de dos a tres veces al día).

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se desea que describan esta invención con más detalle y de ningún modo se debe interpretar que definen el alcance de la invención.

[Espectro de difracción de rayos X de polvo]. El espectro de difracción de rayos X de polvo se midió en las siguientes condiciones: fuente de radiación: K(alfa1) de Cu, voltaje del tubo: 40 kV, corriente del tubo: 40 mA, intervalo de muestreo: 0,1°, velocidad de barrido: 10°/minuto. En el diagrama de difracción de rayos X de polvo, se buscó el pico de difracción por diferencial de segundo orden con un umbral de anchura de pico de 0,1°.

[Espectro de calorimetría diferencial de barrido]. El espectro de calorimetría diferencial de barrido se midió usando un calorímetro diferencial de barrido (tipo: DSC8230L) a una velocidad de calentamiento de 2°C/minuto.

[Solubilidad]. Para cada una de las muestras de acetato de ulipristal obtenidas en los Ejemplos y en el Ejemplo Comparativo, la solubilidad se determinó de la siguiente manera. El acetato de ulipristal (40 mg) se añadió a 40 ml de un disolvente mixto que contenía etanol y agua [etanol/agua (relación en volumen) = 10/90] que tenía una temperatura de 37°C para preparar una muestra de ensayo. La muestra de ensayo se agitó mediante un agitador magnético durante 5 minutos. A continuación, se separó una porción de la suspensión. El sólido de la porción separada se separó por filtración, y el contenido de acetato de ulipristal del residuo se determinó cuantitativamente usando cromatografía de líquidos de alto rendimiento (columna: ODS, temperatura de la columna: 40°C, eluido: mezcla de disolución acuosa de ácido trifluoroacético al 0,1%/acetoniitrilo (relación en volumen 3:2), velocidad de flujo: 1,0 ml/minuto, detección: UV 302 nm), y se calculó la solubilidad.

[Ensayo de absorción en perros]. Para cada una de las muestras de acetato de ulipristal obtenidas en los Ejemplos y el Ejemplo Comparativo, se realizó el ensayo de absorción de la siguiente manera. El acetato de ulipristal se introdujo en una envoltura de cápsula de gelatina (fabricante: Qualicaps Co., Ltd., tamaño: No. 00, lote: C0079A) para producir una cápsula. La cápsula se administró por vía oral a 6 perros hembra con una dosis de 25 mg/kg (en términos de acetato de ulipristal). Se recogió sangre 0,5, 1, 2, 4, 6, 24 y 48 horas después de la administración oral. A continuación la muestra se centrifugó para dar un plasma. La concentración del acetato de ulipristal en el plasma se midió mediante un método de LC-MS/MS (cromatografía de líquidos - espectrometría de masas en tándem) y se calculó la semivida de eliminación ($T_{1/2}$), el tiempo hasta la concentración en plasma máxima (T_{max}), la concentración

en plasma máxima (C_{max}), el área bajo la curva de concentración en plasma - tiempo (AUC), y el tiempo medio de residencia (MRT). La cápsula se administró a cada perro hembra dos veces a intervalos de dosificación (período de aclaramiento) de una semana mediante el método de cruce.

Ejemplo comparativo

- 5 38,5 g de 3,3-(1,2-etanodioxi)-5alfa-hidroxi-11beta-(4-N,N-dimetilaminofenil)-17alfa-acetoxi-19-norpregna-9-eno-20-ona [acetato de carbinol] se cargaron en un matraz en atmósfera de nitrógeno a una temperatura de 20 a 22°C, y se añadieron 385 ml de agua desionizada y 17,91 g de bisulfato de potasio. La suspensión obtenida se agitó hasta la disolución completa, durante alrededor de 4 horas. El final de la reacción se determinó por medio de cromatografía en capa fina (TLC).
- 10 A la disolución de reacción se añadieron 3,85 g de Al_2O_3 neutro, la mezcla se agitó durante 30 minutos, la suspensión se filtró y las partículas insolubles se lavaron con 38,5 ml de agua desionizada. Al filtrado se añadieron 325 ml de acetato de etilo y el pH se ajustó a un valor entre 7,0 y 7,2 con una disolución de bicarbonato de sodio al 7% (peso/v). La mezcla se dejó en reposo durante 15 minutos, las fases se separaron, descargando la fase acuosa. A la fase orgánica resultante se añadieron 192,5 ml de agua desionizada, la mezcla se agitó durante 10 minutos y a
- 15 continuación se dejó reposar durante 15 minutos. Las fases se separaron, descargando la fase acuosa.

La fase orgánica resultante se concentró a vacío para dar un residuo de acetato de ulipristal en bruto. Al residuo se añadieron 38,5 ml de isopropanol, y la mezcla se concentró a vacío. Al residuo resultante se añadió la misma cantidad (38,5 ml) de isopropanol, la mezcla se concentró a vacío nuevamente. Al producto sólido resultante se añadieron 77 ml de isopropanol, y la mezcla se calentó para su disolución. La solución se dejó enfriar a de 0 a 5°C, y

20 la temperatura se mantuvo durante una hora. La suspensión obtenida se filtró y la torta se lavó con isopropanol frío para dar un cristal de hemisolvato de isopropanol con un rendimiento del 96% en moles.

Usando el cristal de hemisolvato de isopropanol (10 g), se cristalizó un acetato de ulipristal de acuerdo con la publicación de la solicitud de patente japonesa abierta a inspección pública número 2006-515869 (JP-2006-515869A) para dar 7,5 g de una forma polimórfica cristalina A de acetato de ulipristal (cristal A), que tenía un punto

25 de fusión de 189°C.

Ejemplo 1

El cristal de acetato de ulipristal (1,761 g) obtenido en el Ejemplo Comparativo se disolvió en 10 ml de isopropanol por calentamiento, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en 9 ml de isopropanol por calentamiento, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo

30 resultante se disolvió en 9 ml de isopropanol por calentamiento, y la disolución se dejó reposar en un baño de agua-hielo durante una hora. El precipitado se separó por filtración para dar un cristal de acetato de ulipristal húmedo de hemisolvato de isopropanol (1,782 g). El cristal húmedo (1,782 g) se disolvió en 17,8 ml de un disolvente mixto que contenía etanol y agua [etanol/agua (relación en volumen) = 80/20] calentando, y la disolución se dejó enfriar a temperatura ambiente tardando alrededor de una hora y se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. El

35 precipitado resultante se separó por filtración y se secó durante 19 horas a una temperatura de 100°C a una presión reducida de no más de 15 hPa para dar 1,0 g de un cristal C (forma polimórfica cristalina C). El espectro de difracción de rayos X de polvo de la forma polimórfica cristalina C se muestra en la Fig. 1, y su espectro de calorimetría diferencial de barrido se muestra en la Fig. 2. Además, la intensidad del pico de difracción y la intensidad relativa en cada ángulo de difracción (valor d del espaciado de la red) de la forma polimórfica cristalina C se muestran en la Tabla 1.

40

Tabla 1

Pico número	2 θ	Anchura de ajuste de la búsqueda del pico	Valor d	Intensidad	Intensidad relativa
1	9,000	0,176	9,8176	496545	87
2	9,290	0,129	9,5118	573438	100
3	9,660	0,141	9,1483	32155	6
4	10,760	0,141	8,2154	184379	33
5	11,460	0,129	7,7151	27227	5
6	12,230	0,153	7,2310	52258	10
7	13,070	0,153	6,7681	34832	7

Pico número	2 θ	Anchura de ajuste de la búsqueda del pico	Valor d	Intensidad	Intensidad relativa
8	13,960	0,118	6,3386	31827	6
9	14,270	0,129	6,2016	143850	26
10	15,550	0,129	5,6938	140981	25
11	15,730	0,106	5,6291	207082	37
12	15,870	0,106	5,5797	180768	32
13	16,640	0,153	5,3232	199796	35
14	17,640	0,153	5,0237	134958	24
15	17,910	0,176	4,9485	190161	34
16	18,310	0,165	4,8413	48306	9
17	18,920	0,153	4,6866	134054	24
18	19,340	0,153	4,5857	116322	21
19	20,000	0,129	4,4359	23063	5
20	20,940	0,165	4,2388	23052	5
21	22,840	0,141	3,8903	41340	8
22	23,290	0,129	3,8162	21740	4
23	23,840	0,165	3,7293	78463	14
24	24,100	0,071	3,8897	21189	4
25	24,300	0,118	3,6598	29305	6
26	24,880	0,153	3,5744	48228	9
27	25,540	0,141	3,4848	39081	7
28	25,680	0,106	3,4662	20439	4
29	27,260	0,176	3,2687	35190	7
30	27,490	0,118	3,2419	28642	5

Ejemplo 2

5 El cristal de acetato de ulipristal (0,1 g) obtenido en el Ejemplo Comparativo y el cristal C (0,1 g) obtenido en el Ejemplo 1 se mezclaron para dar una sustancia de acetato de ulipristal. El espectro de difracción de rayos X de polvo de la forma polimórfica cristalina A se muestra en la Fig. 3, y su espectro de calorimetría diferencial de barrido se muestra en la Fig. 4. Además, la intensidad del pico de difracción y la intensidad relativa en cada ángulo de difracción (valor d del espaciado de la red) de la forma polimórfica cristalina A se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

Pico número	2 θ	Anchura de ajuste de la búsqueda del pico	Valor d	Intensidad	Intensidad relativa
1	8,950	0,059	9,8723	117262	13
2	9,200	0,153	9,6046	909978	100
3	11,420	0,129	7,7420	111952	13
4	11,700	0,118	7,5574	138598	16
5	12,000	0,153	7,3691	64339	8
6	14,570	0,153	6,0745	32458	4
7	15,230	0,141	5,8127	445131	49
8	15,730	0,059	5,6291	29270	4
9	15,920	0,141	5,5623	99980	11
10	16,530	0,176	5,3584	97384	11
11	17,020	0,106	5,2052	212875	24
12	17,210	0,106	5,1482	127643	15
13	17,410	0,141	5,0895	151743	17
14	17,610	0,141	5,0321	54979	7
15	18,070	0,118	4,9051	63909	8
16	18,340	0,129	4,8335	56374	7
17	19,070	0,165	4,6500	150154	17
18	20,470	0,118	4,3351	62815	7
19	22,910	0,094	3,8786	19100	3
20	23,650	0,071	3,7589	84081	10
21	23,890	0,118	3,7217	55242	7
22	24,140	0,071	3,6837	17902	2
23	24,350	0,118	3,6524	220346	25
24	24,780	0,071	3,5900	46366	6
25	26,530	0,141	3,3570	22271	3
26	27,650	0,141	3,2235	35719	4
27	32,650	0,165	2,7404	24996	3
28	33,430	0,082	2,6782	18411	3
29	34,940	0,082	2,5658	35439	4
30	35,030	0,059	2,5595	19308	3

Ejemplo 3

El cristal de acetato de ulipristal (1,3 g) obtenido en el Ejemplo Comparativo se disolvió en 6,5 ml de etanol por calentamiento. La disolución se dejó en reposo a 26°C durante una hora y a continuación a 4°C durante 16 horas. El precipitado resultante se separó por filtración y se secó a presión reducida hasta que el peso alcanzó un valor constante, y se obtuvieron 1,0 g de un cristal B. El cristal B (0,1 g) y el cristal C (0,1 g) obtenido en el Ejemplo 1 se mezclaron para dar una sustancia de acetato de ulipristal. El espectro de difracción de rayos X de polvo de la forma polimórfica cristalina B se muestra en la Fig. 5, y su espectro de calorimetría diferencial de barrido se muestra en la Fig. 6. Además, la intensidad del pico de difracción y la intensidad relativa en cada ángulo de difracción (valor d del intervalo de la red) de la forma polimórfica cristalina B se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

Pico número	2 θ	Anchura de ajuste de la búsqueda del pico	Valor d	Intensidad	Intensidad relativa
1	6,410	0,153	13,7775	123754	37
2	8,410	0,082	10,5050	208444	62
3	8,990	0,071	9,8285	50955	16
4	9,160	0,059	9,6465	99364	30
5	9,350	0,141	9,4509	294241	87
6	9,640	0,153	9,1672	311885	93
7	11,790	0,141	7,4999	97918	29
8	12,750	0,165	6,9373	157752	47
9	13,360	0,071	6,6219	41904	13
10	13,460	0,106	6,5729	38720	12
11	14,450	0,082	6,1247	101060	30
12	14,530	0,094	6,0912	95603	29
13	15,260	0,129	5,8014	126572	38
14	15,700	0,106	5,6398	34881	11
15	16,720	0,188	5,2979	180337	54
16	17,280	0,129	5,1275	146882	44
17	17,470	0,106	5,0722	338814	100
18	17,880	0,153	4,9568	31182	10
19	18,590	0,153	4,7690	284305	84
20	18,730	0,059	4,7337	69226	21
21	18,920	0,082	4,6866	59328	18
22	19,340	0,153	4,5857	72477	22
23	20,970	0,176	4,2328	126309	38
24	21,320	0,118	4,1641	34931	11
25	21,490	0,176	4,1316	44872	14
26	22,240	0,141	3,9939	30974	10
27	24,130	0,129	3,6852	45421	14

Pico número	20	Anchura de ajuste de la búsqueda del pico	Valor d	Intensidad	Intensidad relativa
28	25,530	0,165	3,4862	81415	25
29	26,970	0,082	3,3032	28409	9
30	28,210	0,094	3,1608	37295	11

Los resultados del Ejemplo Comparativo y los Ejemplos se muestran en las tablas 4 y 5.

Tabla 4

	Ejemplo Comparativo	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3
Solubilidad (µg/ml)	6,4	11,2	10,0	9,5

- 5 Como es evidente en la Tabla 4, los Ejemplos 1 a 3 muestran una solubilidad significativamente alta y una excelente biodisponibilidad en comparación con el Ejemplo Comparativo.

Tabla 5

Parámetros farmacocinéticos	Ejemplo Comparativo	Ejemplo 1
$T_{1/2}$ (h)	14,9	37,3
T_{max} (h)	1,8	1,2
C_{max} (ng/ml)	1490,7	2200,2
AUC_{0-t} (ng.h/ml)	8447,4	12194,3
AUC_{0-inf} (ng.h/ml)	9390,7	18078,4
MRT_{final} (h)	11,8	11,7
MRT_{inf} (h)	16,6	37,7

- 10 Como es evidente en la Tabla 5, el Ejemplo 1 es excelente en lo que respecta a todos T_{max} , C_{max} , AUC_{0-t} , AUC_{0-inf} y MRT_{final} , en comparación con el Ejemplo Comparativo y muestra una excelente farmacocinética como producto farmacéutico que se absorbe rápidamente en el cuerpo.

Ejemplo de preparación 1

Se obtuvo una cápsula introduciendo el cristal C obtenido en el Ejemplo 1 en una envoltura de cápsula (Tamaño 0).

Ejemplo de preparación 2

- 15 El cristal C obtenido en el Ejemplo 1 y los componentes del vehículo se mezclaron según la siguiente formulación. La mezcla se granuló mediante granulación en seco y a continuación se dimensionó para dar unos gránulos.

[Formulación]

Cristal C obtenido en el Ejemplo 1	300 mg
Celulosa cristalina	590 mg
20 Carboximetilalmidón de sodio	50 mg
Éster de ácido graso y glicerina	50 mg
Talco	10 mg
Cantidad total	1.000 mg

Ejemplo de preparación 3

Los gránulos obtenidos en el Ejemplo de preparación 2 y los componentes del vehículo se mezclaron según la siguiente formulación. La mezcla se sometió a compresión para dar un comprimido.

[Formulación]

5	Gránulos obtenidos en el Ejemplo de preparación 2	100 mg
	Celulosa cristalina	174 mg
	Éster de ácido graso y glicerina	20 mg
	Talco	4 mg
	Anhídrido silícico ligero	2 mg
10	Cantidad total	300 mg

Ejemplo de preparación 4

El comprimido obtenido en el Ejemplo de preparación 3 se revistió con un agente de revestimiento que tiene la siguiente formulación para dar un comprimido revestido con una película.

[Formulación de agente de revestimiento]

15	Hipromelosa	70,5% en peso
	Óxido de titanio	20,5% en peso
	Propilenglicol	6,9% en peso
	Sesquióxido de hierro	2,1% en peso

Aplicabilidad industrial

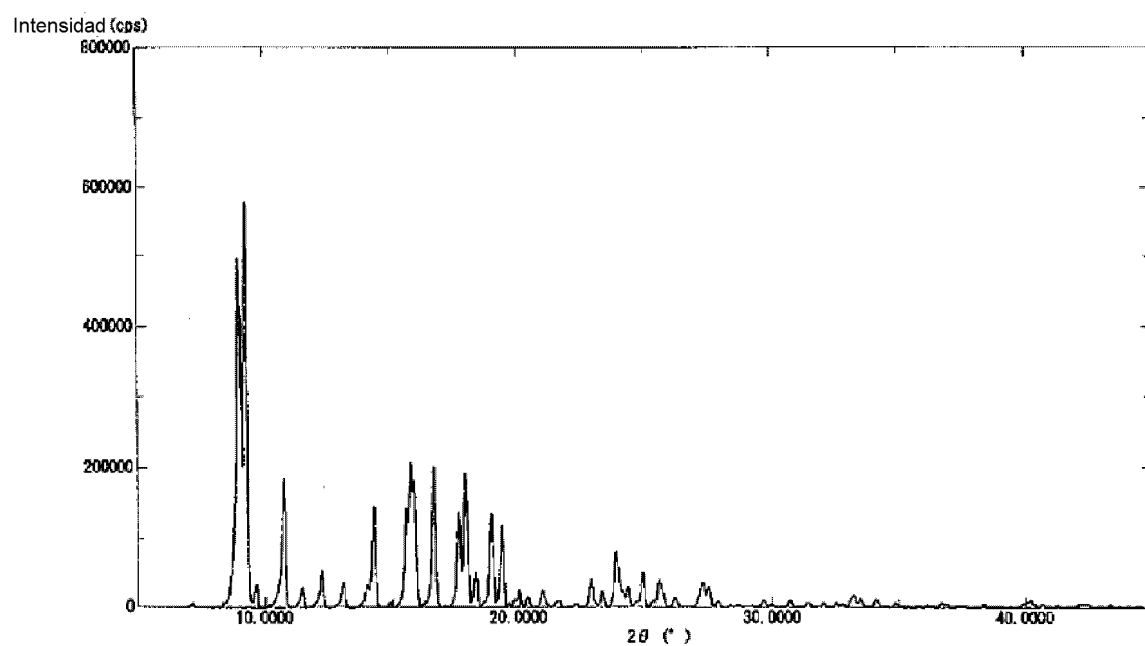
- 20 La forma polimórfica cristalina del acetato de ulipristal o la sustancia de acetato de ulipristal según la presente invención tiene una solubilidad extremadamente alta y una estabilidad o absorción más excelente en comparación con una forma cristalina convencional, y puede mejorar la biodisponibilidad. Por lo tanto, la forma polimórfica cristalina o la sustancia de acetato de ulipristal de la presente invención se usa preferentemente como un modulador del receptor de progesterona selectivo. Además, la forma polimórfica cristalina o la sustancia de acetato de ulipristal de la presente invención es útil para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad ginecológica [por ejemplo, leiomioma uterino o una enfermedad atribuible al leiomioma uterino (por ejemplo, leiomioma metastásico, dismenorrea, menorragia, anemia, infertilidad, estreñimiento, polaquiuria y lumbago)]. Además, la forma polimórfica cristalina o la sustancia de acetato de ulipristal de la presente invención también es útil como agente anticonceptivo de emergencia.

30

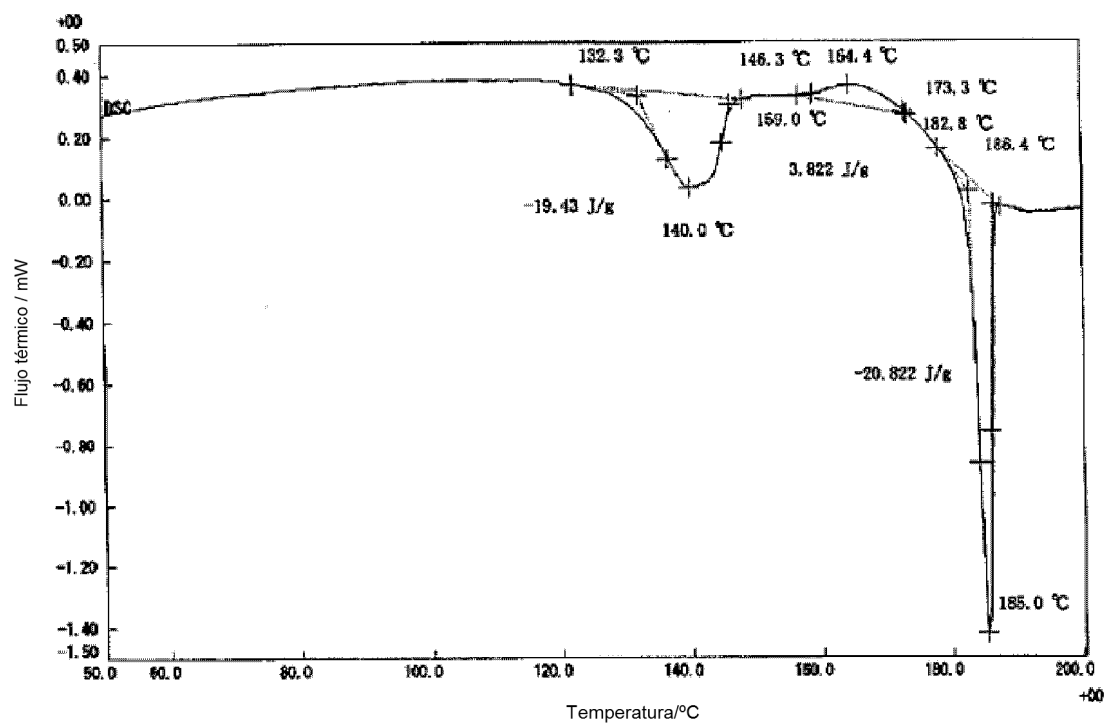
REIVINDICACIONES

1. Una forma polimórfica cristalina C de acetato de ulipristal que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos de difracción a los siguientes ángulos 2 theta de difracción: $9,0\pm0,2^\circ$, $9,3\pm0,2^\circ$, $10,8\pm0,2^\circ$, $11,5\pm0,2^\circ$, $12,2\pm0,2^\circ$, $13,1\pm0,2^\circ$, $14,3\pm0,2^\circ$, $15,6\pm0,2^\circ$, $15,7\pm0,2^\circ$, $15,9\pm0,2^\circ$, $16,6\pm0,2^\circ$, $17,6\pm0,2^\circ$, $17,9\pm0,2^\circ$, $18,9\pm0,2^\circ$, $19,3\pm0,2^\circ$, $23,8\pm0,2^\circ$.
2. Una forma polimórfica cristalina C de acetato de ulipristal según la reivindicación 1, que tiene un espectro de calorimetría diferencial de barrido, que exhibe un pico endotérmico de 135 a 145°C.
3. Una sustancia de acetato de ulipristal que comprende una forma polimórfica cristalina C de acetato de ulipristal como se define en la reivindicación 1 o 2.
4. Una sustancia de acetato de ulipristal según la reivindicación 3, que comprende además una forma polimórfica cristalina A de acetato de ulipristal, en la que la forma polimórfica cristalina A tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos de difracción a los siguientes ángulos 2 theta de difracción: $9,2\pm0,2^\circ$, $11,4\pm0,2^\circ$, $11,7\pm0,2^\circ$, $12,0\pm0,2^\circ$, $15,2\pm0,2^\circ$, $17,0\pm0,2^\circ$, $17,2\pm0,2^\circ$, $24,4\pm0,2^\circ$.
5. Una sustancia de acetato de ulipristal según la reivindicación 4, en la que la relación de la forma polimórfica cristalina C con respecto a la forma polimórfica cristalina A es de 0,5/99,5 a 99,5/0,5 en una relación en peso de la anterior/la última.
6. Una sustancia de acetato de ulipristal según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, que contiene además una forma polimórfica cristalina B de acetato de ulipristal, en la que la forma polimórfica cristalina B tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos de difracción a los siguientes ángulos 2 theta de difracción: $6,4\pm0,2^\circ$, $8,4\pm0,2^\circ$, $9,4\pm0,2^\circ$, $9,6\pm0,2^\circ$, $11,8\pm0,2^\circ$, $12,8\pm0,2^\circ$, $15,3\pm0,2^\circ$, $16,7\pm0,2^\circ$, $17,5\pm0,2^\circ$, $18,6\pm0,2^\circ$, $19,3\pm0,2^\circ$, $21,0\pm0,2^\circ$, $25,5\pm0,2^\circ$.
7. Una sustancia de acetato de ulipristal según la reivindicación 6, en la que la relación de la forma polimórfica cristalina C con respecto a la forma polimórfica cristalina B es de 0,5/99,5 a 99,5/0,5 en una relación en peso de la anterior/la última.
8. Una composición farmacéutica que comprende una forma polimórfica cristalina C de acetato de ulipristal como se define en la reivindicación 1 o 2 o una sustancia de acetato de ulipristal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
9. La composición farmacéutica según la reivindicación 8, que es una composición farmacéutica anticonceptiva.
10. Un fármaco para un uso para prevenir y/o tratar un trastorno ginecológico tal como leiomioma uterino, que comprende una forma polimórfica cristalina C de acetato de ulipristal como se define en la reivindicación 1 o 2 o una sustancia de acetato de ulipristal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7.
11. Un procedimiento para producir una forma polimórfica cristalina C de acetato de ulipristal como se define en la reivindicación 1 o 2 o una sustancia de acetato de ulipristal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, que comprende:
 - disolver un cristal solvatado con isopropanol de acetato de ulipristal en un disolvente mixto que contiene etanol y agua con una relación en volumen de alrededor de 75/25 a 85/15, en el que la relación de cristal solvatado con isopropanol de acetato de ulipristal al disolvente mixto es 1 g de cristal para de 5 a 15 ml de disolvente misto,
 - cristalizar acetato de ulipristal en la disolución por enfriamiento, en el que la velocidad de enfriamiento es de 0,01°C a 5°C por minuto, y
 - secar el cristal de acetato de ulipristal resultante a presión reducida a una temperatura de 80°C a 110°C.
12. Un procedimiento según la reivindicación 11, en el que la cristalización del acetato de ulipristal se lleva a cabo sin adición de un cristal semilla a la disolución.

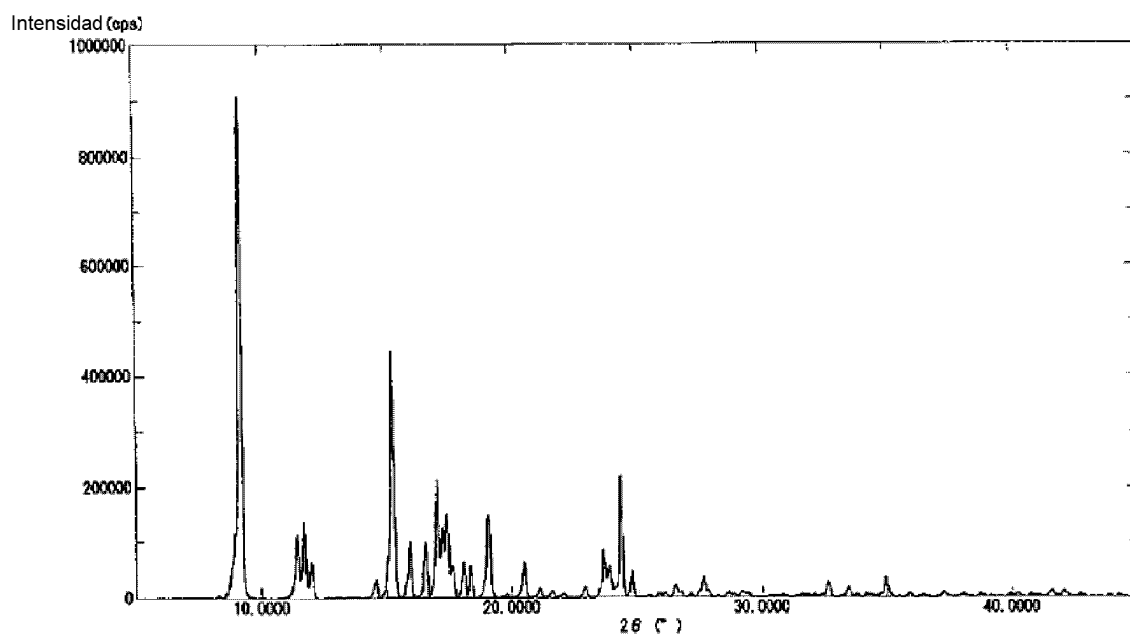
[Fig. 1]



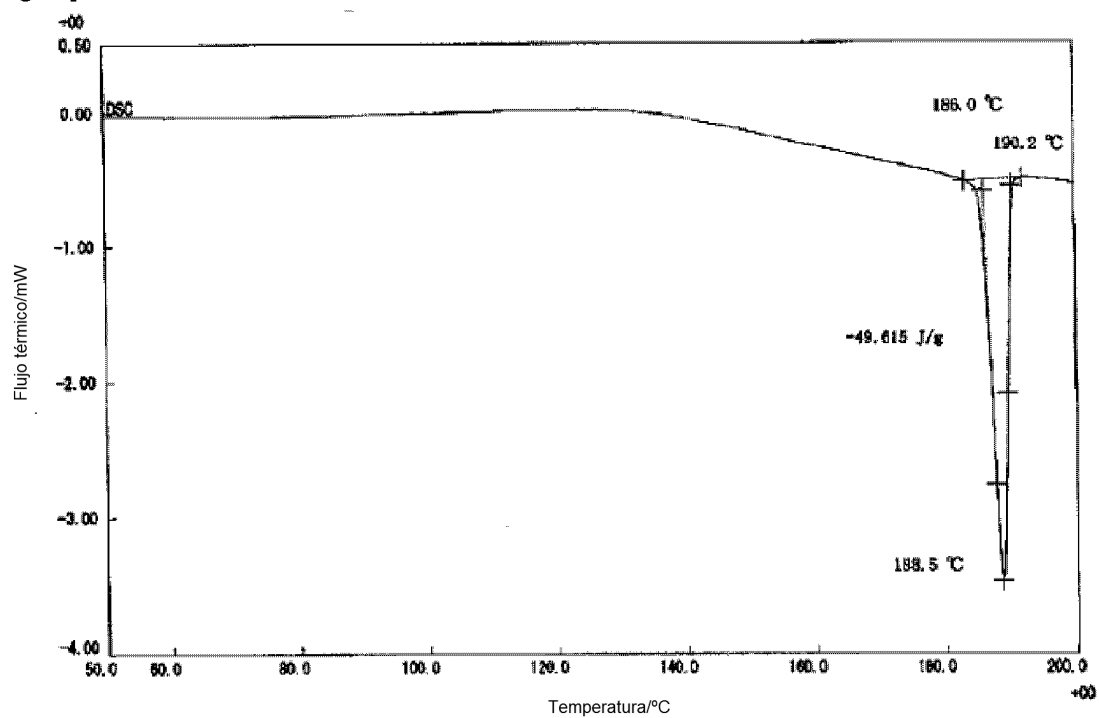
[Fig. 2]



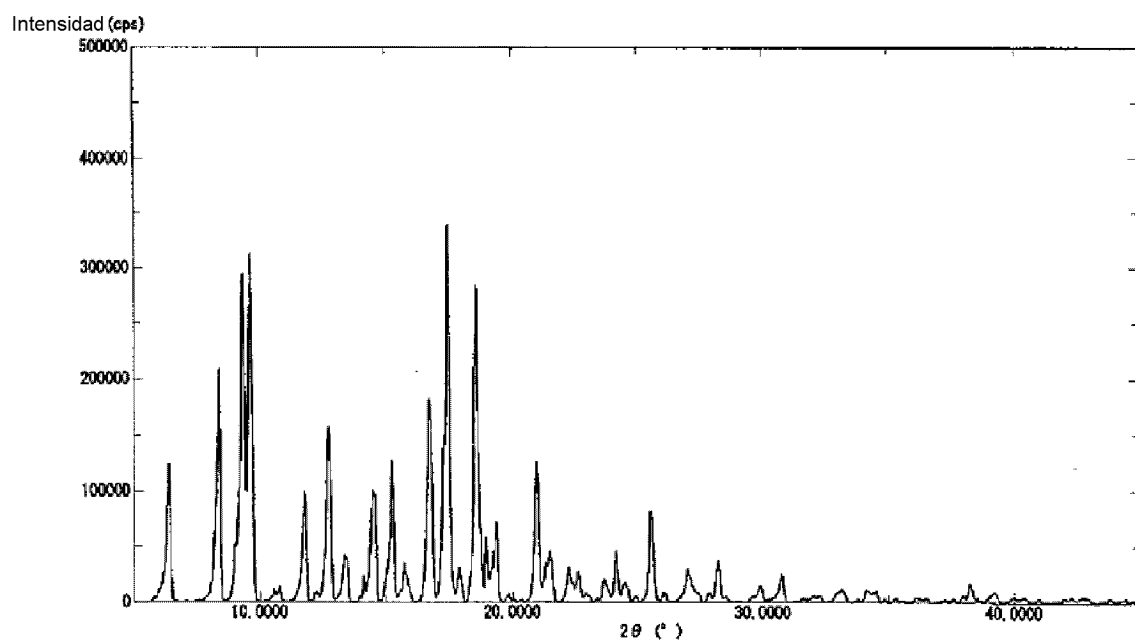
[Fig. 3]



[Fig. 4]



[Fig. 5]



[Fig. 6]

