

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 869 882**

51 Int. Cl.:

C07D 231/14 (2006.01)

A61K 31/4155 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.08.2017** **PCT/CN2017/099036**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.03.2018** **WO18036558**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.08.2017** **E 17842980 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.01.2021** **EP 3495352**

54 Título: **Formas cristalinas de un antagonista del receptor de andrógenos, procedimiento de preparación y uso de las mismas**

30 Prioridad:

26.08.2016 CN 201610737732

30.09.2016 CN 201610871736

08.10.2016 CN 201610876685

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

26.10.2021

73 Titular/es:

BAYER CONSUMER CARE AG (100.0%)

Peter Merian-Strasse 84

4052 Basel, CH

72 Inventor/es:

CHEN, MINHUA;

ZHANG, YANFENG;

LI, JIAOYANG;

YAN, KAIQIANG;

LIU, QIYUE y

ZHANG, XIAOYU

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 869 882 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formas cristalinas de un antagonista del receptor de andrógenos, procedimiento de preparación y uso de las mismas

Campo técnico

La presente divulgación se refiere al campo de la tecnología de cristales farmacéuticos, en particular, se refiere a nuevas formas cristalinas de un fármaco antagonista del receptor de andrógenos, a los procedimientos de preparación y al uso de las mismas.

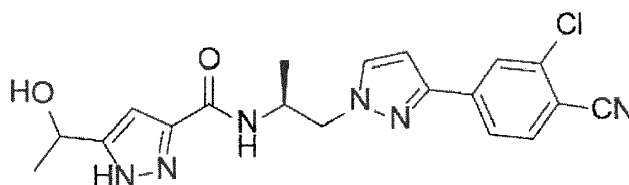
Antecedentes

El cáncer de próstata se ha convertido en una importante enfermedad que amenaza la salud del varón. Su tasa de incidencia es mayor en los países occidentales y muestra una tendencia al alza año tras año. El crecimiento del número de pacientes con cáncer de próstata en los últimos años se ha acelerado en los países asiáticos con una menor tasa de morbilidad en el pasado. Los procedimientos más utilizados para el tratamiento clínico del cáncer de próstata son la resección quirúrgica, la radioterapia y la terapia endocrina de bloqueo de andrógenos. Los andrógenos están estrechamente relacionados con el crecimiento de la próstata y la aparición del cáncer de próstata. Por lo tanto, la terapia endocrina se ha convertido en una forma eficaz de tratar el cáncer de próstata. La terapia endocrina incluye la orquiectomía, la terapia con estrógenos, la terapia con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas, la terapia con antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas, la terapia con antagonistas de andrógenos, etc., en las que la terapia con antagonistas de andrógenos es uno de los principales procedimientos para el tratamiento clínico del cáncer de próstata, que puede usarse para tratar el cáncer de próstata en fase temprana por sí solo o servir como terapia adyuvante con la cirugía. Los receptores de andrógenos, como objetivos de los efectos biológicos de los andrógenos, desempeñan un papel importante en el campo de la investigación biomédica.

Los ensayos clínicos han demostrado que el uso de andrógenos exógenos en pacientes con cáncer de próstata puede agravar el estado del paciente; por el contrario, si se extirpan los testículos y se reduce el nivel de andrógenos del paciente, la afección se alivia, lo que indica que los andrógenos desempeñan un papel importante en el desarrollo del cáncer de próstata. De acuerdo con la teoría del receptor, el andrógeno debe unirse al receptor de andrógenos (RA) para causar los efectos fisiológicos y patológicos posteriores, lo que es la base de la aplicación del antagonista del receptor de andrógenos (AR) en el tratamiento del cáncer de próstata. Los experimentos *in vitro* han demostrado que los antagonistas del RA pueden inhibir la proliferación de las células prostáticas y promover la apoptosis. Dependiendo de la estructura química del antagonista del RA, puede clasificarse en antagonistas del RA esteroideos y antagonistas del RA no esteroideos. Los fármacos no esteroideos tienen una mejor actividad antiandrogénica y no tienen los efectos secundarios de tipo hormonal de los esteroides, por lo que son más adecuados para el tratamiento del cáncer de próstata.

El ODM-201 (BAY-1841788) es un antagonista oral no esteroideo del receptor de andrógenos (RA) usado clínicamente para tratar el cáncer de próstata. La afinidad de unión del ODM-201 al RA es alta, con una $K_i = 11$ nM y una $CI_{50} = 26$ nM. La K_i es la constante de disociación entre el ODM-201 y el complejo del RA. Cuanto más pequeño sea el valor, mayor es la afinidad. La CI_{50} (concentración inhibidora semimáxima) se refiere a la concentración semi-inhibidora medida, que representa la concentración necesaria de un fármaco para una inhibición del 50 % *in vitro*, y cuanto menor sea el valor, mayor es la capacidad inhibidora del fármaco. Además, el ODM-201 no atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que puede reducir los efectos secundarios neurológicos, tales como la epilepsia. Bayer ha confirmado la eficacia y la seguridad del ODM-201 en ensayos clínicos, demostrando su potencial para el tratamiento del cáncer de próstata.

El nombre químico del ODM-201 es N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-3-(1-hidroxietil-1H-pirazol-5-carboxamida. Los expertos en la materia saben que este nombre químico indica el tautómero: N-((S)-1-(3-(3-cloro-4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il)-propan-2-il)-5-(1-hidroxietil-1H-pirazol-3-carboxamida, número de registro CAS: 12975 38-32-9, y la estructura se muestra como sigue:

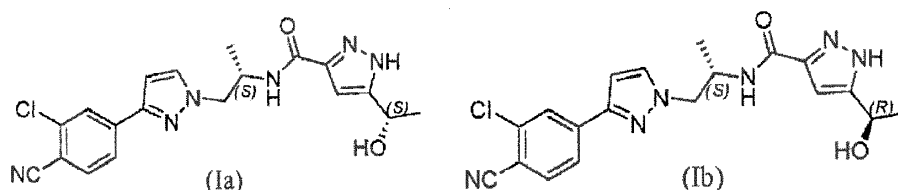


Fórmula (I)

Las diferentes formas cristalinas de los fármacos químicos sólidos pueden dar lugar a diferencias en su solubilidad, estabilidad, fluidez y compresibilidad, afectando por tanto a la seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos que contienen los compuestos (véase K. Knapman, Modern Drug Discovery, 3, 53-54, 57, 2000.), lo que da como resultado diferencias en la eficacia clínica. El descubrimiento de nuevas formas cristalinas (incluyendo anhidratos, hidratos, solvatos, etc.) de los principios activos farmacéuticos puede proporcionar a la sustancia farmacéutica ventajas de

procesamiento y unas mejores propiedades físicas y químicas, tales como una mejor biodisponibilidad, mejor estabilidad durante conservación, facilidad de elaboración y facilidad de purificación. Algunas formas cristalinas novedosas pueden servir como formas cristalinas intermedias para facilitar la transformación en estado sólido hacia las formas deseadas. Los nuevos polimorfos de las materias primas pueden mejorar el rendimiento del fármaco y proporcionar más estados sólidos en la formulación.

La patente CN102596910B y la solicitud de patente WO2012/143599 desvelan la preparación del ODM-201, pero no desvelan ninguna información sobre la forma cristalina. El documento WO2016120530A1 desvela una forma cristalina I del ODM-201 representada por la fórmula (I) (número de registro CAS: 1297538-32-9), una forma cristalina I' del ODM-201 representada por la fórmula (Ia) (número de registro CAS: 1976022-48-6) y una forma cristalina I'' del ODM-201 representada por la fórmula (Ib) (número de registro CAS: 1976022-49-7). Expert Rev. Anticancer Ther. 15 (9), (2015) informaron que el ODM-201 representado por la fórmula (I) está compuesto por los diastereómeros (Ia) y (Ib) con una relación de 1:1. Sólo se informó de la forma cristalina I del ODM-201.



Sin embargo, la forma cristalina I tiene una baja solubilidad y una alta higroscopicidad, y la preparación de la forma cristalina I requiere el uso de un disolvente de acetonitrilo muy tóxico. El acetonitrilo es cancerígeno para los animales y es un disolvente de clase 2 que debe ser controlado durante la fase de desarrollo del procedimiento. El procedimiento de preparación de la forma cristalina I es relativamente complicado. El ciclo de preparación es largo y se requiere calentamiento durante el procedimiento. Por lo tanto, el coste de la preparación industrial aumenta, lo cual es desfavorable para la producción industrial. Con el fin de superar los anteriores inconvenientes, todavía hay una necesidad en la técnica de desarrollar sistemáticamente otras formas cristalinas del ODM-201 de fórmula (I), para simplificar el procedimiento de preparación, para realizar el desarrollo farmacológico y el potencial de liberación, y para promover la preparación de una mejor formulación que contenga el principio activo farmacéutico.

Los inventores descubrieron la forma cristalina B y la forma cristalina C de la presente divulgación a través de experimentos, y descubrieron que la forma cristalina B y la forma cristalina C de la presente divulgación tienen unas propiedades más excelentes que la técnica anterior. La disolución es un requisito previo para la absorción del fármaco, y el aumento de la solubilidad contribuirá a aumentar la biodisponibilidad del fármaco y, por tanto, a mejorar su idoneidad. En comparación con la técnica anterior, la forma cristalina B y la forma cristalina C de la presente divulgación tienen una mayor solubilidad y es favorable para el desarrollo del fármaco. La forma cristalina B y la forma cristalina C de la presente divulgación también tienen una menor higroscopicidad que la técnica anterior. La forma cristalina higroscópica del fármaco tiene cambios de peso debido a la adsorción de más agua, por lo que la determinación del contenido del componente cristalino de la sustancia farmacéutica no es fácil. Además, la forma cristalina de la sustancia farmacéutica absorbe agua y se formarán grumos debido a su alta higroscopicidad, lo que afecta a la distribución del tamaño de partícula en el procedimiento de formulación y a la uniformidad de la sustancia farmacéutica en el fármaco, afectando por tanto a la disolución y la biodisponibilidad del fármaco. La forma cristalina B y la forma cristalina C de la presente divulgación tienen un contenido de humedad sustancialmente invariable en diferentes condiciones de humedad, y superan los inconvenientes causados por la alta higroscopicidad, lo que es más propicio para la conservación a largo plazo del fármaco y reduce los costes de conservación del material y de control de calidad.

Además, la forma cristalina B y la forma cristalina C del ODM-201 representado por la fórmula (I) proporcionadas por la presente divulgación tienen una buena estabilidad, una excelente fluidez, un tamaño óptimo de las partículas con una distribución uniforme. El disolvente usado en la preparación de la forma cristalina B y de la forma cristalina C de la presente divulgación tiene una menor toxicidad, lo que favorece una producción industrial ecológica. Se evita el riesgo farmacéutico que conlleva el residuo de un disolvente tóxico y esto es más propicio para la preparación del producto farmacéutico. Los procedimientos de las novedosas formas cristalinas proporcionadas en la presente divulgación son simples, con un periodo de preparación corto y sin calentamiento. Esto es favorable para el control de costes en la producción. La forma cristalina B y la forma cristalina C de la presente divulgación proporcionan una nueva y mejor opción para la preparación de formulaciones farmacéuticas que contienen ODM-201, y son de gran importancia para el desarrollo de fármacos.

Sumario

Problemas que se resuelven con la presente divulgación

El objetivo principal de la presente divulgación es proporcionar novedosas formas cristalinas del ODM-201, los procedimientos de preparación y el uso de las mismas.

Soluciones proporcionadas por la presente divulgación para resolver los problemas anteriores

De acuerdo con el objetivo de la presente divulgación, se proporciona la forma cristalina B del ODM-201 representada por la fórmula (I) (denominada a continuación en el presente documento forma B).

- 5 El patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma B muestra picos característicos a unos valores de 2 theta de $16,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $9,0^\circ \pm 0,2^\circ$ y $22,5^\circ \pm 0,2^\circ$ usando radiación $\text{CuK}\alpha$.

Adicionalmente, el patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma B muestra 1 o 2 o 3 picos característicos a unos valores de 2 theta de $24,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,9^\circ \pm 0,2^\circ$ y $18,1^\circ \pm 0,2^\circ$. Preferentemente, el patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma B muestra 3 picos característicos a unos valores de 2 theta de $24,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,9^\circ \pm 0,2^\circ$ y $18,1^\circ \pm 0,2^\circ$.

- 10 Adicionalmente, el patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma B muestra 1 o 2 o 3 picos característicos a unos valores de 2 theta de $14,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,5^\circ \pm 0,2^\circ$ y $27,8^\circ \pm 0,2^\circ$. Preferentemente, el patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma B muestra 3 picos característicos a unos valores de 2 theta de $14,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,5^\circ \pm 0,2^\circ$ y $27,8^\circ \pm 0,2^\circ$.

- 15 En una realización preferida, la difracción de polvo de rayos X de la forma B muestra picos característicos a unos valores de 2 theta de $16,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $9,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $24,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,5^\circ \pm 0,2^\circ$ y $27,8^\circ \pm 0,2^\circ$.

Sin que ello implique ninguna limitación, el patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma B es sustancialmente como se representa en la figura 1.

- 20 De acuerdo con el objetivo de la presente divulgación, también se proporciona un procedimiento para preparar la forma B. El procedimiento comprende: 1) Disolver el ODM-201 en un alcohol o una cetona o en un disolvente mixto de alcohol y cetona, luego añadir agua gota a gota como antisolvente hasta que el sólido precipite; o 2) Disolver el ODM-201 en disolventes mixtos de un hidrocarburo halogenado y un alcohol, o en disolventes mixtos de un éter y agua a la temperatura ambiente, evaporando la solución clara a la temperatura ambiente hasta que precipite el sólido.

En los que:

- 25 Dicho alcohol es metanol, etanol o una mezcla de metanol y etanol,
Preferentemente, dicho alcohol es metanol;
Dicho hidrocarburo halogenado es un alcano clorado;
Preferentemente, dicho hidrocarburo clorado es diclorometano;
Dicho disolvente cetónico es una cetona alifática saturada;
- 30 Preferentemente, dicha cetona es acetona;
Dicho éter es un éter cíclico;
Preferentemente, dicho éter es tetrahidrofurano;
Preferentemente, la temperatura de reacción o la temperatura de funcionamiento es de $10-40^\circ\text{C}$, más preferentemente la temperatura ambiente;
- 35 Preferentemente, el tiempo de cristalización es de 36-72 horas, más preferentemente de 48 horas.

De acuerdo con el objetivo de la presente divulgación, se proporciona la forma cristalina C del ODM-201 representada por la fórmula (I) (denominada a continuación en el presente documento forma C).

El patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma C muestra picos característicos a unos valores de 2 theta de $9,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,1^\circ \pm 0,2^\circ$ y $12,1^\circ \pm 0,2^\circ$ usando radiación $\text{CuK}\alpha$.

- 40 Adicionalmente, el patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma C muestra 1 o 2 o 3 picos característicos a unos valores de 2 theta de $15,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,8^\circ \pm 0,2^\circ$ y $19,9^\circ \pm 0,2^\circ$. Preferentemente, el patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma C muestra 3 picos característicos a unos valores de 2 theta de $15,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,8^\circ \pm 0,2^\circ$ y $19,9^\circ \pm 0,2^\circ$.

- 45 Adicionalmente, el patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma C muestra un pico característico a un valor de 2 theta de $23,7^\circ \pm 0,2^\circ$.

En una realización preferida, la difracción de polvo de rayos X de la forma C muestra picos característicos a unos valores de 2 theta de $9,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,9^\circ \pm 0,2^\circ$ y $23,7^\circ \pm 0,2^\circ$.

Sin que ello implique ninguna limitación, el patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma C es sustancialmente como se representa en la figura 8.

De acuerdo con el objetivo de la presente divulgación, también se proporciona un procedimiento para preparar la forma C. El procedimiento comprende, pero no se limita a: añadir el ODM-201 a un sistema de mezcla de ácido acético y otros disolventes orgánicos a una determinada relación de volumen, y calentar hasta una determinada temperatura, seguido por un enfriamiento y una cristalización.

En los que:

Dichos otros disolventes orgánicos incluyen isopropanol, metil *terc*-butil éter, tolueno y acetato de etilo.

Preferentemente, dicho otro disolvente orgánico es isopropanol o metil *terc*-butiléter;

Dicha temperatura de calentamiento incluye 40-60 °C, preferentemente, la temperatura de calentamiento es de 50 °C;

Dicha relación de volumen incluye 2:1-1:2;

En el procedimiento de preparación de las formas B y C de la presente divulgación:

Dicha base libre de ODM-201 o el ODM-201 se refieren a la forma sólida, semisólida, de cera o de aceite del compuesto de fórmula (I).

Dicha "temperatura ambiente" no es un valor de temperatura específico y se refiere a un intervalo de temperatura de 10-30 °C.

Dicha "evaporación" se realiza usando un procedimiento convencional en el campo. Por ejemplo, la evaporación lenta consiste en sellar el recipiente con una película de sellado y hacer agujeros para la evaporación; la evaporación rápida consiste en colocar el recipiente abierto para la evaporación.

En la presente divulgación, "cristal" o "forma cristalina" se refiere al cristal o a la forma cristalina que se identifica por el patrón de difracción de rayos X que se muestra en el presente documento. Los expertos en la materia son capaces de entender que las propiedades fisicoquímicas analizadas en el presente documento pueden ser caracterizadas, en las que los errores experimentales dependen de las condiciones del instrumento, de los procedimientos de muestreo y de la pureza de las muestras. En particular, los expertos en la materia saben generalmente que el patrón de difracción de rayos X habitualmente varía según las condiciones experimentales. Es necesario señalar que la intensidad relativa de los picos de difracción del patrón de difracción de rayos X también puede variar según las condiciones experimentales; por lo tanto, el orden de las intensidades de los picos de difracción no puede considerarse el factor único o decisivo. De hecho, la intensidad relativa de los picos de difracción en el patrón de difracción de polvo de rayos X está relacionada con la orientación preferida de los cristales, y las intensidades de los picos de difracción mostrados en el presente documento son ilustrativas y no están destinadas a ser utilizadas para una comparación absoluta. Además, el error experimental del ángulo del pico de difracción suele ser del 5 % o menos, y el error de estos ángulos también debe tenerse en cuenta, y normalmente se permite un error de $\pm 0,2^\circ$. Además, debido a factores experimentales tales como el espesor de la muestra, se produce un desplazamiento global del pico de difracción, y normalmente se permite un cierto desplazamiento. Por lo tanto, los expertos en la materia entenderán que una forma cristalina de la presente divulgación no tiene por qué tener exactamente el mismo patrón de difracción de rayos X que el ejemplo mostrado en el presente documento. Como se usa en el presente documento, "el mismo patrón de XRPD" no significa absolutamente el mismo, las mismas posiciones de los picos pueden diferir en $\pm 0,2^\circ$ y la intensidad de los picos permite cierta variabilidad. Cualquier forma cristalina cuyos patrones de difracción de rayos X tengan los mismos o similares picos característicos debe estar dentro del ámbito de la presente divulgación. Los expertos en la materia pueden comparar los patrones mostrados en la presente divulgación con los de una forma cristalina desconocida para identificar si estos dos grupos de patrones reflejan la misma o diferentes formas cristalinas.

"Forma cristalina" y "polimorfo" y otras expresiones relacionadas se usan en la presente divulgación para significar que un compuesto sólido existe en un estado cristalino específico en una estructura cristalina. La diferencia en las propiedades físicas y químicas de los polimorfos puede reflejarse en la estabilidad durante la conservación, la compresibilidad, la densidad, la velocidad de disolución y similares. En casos extremos, las diferencias en la solubilidad o en la velocidad de disolución pueden causar ineficacia de los fármacos e incluso toxicidad.

En algunas realizaciones, la forma B o la forma C de la presente divulgación es pura y está sustancialmente exenta de cualquier otra forma cristalina. En la presente divulgación, el término "sustancialmente exenta", cuando se usa para describir una forma cristalina novedosa, significa que el contenido de otras formas cristalinas en la forma cristalina novedosa es menor del 20 % (p/p), específicamente menor del 10 % (p/p), más específicamente menor del 5 % (p/p) y más específicamente menor del 1 % (p/p).

Debería apreciarse que los valores numéricos y los intervalos numéricos enumerados en la presente divulgación no deben considerarse como considerados estrechamente como un valor numérico o un intervalo numérico por sí mismos.

Los expertos en la materia entenderán que pueden variar en función del entorno técnico específico sin abandonar el espíritu de la divulgación. Sobre la base del principio, hay fluctuaciones en torno a valores numéricos específicos. En la presente divulgación, dicho intervalo de fluctuación, que puede ser previsto por los expertos en la materia, a menudo se expresa con el término "aproximadamente".

5 **Efecto ventajoso**

La forma B y la forma C de la presente divulgación tienen las siguientes ventajas en comparación con las técnicas anteriores: la forma B y la forma C de la presente divulgación tienen una ganancia de peso del 1,07 % y del 0,93 % a una humedad relativa (HR) del 80 %, respectivamente. La forma B y la forma C son ligeramente higroscópicas. En comparación con las técnicas anteriores, las formas cristalinas de la presente divulgación tienen una menor higroscopicidad. Debido a la baja higroscopicidad, se puede evitar la inestabilidad durante la preparación y/o la conservación del fármaco y la imposibilidad de procesar la formulación causadas por factores externos tales como la humedad ambiental. La baja higroscopicidad es ventajosa para la cuantificación exacta y el posterior transporte y conservación del fármaco.

Como se puede observar a partir de la prueba de estabilidad, la forma B de la presente divulgación es físicamente estable en las condiciones de 25 °C/60 % de HR y 40 °C/75 % de HR durante 3 meses. Por lo tanto, la forma B de la presente divulgación tiene una buena estabilidad, lo cual es ventajoso para la conservación y el procedimiento de formulación del fármaco.

En comparación con la forma cristalina I desvelada en la técnica anterior, el documento WO2016120530A1, la forma B y la forma C de la presente divulgación pueden mejorar significativamente la solubilidad, contribuyendo así a un aumento de la biodisponibilidad del fármaco.

La forma B de la presente divulgación tiene una distribución del tamaño de partícula más estrecha y un tamaño de partícula menor que la forma cristalina I. Su tamaño de partícula uniforme ayuda a simplificar el postratamiento del procedimiento de formulación, tal como disminuyendo la molienda del cristal, ahorrando costes, reduciendo el riesgo de cambio de cristalinidad y de transformación de los cristales en la molienda y mejorando el control de calidad. La distribución del tamaño de partícula más estrecha mejora la uniformidad de los componentes de la sustancia farmacéutica en la formulación y reduce la variabilidad entre lotes diferentes para obtener una disolución más uniforme. Su menor tamaño de partícula cristalina puede aumentar el área superficial específica de la sustancia farmacéutica y mejorar la velocidad de disolución del fármaco, facilitando así la absorción del fármaco y mejorando aún más la biodisponibilidad del fármaco.

La forma C de la presente divulgación tiene mejor estabilidad en la molienda que la forma cristalina I de la técnica anterior. En el procedimiento de formulación a menudo es necesario moler y pulverizar la sustancia farmacéutica. Una mejor estabilidad mecánica puede reducir el riesgo de cambio en la cristalinidad de la sustancia farmacéutica durante el procedimiento de formulación.

Adicionalmente, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéutica y/o profilácticamente eficaz de la forma B, la forma C o combinaciones de las mismas, y al menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Además, la presente divulgación proporciona el uso de la forma B y la forma C del ODM-201 o combinaciones de las mismas para preparar fármacos antagonistas del receptor de andrógenos.

Además, la presente divulgación proporciona el uso de la forma B y la forma C del ODM-201 o combinaciones de las mismas para preparar fármacos para el tratamiento del cáncer.

Adicionalmente, la presente divulgación proporciona el uso de la forma B y la forma C del ODM-201 o combinaciones de las mismas para preparar fármacos para el tratamiento del cáncer de próstata.

Las novedosas formas cristalinas forma B o forma C del ODM-201 proporcionadas por la presente divulgación tienen las siguientes ventajas: baja higroscopicidad, buena estabilidad, excelente fluidez, buena estabilidad en la molienda, tamaño óptimo de las partículas con una distribución uniforme y una mayor solubilidad en comparación con la técnica anterior.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra un patrón de XRPD de la forma B de acuerdo con el ejemplo 1.

La figura 2 muestra un patrón de XRPD de la forma B de acuerdo con el ejemplo 2.

La figura 3 muestra una curva de DSC de la forma B de acuerdo con el ejemplo 2.

La figura 4 muestra una curva de TGA de la forma B de acuerdo con el ejemplo 2.

La figura 5 muestra un patrón de XRPD de la forma B de acuerdo con el ejemplo 3.

La figura 6 muestra un espectro de RMN-¹H de la forma B de acuerdo con el ejemplo 3.

La figura 7 muestra un patrón de XRPD de la forma B de acuerdo con el ejemplo 4.

La figura 8 muestra un patrón de XRPD de la forma C de acuerdo con el ejemplo 5.

La figura 9 muestra un patrón de XRPD de la forma C de acuerdo con el ejemplo 6.

5 La figura 10 muestra un gráfico de DVS de la forma B.

La figura 11 muestra una superposición de patrones de XRPD de la forma B antes y después de la prueba de DVS (parte superior: patrón de XRPD después de la DVS, parte inferior: patrón de XRPD antes de la DVS).

La figura 12 muestra un gráfico de DVS de la forma C.

10 La figura 13 muestra una superposición de patrones de XRPD de la forma C antes y después de la prueba de DVS (parte superior: patrón de XRPD después de la DVS, parte inferior: patrón de XRPD antes de la DVS).

La figura 14 muestra un gráfico de DVS de la forma cristalina I de la técnica anterior.

La figura 15 muestra una superposición de patrones de XRPD de la forma B antes y después de ser almacenada a 25 °C/60 % de HR (parte superior: patrón de XRPD después de ser almacenada a 25 °C/60 % de HR, parte inferior: patrón de XRPD antes de ser almacenada a 25 °C/60 % de HR).

15 La figura 16 muestra una superposición de patrones de XRPD de la forma B antes y después de ser almacenada a 40 °C/75 % de HR (parte superior: patrón de XRPD después de ser almacenada a 40 °C/75 % de HR, parte inferior: patrón de XRPD antes de ser almacenada a 40 °C/75 % de HR).

20 La figura 17 muestra una superposición de patrones de XRPD de la forma C antes y después de ser almacenada a 25 °C/60 % de HR (parte superior: patrón de XRPD después de ser almacenada a 25 °C/60 % de HR, parte inferior: patrón de XRPD antes de ser almacenada a 25 °C/60 % de HR).

La figura 18 muestra una imagen de la distribución del tamaño de partícula de la forma B.

La figura 19 muestra una imagen de distribución del tamaño de partícula de la forma cristalina I del documento WO2016120530A1.

25 La figura 20 muestra una superposición de patrones de XRPD de la forma C antes y después de la molienda (parte superior: patrón de XRPD después de la molienda, parte inferior: patrón de XRPD antes de la molienda).

La figura 21 muestra una superposición de patrones de XRPD de la forma cristalina I del documento WO2016120530A1 antes y después de la molienda (parte superior: patrón de XRPD después de la molienda, parte inferior: patrón de XRPD antes de la molienda).

Descripción detallada de la divulgación

30 La presente divulgación se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos que describen la preparación y los usos de las formas cristalinas de la divulgación en detalle. Es obvio para los expertos en la materia que se pueden realizar muchos cambios en los materiales y procedimientos sin abandonar el ámbito de la divulgación.

Instrumentos y procedimientos utilizados para la recogida de datos: el patrón de difracción de polvo de rayos X de la presente divulgación se adquirió con un difractómetro de polvo de rayos X Panalytical Empyrean. Los parámetros del

35 procedimiento de difracción de polvo de rayos X de la presente divulgación eran los siguientes:

Reflexión de rayos X: Cu, K α

K α 1 (Å): 1,540598; K α 2 (Å): 1,544426

Relación de intensidad K α 2/K α 1: 0,50

Voltaje: 45 (kV)

40 Corriente: 40 (mA)

Intervalo de barrido: de 3,0 grados a 40,0 grados

Los datos de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la presente divulgación se adquirieron con un TA Q2000. Los parámetros del procedimiento de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la presente divulgación eran los siguientes:

45 Velocidad de calentamiento: 10 °C/min

Gas de purga: nitrógeno

Los datos del análisis termogravimétrico (TGA) de la presente divulgación se adquieren con un TA Q500. Los parámetros del procedimiento de análisis termogravimétrico (TGA) de la presente divulgación eran los siguientes:

Velocidad de calentamiento: 10 °C/min

5 Gas de purga: nitrógeno

Los datos del espectro de resonancia magnética nuclear de protón (RMN-¹H) se recogen con un espectrómetro de RMN Bruker Avance II DMX 400M HZ. Se pesaron 1-5 mg de muestra y se disolvieron en 0,5 ml de dimetilsulfóxido deuterado o de agua deuterada para obtener una solución con una concentración de 2-10 mg/ml.

10 Los datos de la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de la presente divulgación se recogen con un Agilent 1260 con detector por red de diodos (DAD).

Los parámetros del procedimiento de HPLC para la solubilidad en la presente divulgación son los siguientes:

1. Columna: Agilent Infinity Lab Poroshell 120 EC-C₁₈ de 150* 3,0 mm, 2,7 µm
2. Fase móvil:

15 A: Solución acuosa de 25 mmol/l de KH₂PO₄
B: Acetonitrilo

Gradiente:

Tiempo (min)	% de B
0,0	30
6,0	45
7,0	80
10,0	80
10,1	30
12,0	30

3. Caudal: 0,7 ml/min

4. Volumen de inyección: 5 µl

5. Longitud de onda de detección: 220 nm

20 6. Temperatura de la columna: 40 °C

7. Diluyente: Acetonitrilo/H₂O (v/v, 1/1)

25 La prueba de distribución del tamaño de partícula de la presente divulgación se adquiere con el analizador láser del tamaño de partícula S3500 de Microtrac. El Microtrac S3500 está equipado con un SDC (controlador del suministro de muestras). La prueba se realiza por vía húmeda, y el medio de dispersión es Isopar G. Los parámetros son los siguientes:

Distribución de tamaños: Volumen	Tiempo de ejecución: 10 s
Medio de dispersión: Isopar G	Coordenadas de las partículas: Estándar
Número de experimentos: 3 veces	Índice de refracción del líquido: 1,42
Transparencia de las partículas: Trans	Residuos: Activado
Índice de refracción de las partículas: 1,5	Caudal: 60 %*
Forma de las partículas: Irregular	Filtración: Activado
Potencia de aplicación de ultrasonidos: 30 W	Tiempo de aplicación de ultrasonidos: 30 s

*: El caudal del 60 % es el 60 % de 65 ml/s.

Salvo que se indique lo contrario, los siguientes ejemplos se realizaron a la temperatura ambiente.

El material de partida ODM-201 usado en los siguientes ejemplos puede prepararse de acuerdo con el procedimiento descrito en la técnica anterior, por ejemplo, el procedimiento desvelado en el documento CN102596910B.

30 La forma I usada en los siguientes ejemplos se preparó de acuerdo con el procedimiento desvelado en el documento WO2016120530A1.

Ejemplo 1: Preparación de la forma B

Se añadieron 29,5 mg de ODM-201 sólido a 1,0 ml de diclorometano/metanol (1:1, v/v) a la temperatura ambiente para obtener una solución clara, y la solución se evaporó a la temperatura ambiente durante aproximadamente 5 días hasta que precipitó el sólido.

Se confirmó que el sólido obtenido en este ejemplo era la forma B. Los datos de XRPD se recogen en la tabla 1, y el patrón de XRPD es sustancialmente como se representa en la figura 1.

Tabla 1

2 theta	Espaciado d	% de intensidad
5,89	15,00	5,85
7,32	12,08	2,49
8,96	9,87	23,95
11,89	7,45	6,75
13,46	6,58	12,79
14,78	5,99	15,21
16,20	5,47	100,00
17,06	5,20	4,98
18,03	4,92	14,32
18,38	4,83	7,76
19,11	4,65	6,18
20,17	4,40	8,33
22,51	3,95	31,86
23,54	3,78	11,12
24,67	3,61	16,83
25,62	3,48	6,10
27,23	3,28	6,08
27,87	3,20	10,27

Ejemplo 2: Preparación de la forma B

- 5 Se añadieron 31,6 mg de ODM-201 sólido a 1,2 ml de diclorometano/metanol (1:2, v/v) a la temperatura ambiente para obtener una solución clara, y la solución se evaporó a la temperatura ambiente durante aproximadamente 5 días hasta que precipitó el sólido.

Se confirmó que el sólido obtenido en este ejemplo era la forma B. Los datos de XRPD se recogen en la tabla 2, y el patrón de XRPD es sustancialmente como se representa en la figura 2.

10

Tabla 2

2 theta	Espaciado d	% de intensidad
8,96	9,87	24,75
11,86	7,46	5,76
13,56	6,53	10,98
14,78	5,99	18,86
16,23	5,46	100,00
18,13	4,89	9,71
20,19	4,40	6,01
22,52	3,95	28,70
23,57	3,77	8,23
24,66	3,61	9,07
27,82	3,21	5,69

La curva de DSC de la forma B es sustancialmente como se representa en la figura 3, que comprende un pico endotérmico a aproximadamente 162 °C correspondiente al procedimiento de fusión.

La curva de TGA de la forma B es sustancialmente como se representa en la figura 4, que muestra una pérdida de peso de aproximadamente el 1,0 % cuando se calienta a 150 °C.

15 Ejemplo 3: Preparación de la forma B

Se disolvieron 20,3 mg de ODM-201 sólido en 0,8 ml de acetona, y a continuación se añadieron 4,0 ml de agua gota a gota, precipitándose el sólido.

- 20 Se confirmó que el sólido obtenido en este ejemplo era la forma B. Los datos de XRPD se recogen en la tabla 3, y el patrón de XRPD es sustancialmente como se representa en la figura 5. La estructura química se determinó por RMN líquida, y los datos correspondientes son: RMN-¹H (400 MHz, DMSO) δ 13,10 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,08-7,85 (m, 3H), 7,00 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,48 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,55-4,31 (m, 3H), 1,44 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H). El espectro de RMN-¹H es sustancialmente como se representa en la figura 6.

Tabla 3

2 theta	Espaciado d	% de intensidad
5,88	15,02	12,07
8,96	9,87	39,59
10,11	8,75	2,63
11,91	7,43	16,39
13,70	6,46	15,35
14,74	6,01	15,50
16,20	5,47	100,00
17,02	5,21	5,92
18,05	4,91	15,51
19,03	4,66	6,54
20,16	4,40	7,43
22,52	3,95	31,50
23,52	3,78	11,99
24,72	3,60	19,12
25,55	3,49	6,12
27,83	3,21	8,69

Ejemplo 4: Preparación de la forma B

- 5 Se añadieron 26,5 mg de ODM-201 sólido a 1,8 ml de tetrahidrofurano/agua (4:1, v/v) a la temperatura ambiente para obtener una solución clara, y la solución se evaporó a la temperatura ambiente durante aproximadamente 5 días hasta que precipitó el sólido.

Se confirmó que el sólido obtenido en este ejemplo era la forma B. Los datos de XRPD se recogen en la tabla 4, y el patrón de XRPD es sustancialmente como se representa en la figura 7.

Tabla 4

2 theta	Espaciado d	% de intensidad
5,94	14,88	3,21
7,33	12,06	3,60
8,96	9,87	19,24
11,88	7,45	6,40
13,49	6,56	12,22
14,75	6,01	17,06
16,21	5,47	100,00
18,09	4,90	14,73
19,06	4,66	5,04
20,17	4,40	10,14
22,53	3,95	32,74
23,59	3,77	7,95
24,65	3,61	12,34
25,53	3,49	6,32
27,25	3,27	7,42
27,85	3,20	10,63
28,76	3,10	3,15
31,73	2,82	2,82
32,93	2,72	1,48

10 Ejemplo 5: Preparación de la forma C

Se añadieron 33,7 mg de ODM-201 sólido a 2,0 ml de ácido acético/isopropanol (1:2, v/v). La mezcla anterior se mantuvo a 50 °C durante 5 horas, después se filtró y se enfrió rápidamente hasta 4 °C para obtener un sólido de color blanco.

- 15 Se confirmó que el sólido obtenido en este ejemplo era la forma C. Los datos de XRPD se recogen en la tabla 5, y el patrón de XRPD es sustancialmente como se representa en la figura 8.

Tabla 5

2 theta	Espaciado d	% de intensidad
4,50	19,62	7,28
9,40	9,41	69,13
12,06	7,34	100,00
14,14	6,26	74,33
15,07	5,88	33,33
15,78	5,61	37,25
17,95	4,94	7,11
18,91	4,69	10,70
19,93	4,46	31,90
20,39	4,36	24,61
21,32	4,17	18,11
22,51	3,95	7,52
23,20	3,83	18,32
23,68	3,76	44,42
25,04	3,56	17,65
25,78	3,46	7,02
26,86	3,32	26,38
27,26	3,27	21,55
29,50	3,03	15,43
30,44	2,94	12,15
34,43	2,60	4,21

Ejemplo 6: Preparación de la forma C

Se añadieron 29,5 mg de ODM-201 sólido a 2,0 ml de ácido acético/isopropanol (1:1, v/v). La mezcla anterior se mantuvo a 50 °C durante 5 horas, después se filtró y se enfrió rápidamente hasta 4 °C para obtener un sólido de color blanco.

Se confirmó que el sólido obtenido en este ejemplo era la forma C. Los datos de XRPD se recogen en la tabla 6, y el patrón de XRPD es sustancialmente como se representa en la figura 9.

Tabla 6

2 theta	Espaciado d	% de intensidad
9,42	9,39	41,55
12,07	7,34	100,00
14,14	6,26	75,78
15,07	5,88	47,86
15,82	5,60	56,51
18,16	4,88	22,96
19,01	4,67	12,60
19,97	4,45	72,50
20,40	4,35	35,66
21,35	4,16	38,06
22,53	3,95	15,90
23,18	3,84	36,51
23,68	3,76	73,07
25,10	3,55	36,13
26,95	3,31	73,82
27,32	3,26	63,99
29,54	3,02	31,32
30,47	2,93	35,53
33,60	2,67	8,62
34,57	2,59	11,73

Ejemplo 7: Preparación de la forma C

Se añadieron 12,45 mg de la base libre de ODM-201 a 0,2 ml de ácido acético/metil *terc*-butil éter (1:2, v/v). La mezcla anterior se mantuvo a 50 °C durante 5 horas, después se filtró y se enfrió rápidamente hasta 4 °C para obtener un sólido de color blanco. Se confirmó que el sólido obtenido en este ejemplo era la forma C.

Ejemplo 8: Higroscopicidad de la forma B, Forma C y forma cristalina I en la técnica anterior

Se aplicó la sorción dinámica de vapor (DVS) para ensayar la higroscopicidad de la forma B, la forma C y la forma

crystalina I de la técnica anterior con aproximadamente 10 mg de muestras. Los resultados se recogieron en la tabla 7. El gráfico de la DVS de la forma B es sustancialmente como se representa en la figura 10 y la superposición de los patrones de XRPD antes y después de la prueba de DVS de la forma B es sustancialmente como se representa en la figura 11. El gráfico de la DVS de la forma C es sustancialmente como se representa en la figura 12 y la superposición de los patrones de XRPD antes y después de la prueba de DVS de la forma C es sustancialmente como se representa en la figura 13. El diagrama de DVS de la forma cristalina I de la técnica anterior es sustancialmente como se representa en la figura 14.

Tabla 7

	Ganancia de peso por debajo del 80 % de HR	Higroscopicidad	Forma sólida tras la DVS
Forma B	1,07 %	ligeramente higroscópica	Forma B (como se muestra en la figura 11, parte superior)
Forma C	0,93 %	ligeramente higroscópica	Forma C (como se muestra en la figura 13, parte superior)
Forma cristalina I	>2,37 %	higroscópica	

La higroscopicidad es una de las propiedades clave de la sustancia farmacéutica cristalina. La sustancia farmacéutica cristalina con alta higroscopicidad tiende a mostrar un cambio de peso debido a la absorción de agua, lo que dificulta la determinación del contenido de principios activos farmacéuticos en la sustancia farmacéutica. Además, la forma cristalina de la sustancia farmacéutica absorbe agua y se formarán grumos debido a su alta higroscopicidad, lo que afecta a la distribución del tamaño de partícula en el procedimiento de formulación y a la uniformidad de los principios farmacéuticos activos en los productos farmacéuticos, afectando por tanto a la disolución y la biodisponibilidad del fármaco. La sustancia farmacéutica, altamente higroscópica, necesita unas condiciones especiales de acondicionamiento y conservación, aumentando por tanto el coste de preparación del fármaco. Por lo tanto, la forma cristalina con baja higroscopicidad es esencial para la preparación del fármaco.

El resultado muestra que la forma B y la forma C de la presente divulgación tienen una menor higroscopicidad en comparación con la técnica anterior, y las formas cristalinas de la forma B y la forma C permanecen inalteradas tras la prueba de DVS, de manera que se puedan superar los inconvenientes mencionados anteriormente causados por la alta higroscopicidad. Los procedimientos de preparación y postratamiento del fármaco pueden simplificarse sin necesidad de controlar la humedad en el procedimiento de formulación, de requisitos especiales de acondicionamiento ni de condiciones de conservación, ahorrando así en costes, beneficiando a la producción industrial y a la conservación de larga duración. Sin unos requisitos estrictos en las condiciones de conservación, los costes de conservación de material y de control de calidad pueden reducirse considerablemente, lo que tiene un importante valor económico y hace que la forma B y la forma C sean más adecuadas para la aplicación de fármacos.

Descripción y definición de la higroscopicidad (Farmacopea China, edición 2015, apéndice Directrices para la prueba higroscópica de fármacos, prueba a 25 °C +/- 1 °C, 80 % de HR).

- Delicuescente: Se absorbe suficiente agua para formar un líquido;
- Muy higroscópica: El aumento de la masa es igual o mayor del 15 por ciento;
- Higroscópica: El aumento de la masa es menor del 15 por ciento e igual o mayor que: por ciento;
- Ligeramente higroscópica: El aumento de la masa es menor del 2 por ciento e igual o mayor del 0,2 por ciento.
- No higroscópica o prácticamente no higroscópica: El aumento de la masa es menor del 0,2 %.

Ejemplo 9: Estabilidad de la forma B y de la forma C

Las muestras de la forma B se conservaron en diferentes condiciones de 25 °C/60 % de HR (abiertas), 40 °C/75 % de HR (abiertas) durante 3 meses, y se aplicó una XRPD para ensayar la forma cristalina. Los patrones de XRPD antes y después de la conservación durante 3 meses se muestran en la figura 15 y la figura 16. Los resultados se mostraron en la tabla 8.

Tabla 8

Forma sólida inicial	Condiciones de conservación	Tiempo	Cambio de forma sólida
Forma B (figura 15, parte inferior)	25 °C/60 % de HR	3 meses	La forma B se mantuvo sin cambios (figura 15, parte superior)
Forma B (figura 16, parte inferior)	40 °C/75 % de HR	3 meses	La forma B se mantuvo sin cambios (figura 16, parte superior)

La forma B se mantiene estable durante al menos 3 meses a 25 °C/60 % de HR y 40 °C/75 % de HR. Se puede observar que la forma B tiene una buena estabilidad.

Las muestras de la forma C se conservaron a 25 °C/60 % de HR (abiertas) durante 1 mes, y se aplicó una XRPD para ensayar la forma cristalina. En la figura 17 se muestran los patrones de XRPD antes y después de la conservación durante 1 mes. Los resultados se mostraron en la tabla 9.

Tabla 9

Forma sólida inicial	Condiciones de conservación	Tiempo	Cambio de forma sólida
Forma C (figura 17, parte inferior)	25 °C/60 % de HR	1 mes	La forma C se mantuvo sin cambios (figura 17, parte superior)

- 5 La forma C se mantiene estable durante al menos 1 mes a 25 °C/60 % de HR. Se puede observar que la forma C tiene una buena estabilidad.

La estabilidad del fármaco es muy importante, especialmente durante el período de validez del fármaco en el mercado. Una buena estabilidad podría reducir el riesgo de la transformación de los cristales, que puede causar un cambio en la velocidad de disolución del fármaco y en su biodisponibilidad, y es de gran importancia para garantizar la eficacia y la seguridad del fármaco y prevenir la aparición de reacciones adversas al fármaco. La forma cristalina con mejor estabilidad es controlable durante el procedimiento de cristalización y no es fácil producir cristales mixtos. Por otra parte, durante los procedimientos de formulación y conservación, la forma cristalina con mejor estabilidad es difícil de convertir en otras formas cristalinas. Como resultado, se puede garantizar una calidad uniforme y controlable del producto, y el perfil de disolución no cambiará con el tiempo de conservación.

- 10 Los resultados muestran que la forma B y la forma C de la presente divulgación tienen una buena estabilidad y cumplen los estrictos requisitos en el procedimiento de aplicación y formulación de fármacos.

Ejemplo 10: Comparación de la solubilidad de la forma B de la presente divulgación con la forma cristalina I de la técnica anterior

La solubilidad es una de las propiedades clave de los fármacos, que afecta directamente a la absorción de los fármacos en el cuerpo humano. La solubilidad de las diferentes formas cristalinas puede tener diferencias evidentes, y la dinámica de absorción *in vivo* también puede cambiar, lo que da como resultado diferencias en la biodisponibilidad, que, en última instancia, afectan a la seguridad y la eficacia clínicas del fármaco.

El aumento de la solubilidad de un fármaco poco soluble es especialmente importante. El aumento de la solubilidad del fármaco ayudará a mejorar la biodisponibilidad y facilitará la preparación del fármaco. Además, el aumento de la solubilidad también reduce la dificultad del procedimiento de formulación. La forma cristalina con una solubilidad suficientemente alta puede desarrollarse mediante un procedimiento de formulación convencional, mientras que para una forma cristalina menos soluble, se necesitan procedimientos de formulación más complejos para lograr una biodisponibilidad ideal. Además, la mejora de la solubilidad puede reducir la dosis del fármaco garantizando su eficacia, reduciendo así los efectos secundarios y mejorando la seguridad del fármaco.

Se realizó el siguiente experimento para ensayar la solubilidad de la forma B de la presente divulgación: se suspendieron muestras de la forma B de la presente divulgación y de la forma cristalina I desvelada en el documento WO2016120530A1 en SGF (líquidos gástricos simulados, pH = 1,8), en FeSSIF (líquidos intestinales simulados en estado posprandial, pH = 5,0) y en FaSSIF (líquidos intestinales simulados en estado de ayuno, pH = 6,5) para obtener soluciones saturadas. Después de equilibrar durante 1 hora y 4 horas, las concentraciones de las soluciones saturadas se midieron por HPLC. Los resultados se recogieron en la tabla 10.

Tabla 10

	Tiempo	SGF		FeSSIF		FaSSIF	
		Forma B	forma cristalina I	Forma B	forma cristalina I	Forma B	forma cristalina I
Solubilidad (µg/ml)	1 hora	62,7	14,0	408,1	183,1	3,0	1,0
	4 horas	33,5	9,9	288,0	206,3	0,5	0,1

Los resultados muestran que la solubilidad de la forma B de la presente divulgación en SGF, FaSSIF y FeSSIF para 1 hora y 4 horas son significativamente mayores que los de la forma I desvelada en el documento WO2016120530A1.

La disolución es necesaria antes de la absorción *in vivo* de los fármacos. A partir de los resultados anteriores, la solubilidad de la forma cristalina I es baja, por lo que es muy importante mejorar la solubilidad de los fármacos cristalinos. En comparación con la técnica anterior, la solubilidad de la forma B de la presente divulgación mejora notablemente, proporcionando una mejor opción para el desarrollo de fármacos.

Ejemplo 11: Comparación de la solubilidad de la forma C de la presente divulgación con la forma cristalina I de la técnica anterior

Las muestras de la forma C de la presente divulgación y de la forma cristalina I desvelada en el documento WO2016120530A1 se suspendieron en FeSSIF (líquidos intestinales simulados en estado posprandial, pH = 5,0) y en

FaSSIF (líquidos intestinales simulados en estado de ayuno, pH = 6,5) para obtener soluciones saturadas. Después de equilibrar durante 1 hora y 4 horas, las concentraciones de las soluciones saturadas se midieron por HPLC. Los resultados se recogen en la tabla 11.

Tabla 11

	Tiempo	FeSSIF		FaSSIF	
		Forma C	Forma cristalina I	Forma C	Forma cristalina I
Solubilidad (µg/ml)	1 hora	469,6	183,1	39,0	1,0
	4 horas	163,1	206,3	35,5	0,1

- 5 Los resultados muestran que la solubilidad de la forma C de la presente divulgación en FeSSIF (1 h) y en FaSSIF (1 h y 4 h) es significativamente mayor que la de la forma cristalina I desvelada en el documento WO2016120530A1. En comparación con la técnica anterior, la forma C de la presente divulgación tiene una mayor solubilidad, proporcionando una mejor opción para el desarrollo de fármacos.

10 **Ejemplo 12: Comparación de la distribución del tamaño de partícula de la forma B de la presente divulgación y de la forma cristalina I de la técnica anterior**

Se ensayó la distribución del tamaño de partícula de la forma B de la presente divulgación y de la forma I desvelada en el documento WO2016120530A1. Los resultados se mostraron en la tabla 12.

Tabla 12

Forma sólida	MV (µm)	D10 (µm)	D50 (µm)	D90 (µm)
Forma B	3,12	1,20	2,73	5,49
Forma I	136,1	24,97	100,5	297,4

MV: Tamaño medio de partícula en volumen
D10: El D10 describe el diámetro en el que el 10 % de la distribución tiene un tamaño de partícula menor.
D50: El D50 describe el diámetro en el que el 50 % de la distribución tiene un tamaño de partícula menor, denominado también tamaño medio.
D90: El D90 describe el diámetro en el que el 90 % de la distribución tiene un tamaño de partícula menor.

- 15 El patrón de distribución del tamaño de partícula (PSD) de la forma B se mostró en la figura 18, y el patrón de distribución del tamaño de partícula (PSD) de la forma cristalina I desvelada en el documento WO2016120530A1 se mostró en la figura 19. Se puede observar que el tamaño de partícula de la forma B tiene una distribución unimodal y normal. El tamaño de partícula tiene una buena uniformidad y una distribución estrecha. Mientras que el tamaño de partícula de la forma cristalina I muestra una distribución bimodal con poca uniformidad.

- 20 Las distintas formas cristalinas pueden presentar una diferente compresibilidad, densidad aparente, fluidez, estabilidad en la molienda, estabilidad a la presión y estabilidad a la pulverización debido a diferentes propiedades de las partículas, afectando por tanto al procedimiento de formulación. Por ejemplo, una distribución más estrecha del tamaño de partícula puede mejorar la uniformidad de la sustancia farmacéutica en el producto farmacéutico y reducir la variabilidad entre lotes diferentes, para conseguir una disolución uniforme. Un tamaño de partícula menor puede aumentar el área superficial específica de la sustancia farmacéutica y mejorar la velocidad de disolución del fármaco, facilitando así la absorción del fármaco y mejorando aún más la biodisponibilidad del fármaco. Por el contrario, las formas cristalinas con agregación a granel tienden a provocar disolventes residuales u otras impurezas. Además, en el procedimiento de formulación, el polvo cristalino a granel no puede dispersarse uniformemente y es difícil de mezclar uniformemente con los excipientes, lo que es perjudicial para la preparación de la formulación.

- 30 La forma B de la presente divulgación muestra una forma regular. El tamaño de partícula uniforme y pequeño ayuda a simplificar el postratamiento del procedimiento de formulación, por ejemplo, una menor molienda puede ahorrar costes y reducir el riesgo de cambio de cristalinidad y de transformación de los cristales en la molienda, mejorando por tanto el control de calidad del fármaco. Adicionalmente, la distribución más estrecha del tamaño de partícula de la forma B mejora la uniformidad de los principios activos farmacéuticos en los productos farmacéuticos; la menor distribución del tamaño de partícula de la forma B puede aumentar el área superficial específica de la sustancia farmacéutica y mejorar la velocidad de disolución del fármaco, facilitando así la absorción del fármaco y mejorando aún más la biodisponibilidad del fármaco.

Ejemplo 13: Estabilidad en la molienda de la forma C

- 40 Se molieron manualmente aproximadamente 20 mg de la forma C de la presente divulgación y de la forma cristalina I desvelada en el documento WO2016120530A1 en un mortero durante 5 minutos. Se realizaron pruebas de XRPD de las muestras antes y después de la molienda. Los patrones de XRPD de la forma C se mostraron en la figura 20 (parte superior: patrón de XRPD después de la molienda, parte inferior: patrón de XRPD antes de la molienda), y los patrones de XRPD de la forma cristalina I se mostraron en la figura 21 (parte superior: patrón de XRPD después de la molienda, parte inferior: patrón de XRPD antes de la molienda). Se puede observar en las figuras que la forma C de la presente divulgación mantiene una buena cristalinidad después de la molienda, mientras que la cristalinidad de la forma I disminuyó significativamente, indicando una mejor estabilidad en la molienda de la forma C de la presente divulgación.

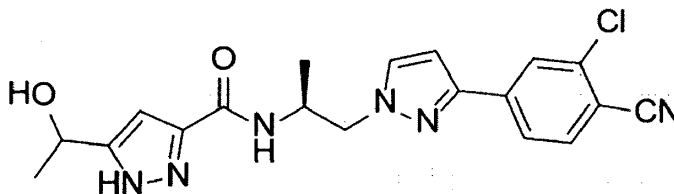
en comparación con la de la forma cristalina I desvelada en el documento WO2016120530A1.

Los resultados anteriores indican que la forma C tiene una mejor estabilidad mecánica y puede proporcionar más opciones en los procedimientos de formulación posteriores. Por ejemplo, la forma C se puede moler por el procedimiento de molienda en seco para obtener un cristal con un tamaño de partícula menor.

- 5 Los ejemplos descritos anteriormente son sólo para ilustrar los conceptos técnicos y las características de la presente divulgación, y pretenden hacer que los expertos en la materia sean capaces de entender la presente divulgación y así ponerla en práctica, y no debe concluirse que limitan el ámbito de protección de esta divulgación. Cualquier variación o modificación equivalente de acuerdo con el espíritu de la presente divulgación debería estar cubierta por el ámbito de protección de la presente divulgación

REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina B del ODM-201 representada por la fórmula (I), en la que el patrón de difracción de polvo de rayos X muestra picos característicos a unos valores de 2 theta de $16,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $9,0^\circ \pm 0,2^\circ$ y $22,5^\circ \pm 0,2^\circ$ usando radiación CuK α .



Fórmula (I)

2. La forma cristalina B de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el patrón de difracción de polvo de rayos X muestra uno o dos o tres picos característicos a unos valores de 2 theta de $24,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,9^\circ \pm 0,2^\circ$ y $18,1^\circ \pm 0,2^\circ$ usando radiación CuK α .

3. La forma cristalina B de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el patrón de difracción de polvo de rayos X muestra uno o dos o tres picos característicos a unos valores de 2 theta de $14,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,5^\circ \pm 0,2^\circ$ y $27,8^\circ \pm 0,2^\circ$ usando radiación CuK α .

4. Un procedimiento para preparar la forma cristalina B del ODM-201 representada por la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el procedimiento comprende:

- 1) Disolver el ODM-201 en un alcohol o una cetona o en un disolvente mixto de alcohol y cetona, luego añadir agua gota a gota como antisolvente hasta que el sólido precipite; o
- 2) Disolver el ODM-201 en disolventes mixtos de un hidrocarburo halogenado y un alcohol, o en disolventes mixtos de un éter y agua a la temperatura ambiente, evaporando la solución clara a la temperatura ambiente hasta que precipite el sólido.

5. El procedimiento para preparar la forma cristalina B de acuerdo con la reivindicación 4, en el que, dicho alcohol es metanol, etanol o una mezcla de metanol y etanol; dicho hidrocarburo halogenado es un alcano clorado; dicho disolvente cetónico es una cetona alifática saturada; dicho éter es un éter cíclico.

6. Una forma cristalina C del ODM-201 representada por la fórmula (I), en la que el patrón de difracción de polvo de rayos X muestra picos característicos a unos valores de 2 theta de $9,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,1^\circ \pm 0,2^\circ$ y $12,1^\circ \pm 0,2^\circ$ usando radiación CuK α .

7. La forma cristalina C de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el patrón de difracción de polvo de rayos X muestra uno o dos o tres picos característicos a unos valores de 2 theta de $15,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,8^\circ \pm 0,2^\circ$ y $19,9^\circ \pm 0,2^\circ$ usando radiación CuK α .

8. La forma cristalina C de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el patrón de difracción de polvo de rayos X muestra un pico característico a un valor de 2 theta de $23,7^\circ \pm 0,2^\circ$ usando radiación CuK α .

9. Un procedimiento para preparar la forma cristalina C del ODM-201 representada por la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el procedimiento comprende: añadir el ODM-201 a un sistema de mezcla de ácido acético y otros disolventes orgánicos a una determinada relación de volumen, y calentar hasta una determinada temperatura, seguido de enfriamiento y cristalización.

10. El procedimiento para preparar la forma cristalina C de acuerdo con la reivindicación 9, en el que, dicho otro disolvente orgánico es isopropanol o metil *tert*-butiléter; dicha temperatura de calentamiento es de 40-60 °C; dicha relación de volumen es de 2:1-1:2.

11. Una composición farmacéutica, en la que dicha composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la forma cristalina B de acuerdo con la reivindicación 1, la forma cristalina C de acuerdo con la reivindicación 6, o combinaciones de las mismas, y portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

12. La forma cristalina B de acuerdo con la reivindicación 1 o la forma cristalina C de acuerdo con la reivindicación 6 para su uso en el tratamiento del cáncer de próstata.

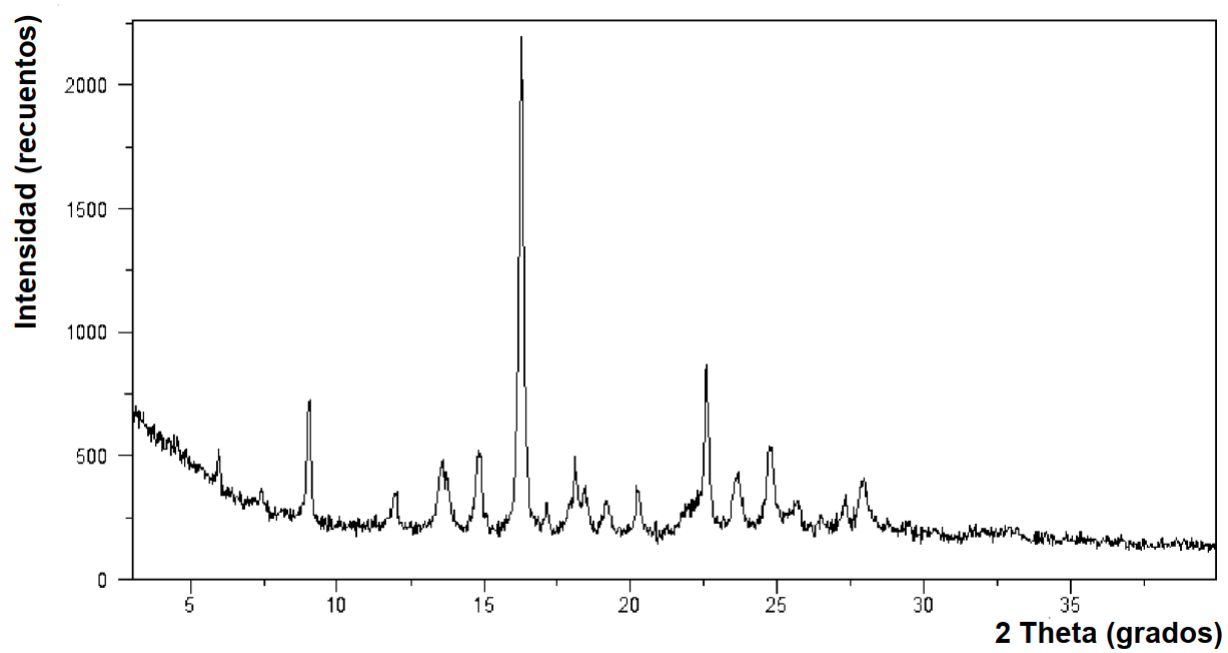


Figura 1

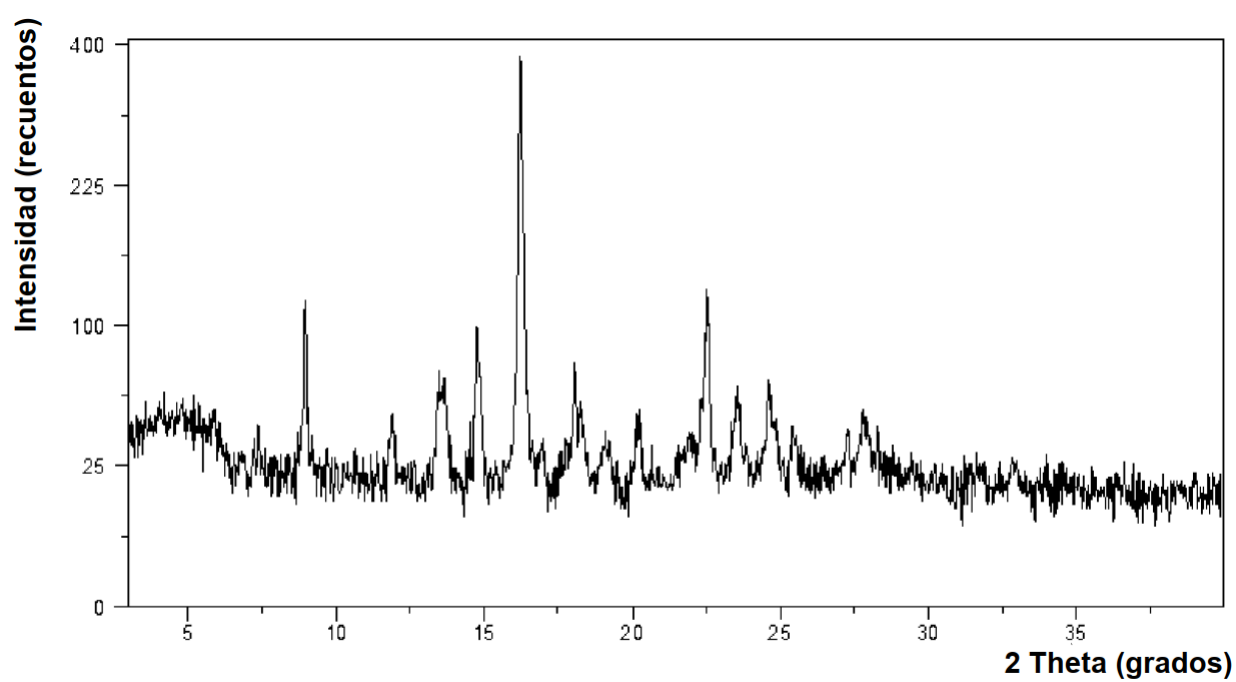


Figura 2

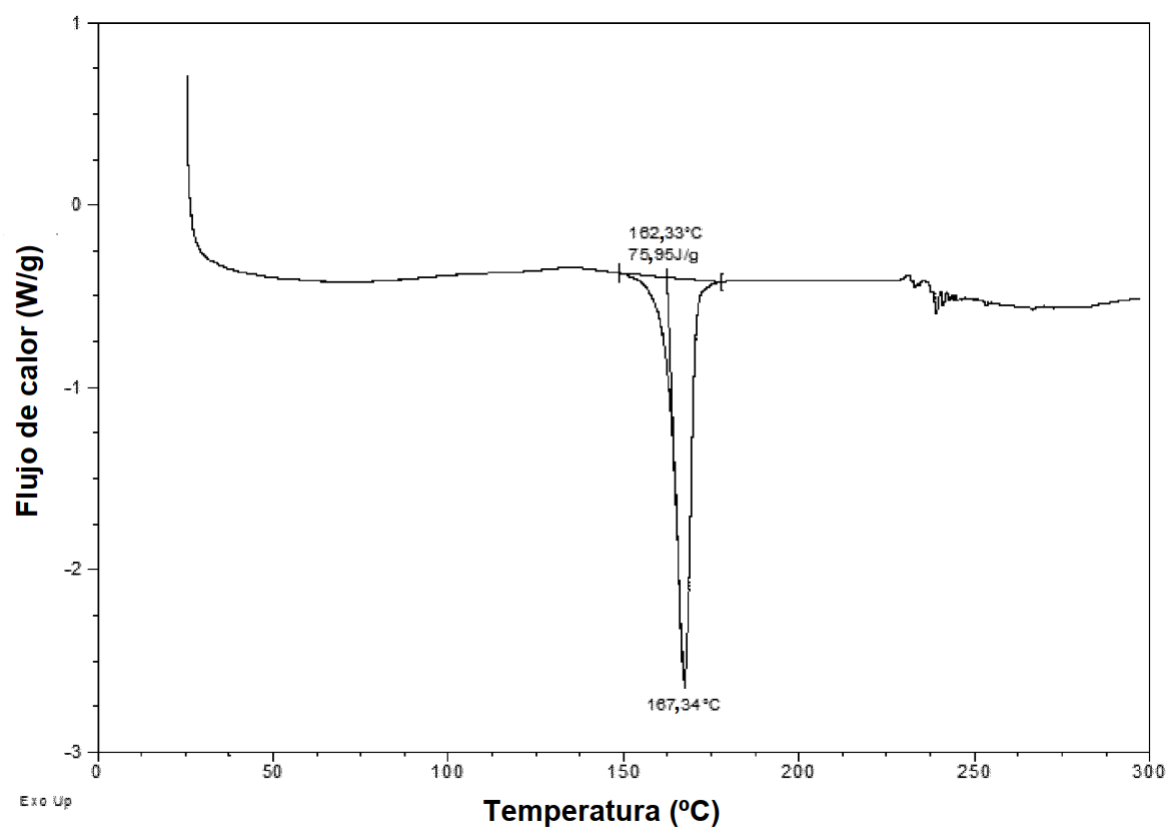


Figura 3

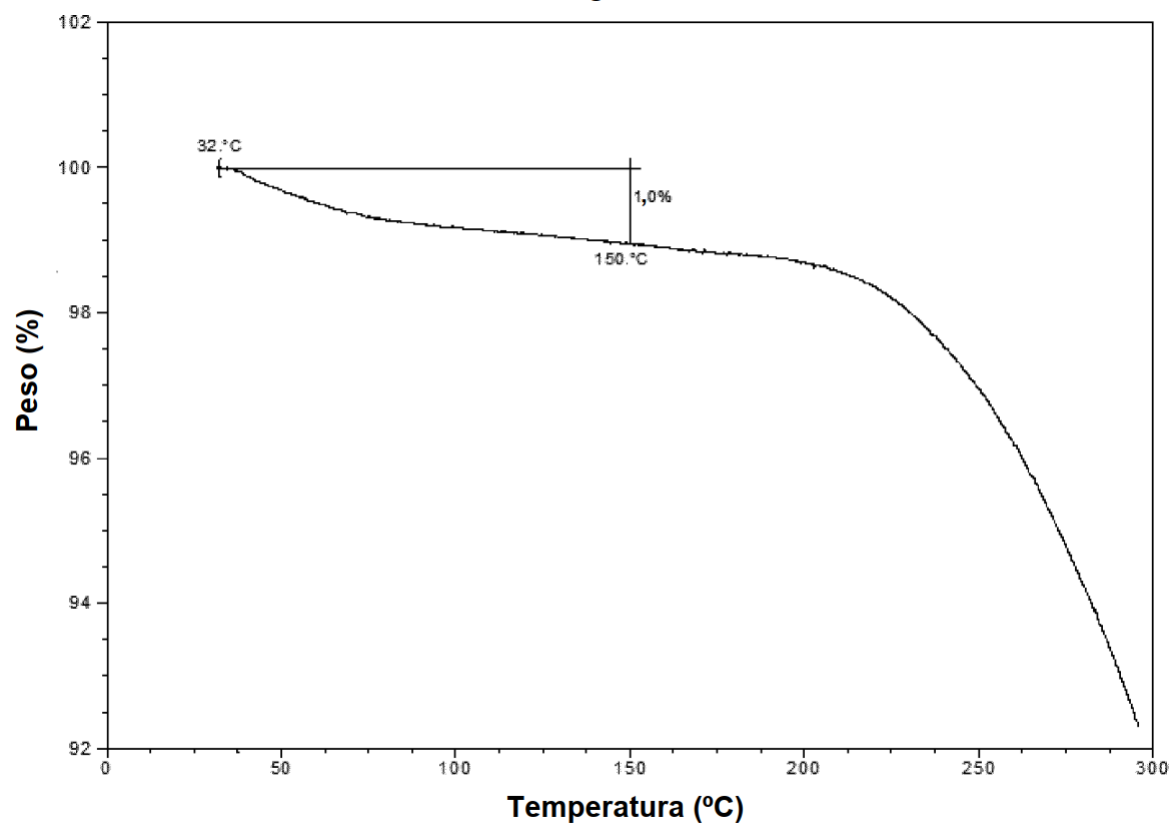


Figura 4

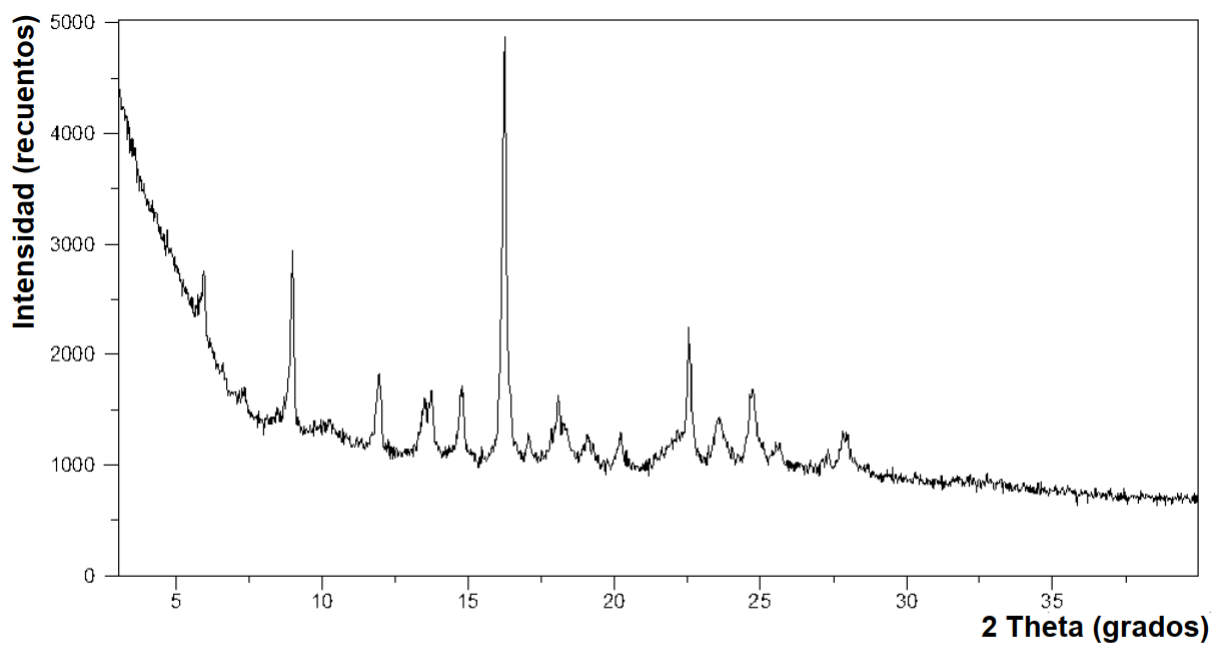


Figura 5

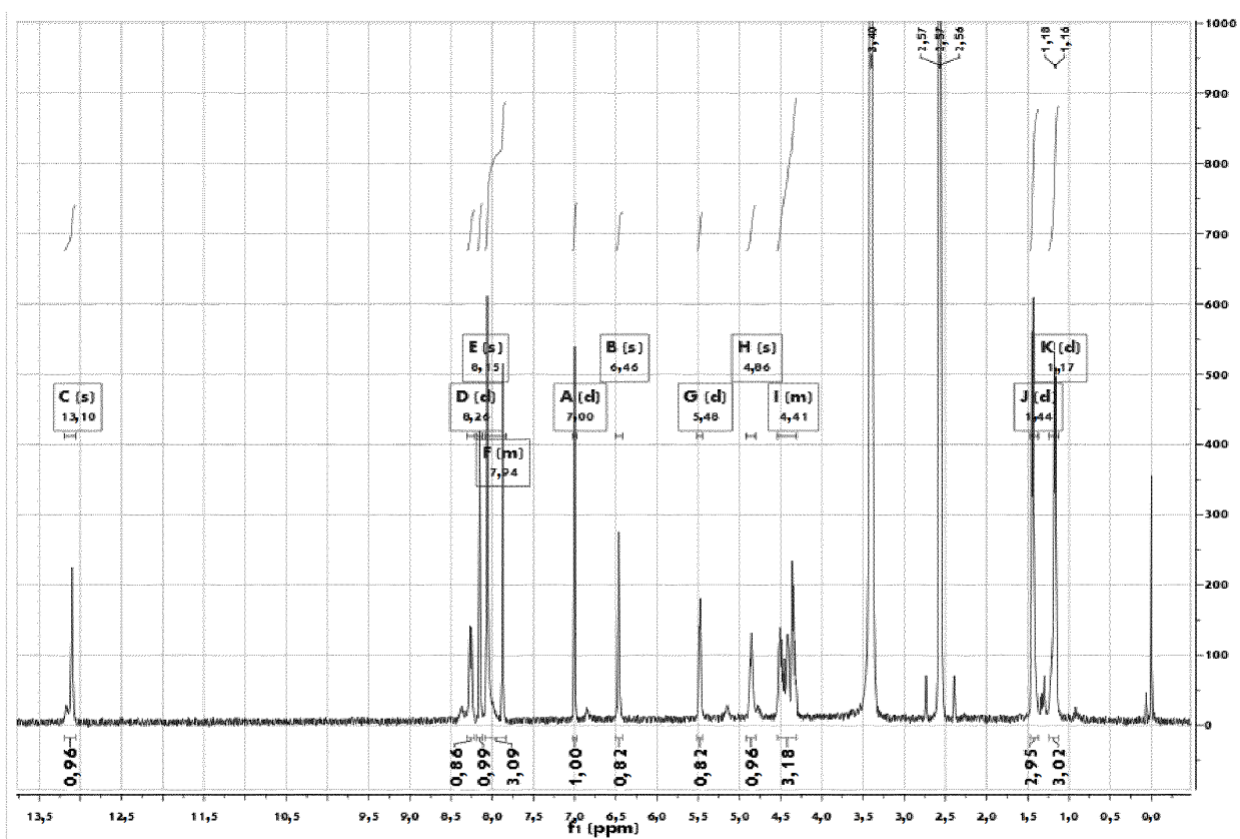


Figura 6

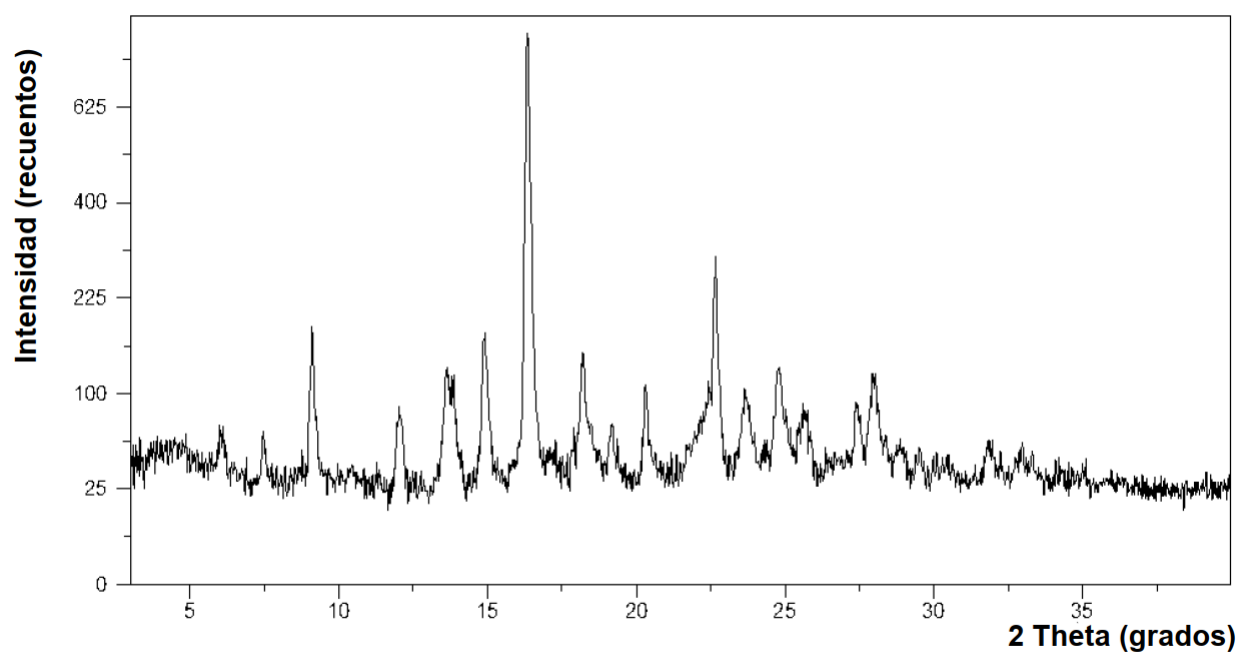


Figura 7

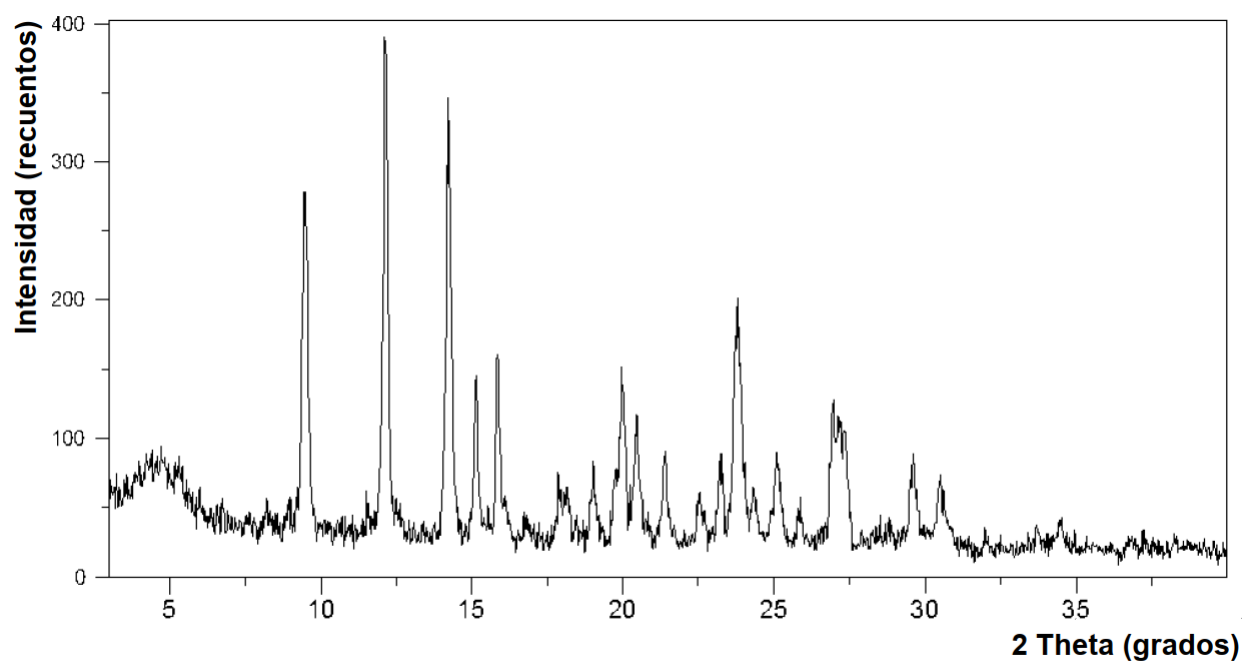


Figura 8

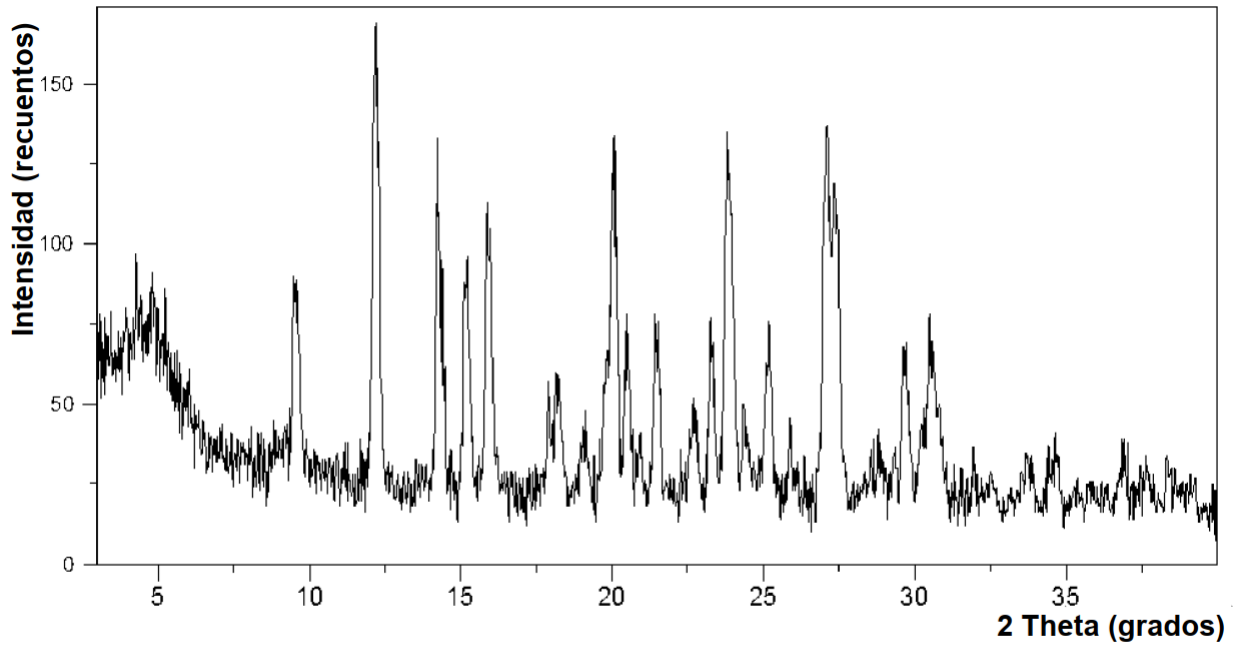


Figura 9

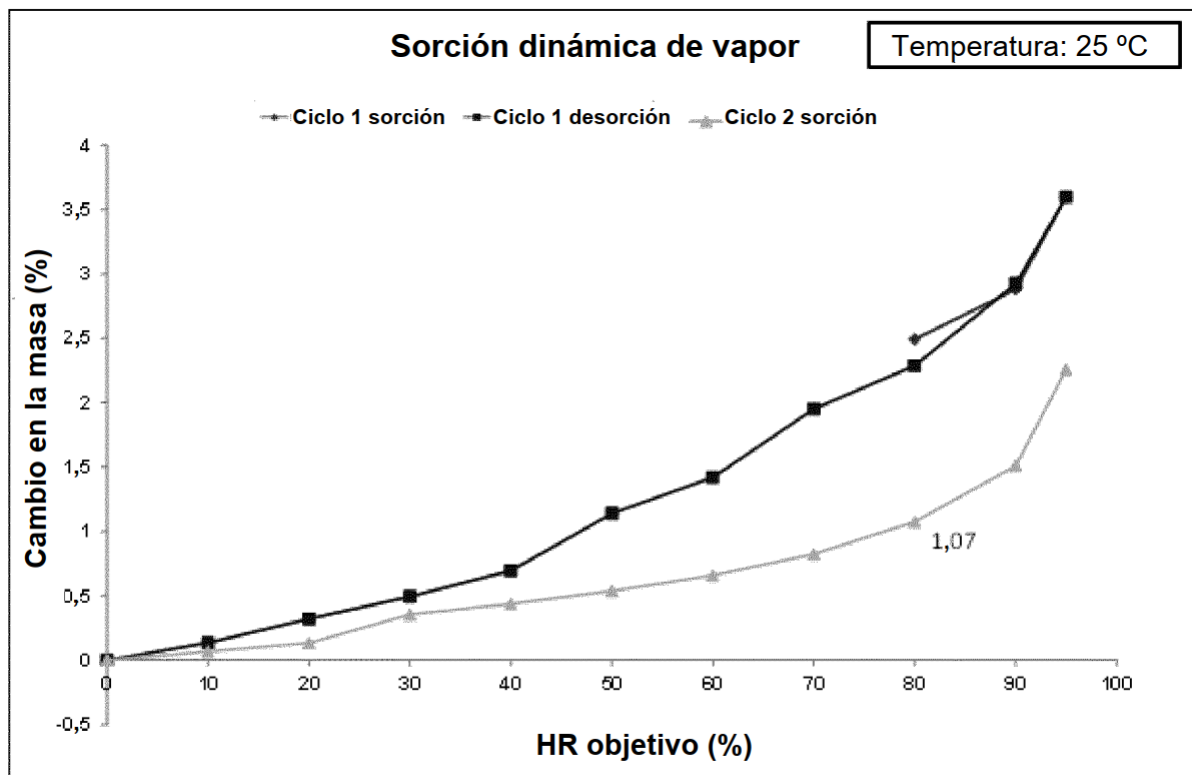


Figura 10

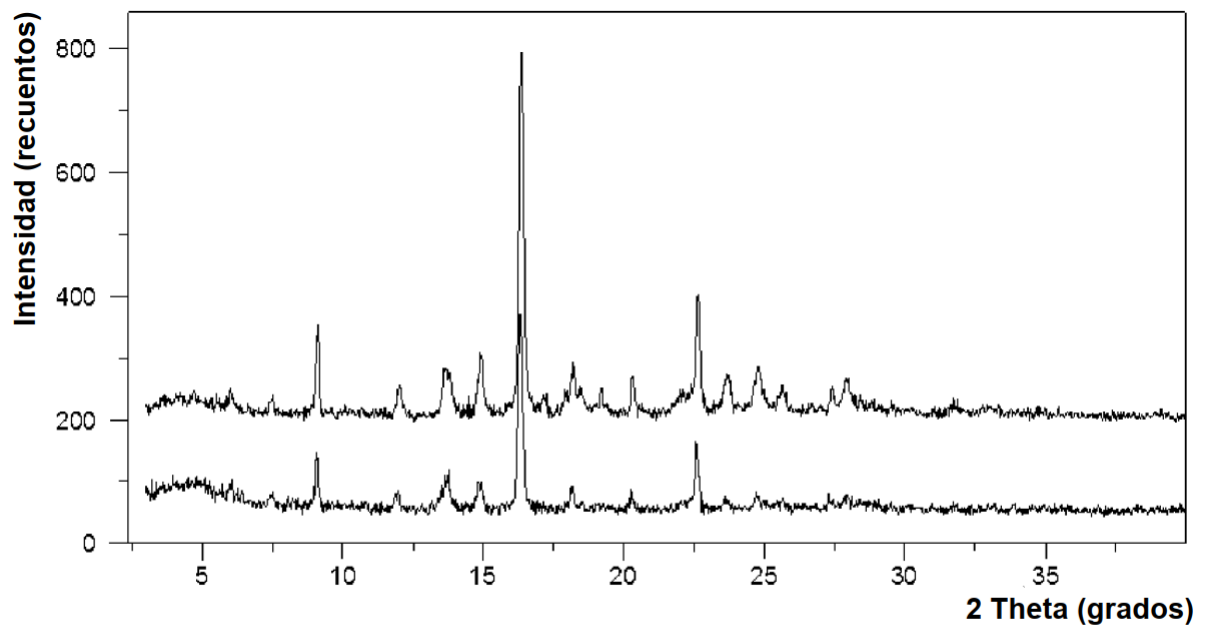


Figura 11

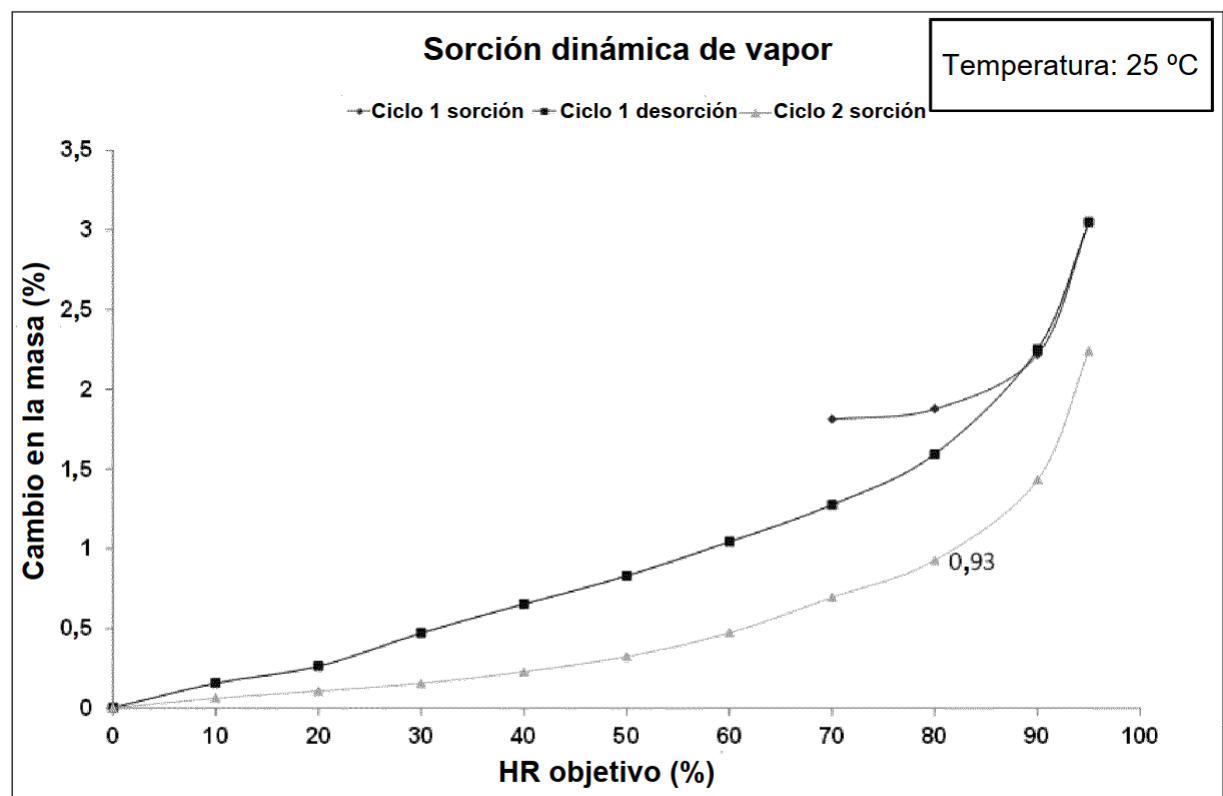


Figura 12

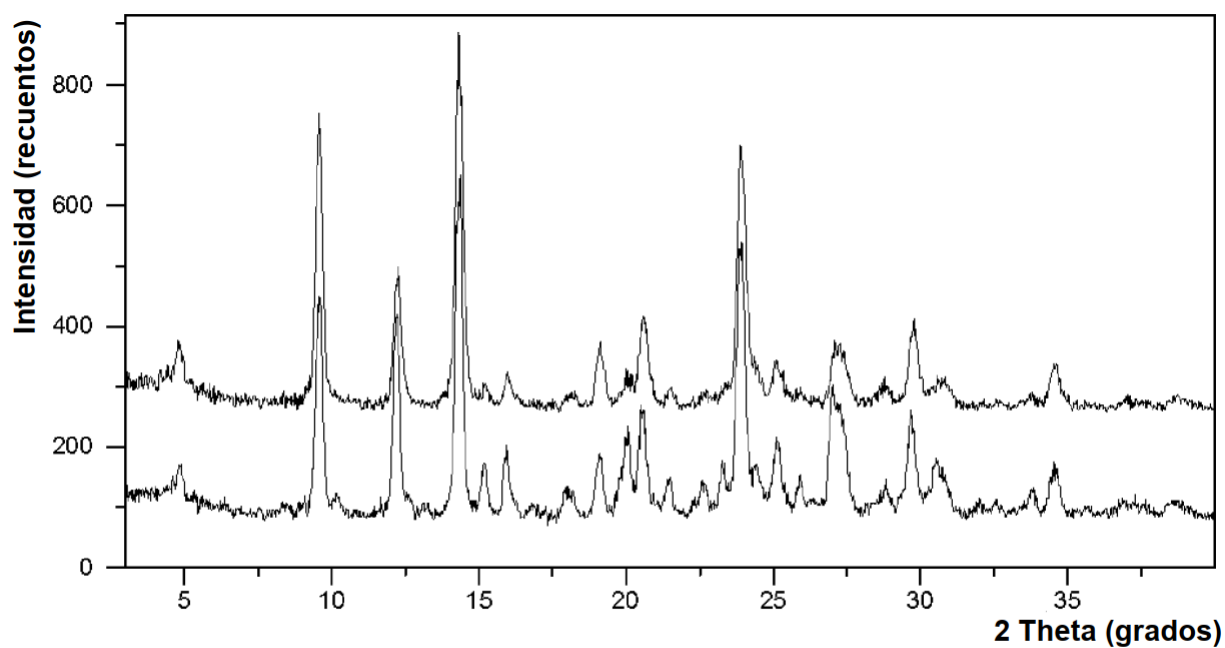


Figura 13

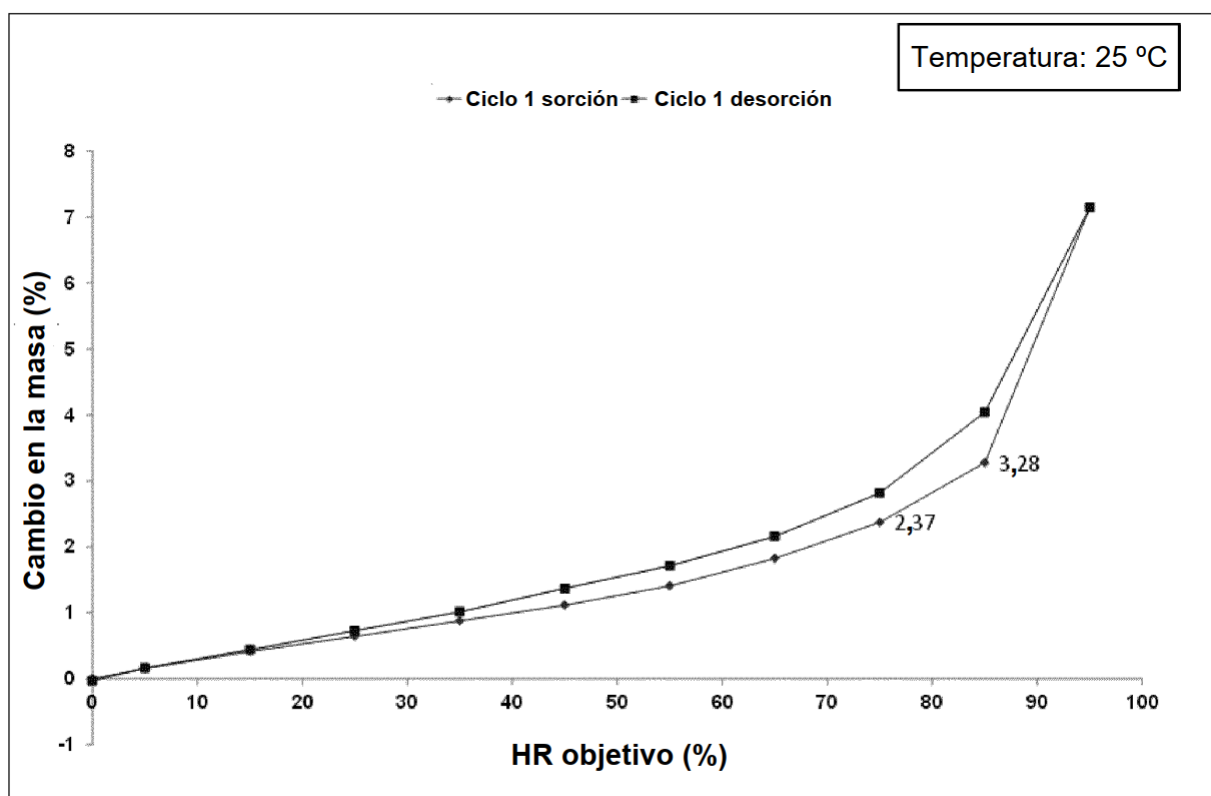


Figura 14

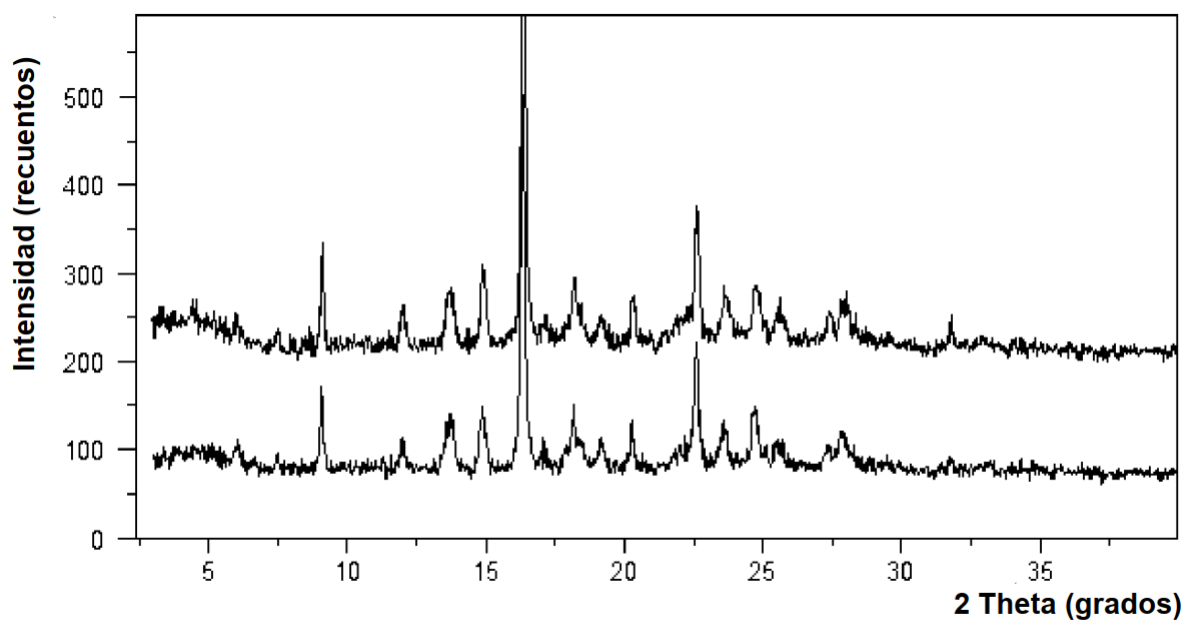


Figura 15

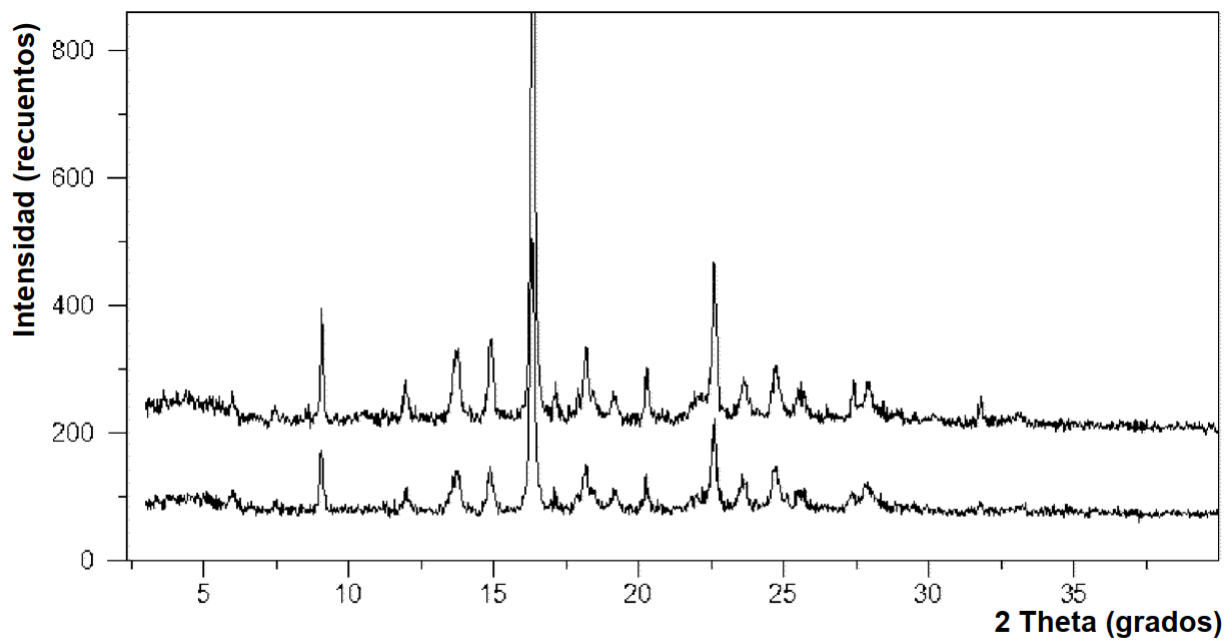


Figura 16

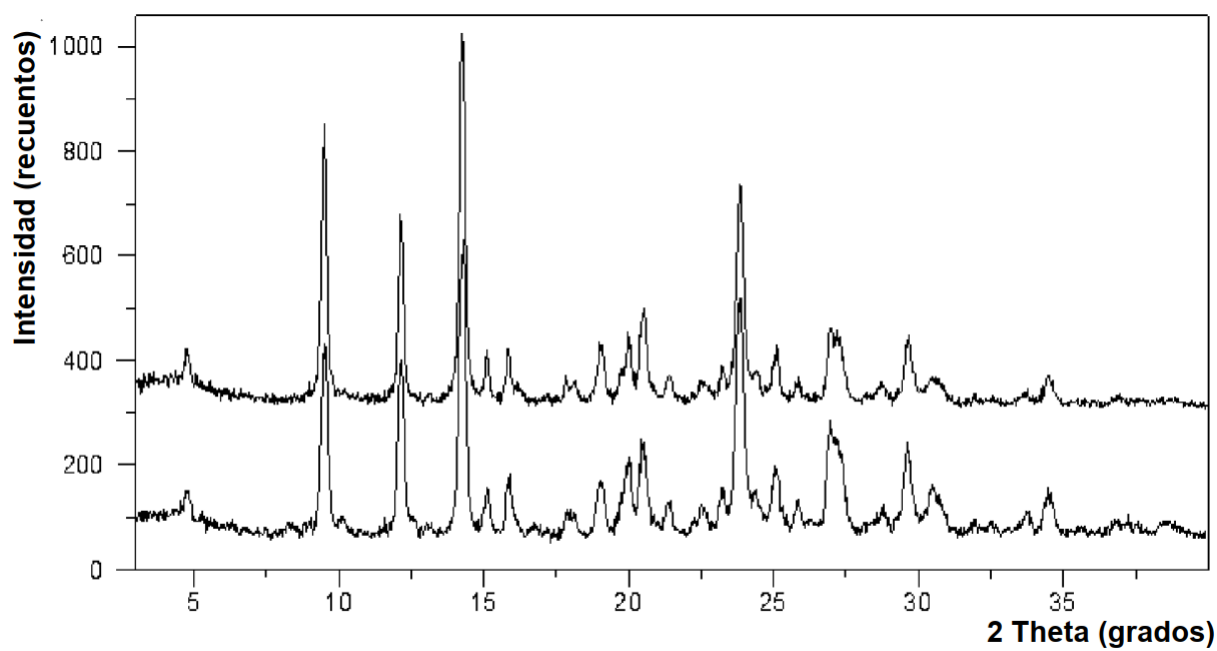


Figura 17

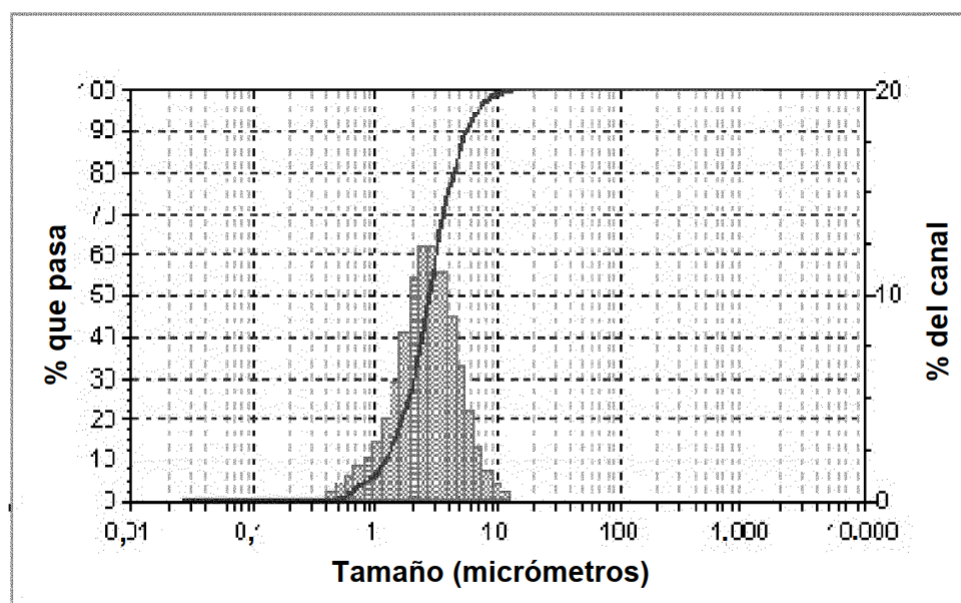


Figura 18

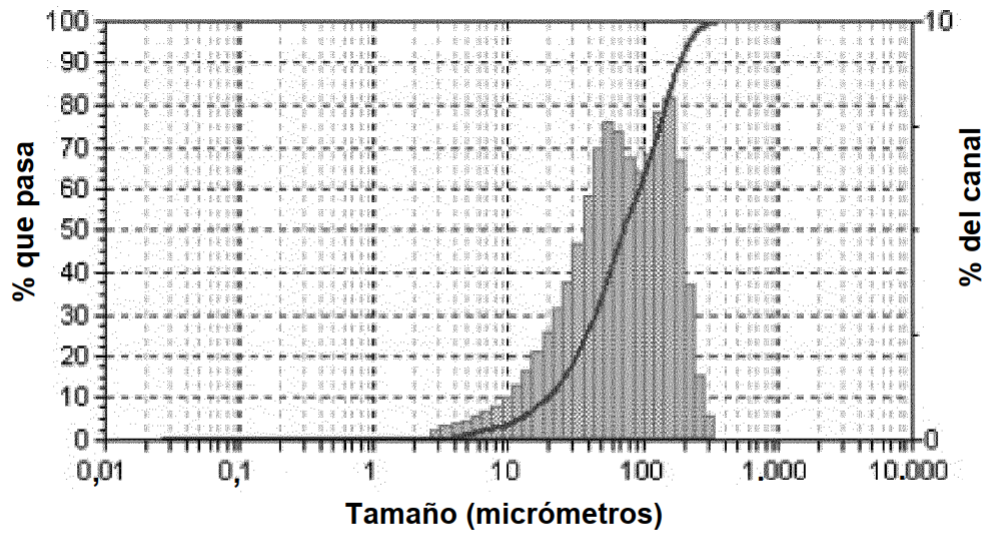


Figura 19

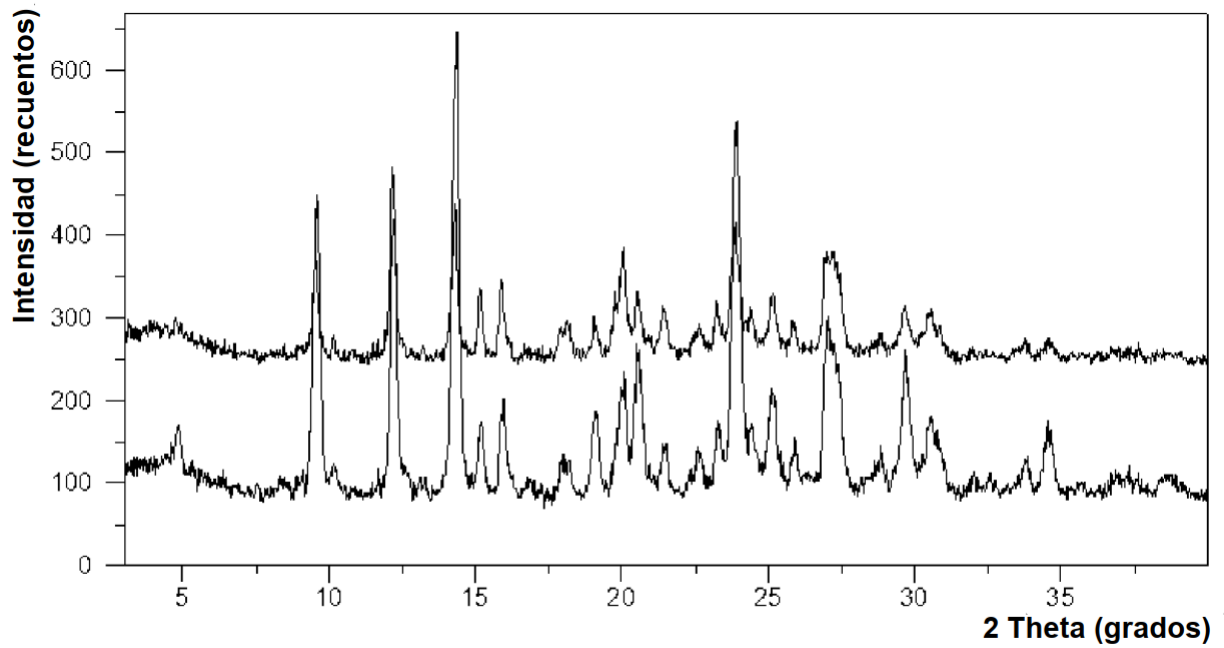


Figura 20

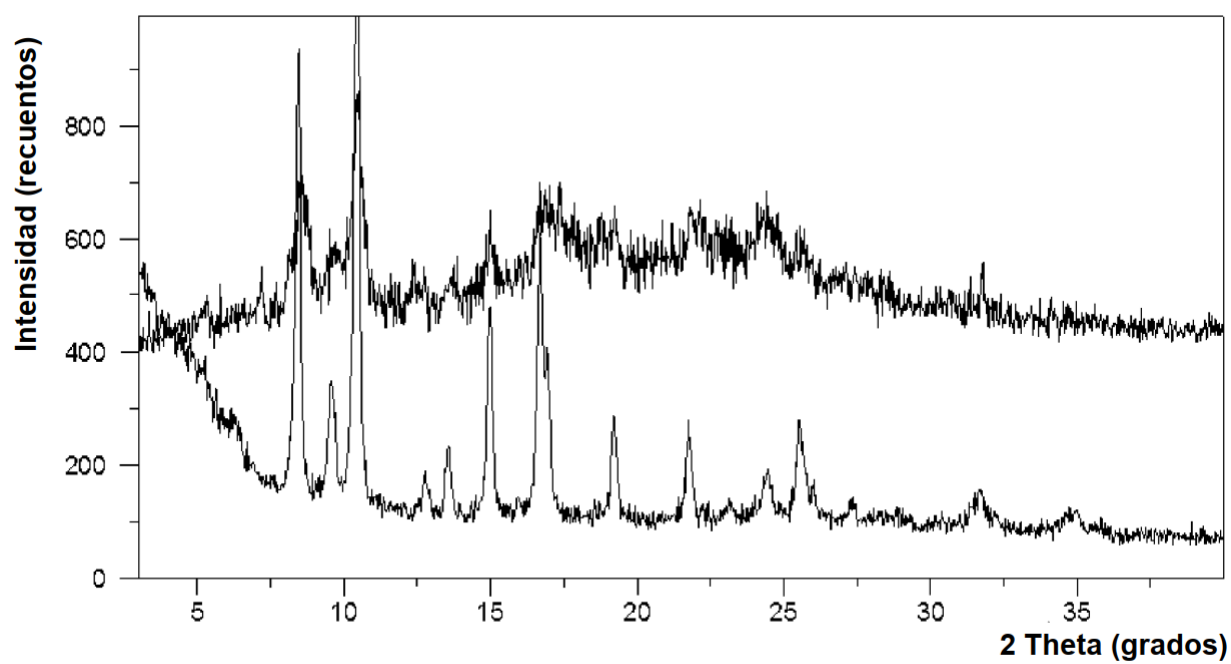


Figura 21