

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 918 948**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04	(2006.01) A61P 17/14	(2006.01)
A61P 1/04	(2006.01) A61P 25/02	(2006.01)
A61P 3/10	(2006.01) A61P 25/08	(2006.01)
A61P 9/04	(2006.01) A61P 25/28	(2006.01)
A61P 9/10	(2006.01) A61P 35/04	(2006.01)
A61P 11/02	(2006.01) A61P 37/08	(2006.01)
A61P 11/06	(2006.01) A61K 31/519	(2006.01)
A61P 13/10	(2006.01) A61P 1/00	(2006.01)
A61P 15/06	(2006.01)	
A61P 17/06	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.11.2015 PCT/CN2015/095059**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.06.2016 WO16095650**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.11.2015 E 15869159 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.05.2022 EP 3216791**

54 Título: **Sustancia polimórfica de hidrocloruro de yonkenafil, método de preparación de la misma y composición y uso de la misma**

30 Prioridad:

19.12.2014 CN 201410799600

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.07.2022

73 Titular/es:

**YANGTZE RIVER PHARMACEUTICAL GROUP
CO., LTD. (100.0%)
No.1 Yangzijiangnan Road
Taizhou, Jiangsu 225321, CN**

72 Inventor/es:

**ZHANG, HAIBO;
CHEN, LINGWU;
LU, XIANFENG;
LIANG, HUIXING;
WANG, YONGFENG;
SHI, LIANYONG y
LUO, HONGPENG**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 918 948 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

Sustancia polimórfica de hidrocloreto de yonkenafil, método de preparación de la misma y composición y uso de la misma

Campo técnico

- 5 La presente solicitud se refiere al campo de la tecnología farmacéutica, y específicamente se refiere a una sustancia polimórfica del inhibidor de la fosfodiesterasa 5, hidrocloreto de yonkenafil, y a métodos de preparación, composiciones y usos de la misma.

Antecedentes de la Técnica Relacionada

- 10 La disfunción eréctil, ED (por sus siglas en inglés), se refiere a la incapacidad persistente de lograr y/o mantener una erección completa para obtener una vida sexual satisfactoria. De acuerdo con las diferentes causas, la ED se puede dividir en tres categorías: psicógena, orgánica y mixta, que está estrechamente relacionada con la edad, pero no es una enfermedad inevitable durante el proceso de envejecimiento. Los principales factores de riesgo de la ED incluyen: hipertensión, hiperlipidemia, diabetes, enfermedad coronaria y vascular periférica, lesión o cirugía de órganos pélvicos o de la médula espinal. De acuerdo con las estadísticas, actualmente alrededor de 150 millones de hombres en todo el mundo sufren diferentes grados de ED, y para 2025, el número de pacientes con ED se duplicará. Hay muchos regímenes terapéuticos disponibles para la ED, tales como la administración oral de inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE5), activadores dopaminérgicos y bloqueadores de los receptores α , terapia de inyección intracavernosa, tratamiento con dispositivo de presión negativa al vacío, tratamiento con prótesis de pene, etc. Entre ellos, se ha encontrado que el inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa 5 (PDE5) es el fármaco terapéutico para la ED más maduro en investigación y también es el fármaco de primera línea para el tratamiento clínico de la ED. Actualmente, cinco tipos de fármacos de este tipo que han sido aprobados para la venta son Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil, Udenafil y Mirodenafil.

- 25 La solicitud de patente china N° CN03142399.X, publicada en 2004, describe una serie de compuestos que tienen una estructura de pirrolopirimidona y su uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la disfunción sexual animal, incluida la disfunción sexual humana, en particular la disfunción eréctil del pene masculino y enfermedades asociadas con la función PDE5; en donde, compuesto 1-HCl, es decir, monohidrocloreto de 2-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazina-1-sulfonil)fenil]-5-metil-7-n-propil-3,7-dihidropirrol[2,3-d]pirimidin-4-ona ha sido nombrado públicamente como hidrocloreto de yonkenafil como un compuesto característico del Ejemplo 1 en la Solicitud de Patente China N° CN03142399.X. Esta solicitud de patente solo describe en detalle el método de preparación de este compuesto, pero no se refiere al estudio de la forma cristalina del compuesto.

Contenido de la Invención

- 35 La forma del compuesto farmacéutico es de importancia, y se refiere al estudio de formas de dosificación adecuadas, ya que si la forma del compuesto no se puede mantener constante en los estudios clínicos y de estabilidad, la dosis exacta en la aplicación y el ensayo no se puede comparar entre un lote y otro lote. Una vez que el compuesto farmacéutico se utiliza como un producto, es importante comprender la forma cristalina del compuesto utilizado en cada forma de dosificación con el fin de garantizar que se utilice la misma forma del fármaco en el procedimiento de producción y que la misma dosificación del fármaco esté contenida en cada forma de dosificación. El material sólido en la naturaleza puede estar en tres estados: un estado estable, un estado metaestable y un estado inestable, al igual que el material cristalino. El estado de las diferentes formas cristalinas del compuesto se convertirá con cambios en las condiciones ambientales (tales como temperatura, humedad, luz y presión, etc.), y dado que la estabilidad de las sustancias farmacéuticas en forma cristalina afectará a la eficacia clínica y la seguridad de los fármacos, se necesita el estudio de estabilidad sobre el estado de las sustancias en forma cristalina. Las sustancias en forma cristalina estables o metaestables (condicionalmente estables) tienen capacidad farmacológica, pero las sustancias inestables en forma cristalina no tienen capacidad farmacológica, por lo que es muy necesario utilizar el estado de las sustancias farmacéuticas en forma cristalina con ventajas estables como materia prima de fármacos y la formulación en forma cristalina de las mismas para garantizar la eficacia clínica, la seguridad y el control de calidad del medicamento.

Lo siguiente es un resumen de las materias objeto que se describen en detalle en esta memoria. Este resumen no pretende limitar el alcance de la protección de las reivindicaciones.

- 50 Una realización de la presente invención proporciona una sustancia polimórfica de tipo A, estable, de hidrocloreto de yonkenafil.

Una realización de la presente invención también proporciona un método de preparación para la sustancia polimórfica estable de tipo A de hidrocloreto de yonkenafil como se describe en cualquiera de las realizaciones de la presente invención.

Una realización de la presente invención también proporciona una sustancia polimórfica de tipo A de hidrocloreto de yonkenafil preparada mediante el método de preparación de la sustancia polimórfica de tipo A estable de hidrocloreto de yonkenafil como se describe en una cualquiera de las realizaciones de la presente invención.

- 5 Una realización de la presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende la sustancia polimórfica de tipo A estable de hidrocloreto de yonkenafil como se describe en una cualquiera de las realizaciones de la presente invención.

Una realización de la presente invención también proporciona el uso de la sustancia polimórfica de tipo A estable de hidrocloreto de yonkenafil como se describe en una cualquiera de las realizaciones de la presente invención.

- 10 En particular, la presente invención proporciona una sustancia polimórfica de tipo A de hidrocloreto de yonkenafil, y el patrón de difracción de rayos X en polvo de la sustancia polimórfica comprende picos de difracción en más de tres valores de 2θ seleccionados de $8,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $26,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $27,5^\circ \pm 0,2^\circ$ y $28,0^\circ \pm 0,2^\circ$.

- 15 En una realización de la presente invención, el patrón de difracción de rayos X en polvo de la sustancia polimórfica de tipo A de hidrocloreto de yonkenafil puede comprender $8,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $26,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $27,5^\circ \pm 0,2^\circ$ y $28,0^\circ \pm 0,2^\circ$.

En una realización de la presente invención, el patrón de difracción de rayos X en polvo de la sustancia polimórfica de tipo A de hidrocloreto de yonkenafil puede ser consistente con el que se muestra en la Fig. 1.

- 20 En una realización de la presente invención, el patrón de análisis de la calorimetría diferencial de barrido de la sustancia polimórfica de tipo A de hidrocloreto de yonkenafil puede tener picos endotérmicos a $34-133^\circ\text{C}$ y $231-250^\circ\text{C}$, respectivamente.

- 25 En una realización de la presente invención, el patrón de análisis de la calorimetría diferencial de barrido de la sustancia polimórfica de tipo A de hidrocloreto de yonkenafil puede tener picos endotérmicos a $86,4^\circ\text{C}$ y $237,9^\circ\text{C}$, respectivamente.

En una realización de la presente invención, el patrón de análisis de la calorimetría diferencial de barrido de la sustancia polimórfica de tipo A de hidrocloreto de yonkenafil puede ser coherente con el que se muestra en la Fig. 2.

En una realización de la presente invención, la sustancia polimórfica de tipo A de hidrocloreto de yonkenafil, proporcionada por las realizaciones de la presente invención, puede tener los siguientes parámetros de celda:

- 30 dimensión de la celda: a (Å) es igual a $19,1 \pm 0,1$
 b (Å) es igual a $12,7 \pm 0,1$
 c (Å) es igual a $11,3 \pm 0,1$
 el volumen es igual a $2741 \pm 30 \text{ Å}^3$
 el grupo espacial es $P2_1/c$
 35 la densidad (valor calculado) (g/cm^3) es $1,31 \pm 0,01$.

En otro aspecto, una realización de la presente invención proporciona un método de preparación para una sustancia polimórfica de tipo A de hidrocloreto de yonkenafil, que comprende:

- 40 suspender el hidrocloreto de yonkenafil en una solución acuosa o una solución de disolvente orgánico/agua, calentar para disolver el hidrocloreto de yonkenafil, enfriar lentamente y cristalizar, filtrar para recoger sólidos y secar, para obtener la sustancia polimórfica de tipo A de hidrocloreto de yonkenafil;

- 45 o lograr un equilibrio de hidrocloreto de yonkenafil en una solución acuosa o una solución de disolvente orgánico/agua, filtrar y secar para obtener la sustancia polimórfica de tipo A de hidrocloreto de yonkenafil;

en el que el disolvente orgánico es un disolvente capaz de disolver el hidrocloreto de yonkenafil y miscible con agua en condiciones de calentamiento.

En una realización de la presente invención, dicho hidrocloreto de yonkenafil suspendido en una solución de disolvente orgánico/agua puede prepararse utilizando la patente china CN03142399.X.

- 50 En una realización de la presente invención, dicho disolvente orgánico puede seleccionarse de uno o más de etanol, metanol, n-propanol, acetonitrilo, isopropanol, acetona, dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona o tetrahidrofurano.

En una realización de la presente invención, la relación de volumen del disolvente orgánico a agua puede ser 99/1-0/100.

En una realización de la presente invención, la relación en volumen del disolvente orgánico a agua puede ser 98/2-40/60.

- 5 En una realización de la presente invención, dicha temperatura de calentamiento puede estar en el intervalo de 40 °C ~ 100 °C.

En una realización de la presente invención, dicha temperatura de calentamiento puede estar en el intervalo de 60 °C ~ 90 °C.

- 10 En una realización de la presente invención, la tasa de dicho enfriamiento lento puede estar en el intervalo de 0,1 °C/min ~ 2,0 °C/min.

En una realización de la presente invención, la tasa de dicho enfriamiento lento puede estar en el intervalo de 0,1 °C/min ~ 0,8 °C/min.

En una realización de la presente invención, dicho hidrocloreto de yonkenafil se refiere a monohidrocloreto de yonkenafil.

- 15 En un tercer aspecto, una realización de la presente invención proporciona una sustancia polimórfica de tipo A de hidrocloreto de yonkenafil preparada mediante el método de preparación para la sustancia polimórfica de tipo A de hidrocloreto de yonkenafil tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones de la presente invención.

- 20 En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una sustancia polimórfica de tipo A de hidrocloreto de yonkenafil tal como se describe en una cualquiera de las realizaciones de la presente invención.

En una realización de la presente invención, esta composición farmacéutica se puede formular como una formulación oral sólida tal como un comprimido, una píldora, una cápsula y un polvo; y también como una formulación oral líquida tal como una suspensión, una solución, una emulsión y un jarabe.

- 25 En una realización de la presente invención, esta composición farmacéutica puede contener diversos excipientes convencionales, tales como un agente humectante, un edulcorante, una fragancia y un conservante, y también puede contener excipientes funcionales convencionales, tal como una carga (almidón, sacáridos), un adhesivo (carboximetilcelulosa, etc.), un dispersante (carbonato de sodio, carbonato de calcio, etc.), un diluyente (glicerol), un potenciador de la absorción (compuestos de amonio cuaternario), un lubricante (estearatos) y un absorbente (caolín); también se puede formular en una pasta para uso externo; y también puede ser adecuada para ser formulada en una
30 inyección intravenosa.

- 35 En general, para seres humanos, la administración oral de la composición farmacéutica de la sustancia polimórfica tipo A de hidrocloreto de yonkenafil de las realizaciones de la presente invención es una vía preferida, ya que esta vía es la vía más conveniente y evita la inconveniencia con la que se topa cuando se realiza la administración intracavernosa. Se puede utilizar una administración parenteral, tal como una administración sublingual, bucal, transdérmica e inyectable, cuando el paciente sufre disfagia o una lesión por absorción del fármaco después de la administración oral.

- 40 En un quinto aspecto, una realización de la presente invención proporciona el uso de la sustancia polimórfica de tipo A de hidrocloreto de yonkenafil de una cualquiera de las realizaciones de la presente invención, o la sustancia polimórfica de tipo A de hidrocloreto de yonkenafil preparada por el método de preparación para la sustancia polimórfica de tipo A de hidrocloreto de yonkenafil de una cualquiera de las realizaciones de la presente invención, o la composición farmacéutica que comprende la sustancia polimórfica de tipo A de hidrocloreto de yonkenafil de una cualquiera de las realizaciones de la presente invención, en la preparación de un medicamento para tratar o prevenir la disfunción eréctil de animales machos, incluyendo la disfunción eréctil humana, y enfermedades asociadas con la fosfodiesterasa 5.

- 45 En una realización de la presente invención, dichas enfermedades asociadas con la fosfodiesterasa 5 pueden ser disfunción sexual masculina (disfunción eréctil), disfunción sexual femenina, parto prematuro, dismenorrea, hiperplasia prostática benigna, obstrucción vesical, incontinencia, angina regular o irregular, hipertensión, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca congestiva, arteriosclerosis, apoplejía, enfermedades del sistema circulatorio periférico, reducción de la apertura de los vasos sanguíneos, asma crónica, asma alérgica, bronquitis, rinitis alérgica, glaucoma, trastornos gastrointestinales, precursores de convulsiones, síndrome de Kawasaki, tolerancia a los nitratos, esclerosis múltiple, síndrome neurológico periférico diabético, enfermedad de Alzheimer, insuficiencia respiratoria aguda,
- 50

psoriasis, gangrena cutánea, metástasis de células cancerosas, pérdida de cabello, esófago en cascanueces, fisura anal y vasoconstricción hipóxica.

- 5 La sustancia polimórfica de tipo A de hidrocloreto de yonkenafil proporcionada en las realizaciones de la presente invención tiene una estabilidad física y química excelente y es fácil de producir industrialmente como una forma cristalina nueva, estable y farmacéuticamente aceptable de hidrocloreto de yonkenafil.

Al leer y comprender los dibujos y la descripción detallada, se pueden comprender otros aspectos.

Breve Descripción de los Dibujos

- 10 Los dibujos adjuntos se proporcionan para comprender mejor las realizaciones de la presente invención y constituyen una parte de la descripción, y se utilizan junto con las siguientes realizaciones preferidas de la presente invención para explicar los ejemplos de la presente invención sin limitar los ejemplos de la presente invención. En los dibujos:

La Figura 1 es un patrón X-RD de la sustancia polimórfica de tipo A de hidrocloreto de yonkenafil;

la Figura 2 es un patrón de DSC de la sustancia polimórfica de tipo A de hidrocloreto de yonkenafil;

la Figura 3 es un patrón X-RD de la sustancia polimórfica de tipo B de hidrocloreto de yonkenafil.

Realizaciones Preferidas de la Presente Invención

- 15 La presente invención se describirá con más detalle a continuación junto con los ejemplos, y debe entenderse que realizaciones preferidas descritas en esta memoria tienen únicamente fines ilustrativos y explicativos y no se utilizan para limitar la presente invención.

El patrón de XRPD de las realizaciones de la presente invención se adquiere en un analizador de difracción de rayos X en polvo PANalytical Empyrean con los siguientes parámetros de XRPD:

Parámetro	Parámetros de reflexión
Rayos X	Cu, λ , $K\alpha_1$ (Å): 1,540598; $K\alpha_2$ (Å): 1,544426 Fuerza $K\alpha_2/K\alpha_1$
Configuración del tubo de luz de rayos X	relación: 0,50 45 kV, 40 mA
Rendija de divergencia	automática
Monocromador	ninguno
Modo de barrido	continuo
Intervalo de exploración (2θ)	$3^\circ \sim 40^\circ$
Tamaño de etapa de barrido (2θ)	0,013
Tiempo de escaneo (min)	aproximadamente 4

- 20 El patrón de DSC de las realizaciones de la presente invención se adquiere en un calorímetro diferencial de barrido TA Q200/Q2000. Los parámetros experimentales son los siguientes:

25

Parámetro	Ajuste
Placa de muestra	Placa de aluminio, prensaestopas
Intervalo de temperaturas, $^\circ\text{C}$	Temperatura ambiente * al ajuste
Tasa de calentamiento/ $^\circ\text{C}/\text{min}$	Temperatura 10
Gas protector	Gas nitrógeno
* : La temperatura ambiente es generalmente de $25 \pm 3^\circ\text{C}$	

Ejemplo 1:

La sustancia polimórfica de tipo B de hidrocloreto de yonkenafil (1,0 g, el método de preparación de la misma se vio en el ejemplo comparativo) y el 95 % en volumen de una solución acuosa de etanol (6 mL) se añadieron a un matraz en condiciones de temperatura ambiente y se agitó durante 2 h, se separó por filtración y el sólido resultante se secó

a presión reducida para dar la sustancia polimórfica de tipo A de hidrocloreto de yonkenafil (0,8 g). Su patrón de difracción X-RD se mostró en la Fig. 1, y la DSC se mostró en la Fig. 2.

Ejemplo 2:

5 La sustancia polimórfica de tipo B de hidrocloreto de yonkenafil (1,0 g) y una solución acuosa de metanol al 50 % en volumen (3 mL) se añadieron a un matraz en condiciones de temperatura ambiente, se calentó a 70 °C para disolverse, se enfrió lentamente a -10 °C, se filtró y el sólido resultante se secó a presión reducida para dar la sustancia polimórfica de tipo A de hidrocloreto de yonkenafil (0,8 g). Su patrón de difracción X-RD se mostró en la Fig. 1, y la DSC se mostró en la Fig. 2.

Ejemplo 3:

10 La sustancia polimórfica de tipo A de hidrocloreto de yonkenafil (0,5 g) y la sustancia polimórfica de tipo B (0,5 g) y agua (2 mL) se añadieron a un matraz en condiciones de temperatura ambiente, se calentó a 90 °C para disolverse, se enfrió lentamente a -5 °C, se filtró y el sólido resultante se secó a presión reducida para dar la sustancia polimórfica de tipo A de hidrocloreto de yonkenafil (0,7 g). Su patrón de difracción X-RD se muestra en la Fig. 1, y la DSC se muestra en la Fig. 2.

15 Ejemplo Comparativo:

Preparación de la sustancia polimórfica tipo B del clorhidrato de yonkenafil

Un álcali libre (yonkenafil, preparado de acuerdo con la solicitud de patente china CN03142399.X, 1,0 g) se disolvió en dietil éter (10 ml) y diclorometano (10 ml) y a ello se añadió gota a gota con agitación una solución de ácido clorhídrico 4 M-dioxano (0,51 ml) diluido con etil éter (10 ml). Una vez completada la adición gota a gota, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, se filtró y el sólido resultante se secó a presión reducida para dar la sustancia polimórfica de tipo B de hidrocloreto de yonkenafil (1,0 g). Punto de fusión: 147-150 °C, su patrón de difracción X-RD se muestra en la Fig. 3.

25 El autor de la invención de la presente solicitud descubrió accidentalmente que la sustancia polimórfica de tipo B de hidrocloreto de yonkenafil se puede convertir en la sustancia polimórfica de tipo A de hidrocloreto de yonkenafil después de permanecer a temperatura ambiente durante una semana, lo que indica que la sustancia polimórfica de tipo A de hidrocloreto de yonkenafil es más estable que la sustancia polimórfica de tipo B de hidrocloreto de yonkenafil.

Aunque las realizaciones descritas en la presente invención son como las anteriores, el contenido descrito es solo las realizaciones para facilitar la comprensión de la presente invención, en lugar de limitar la presente invención. Cualquier experto en la técnica puede realizar diversas modificaciones y variaciones en la forma y los detalles de implementación, por ejemplo, el proceso de enfriamiento lento mencionado en los Ejemplos 2-3 puede enfriarse a una velocidad en el intervalo de 0,1 °C/min a 2,0 °C/min. °C/min, opcionalmente a una velocidad en el intervalo de 0,1 °C/min a 0,8 °C/min. Para el control de la velocidad de enfriamiento, de acuerdo con la necesidad del proceso de reacción, se pueden realizar múltiples ajustes para obtener la sustancia polimórfica de tipo A del hidrocloreto de yonkenafil.

35 El alcance de protección de la patente de la presente invención aún debe basarse en el alcance definido por las reivindicaciones adjuntas.

Aplicabilidad Industrial

40 Una sustancia polimórfica de tipo A de hidrocloreto de yonkenafil de la presente invención tiene una estabilidad física y química excelente y es fácil de producir industrialmente como una forma cristalina novedosa, estable y farmacéuticamente aceptable de hidrocloreto de yonkenafil.

REIVINDICACIONES

1. Una sustancia polimórfica de tipo A de hidroclicloruro de yonkenafil, en donde el patrón de difracción de rayos X en polvo de la sustancia polimórfica comprende picos de difracción en más de tres valores de 2θ seleccionados de $8,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $26,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $27,5^\circ \pm 0,2^\circ$ y $28,0^\circ \pm 0,2^\circ$.
2. La sustancia polimórfica de la reivindicación 1, en donde los parámetros de las celdas de la sustancia polimórfica son los siguientes:
 - dimensión de la celda: a (Å) es igual a $19,1 \pm 0,1$
 - b (Å) es igual a $12,7 \pm 0,1$
 - c (Å) es igual a $11,3 \pm 0,1$
 - el volumen es igual a $2741 \pm 30 \text{ Å}^3$
 - el grupo espacial es $P 2_1/c$
 - la densidad (valor calculado) (g/cm^3) es $1,31 \pm 0,01$.
3. La sustancia polimórfica de la reivindicación 1, en donde el patrón de difracción de rayos X en polvo de la sustancia polimórfica comprende picos de difracción en valores de 2θ seleccionados de $8,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $26,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $27,5^\circ \pm 0,2^\circ$ y $28,0^\circ \pm 0,2^\circ$.
4. La sustancia polimórfica de la reivindicación 1, en donde el patrón de análisis de la calorimetría diferencial de barrido de la sustancia polimórfica tiene picos endotérmicos a $34\text{-}133^\circ\text{C}$ y $231\text{-}250^\circ\text{C}$, respectivamente, preferiblemente, picos endotérmicos a $86,4^\circ\text{C}$ y $237,9^\circ\text{C}$, respectivamente.
5. Un método de preparación para una sustancia polimórfica de tipo A de hidroclicloruro de yonkenafil, que comprende:
 - suspender hidroclicloruro de yonkenafil en una solución acuosa o una solución de disolvente orgánico/agua, calentar para disolver el hidroclicloruro de yonkenafil, enfriar lentamente y cristalizar, filtrar para recoger sólidos y secar, para obtener la sustancia polimórfica de tipo A de hidroclicloruro de yonkenafil; o
 - lograr un equilibrio de disolución de hidroclicloruro de yonkenafil en una solución acuosa o una solución de disolvente orgánico/agua, filtrar y secar para obtener la sustancia polimórfica de tipo A de hidroclicloruro de yonkenafil;
 - en el que el disolvente orgánico es un disolvente capaz de disolver el hidroclicloruro de yonkenafil y miscible con agua en condiciones de calentamiento.
6. El método de preparación de la reivindicación 5, en el que el disolvente orgánico se selecciona de uno o más de etanol, metanol, n-propanol, acetoniitrilo, isopropanol, acetona, dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona o tetrahidrofurano.
7. El método de preparación de la reivindicación 5, en el que la relación en volumen del disolvente orgánico a agua es 99:1-0: 100, preferiblemente, 98: 2-40: 60.
8. El método de preparación de la reivindicación 5, en el que la temperatura de calentamiento está en el intervalo de 40°C ~ 100°C , preferiblemente, en el intervalo de 60°C ~ 90°C .
9. El método de preparación de la reivindicación 5, en el que la velocidad de enfriamiento lento está en el intervalo de $0,1^\circ\text{C/min}$ ~ $2,0^\circ\text{C/min}$, preferiblemente en el intervalo de $0,1^\circ\text{C/min}$ ~ $0,8^\circ\text{C/min}$.
10. Una composición farmacéutica que comprende una sustancia polimórfica de tipo A de hidroclicloruro de yonkenafil de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4.
11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en donde la composición farmacéutica se formula como una formulación oral sólida tal como un comprimido, una píldora, una cápsula y un polvo, o como una formulación oral líquida tal como una suspensión, una solución, una emulsión y un jarabe.
12. La composición farmacéutica de la reivindicación 10 u 11, que comprende, además, un excipiente, preferiblemente un excipiente funcional.

13. La sustancia polimórfica de tipo A de hidrocloreuro de yonkenafil de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 10-12 para uso en el tratamiento y la prevención de la disfunción eréctil de animales machos y enfermedades asociadas con la fosfodiesterasa 5 , en donde el animal macho incluye seres humanos.

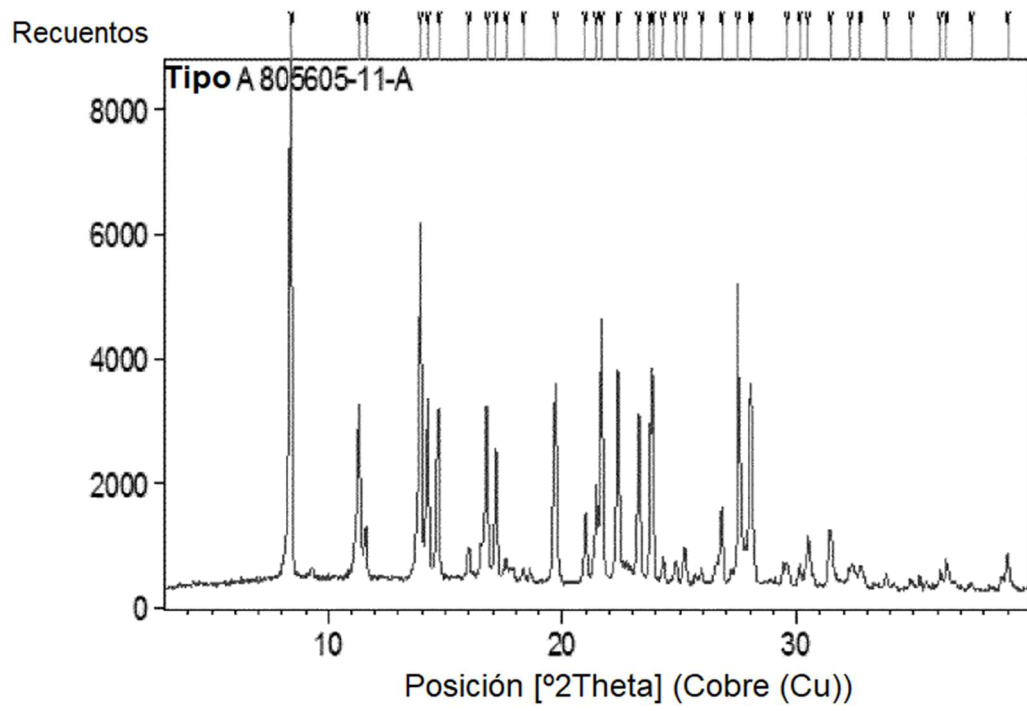


FIG.1

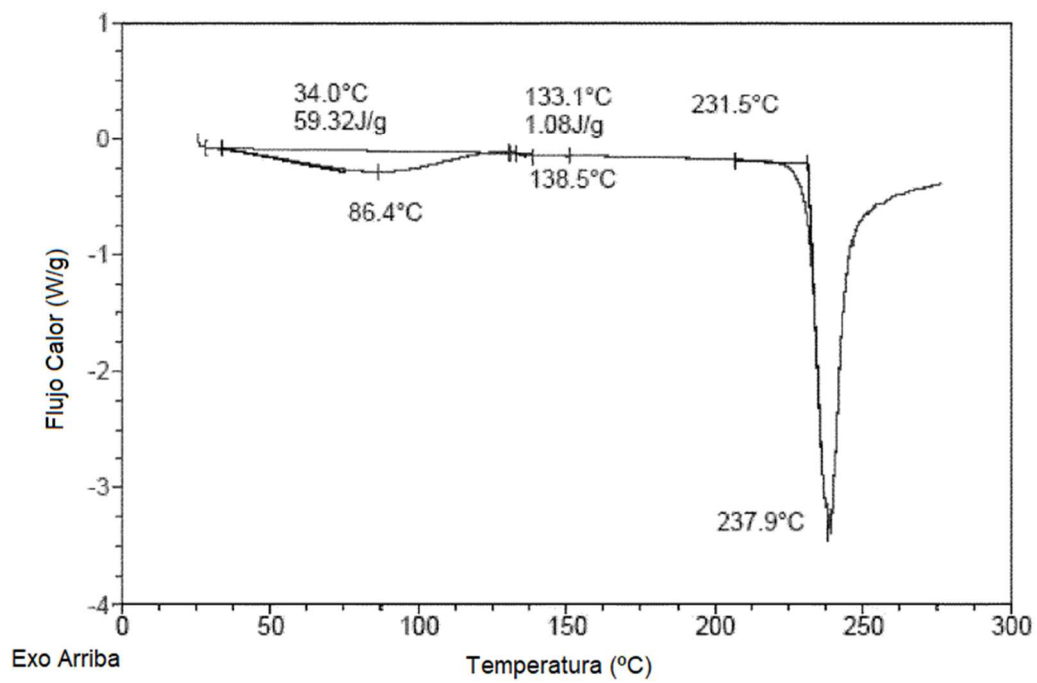


FIG.2

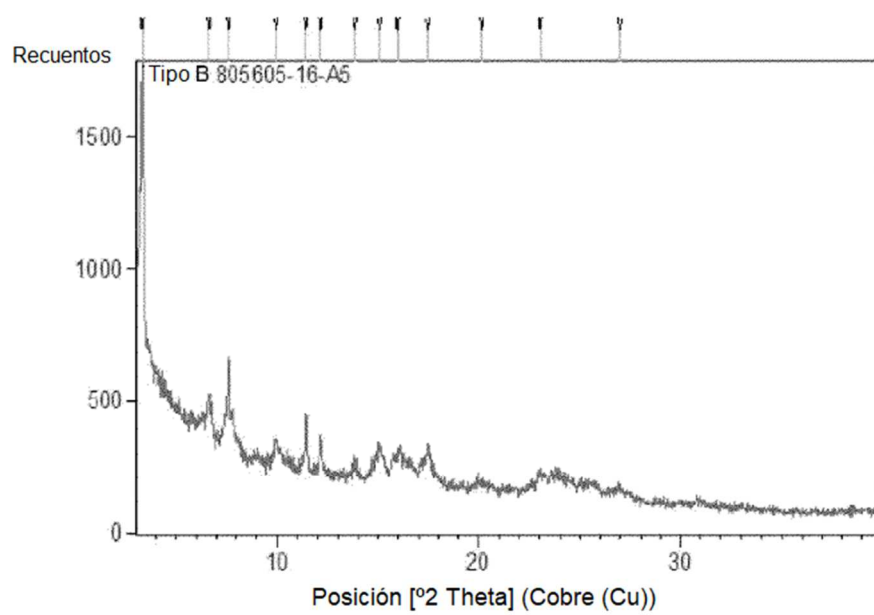


FIG. 3