



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 340 995**

51 Int. Cl.:
C07J 73/00 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03769508 .7**
96 Fecha de presentación : **29.10.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1580194**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.09.2005**

54 Título: **Procedimiento para la obtención de la forma polimórfica I de finasterida.**

30 Prioridad: **31.10.2002 ES 200202512**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.06.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.06.2010

73 Titular/es: **Ragactives, S.L.**
Parque Tecnológico de Boecillo
Parcelas 2 y 3
47151 Boecillo, Valladolid, ES

72 Inventor/es: **Silva Guisasola, Luis Octavio;**
Laderas Muñoz, Mario y
Martín Juárez, Jorge

74 Agente: **Zuazo Araluze, Alexander**

ES 2 340 995 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

Procedimiento para la obtención de la forma polimórfica I de finasterida.

5 Campo de la invención

La invención se relaciona con un procedimiento para la obtención de la forma polimórfica pura de finasterida denominada Forma I.

10 Antecedentes de la invención

La finasterida [(5 α ,17 β)-N-(1,1-dimetiletil)-3-oxo-4-aza-androst-1-eno-17-carboxamida] es un inhibidor de la 5- α -reductasa, enzima que reduce la testosterona a dihidrotestosterona (DHT) que es el mediador principal de la actividad androgénica en algunos órganos. La finasterida puede evitar o reducir los síntomas de la estimulación hiperandrogénica y se utiliza como principio activo en múltiples aplicaciones terapéuticas, por ejemplo, en el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna y de la alopecia androgénica.

Se conocen varios procedimientos para la obtención de finasterida [véanse, por ejemplo, las patentes norteamericanas US 4.377.584, US 4.760.071, US 5.084.574, US 5.116.983 o la solicitud de patente WO 01/02422].

La finasterida puede existir en varias formas polimórficas distintas [véanse, por ejemplo, la patente europea EP 0 599 376 B1, la solicitud de patente WO 02/20553 A1 o la publicación científica Journal of Molecular Structure, 474, (1999), 157-166], entre las que se encuentran las denominadas Forma I y Forma II, las cuales difieren entre sí en su estructura cristalina. Las diferentes estructuras cristalinas que puede presentar un compuesto conducen a una variación en sus parámetros físico-químicos, tales como por ejemplo, estabilidad, velocidad de disolución, solubilidad, punto de fusión, etc. Esta variación en las propiedades del compuesto se traduce en una diferente biodisponibilidad del mismo, especialmente en aquellos casos en los que el principio activo se suministra de forma sólida.

Desde el punto de vista farmacéutico es muy importante disponer de formas cristalinas únicas y puras para la elaboración de formas farmacéuticas puras que cumplan las especificaciones requeridas de producto farmacéutico puro. La obtención de formas cristalinas únicas soluciona los problemas de falta de reproducibilidad y de biodisponibilidad diferente que presentan las formas farmacéuticas cuando se utilizan mezclas de polimorfos. Las diferentes formas polimórficas pueden obtenerse controlando las condiciones de cristalización.

En el caso particular de la finasterida, la forma polimórfica comercializada es la Forma I, que constituye el principio activo de la especialidad farmacéutica denominada Proscar®.

En las patentes US 5.652.365 y EP 0 599 376 B1 se describe la preparación de las formas polimórficas Forma I y Forma II de finasterida. En particular, EP 0 599 376 B1 reivindica un procedimiento para la obtención de la Forma I de finasterida que comprende la cristalización de dicha Forma I a partir de acetato de etilo con un contenido en agua de hasta 3,5 mg/mL o bien a partir de acetato de isopropilo con un contenido en agua de hasta 1,6 mg/mL a temperatura ambiente.

La patente GB 2.338.234 describe un procedimiento para la preparación de la Forma I de finasterida que comprende formar inicialmente un complejo substancialmente insoluble formado por finasterida y una sal de un metal del Grupo I o Grupo II de la tabla periódica de elementos, tal como el bromuro de litio, en presencia de un disolvente hidrofílico, seguido de disociación del complejo por disolución con agua acidificada y recuperación de la Forma I cristalina de finasterida.

50 Compendio de la invención

Es, por tanto, objeto de la presente invención, proporcionar un procedimiento alternativo para la obtención de finasterida en su forma farmacéuticamente deseable, es decir, en su forma polimórfica I (Forma I).

El procedimiento de obtención de la Forma I de finasterida proporcionado por la presente invención se basa en que los inventores han observado que disolviendo finasterida, en caliente, en un disolvente orgánico sustancialmente anhidro, seleccionado entre acetato de n-butilo, acetato de iso-butilo, acetato de sec-butilo, acetato de tert-butilo, acetato de alquilo C₅, a una temperatura igual o inferior al punto de ebullición de dicho disolvente orgánico, enfriando lentamente dicha disolución hasta una temperatura determinada en función del disolvente elegido y manteniendo la temperatura alcanzada durante un periodo de tiempo determinado, se obtienen cristales de dicha Forma I de finasterida que pueden ser recuperados fácilmente de las aguas madres de cristalización.

El procedimiento proporcionado por esta invención permite obtener de forma única y pura la Forma I de finasterida sin aparecer señales cuantificables de Forma II y con un rendimiento elevado.

Descripción detallada de la invención

La invención proporciona un procedimiento para la obtención de la forma polimórfica de finasterida denominada Forma I que comprende las siguientes etapas:

- a) disolver finasterida en un disolvente orgánico, sustancialmente anhidro, seleccionado entre acetato de n-butilo, acetato de iso-butilo, acetato de sec-butilo, acetato de tert-butilo, acetato de alquilo C₅, a una temperatura igual o inferior al punto de ebullición de dicho disolvente orgánico;
- b) enfriar la disolución de finasterida obtenida en la etapa a) hasta:
 - (i) una temperatura de enfriamiento comprendida entre 20°C y 45°C, con una velocidad de enfriamiento comprendida entre 0,1°C/min y menor de 1,3°C/min, cuando dicho disolvente orgánico es acetato de n-butilo, acetato de iso-butilo, acetato de sec-butilo o acetato de tert-butilo; o hasta
 - (ii) una temperatura de enfriamiento comprendida entre 0°C y 45°C, con una velocidad de enfriamiento comprendida entre 0,1°C/min y menor de 1,3°C/min, cuando dicho disolvente orgánico es acetato de alquilo C₅; y
- c) mantener la suspensión resultante de la etapa b) a la temperatura de enfriamiento durante un periodo de tiempo igual o inferior a 16 horas, opcionalmente con agitación, y
- d) recuperar la fase sólida resultante que contiene la Forma I de finasterida, y retirar el disolvente.

De acuerdo con la presente invención, la finasterida, que puede obtenerse mediante cualquiera de los procedimientos conocidos [véanse los Antecedentes de la Invención], se disuelve en un disolvente orgánico seleccionado entre acetato de n-butilo, acetato de iso-butilo, acetato de sec-butilo, acetato de tert-butilo, acetato de alquilo C₅. El término "alquilo C₅", tal como se utiliza en esta descripción, se refiere a un grupo alquilo, lineal o ramificado, de 5 átomos de carbono, por ejemplo, isoamilo.

Dicho disolvente orgánico es sustancialmente anhidro, es decir, su contenido en agua es igual o inferior a 0,08% (p/p). Preferentemente, dicho disolvente carece completamente de agua o tiene un contenido en agua mínimo ya que la presencia de agua favorece la formación de la forma polimórfica de finasterida conocida como Forma II.

La disolución de finasterida en el disolvente seleccionado se favorece calentando la finasterida en dicho disolvente hasta el punto de ebullición del disolvente, generalmente, entre 80°C y 140°C. En una realización particular, cuando el disolvente elegido es el acetato de n-butilo o el acetato de iso-butilo, la disolución de finasterida en dicho disolvente se favorece calentando la mezcla a una temperatura comprendida entre 100°C y 120°C. En otra realización particular, cuando el disolvente elegido es el acetato de tert-butilo, dicha disolución se favorece calentando la mezcla a una temperatura comprendida entre 90°C y 100°C. En otra realización particular, cuando el disolvente elegido es el acetato de isoamilo, la disolución de finasterida en dicho disolvente se favorece calentando la mezcla a una temperatura comprendida entre 125°C y 140°C.

Dependiendo del disolvente elegido, la disolución de finasterida caliente se enfría lentamente hasta:

- (i) una temperatura de enfriamiento comprendida entre 20°C y 45°C, con una velocidad de enfriamiento comprendida entre 0,1°C/min y menor de 1,3°C/min, preferentemente entre 0,2°C/min y 1,3°C/min, más preferentemente entre 0,3°C/min y 0,5°C/min, cuando dicho disolvente orgánico es acetato de n-butilo, acetato de iso-butilo, acetato de sec-butilo o acetato de tert-butilo; o hasta
- (ii) una temperatura de enfriamiento comprendida entre 0°C y 45°C, con una velocidad de enfriamiento comprendida entre 0,1°C/min y menor de 1,3°C/min, preferentemente entre 0,2°C/min y 1,3°C/min, cuando dicho disolvente orgánico es acetato de alquilo C₅.

A dichas temperaturas de enfriamiento, en las condiciones señaladas, se produce la formación de cristales de la Forma I de finasterida. Esta etapa de enfriamiento de la disolución de finasterida se puede realizar, opcionalmente, con agitación, por ejemplo, entre 30 rpm y 800 rpm, preferentemente con una velocidad de agitación comprendida entre 60 rpm y 300 rpm. La suspensión de finasterida resultante se mantiene a la temperatura de enfriamiento durante un periodo de tiempo igual o inferior a 16 horas, preferentemente entre 1 y 6 horas.

En una realización particular, usando como disolvente acetato de n-butilo o acetato de iso-butilo, el enfriamiento de la disolución de finasterida caliente, a una temperatura comprendida entre 100°C y 120°C, se realiza con agitación, a una velocidad de enfriamiento comprendida entre 0,2°C/minuto y 1,3°C/minuto, hasta una temperatura de enfriamiento comprendida entre 20°C y 45°C, y se mantiene la temperatura alcanzada durante un periodo de tiempo comprendido entre 1 y 3 horas.

ES 2 340 995 T3

En otra realización particular, usando como disolvente acetato de tert-butilo, el enfriamiento de la disolución de finasterida caliente, a una temperatura comprendida entre 90°C y 100°C, se realiza con agitación, a una velocidad de enfriamiento comprendida entre 0,2°C/minuto y 1,3°C/minuto, hasta una temperatura de enfriamiento comprendida entre 20°C y 45°C, y se mantiene la temperatura alcanzada durante un periodo de tiempo comprendido entre 1 y 16 horas.

En otra realización particular, usando como disolvente acetato de isoamilo, el enfriamiento de la disolución de finasterida caliente, a una temperatura comprendida entre 120°C y 140°C, se realiza con agitación, a una velocidad de enfriamiento comprendida entre 0,2°C/minuto y 1,3°C/minuto, hasta una temperatura de enfriamiento comprendida entre 0°C y 45°C, y se mantiene la temperatura alcanzada durante un periodo de tiempo comprendido entre 1 y 3 horas.

Los cristales de Forma I de finasterida formados se pueden recuperar de las aguas madres de cristalización por cualquier método convencional, por ejemplo, mediante cualquier técnica de separación sólido/líquido. En una realización particular, los cristales de las Forma I de finasterida formados se separan de las aguas madres de cristalización por filtración. La recuperación de los cristales de Forma I de finasterida se realiza, en general, a la temperatura a la que la disolución de finasterida haya sido enfriada.

La Forma I de finasterida así obtenida, si se desea, puede ser sometida a un proceso de secado con el fin de retirar el disolvente. Dicho secado puede realizarse utilizando cualquier método y equipo convencional combinando temperatura y tiempo de secado. En una realización particular, la Forma I de finasterida obtenida según el procedimiento proporcionado por esta invención se somete a un proceso de secado a vacío a una temperatura de 60°C.

Si se desea, el procedimiento proporcionado por esta invención incluye una etapa de concentración de la disolución de finasterida antes de proceder a la recuperación de los cristales de Forma I de finasterida. La concentración de dicha disolución de finasterida puede realizarse por cualquier método convencional. En una realización particular, la concentración de la disolución de finasterida se realiza en caliente, a vacío, antes de proceder a su enfriamiento.

La Forma I de finasterida obtenida según el procedimiento proporcionado por la presente invención se puede identificar y caracterizar por calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis de difracción de rayos X (DRX) y espectroscopía de infrarrojos (IR).

Los datos obtenidos y descritos en el Ejemplo 1.3 permiten identificar de manera inequívoca la forma cristalina obtenida de finasterida como Forma I pura al compararlos con los descritos en la patente europea EP 0 599 376 B1.

Según la información facilitada en dicha patente europea EP 0 599 376 B1, las características de la Forma I de finasterida son las siguientes:

una curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC), realizado en cápsula cerrada y con una velocidad de calentamiento de 20°C/min, que muestra un pico con una pequeña endotermia sobre aproximadamente 232°C, extrapolado a línea base de 223°C con un calor asociado de 11 J/g, y una endotermia principal de fusión de 261°C, extrapolado a línea base de 258°C con un calor asociado de 89 J/g;

el difractograma de rayos X en polvo (DRX) muestra señales con unidades de espaciado basal de 6,44, 5,69, 5,36, 4,89, 4,55, 4,31, 3,85, 3,59 y 3,14;

el espectro de infrarrojos con transformada de Fourier (FT-IR), realizado en pastilla de KBr, muestra unas bandas características a 3431, 3237, 1692, 1666, 1602 y 688 cm⁻¹; y

las solubilidades en agua y ciclohexano a 25°C son respectivamente 0,05±0,02 y 0,27±0,05 mg/g.

Por otra parte, las características de la Forma II de finasterida son las siguientes:

una curva de calorimetría diferencial de barrido (DSC), realizado en cápsula cerrada y con una velocidad de calentamiento de 20°C/min, que muestra una única endotermia de fusión de 261°C, extrapolado a línea base de 258°C con un calor asociado de 89 J/g;

el difractograma de rayos X en polvo (DRX) muestra señales con unidades de espaciado basal de 14,09, 10,36, 7,92, 7,18, 6,40, 5,93, 5,66, 5,31, 4,68, 3,90, 3,60 y 3,25;

el espectro de infrarrojos con transformada de Fourier (FT-IR), realizado en pastillas de KBr, muestra unas bandas características a 3441, 3215, 1678, 1654, 1597, 1476 y 752 cm⁻¹; y

las solubilidades en agua y ciclohexano a 25°C son respectivamente 0,16±0,02 y 0,42±0,05 mg/g.

ES 2 340 995 T3

El procedimiento proporcionado por esta invención es sencillo, reproducible y permite obtener de forma única y pura la Forma I de finasterida. A diferencia de otros procedimientos conocidos de obtención de Forma I de finasterida, permite obtener elevados rendimientos de la Forma I de finasterida, de forma única y pura, lo que constituye una ventaja importante a nivel industrial.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención y no deben ser considerados como limitativos de la misma. En dichos ejemplos se pone de manifiesto la importancia de controlar el disolvente, la temperatura de enfriamiento y la velocidad de enfriamiento de la disolución de finasterida.

Los Ejemplos 1-9 ilustran la obtención de la Forma I pura de finasterida utilizando acetato de n-butilo como disolvente y enfriando lentamente la disolución de finasterida hasta una temperatura comprendida entre 25°C y 45°C. Por el contrario, los Ejemplos 10 y 11 ponen de manifiesto que cuando el disolvente elegido es acetato de n-butilo y el enfriamiento de la disolución de finasterida se realiza lentamente hasta una temperatura de 0°C (Ejemplo 10) o bien rápidamente hasta una temperatura de 25°C (Ejemplo 11) se obtiene una mezcla de formas cristalinas de finasterida.

El Ejemplo 12 ilustra la obtención de la Forma I pura de finasterida utilizando acetato de iso-butilo como disolvente y enfriando lentamente la disolución de finasterida hasta una temperatura de 25°C. Sin embargo, cuando una disolución de finasterida en acetato de iso-butilo se enfría lentamente hasta una temperatura de 0°C (Ejemplo 19) se obtiene una mezcla de formas cristalinas de finasterida.

El Ejemplo 13 ilustra la obtención de la Forma I pura de finasterida utilizando acetato de isoamilo como disolvente y enfriando lentamente la disolución de finasterida hasta una temperatura de 0°C.

El Ejemplo 14 ilustra la obtención de la Forma I pura de finasterida utilizando acetato de tert-butilo como disolvente y enfriando lentamente la disolución de finasterida hasta una temperatura de 25°C. Sin embargo, cuando la disolución de finasterida en acetato de tert-butilo se enfría lentamente hasta una temperatura de 0°C (Ejemplo 16) se obtiene una mezcla de formas cristalinas de finasterida.

El Ejemplo 15 pone de manifiesto que el empleo de acetato de metilo como disolvente y el enfriamiento lento de la disolución de finasterida hasta una temperatura de 25°C no permite obtener Forma I de finasterida.

Los Ejemplos 17 y 18 ponen de manifiesto que disolviendo finasterida en acetato de n-propilo y enfriando lentamente la disolución de finasterida hasta temperaturas de 0°C ó 25°C se obtiene una mezcla de formas cristalinas de finasterida.

Ejemplo 1

Obtención de la Forma I de finasterida

1.1 Obtención de finasterida

Se prepara finasterida cruda disolviendo 20,0 g (5 α ,17 β)-N-(1,1-dimetiletil)-3-oxo-4-aza-androst-2-bromo-17-carboxamida en 60 mL dimetilsulfóxido (DMSO), y se añade una disolución de tert-butoxido potásico en DMSO (30,3 g de tert-butoxido en 132 mL de DMSO) a temperatura ambiente (25°C) con agitación hasta agotamiento del producto de partida. Una vez completada la reacción, se neutraliza con ácido acético y se precipita sobre agua a 0-5°C. Se filtra el precipitado obtenido, se lava la torta con agua fría a 0-5°C y se seca en estufa de aire a 50-55°C.

1.2 Obtención de la Forma I de finasterida

La forma polimórfica I de finasterida se preparó disolviendo 10,0 g de finasterida en 160 mL de acetato de n-butilo sustancialmente anhidro (porcentaje de agua 0,03%), a 115°C, hasta su disolución completa. La disolución de finasterida se dejó enfriar lentamente, con una velocidad de enfriamiento de aproximadamente 0,45°C/min, hasta una temperatura de 35°C, y la suspensión resultante se mantuvo bajo agitación durante 3 horas. La fase sólida, que contenía los cristales de la Forma I de finasterida, se recogió mediante filtración y se secó a vacío a 60°C aproximadamente. El rendimiento obtenido fue del 76% en peso.

1.3 Caracterización de la Forma I de finasterida

La forma polimórfica I de finasterida previamente obtenida fue caracterizada por DSC, DRX, IR y análisis térmico.

El registro de la exotermia por calorimetría diferencial de barrido (DSC) se llevó a cabo en cápsula cerrada, con una velocidad de calentamiento de 10°C/min, y puso de manifiesto la existencia de una pequeña endotermia sobre 236°C aproximadamente, extrapolado a línea base de 222°C con un calor asociado de 12 J/g aproximadamente y una endotermia principal de fusión a una temperatura de 253,2°C aproximadamente, con un calor asociado de 71 J/g aproximadamente.

ES 2 340 995 T3

El difractograma de rayos X en polvo (DRX) muestra picos característicos con unidades de espaciado basal a 6,39, 5,64, 5,28, 5,13, 4,81, 4,47, 4,30, 3,83, 3,57 y 3,12.

5 El espectro de infrarrojos (IR) muestra unas bandas características a 3426, 3240, 1687, 1666, 1599, 1504, 814 y 688 cm^{-1} .

10 Mediante análisis térmico se observa que la descomposición del producto tiene dos etapas diferentes: la primera entre 250°C y 400°C con la pérdida total de peso y la segunda a partir de 400°C en la que ocurre la combustión del producto.

10 El análisis térmico diferencial pone de manifiesto un débil efecto exotérmico de 240°C aproximadamente y un débil efecto endotérmico de aproximadamente 325°C, un fuerte efecto endotérmico de aproximadamente 385°C y, repentinamente, un fuerte efecto exotérmico que corresponde a la combustión del producto.

15 Los resultados obtenidos ponen de manifiesto que la forma cristalina de finasterida obtenida es inequívocamente Forma I pura.

Ejemplo 2

20 *Obtención de la Forma I de finasterida*

25 La forma polimórfica I de finasterida se preparó disolviendo 10,0 g de finasterida en 160 mL de acetato de n-butilo sustancialmente anhidro (porcentaje de agua 0,3%), a 115°C, hasta su disolución completa. La disolución de finasterida se dejó enfriar lentamente, con una velocidad de enfriamiento de aproximadamente 0,45°C/min, hasta temperatura ambiente (25°C), y la suspensión resultante se mantuvo bajo agitación durante 1,5 horas a dicha temperatura. La fase sólida, que contenía los cristales de la Forma I de finasterida, se recogió mediante filtración y se secó a vacío a 60°C aproximadamente. El rendimiento obtenido fue del 75% en peso. El producto presentaba las características indicadas en el Ejemplo 1.3.

30

Ejemplo 3

35 *Obtención de la Forma I de finasterida*

35 La forma polimórfica I de finasterida se preparó disolviendo 10,0 g de finasterida en 160 mL de acetato de n-butilo sustancialmente anhidro (porcentaje de agua 0,03%), a 115°C, hasta su disolución completa. La disolución de finasterida se dejó enfriar lentamente, con una velocidad de enfriamiento de aproximadamente 0,42°C/min, hasta 30°C, y la suspensión resultante se mantuvo bajo agitación durante 1,5 horas. La fase sólida, que contenía los cristales de la Forma I de finasterida, se recogió mediante filtración y se secó a vacío a 60°C aproximadamente. El rendimiento obtenido fue del 73% en peso. El producto presentaba las características indicadas en el Ejemplo 1.3.

40

Ejemplo 4

45 *Obtención de la Forma I de finasterida*

50 La forma polimórfica I de finasterida se preparó disolviendo 10,0 g de finasterida en 160 mL de acetato de n-butilo sustancialmente anhidro (porcentaje de agua 0,03%), a 115°C, hasta su disolución completa. La disolución de finasterida se dejó enfriar lentamente, con una velocidad de enfriamiento de aproximadamente 0,38°C/min, hasta 45°C, y la suspensión resultante se mantuvo bajo agitación durante 2 horas. La fase sólida, que contenía los cristales de la Forma I de finasterida, se recogió mediante filtración y se secó a vacío a 60°C aproximadamente. El rendimiento obtenido fue del 63% en peso. El producto presentaba las características indicadas en el Ejemplo 1.3.

55

Ejemplo 5

Obtención de la Forma I de finasterida

60 La forma polimórfica I de finasterida se preparó disolviendo 10,0 g de finasterida en 180 mL de acetato de n-butilo sustancialmente anhidro (porcentaje de agua 0,03%), a 115°C, hasta su disolución completa. La disolución de finasterida se dejó enfriar lentamente, con una velocidad de enfriamiento de aproximadamente 0,46°C/min, hasta la temperatura ambiente (25°C), y la suspensión resultante se mantuvo bajo agitación durante 1,5 horas. La fase sólida, que contenía los cristales de la Forma I de finasterida, se recogió mediante filtración y se secó a vacío a 60°C aproximadamente. El rendimiento obtenido fue del 74% en peso. El producto presentaba las características indicadas en el Ejemplo 1.3.

65

ES 2 340 995 T3

Ejemplo 6

Obtención de la Forma I de finasterida

- 5 La forma polimórfica I de finasterida se preparó disolviendo 10,0 g de finasterida en 140 mL de acetato de n-butilo sustancialmente anhidro (porcentaje de agua 0,03%), a 115°C, hasta su disolución completa. La disolución de finasterida se dejó enfriar lentamente, con una velocidad de enfriamiento de aproximadamente 0,45°C/min, hasta temperatura ambiente (25°C), y la suspensión resultante se mantuvo bajo agitación durante 1,5 horas. La fase sólida, que contenía los cristales de la Forma I de finasterida, se recogió mediante filtración y se secó a vacío a 60°C aproximadamente. El
10 rendimiento obtenido fue del 81% en peso. El producto presentaba las características indicadas en el Ejemplo 1.3.

Ejemplo 7

- 15 *Obtención de la Forma I de finasterida*

- La forma polimórfica I de finasterida se preparó disolviendo 10,0 g de finasterida en 160 mL de acetato de n-butilo sustancialmente anhidro (porcentaje de agua 0,03%), a 115°C, hasta su disolución completa. La disolución de finasterida se concentró a vacío y se dejó enfriar lentamente, con una velocidad de enfriamiento de aproximadamente
20 0,45°C/min, hasta temperatura ambiente (25°C), y la suspensión resultante se mantuvo bajo agitación durante 1,5 horas. La fase sólida, que contenía los cristales de la Forma I de finasterida, se recogió mediante filtración y se secó a vacío a 60°C aproximadamente. El rendimiento obtenido fue del 79% en peso. El producto presentaba las características indicadas en el Ejemplo 1.3.

- 25 **Ejemplo 8**

Obtención de la Forma I de finasterida

- 30 La forma polimórfica I de finasterida se preparó disolviendo 10,0 g de finasterida en 140 mL de acetato de n-butilo sustancialmente anhidro (porcentaje de agua 0,03%), a 115°C, hasta su disolución completa. La disolución de finasterida se dejó enfriar lentamente, con una velocidad de enfriamiento de aproximadamente 0,42°C/min, hasta 35°C, y la suspensión resultante se mantuvo bajo agitación durante 1 hora. La fase sólida, que contenía los cristales de la Forma I de finasterida, se recogió mediante filtración y se secó a vacío a 60°C aproximadamente. El rendimiento
35 obtenido fue del 73% en peso. El producto presentaba las características indicadas en el Ejemplo 1.3.

Ejemplo 9

- 40 *Obtención de la Forma I de finasterida*

- La forma polimórfica I de finasterida se preparó disolviendo 10,0 g de finasterida en 200 mL de acetato de n-butilo sustancialmente anhidro (porcentaje de agua 0,03%), a 115°C, hasta su disolución completa. La disolución de finasterida se dejó enfriar lentamente, con una velocidad de enfriamiento de aproximadamente 0,25°C/min, hasta 45°C,
45 y la suspensión resultante se mantuvo bajo agitación durante 1,5 horas. La fase sólida, que contenía los cristales de la Forma I de finasterida, se recogió mediante filtración y se secó a vacío a 60°C aproximadamente. El rendimiento obtenido fue del 70% en peso. El producto presentaba las características indicadas en el Ejemplo 1.3.

- 50 **Ejemplo 10**

Obtención de mezcla de formas cristalinas de finasterida

- Se disolvieron 10,0 g de finasterida en 160 mL de acetato de n-butilo sustancialmente anhidro (porcentaje de
55 agua 0,03%), a 115°C, hasta su disolución completa. La disolución de finasterida se dejó enfriar lentamente, con una velocidad de enfriamiento de aproximadamente 0,57°C/min, hasta 0°C, y la suspensión resultante se mantuvo bajo agitación durante 2 horas. La fase sólida, que contenía los cristales de la Forma I de finasterida, se recogió mediante filtración y se secó a vacío a 60°C aproximadamente. El rendimiento obtenido fue del 77% en peso. El producto presentaba en el difractograma de rayos X en polvo (DRX) señales de una mezcla de formas cristalinas.
60

Ejemplo 11

Obtención de mezcla de formas cristalinas de finasterida

- 65 Se disolvieron 10,0 g de finasterida en 160 mL de acetato de n-butilo sustancialmente anhidro (porcentaje de agua 0,03%), a 115°C, hasta su disolución completa. La disolución de finasterida se dejó enfriar lentamente, con una velocidad de enfriamiento de aproximadamente 2°C/min, hasta temperatura ambiente (25°C), y la suspensión

ES 2 340 995 T3

resultante se mantuvo bajo agitación durante 2 horas. La fase sólida se recogió mediante filtración y se secó a vacío a 60°C aproximadamente. El rendimiento obtenido fue del 77% en peso. El producto presentaba en el difractograma de rayos X en polvo (DRX) señales de una mezcla de formas cristalinas.

5 Ejemplo 12

Obtención de la Forma I de finasterida

10 La forma polimórfica I de finasterida se preparó disolviendo 10,0 g de finasterida en 200 mL de acetato de isobutilo sustancialmente anhidro (porcentaje de agua 0,02%), a 115°C, hasta su disolución completa. La disolución de finasterida se dejó enfriar lentamente, con una velocidad de enfriamiento de aproximadamente 0,45°C/min, hasta temperatura ambiente (25°C), y la suspensión resultante se mantuvo bajo agitación durante 3 horas. La fase sólida, que
15 contenía los cristales de la Forma I de finasterida, se recogió mediante filtración y se secó a vacío a 60°C aproximadamente. El rendimiento obtenido fue del 77% en peso. El producto presentaba las características indicadas en el Ejemplo 1.3.

20 Ejemplo 13

Obtención de la Forma I de finasterida

La forma polimórfica I de finasterida se preparó disolviendo 10,0 g de finasterida en 200 mL de acetato de isoamilo sustancialmente anhidro (porcentaje de agua inferior a 0,01%), a 130°C, hasta su disolución completa. La disolución
25 de finasterida se dejó enfriar lentamente, con una velocidad de enfriamiento de aproximadamente 0,70°C/min, hasta 0°C, y la suspensión resultante se mantuvo bajo agitación durante 1 hora. La fase sólida, que contenía los cristales de la Forma I de finasterida, se recogió mediante filtración y se secó a vacío a 60°C aproximadamente. El rendimiento obtenido fue del 80% en peso. El producto presentaba las características indicadas en el Ejemplo 1.3.

30 Ejemplo 14

Obtención de la Forma I de finasterida

35 La forma polimórfica I de finasterida se preparó disolviendo 10,0 g de finasterida en 570 mL de acetato de tert-butilo sustancialmente anhidro (porcentaje de agua 0,04%), a 95°C, hasta su disolución completa. La disolución de finasterida se dejó enfriar lentamente, con una velocidad de enfriamiento de aproximadamente 0,40°C/min, hasta temperatura ambiente (25°C), y la suspensión resultante se mantuvo bajo agitación durante 16 horas. La fase sólida, que
40 contenía los cristales de la Forma I de finasterida, se recogió mediante filtración y se secó a vacío a 60°C aproximadamente. El rendimiento obtenido fue del 72% en peso. El producto presentaba las características indicadas en el Ejemplo 1.3.

45 Ejemplo 15

Cristalización en acetato de metilo

Se disolvieron 10,0 g de finasterida en 100 mL de acetato de metilo sustancialmente anhidro (porcentaje de agua menor del 0,01%), a 70°C, hasta su disolución completa. La disolución de finasterida se concentró a vacío, se dejó
50 enfriar lentamente hasta temperatura ambiente (25°C) y la suspensión resultante se mantuvo bajo agitación durante 1,5 horas. La fase sólida se recogió mediante filtración y se secó a vacío a 60°C aproximadamente. El rendimiento obtenido fue del 23% en peso. El producto no presentaba en el difractograma de rayos X en polvo (DRX) señales de mezcla de Forma I de finasterida.

55 Ejemplo 16

Obtención de mezcla de formas cristalinas de finasterida

60 Se disolvieron 10,0 g de finasterida en 570 mL de acetato de tert-butilo sustancialmente anhidro (porcentaje de agua menor del 0,04%), a 95°C, hasta su disolución completa. La disolución de finasterida se dejó enfriar lentamente, con una velocidad de enfriamiento de aproximadamente 0,47°C/min, hasta 0°C, y la suspensión resultante se mantuvo bajo agitación durante 1 hora. La fase sólida se recogió mediante filtración y se secó a vacío a 60°C aproximadamente. El rendimiento obtenido fue del 71% en peso. El producto presentaba en el difractograma de rayos X en polvo (DRX)
65 señales de una mezcla de formas cristalinas.

ES 2 340 995 T3

Ejemplo 17

Obtención de mezcla de formas cristalinas de finasterida

- 5 Se disolvieron 10,0 g de finasterida en 220 mL de acetato de n-propilo sustancialmente anhidro (porcentaje de agua 0,07%), a 95°C, hasta su disolución completa. La disolución de finasterida se dejó enfriar lentamente, con una velocidad de enfriamiento de aproximadamente 0,37°C/min, hasta temperatura ambiente (25°C), y la suspensión resultante se mantuvo bajo agitación durante 2 horas. La fase sólida se recogió mediante filtración y se secó a vacío a 60°C aproximadamente. El rendimiento obtenido fue del 54% en peso. El producto presentaba en el difractograma de rayos X en polvo (DRX) señales de una mezcla de formas cristalinas.
- 10

Ejemplo 18

- 15 *Obtención de mezcla de formas cristalinas de finasterida*

- Se disolvieron 10,0 g de finasterida en 220 mL de acetato de n-propilo sustancialmente anhidro (porcentaje de agua 0,07%), a 95°C, hasta su disolución completa. La disolución de finasterida se dejó enfriar lentamente, con una velocidad de enfriamiento de aproximadamente 0,50°C/min, hasta 0°C, y la suspensión resultante se mantuvo bajo agitación durante 2 horas. La fase sólida se recogió mediante filtración y se secó a vacío a 60°C aproximadamente. El rendimiento obtenido fue del 65% en peso. El producto presentaba en el difractograma de rayos X en polvo (DRX) señales de una mezcla de formas cristalinas.
- 20

- 25 Ejemplo 19

Obtención de mezcla de formas cristalinas de finasterida

- Se disolvieron 10,0 g de finasterida en 200 mL de acetato de iso-butilo sustancialmente anhidro (porcentaje de agua 0,02%), a 110°C, hasta su disolución completa. La disolución de finasterida se dejó enfriar lentamente, con una velocidad de enfriamiento de aproximadamente 0,55°C/min, hasta 0°C, y la suspensión resultante se mantuvo bajo agitación durante 1,5 horas. La fase sólida se recogió mediante filtración y se secó a vacío a 60°C aproximadamente. El rendimiento obtenido fue del 67% en peso. El producto presentaba en el difractograma de rayos X en polvo (DRX) señales de una mezcla de formas cristalinas.
- 30
- 35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la obtención de la forma polimórfica de finasterida denominada Forma I que comprende las siguiente etapas:

- a) disolver finasterida en un disolvente orgánico, sustancialmente anhidro, que tiene un contenido en agua igual o inferior a 0,08% (p/p), seleccionado entre acetato de n-butilo, acetato de iso-butilo, acetato de sec-butilo, acetato de tert-butilo, acetato de alquilo C₅, a una temperatura igual o inferior al punto de ebullición de dicho disolvente orgánico;
- b) enfriar la disolución de finasterida obtenida en la etapa a) hasta:
 - (i) una temperatura de enfriamiento comprendida entre 20°C y 45°C, con una velocidad de enfriamiento comprendida entre 0,1°C/min y 1,3°C/min, cuando dicho disolvente orgánico es acetato de n-butilo, acetato de iso-butilo, acetato de sec-butilo o acetato de tert-butilo; o hasta
 - (ii) una temperatura de enfriamiento comprendida entre 0°C y 45°C, con una velocidad de enfriamiento comprendida entre 0,1°C/min y 1,3°C/min, cuando dicho disolvente orgánico es acetato de alquilo C₅; y
- c) mantener la suspensión resultante de la etapa b) a una temperatura de enfriamiento durante un periodo de tiempo igual o inferior a 16 horas, opcionalmente con agitación, y
- d) recuperar la fase sólida resultante que contiene la Forma I de finasterida, y retirar el disolvente.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la finasterida se disuelve en caliente a una temperatura comprendida entre 80°C y 140°C.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la velocidad de enfriamiento de la disolución de finasterida está comprendida entre 0,2°C/min y 1,3°C/min.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho disolvente es acetato de n-butilo, acetato de iso-butilo, acetato de sec-butilo o acetato de tert-butilo, y la velocidad de enfriamiento de la disolución de finasterida está comprendida entre 0,3°C/min y 0,5°C/min.

5. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el enfriamiento de la disolución de finasterida caliente obtenida en la etapa a) se realiza con agitación.

6. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la suspensión de finasterida obtenida en la etapa b) se mantiene a la temperatura de enfriamiento durante un periodo de tiempo comprendido entre 1 y 6 horas.

7. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la finasterida se disuelve en un disolvente seleccionado entre acetato de n-butilo y acetato de iso-butilo, a una temperatura comprendida entre 100°C y 120°C, dicha disolución se deja enfriar con una velocidad de enfriamiento comprendida entre 0,2°C/minuto y 1,3°C/minuto hasta una temperatura de enfriamiento comprendida entre 20°C y 45°C, y se mantiene a dicha temperatura durante un periodo de tiempo comprendido entre 1 y 3 horas.

8. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la finasterida se disuelve en acetato de tert-butilo a una temperatura comprendida entre 90°C y 100°C, dicha disolución se deja enfriar con una velocidad de enfriamiento comprendida entre 0,2°C/minuto y 1,3°C/minuto, hasta una temperatura de enfriamiento comprendida entre 20°C y 45°C, y se mantiene a dicha temperatura durante un periodo de tiempo comprendido entre 1 y 16 horas.

9. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la finasterida se disuelve en acetato de isoamilo a una temperatura comprendida entre 120°C y 140°C, dicha disolución se deja enfriar con una velocidad de enfriamiento comprendida entre 0,2°C/minuto y 1,3°C/minuto, hasta una temperatura de enfriamiento comprendida entre 0°C y 45°C, y se mantiene a dicha temperatura durante un periodo de tiempo comprendido entre 1 y 3 horas.

10. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la fase sólida que contiene los cristales de Forma I de finasterida se recupera por filtración.

11. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que los cristales de la Forma I de finasterida recuperados se someten a un proceso de secado.

12. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende, además, una etapa de concentración de la disolución de finasterida obtenida en la etapa a) antes de recuperar la fase sólida que contiene los cristales de la Forma I de finasterida.

ES 2 340 995 T3

13. Procedimiento según la reivindicación 12, en el que la etapa de concentración de la disolución de finasterida se realiza en caliente, a vacío, antes de proceder a su enfriamiento.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65