

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 381**

51 Int. Cl.:

C07D 277/56 (2006.01)

A61K 31/426 (2006.01)

A61P 19/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.06.2010 E 10724664 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **28.12.2011 EP 2398784**

54 Título: **Formas cristalinas de Febuxostat**

30 Prioridad:

10.06.2009 US 185775 P

02.07.2009 US 222583 P

13.08.2009 US 233552 P

20.08.2009 US 235481 P

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

12.02.2013

73 Titular/es:

TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.

(100.0%)

5 Basel Street P.O. Box 3190

49131 Petah Tiqva, IL

72 Inventor/es:

PIRAN, MAYTAL y

METSGER, LEONID

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 395 381 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

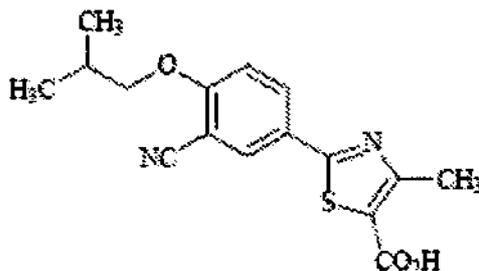
Formas cristalinas de Febuxostat

Campo de la invención

La presente invención incluye formas cristalinas del ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metiltiazol-5-carboxílico.

5 Antecedentes de la invención

Febuxostat, ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metiltiazol-5-carboxílico, que tiene la siguiente fórmula;



10 es un inhibidor de la xantina oxidasa (XO) indicado para el tratamiento de hiperuricemia crónica en pacientes con gota. Febuxostat no se recomienda para el tratamiento de hiperuricemia asintomática. Febuxostat se administra en forma de comprimidos que se comercializan en los Estados Unidos de América y en la Unión Europea con el nombre de ULORIC®.

15 El documento de publicación de Patente PCT N° WO 1992/109279 describe Febuxostat. El documento de publicación de Patente PCT N° WO 1999/065885, el documento de publicación de Patente PCT N° WO 2003/082279, el documento de publicación de Patente PCT N° WO 2008/067773, los documentos CN 100546985, CN 101139325, CN 101085761, CN 101412700, CN 101386605, CN101648926, CN101671314, CN 101684107 y Heterocycles, 47, 2, 857-864 describen formas cristalinas de Febuxostat incluyendo las formas A, B, C, D, G, H, I, J, K y M, así como una forma amorfa.

20 La presente invención se refiere a las propiedades físicas de estado sólido de Febuxostat, ácido 2-[3-ciano-4-(2-metilpropoxi)fenil]-4-metiltiazol-5-carboxílico. Estas propiedades se pueden ver influidas por el control de las condiciones en las que se obtiene el ácido 2-[3-ciano-4-(2-metilpropoxi)fenil]-4-metiltiazol-5-carboxílico en forma sólida.

25 El polimorfismo, la aparición de diferentes formas cristalinas, es una propiedad de algunas moléculas y complejos moleculares. Una molécula sencilla puede dar lugar a una diversidad de polimorfos que tienen estructuras cristalinas y propiedades físicas distintas como punto de fusión, comportamiento térmico (por ejemplo medido mediante análisis termogravimétrico - "TGA", o calorimetría diferencial de barrido - "DSC"), patrón de difracción de rayos X, huella dactilar de absorción infrarroja, y espectro de RMN en estado sólido. Una o más de estas técnicas se puede usar para distinguir las diferentes formas polimórficas de un compuesto.

30 El descubrimiento de nuevas formas polimórficas y solvatos de un producto farmacéutico puede proporcionar materiales que tienen propiedades de elaboración deseables, tales como facilidad de manipulación, facilidad de elaboración, estabilidad de almacenamiento, facilidad de purificación o como formas cristalinas intermedias deseables que facilitan la conversión en otras formas polimórficas. Las nuevas formas polimórficas y solvatos de un compuesto farmacéuticamente útil pueden proporcionar la oportunidad para mejorar las características de rendimiento de un producto farmacéutico. Esto amplía el repertorio de materiales de que dispone un científico de la formulación para la optimización de la formulación, por ejemplo al proporcionar un producto con diferentes propiedades, por ejemplo, mejores características de elaboración o manipulación, una mejora del perfil de disolución, o una mejora del período de validez. Al menos por estas razones, existe una necesidad de polimorfos adicionales de Febuxostat.

Sumario de la invención

40 En una realización, la presente invención desvela Febuxostat cristalino, designado como Forma F1. La Forma F1 se puede caracterizar por los datos seleccionados entre: un patrón de DRX de polvo con picos a 5,8°, 6,8°, 8,1°, 11,8° y 17,4° ± 0,2° 2θ; un patrón de DRXP básicamente como se representa en la Figura 1; un espectro de RMN ¹³C en estado sólido con señales a 123,8, 163,1 y 168,5 ± 0,2 ppm; un espectro de RMN ¹³C en estado sólido que tiene diferencias de desplazamiento químico entre la señal que presenta el menor desplazamiento químico y otra en el intervalo de desplazamiento químico de 100 a 180 ppm de 23,4, 62,7 y 68,1 ± 0,1 ppm; un espectro de RMN ¹³C en estado sólido básicamente como se representa en las Figuras 2 o 3; y las combinaciones de los mismos.

5 En otra realización, la presente invención incluye Febuxostat cristalino, designado como Forma F2. La Forma F2 se puede caracterizar por los datos seleccionados entre: un patrón de DRX de polvo con picos a $3,0^\circ$, $5,9^\circ$, $8,8^\circ$, $11,8^\circ$ y $12,5^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$; un patrón de DRXP básicamente como se representa en la Figura 4 o en la Figura 5; un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido con señales a 112,3, 163,9, $168,8 \pm 0,2$ ppm; un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido que tiene diferencias de desplazamiento químico entre la señal que presenta el menor desplazamiento químico y otra en el intervalo de desplazamiento químico de 100 a 180 ppm de 11,5, 63,1 y $68,0 \pm 0,1$ ppm; un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido básicamente como se representa en las Figuras 6 o 7; y las combinaciones de los mismos.

10 En aún otra realización, la presente invención incluye Febuxostat cristalino, designado como Forma F10. La Forma F10 se puede caracterizar por los datos seleccionados entre: un patrón de difracción de rayos X de polvo que tienen picos a $6,7^\circ$, $7,7^\circ$, $12,8^\circ$, $13,3^\circ$ y $20,0^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$; un patrón de difracción de rayos X de polvo básicamente como se representa en la Figura 8; un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido con señales a 112,7, 125,7, 132,4 y $168,3 \pm 0,2$ ppm; un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido que tiene diferencias de desplazamiento químico entre la señal que presenta el menor desplazamiento químico y otra en el intervalo de desplazamiento químico de 100 a 180 ppm de 11,7, 24,7, 31,4 y $67,3 \pm 0,1$ ppm; un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido básicamente como se representa en las Figuras 9 o 10; y las combinaciones de los mismos.

En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cualquiera, o una combinación, de las Formas cristalinas de Febuxostat descritas anteriormente y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 En otra realización, la presente invención proporciona una cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores para su uso en el tratamiento de hiperuricemia en pacientes con gota. En otra realización, la presente invención proporciona el uso de una cualquiera de las formas de Febuxostat descritas anteriormente en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de hiperuricemia en pacientes con gota.

Breve descripción de las figuras

25 La Figura 1 muestra un difractograma de rayos X de polvo de la Forma F1 de Febuxostat.

La Figura 2 muestra un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido de la Forma F1 de Febuxostat en el intervalo de 0-200 ppm.

La Figura 3 muestra un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido de la Forma F1 de Febuxostat en el intervalo de 100-200 ppm.

30 La Figura 4 muestra un difractograma de rayos X de polvo de la Forma F2 de Febuxostat.

La Figura 5 muestra un difractograma de rayos X de polvo de la Forma F2 de Febuxostat.

La Figura 6 muestra un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido de la Forma F2 de Febuxostat en el intervalo de 0-200 ppm.

35 La Figura 7 muestra un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido de la Forma F2 de Febuxostat en el intervalo de 100-200 ppm.

La Figura 8 muestra un difractograma de rayos X de polvo de la Forma F10 de Febuxostat.

La Figura 9 muestra un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido de la Forma F10 de Febuxostat en el intervalo de 0-200 ppm.

40 La Figura 10 muestra un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido de la Forma F10 de Febuxostat en el intervalo de 100-200 ppm.

La Figura 11 muestra un difractograma de rayos X de polvo de la Forma F3 de Febuxostat.

La Figura 12 muestra un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido de la Forma F3 de Febuxostat en el intervalo de 0-200 ppm.

45 La Figura 13 muestra un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido de la Forma F3 de Febuxostat en el intervalo de 100-200 ppm.

La Figura 14 muestra un difractograma de rayos X de polvo de la Forma F4 de Febuxostat.

La Figura 15 muestra un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido de la Forma F4 de Febuxostat en el intervalo de 0-200 ppm.

50 La Figura 16 muestra un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido de la Forma F4 de Febuxostat en el intervalo de 100-200 ppm.

La Figura 17 muestra un difractograma de rayos X de polvo de la Forma F5 de Febuxostat.

La Figura 18 muestra un difractograma de rayos X de polvo de la Forma F6 de Febuxostat.

La Figura 19 muestra un difractograma de rayos X de polvo de la Forma F7 de Febuxostat.

5 La Figura 20 muestra un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido de la Forma F7 de Febuxostat en el intervalo de 0-200 ppm.

La Figura 21 muestra un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido de la Forma F7 de Febuxostat en el intervalo de 100-200 ppm.

La Figura 22 muestra un difractograma de rayos X de polvo de la Forma F8 de Febuxostat.

10 La Figura 23 muestra un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido de la Forma F8 de Febuxostat en el intervalo de 0-200 ppm.

La Figura 24 muestra un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido de la Forma F8 de Febuxostat en el intervalo de 100-200 ppm.

La Figura 25 muestra un difractograma de rayos X de polvo de la Forma F9 de Febuxostat.

15 La Figura 26 muestra un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido de la Forma F9 de Febuxostat en el intervalo de 0-200 ppm.

La Figura 27 muestra un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido de la Forma F9 de Febuxostat en el intervalo de 100-200 ppm.

La Figura 28 muestra un difractograma de rayos X de polvo de la Forma F11 de Febuxostat.

La Figura 29 muestra un difractograma de rayos X de polvo de la Forma F12 de Febuxostat.

20 La Figura 30 muestra un difractograma de rayos X de polvo de la Forma F13 de Febuxostat.

La Figura 31 muestra un difractograma de rayos X de polvo de la Forma F14 de Febuxostat.

Descripción detallada de la invención

25 La presente solicitud se refiere a las nuevas Formas polimórficas F1-F14 de Febuxostat. En algunas realizaciones, los polimorfos de Febuxostat de la presente invención están básicamente libres de cualquier otra forma polimórfica, o de formas polimórficas específicas. En particular, las Formas F1, F2 y F10 están básicamente libres de cualquier otra forma polimórfica o de formas polimórficas específicas. En cualquier realización de la presente invención, "básicamente libre" significa que las formas de la presente invención contienen un 20 % (p/p) o menos, un 10 % (p/p) o menos, un 5 % (p/p) o menos, un 2 % (p/p) o menos, particularmente un 1 % (p/p) o menos, más particularmente un 0,5 % (p/p) o menos, y lo más particularmente un 0,2 % (p/p) o menos de cualquier otro polimorfo o de un polimorfo específico. En otras realizaciones, los polimorfos de Febuxostat de la presente invención contienen de un 1 % a un 20 % (p/p), de un 5 % a un 20 % (p/p), o de un 5 % a un 10 % (p/p) de cualquier otro polimorfo o de un polimorfo específico.

35 Se puede hacer referencia en el presente documento a que una forma cristalina se caracteriza por los datos gráficos "como se representan en" una Figura. Tales datos incluyen, por ejemplo, difractogramas de rayos X de polvo y espectros de RMN en estado sólido. Los expertos en la materia comprenderán que tales representaciones gráficas de datos pueden estar sujetas a pequeñas variaciones, por ejemplo, en las intensidades relativas de un pico y en las posiciones de un pico debidas a factores tales como las variaciones en la respuesta de un instrumento y las variaciones en la concentración y la pureza de la muestra, que se conocen bien por los expertos en la materia. Sin embargo, el experto en la materia podría ser capaz de comparar fácilmente los datos gráficos de las Figuras del presente documento con los datos gráficos generados por una forma cristalina desconocida y confirmar si los dos conjuntos de datos gráficos son característicos de la misma forma cristalina o de dos formas cristalinas diferentes.

40 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, las medidas de XRPD se realizan usando la radiación $K\alpha$ del cobre con una longitud de onda de 1,5418 Å.

45 En el presente documento se puede caracterizar una cosa, por ejemplo, una mezcla de reacción, cuando está, o se permite que llegue a la "temperatura ambiente", a menudo abreviado como "TA." Esto significa que la temperatura de dicha cosa está cerca, o es la misma, que la del espacio, por ejemplo, la habitación o la campana extractora, en la que la cosa está colocada. Normalmente, la temperatura ambiente es de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C, o de aproximadamente 22 °C a aproximadamente 27 °C, o aproximadamente 25 °C.

50 Se puede hacer referencia en el presente documento a que un procedimiento o etapa se lleva a cabo "durante una noche". Esto se refiere al intervalo de tiempo, por ejemplo, para un procedimiento o una etapa, que abarca el

período durante la noche, en el que dicho procedimiento o etapa no se puede observar de forma activa. Este intervalo de tiempo es de aproximadamente 8 a aproximadamente 20 horas, o aproximadamente 10-18 horas, normalmente aproximadamente 16 horas.

5 Como se usa en el presente documento, y a menos que se indique otra cosa, el término "anhidro" en relación al Febuxostat cristalino se refiere a Febuxostat cristalino que contiene menos de un 1,5 % (p/p), o menos de un 1 % (p/p) de agua o de disolventes orgánicos según se mide por TGA, por ejemplo, Febuxostat que contiene de aproximadamente un 0 % a aproximadamente un 1 % (p/p) de agua o de disolventes orgánicos según se mide por TGA.

10 A menos que se indique otra cosa, las formas en estado sólido de la presente invención se pueden secar. El secado se puede llevar a cabo, por ejemplo, a una temperatura elevada a presión reducida. La forma cristalina se puede secar a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C, o aproximadamente a 40 °C y aproximadamente a 50 °C, por ejemplo, aproximadamente a 40 °C. El secado se puede llevar a cabo a presión reducida (es decir, menor de 1 atmósfera, por ejemplo, de aproximadamente 1 kPa a aproximadamente 10 kPa, o de aproximadamente 1 kPa a aproximadamente 2,5 kPa). El secado puede tener lugar durante un período de
15 aproximadamente 8 horas a aproximadamente 36 horas, o de aproximadamente 10 horas a aproximadamente 24 horas, por ejemplo, aproximadamente 16 horas. El secado se puede llevar a cabo durante una noche.

El material de partida, Febuxostat, de los procedimientos de la presente invención, se puede preparar de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento de publicación de Patente PCT N° WO 1992/09279, que se incorpora el presente documento como referencia.

20 El documento de Patente WO 1999/065885 describe formas cristalinas de Febuxostat incluyendo la forma cristalina G. La forma G de Febuxostat muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos característicos a unos ángulos de reflexión 2θ de aproximadamente 6,86, 8,36, 9,60, 11,76, 13,74, 14,60, 15,94, 16,74, 17,56, 20,00, 21,26, 23,72, 24,78, 25,14, 25,74, 26,06, 26,64, 27,92, 28,60, 29,66 y 29,98°.

25 La presente invención se dirige a una necesidad en la técnica al proporcionar las nuevas Formas cristalinas F1-F14 de Febuxostat que tienen al menos una o más propiedades favorables en comparación con las formas conocidas de Febuxostat. En particular, las formas en estado sólido de la presente invención pueden tener una mejora en características tales como: mayor cristalinidad, solubilidad, velocidad de disolución, morfología, estabilidad térmica y mecánica a la conversión polimórfica y/o a la deshidratación, estabilidad de almacenamiento, bajo contenido de disolvente residual, menor grado de higroscopicidad, fluidez, y características ventajosas de elaboración y
30 manipulación tales como compresibilidad, y densidad aparente.

La presente invención proporciona Febuxostat cristalino, designado como Forma F1. La Forma F1 se puede caracterizar mediante los datos seleccionados entre: un patrón de DRX de polvo con picos a 5,8°, 6,8°, 8,1°, 11,7° y 17,4° \pm 0,2° 2θ ; un patrón de DRX de polvo con picos a 5,8°, 6,8°, 8,1°, 11,8° y 17,4° \pm 0,2° 2θ ; un patrón de DRXP básicamente como se representa en la Figura 1; un espectro de RMN ¹³C en estado sólido con señales a 123,8, 163,1 y 168,5 \pm 0,2 ppm; un espectro de RMN ¹³C en estado sólido que tiene diferencias de desplazamiento químico entre la señal que presenta el menor desplazamiento químico y otra en el intervalo de desplazamiento químico de 100 a 180 ppm de 23,4, 62,7 y 68,1 \pm 0,1 ppm; un espectro de RMN ¹³C en estado sólido básicamente como se representa en las Figuras 2 o 3 ; y las combinaciones de los mismos. La señal que presenta el menor desplazamiento químico en el área de desplazamiento químico de 100 a 180 ppm está normalmente a 100,4 \pm 1
40 ppm. La Forma F1 de Febuxostat como se define en cualquiera de los datos anteriores, se puede caracterizar además por un patrón de DRXP que tiene picos adicionales a: 4,7°, 9,4°, 14,2°, 16,2°, y 25,8° \pm 0,2° 2θ . De forma alternativa, la Forma F1 de Febuxostat como se define en cualquiera de los datos anteriores, se puede caracterizar además por un patrón de DRXP que tiene picos adicionales a: 4,6°, 9,3°, 14,2°, 16,2°, y 25,8° \pm 0,2° 2θ .

45 Normalmente, la Forma F1 de Febuxostat está básicamente libre de la Forma G, en particular, un patrón de DRX de polvo de la Forma F1 no tiene ninguno de los picos a 21,3°, 24,8°, y 25,1° \pm 0,2° 2θ .

La Forma F1 de Febuxostat tiene propiedades ventajosas seleccionadas entre al menos una de: pureza química, fluidez, solubilidad, morfología o estructura cristalina, y estabilidad - tal como estabilidad de almacenamiento, estabilidad a la deshidratación, estabilidad a la conversión polimórfica, baja higroscopicidad, y bajo contenido de disolventes residuales.

50 La Forma F1 de Febuxostat se puede preparar por cristalización de Febuxostat a partir de metilisobutilcetona ("MIBK"). El procedimiento puede comprender la disolución de Febuxostat en MIBK para obtener una mezcla; la precipitación de Febuxostat; y el aislamiento del precipitado obtenido. La precipitación puede comprender calentamiento; enfriamiento; y opcionalmente mantenimiento de la mezcla. El calentamiento se puede realizar aproximadamente a la temperatura de reflujo y el enfriamiento se puede realizar a una temperatura de
55 aproximadamente 40 °C a aproximadamente 0 °C, o aproximadamente a la temperatura ambiente. El mantenimiento se realiza normalmente aproximadamente a la temperatura ambiente, durante un período de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 horas, por ejemplo, durante aproximadamente 1,5 horas. El aislamiento del precipitado se puede realizar por filtración y lavado con un disolvente

tal como MIBK. De forma opcional, el precipitado aislado además se seca.

La presente invención proporciona Febuxostat cristalino, designado como Forma F2. La Forma F2 se puede caracterizar por los datos seleccionados entre: un patrón de DRX de polvo con picos a $2,9^\circ$, $5,9^\circ$, $8,7^\circ$, $11,8^\circ$ y $12,5^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$; un patrón de DRX de polvo con picos a $3,0^\circ$, $5,9^\circ$, $8,8^\circ$, $11,8^\circ$ y $12,5^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$; un patrón de DRXP básicamente como se representa en la Figura 4 o en la Figura 5; un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido con señales a 112,3, 163,9, $168,8 \pm 0,2$ ppm; un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido que tiene diferencias de desplazamiento químico entre la señal que presenta el menor desplazamiento químico y otra en el intervalo de desplazamiento químico de 100 a 180 ppm de 11,5, 63,1 y $68,0 \pm 0,1$ ppm; un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido básicamente como se representa en las Figuras 6 o 7; y las combinaciones de los mismos. La señal que presenta el menor desplazamiento químico en el área de desplazamiento químico de 100 a 180 ppm está normalmente a $100,8 \pm 0,1$ ppm. La Forma F2 de Febuxostat como se define en cualquiera de los datos anteriores, se puede caracterizar además por un patrón de DRXP que tiene picos adicionales a: $13,1^\circ$, $14,7^\circ$, $17,5^\circ$, $24,4^\circ$ y $25,2^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$. De forma alternativa, la Forma F2 de Febuxostat como se define en cualquiera de los datos anteriores, se puede caracterizar además por un patrón de DRXP que tiene picos adicionales a: $13,1^\circ$, $14,6^\circ$, $17,6^\circ$, $24,4^\circ$ y $25,5^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$.

La Forma F2 de Febuxostat puede ser anhidra.

La Forma F2 de Febuxostat tiene propiedades ventajosas seleccionadas entre al menos una de: pureza química, fluidez, solubilidad, morfología o estructura cristalina, y estabilidad - tal como estabilidad de almacenamiento, estabilidad a la deshidratación, estabilidad a la conversión polimórfica, baja higroscopicidad, y bajo contenido de disolventes residuales. En particular, la Forma cristalina F2 de Febuxostat de la presente invención tiene una morfología ventajosa comparada con otras formas cristalinas tales como las formas A, B y C de Febuxostat. Mientras que las formas A, B y C de Febuxostat tienen todas forma de aguja, la Forma F2 de Febuxostat tiene una morfología plana, y por lo tanto tiene mejores propiedades tecnológicas, tales como compactabilidad, que puede ser una ventaja para, por ejemplo, la formulación de comprimidos.

La Forma F2 de Febuxostat se puede preparar por cristalización de Febuxostat a partir de una mezcla que comprende un disolvente seleccionado entre: metiletilcetona ("MEK") y acetona, en combinación con un hidrocarburo $\text{C}_5\text{-C}_8$.

La cristalización, que se puede realizar aproximadamente a la temperatura ambiente, comprende normalmente la disolución de Febuxostat en un disolvente seleccionado entre: MEK y acetona; y la adición de un hidrocarburo $\text{C}_5\text{-C}_8$, tal como n-heptano o n-hexano, para obtener una mezcla que comprende la Forma cristalina F2 de Febuxostat. La mezcla se puede mantener aproximadamente a la temperatura ambiente durante un período de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 48 horas, o durante de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas. La forma cristalina obtenida además se puede recuperar, por ejemplo, por filtración y secado.

La Forma F2 de Febuxostat anterior también se puede preparar mediante un procedimiento que comprende la suspensión de la Forma F3 de Febuxostat como se define posteriormente en diclorometano ("DCM"), aproximadamente a la temperatura ambiente, para obtener una mezcla. La mezcla se puede mantener durante un período de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 48 horas, por ejemplo, durante aproximadamente 25 horas. La forma cristalina obtenida además se puede aislar, por ejemplo, por filtración. La forma cristalina aislada además se seca.

La presente invención incluye Febuxostat cristalino, designado como Forma F10. La Forma F10 se puede caracterizar por los datos seleccionados entre: un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos a $6,7^\circ$, $7,7^\circ$, $12,8^\circ$, $13,3^\circ$ y $20,0^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$; un patrón de difracción de rayos X de polvo básicamente como se representa en la Figura 8; un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido con señales a 112,7, 125,7, 132,4 y $168,3 \pm 0,2$ ppm; un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido que tiene diferencias de desplazamiento químico entre la señal que presenta el menor desplazamiento químico y otra en el intervalo de desplazamiento químico de 100 a 180 ppm de 11,7, 24,7, 31,4 y $67,3 \pm 0,1$ ppm; un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido básicamente como se representa en las Figuras 9 o 10; y las combinaciones de los mismos. La señal que presenta el menor desplazamiento químico en el área de desplazamiento químico de 100 a 180 ppm está normalmente a $101,0 \pm 1$ ppm. La Forma F10 de Febuxostat como se define en cualquiera de los datos anteriores, se puede caracterizar además por un patrón de DRXP que tiene picos adicionales a $3,3^\circ$, $16,3^\circ$, $16,9^\circ$, $24,5^\circ$ y $25,8^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$.

La Forma F10 de Febuxostat puede ser anhidra.

La Forma F10 de Febuxostat tiene propiedades ventajosas seleccionadas entre al menos una de: pureza química, fluidez, solubilidad, morfología o estructura cristalina, y estabilidad - tal como estabilidad de almacenamiento, estabilidad a la deshidratación, estabilidad a la conversión polimórfica, baja higroscopicidad, y bajo contenido de disolventes residuales. En particular, la Forma cristalina F10 de Febuxostat de la presente invención tiene una mejor solubilidad en etanol en comparación con otras formas cristalinas.

La presente invención también incluye un procedimiento para la preparación de la Forma F10 de Febuxostat que comprende la cristalización de Febuxostat a partir de una mezcla que comprende metilisobutilcetona ("MIBK") y un

hidrocarburo C₅-C₈.

5 La cristalización puede comprender la disolución de Febuxostat en MIBK; y la adición de un hidrocarburo C₅-C₈ tal como n-heptano o n-hexano, para obtener una mezcla que comprende dicha forma cristalina. La adición del hidrocarburo C₅-C₈ se puede realizar gota a gota, aproximadamente a la temperatura de reflujo. La disolución se realiza normalmente mientras se calienta, por ejemplo, aproximadamente a la temperatura de reflujo.

El procedimiento puede comprender además el enfriamiento a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 0 °C, o aproximadamente a la temperatura ambiente. La forma cristalina obtenida además se puede aislar, por ejemplo, por filtración y secado.

10 La presente invención proporciona Febuxostat cristalino, designado como Forma F3. La Forma F3 se puede caracterizar por los datos seleccionados entre: un patrón de DRX de polvo con picos a 8,2°, 9,5°, 12,9°, 17,1° y 19,2° ± 0,2° 2θ; un patrón de DRXP básicamente como se representa en la Figura 11; un espectro de RMN ¹³C en estado sólido con señales a 131,4, 162,3 y 165,4 ± 0,2 ppm; un espectro de RMN ¹³C en estado sólido que tiene diferencias de desplazamiento químico entre la señal que presenta el menor desplazamiento químico y otra en el intervalo de desplazamiento químico de 100 a 180 ppm de 30,3, 61,2 y 64,3 ± 0,1 ppm; un espectro de RMN ¹³C en estado sólido básicamente como se representa en las Figuras 12 o 13; y las combinaciones de los mismos. La señal que presenta el menor desplazamiento químico en el área de desplazamiento químico de 100 a 180 ppm está normalmente a 101,1 ± 1 ppm. La Forma F3 de Febuxostat como se define en cualquiera de los datos anteriores, se puede caracterizar además por picos de DRXP adicionales a: 21,6°, 23,5°, 24,3°, 26,0° y 26,9° ± 0,2° 2θ.

20 La presente invención incluye un procedimiento para la preparación de la Forma F3 de Febuxostat que comprende la cristalización de Febuxostat a partir de EtOH. La cristalización puede comprender: la disolución de Febuxostat en EtOH; calentamiento a una temperatura tal como la temperatura de reflujo; enfriamiento a una temperatura tal como, de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 0 °C, o a una temperatura de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 5 °C, por ejemplo, a una temperatura de aproximadamente 5 °C. El procedimiento puede comprender además una etapa de mantenimiento a una temperatura tal como, de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 30 °C, o a una temperatura de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 15 °C, por ejemplo, a una temperatura de aproximadamente 5 °C, durante un intervalo de tiempo tal como, de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 48 horas, o de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas, por ejemplo, aproximadamente 1,5 horas, para obtener la Forma cristalina F3 de Febuxostat. La forma cristalina obtenida además se puede recuperar, por ejemplo, por filtración y secado.

30 La presente invención incluye de Febuxostat cristalino, designado como Forma F4. La Forma F4 se puede caracterizar por los datos seleccionados entre: un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos a 7,4°, 11,2°, 14,8°, 16,8° y 22,3° ± 0,2° 2θ; un patrón de difracción de rayos X de polvo básicamente como se representa en la Figura 14; un espectro de RMN ¹³C en estado sólido con señales a 156,5, 170,2 y 178,4 ± 0,2 ppm; un espectro de RMN ¹³C en estado sólido que tiene diferencias de desplazamiento químico entre la señal que presenta el menor desplazamiento químico y otra en el intervalo de desplazamiento químico de 100 a 180 ppm de 55,2, 68,9 y 77,1 ± 0,1 ppm; un espectro de RMN ¹³C en estado sólido básicamente como se representa en las Figuras 15 o 16; y las combinaciones de los mismos. La señal que presenta el menor desplazamiento químico en el área de desplazamiento químico de 100 a 180 ppm está a 101,3 ± 1 ppm. La Forma F4 de Febuxostat como se define en cualquiera de los datos anteriores, se puede caracterizar además por picos adicionales de un patrón de difracción de rayos X de polvo a 11,9°, 17,7°, 18,4°, 23,5° y 26,1° ± 0,2° 2θ.

45 La Forma F4 de Febuxostat anterior se puede preparar mediante un procedimiento que comprende la precipitación de Febuxostat a partir de ácido acético ("AcOH"). En una realización, la precipitación puede comprender la suspensión de la Forma F3 de Febuxostat en AcOH, a una temperatura tal como aproximadamente la temperatura ambiente, para obtener una mezcla. La mezcla se puede mantener aproximadamente a la temperatura ambiente durante un intervalo de tiempo tal como de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 48 horas, o de aproximadamente 20 horas a aproximadamente 30 horas, por ejemplo, durante aproximadamente 25 horas.

50 En otra realización, la precipitación comprende la cristalización de Febuxostat a partir de AcOH. La cristalización puede comprender la disolución, normalmente, mientras se calienta a una temperatura tal como la temperatura de reflujo; y a continuación el enfriamiento a una temperatura tal como de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 40 °C, o aproximadamente a la temperatura ambiente para obtener dicha forma cristalina. El procedimiento puede comprender además una etapa de mantenimiento en la que la mezcla enfriada se mantiene a una temperatura, por ejemplo, aproximadamente la temperatura ambiente, durante un período de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 48 horas, o de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas, por ejemplo, durante aproximadamente 3,5 horas. La forma cristalina obtenida además se puede aislar, por ejemplo, por filtración.

55 La presente invención incluye Febuxostat cristalino designado como Forma F5. La Forma F5 se puede caracterizar por los datos seleccionados entre: un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos a 5,9°, 6,5°, 8,5°, 11,6° y 18,0° ± 0,2° 2θ; un patrón de difracción de rayos X de polvo básicamente como se representa en la Figura 17; y las combinaciones de los mismos. La Forma F5 de Febuxostat como se define en cualquiera de los datos anteriores, se puede caracterizar además por un patrón de DRXP que tiene picos adicionales a 11,0°, 12,4°, 17,5°,

20,7° y 23,3° ± 0,2° 2θ.

5 La presente invención también incluye un procedimiento para la preparación de la Forma F5 de Febuxostat que comprende la cristalización de Febuxostat a partir de una mezcla que comprende dimetilacetamida ("DMA") y n-heptano. La cristalización puede comprender la disolución de Febuxostat en DMA; y la adición de n-heptano para obtener dicha forma cristalina. El procedimiento se puede realizar aproximadamente a la temperatura ambiente. El procedimiento puede comprender además una etapa de mantenimiento, en la que la mezcla se mantiene, por ejemplo, aproximadamente a la temperatura ambiente, durante de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 72 horas, o durante de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 48 horas, por ejemplo, durante aproximadamente 43 horas.

10 La presente invención incluye Febuxostat cristalino, designado como Forma F6. La Forma F6 se puede caracterizar por los datos seleccionados entre: un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos a 2,9°, 6,4°, 9,7°, 11,7° y 12,8° ± 0,2° 2θ; un patrón de difracción de rayos X de polvo básicamente como se representa en la Figura 18; y una combinación de los mismos. La Forma F6 de Febuxostat como se define en cualquiera de los datos anteriores, se puede caracterizar además por un patrón de DRXP que tiene picos adicionales a 3,2°, 10,2°, 15,0°, 19,7° y 20,3° ± 0,2° 2θ.

15 La presente invención incluye un procedimiento para la preparación de la Forma F6 de Febuxostat que comprende la cristalización de Febuxostat a partir de cloroformo. La cristalización puede comprender la disolución de Febuxostat en cloroformo; calentamiento; y a continuación enfriamiento para obtener una suspensión que comprende dicha forma cristalina. El calentamiento se puede realizar a una temperatura tal como aproximadamente la temperatura de reflujo, y el enfriamiento se puede realizar a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 0 °C, o aproximadamente a la temperatura ambiente. El procedimiento puede comprender además una etapa de mantenimiento, en la que la mezcla enfriada se mantiene, por ejemplo, aproximadamente a la temperatura ambiente, durante un período tal como de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 48 horas, o de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas, por ejemplo, aproximadamente 1 hora.

25 La forma cristalina obtenida además se puede aislar, por ejemplo, por filtración.

30 La presente invención incluye Febuxostat cristalino, designado como Forma F7. La Forma F7 se puede caracterizar por los datos seleccionados entre: un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos a 6,7°, 8,1°, 10,1°, 12,8°, y 18,2° ± 0,2° 2θ; un patrón de difracción de rayos X de polvo básicamente como se representa en la Figura 19; un espectro de RMN ¹³C en estado sólido con señales a 128,6, 131,3 y 162,7 ± 0,2 ppm; un espectro de RMN ¹³C en estado sólido que tiene diferencias de desplazamiento químico entre la señal que presenta el menor desplazamiento químico y otra en el intervalo de desplazamiento químico de 100 a 180 ppm de 28,5, 31,3 y 62,6 ± 0,1 ppm; un espectro de RMN ¹³C en estado sólido básicamente como se representa en las Figuras 20 o 21; y las combinaciones de los mismos. La señal que presenta el menor desplazamiento químico en el área de desplazamiento químico de 100 a 180 ppm está normalmente a 100,1 ± 1 ppm. La Forma F7 de Febuxostat como se define en cualquiera de los datos anteriores, se puede caracterizar además por un patrón de DRXP que tiene picos adicionales a 15,6°, 15,9°, 18,8°, 23,0° y 24,7° ± 0,2° 2θ.

35 La presente invención también incluye un procedimiento para la preparación de la Forma F7 de Febuxostat que comprende la cristalización de Febuxostat a partir de una mezcla que comprende dimetilformamida ("DMF") y n-heptano. La cristalización, realizada normalmente aproximadamente a la temperatura ambiente, puede comprender la disolución de Febuxostat en DMF y a continuación la adición de n-heptano para obtener dicha forma cristalina. El procedimiento puede comprender además una etapa de mantenimiento en la que la mezcla se mantiene, por ejemplo, aproximadamente a la temperatura ambiente, durante un período tal como de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 72 horas, o de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 48 horas, por ejemplo, aproximadamente 43,5 horas.

45 La presente invención incluye Febuxostat cristalino, designado como Forma F8. La Forma F8 se puede caracterizar por los datos seleccionados entre: un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos a 4,0°, 7,3°, 7,7°, 9,9° y 17,3° ± 0,2° 2θ; un patrón de difracción de rayos X de polvo básicamente como se representa en la Figura 22; un espectro de RMN ¹³C en estado sólido con señales a 100,0, 127,9 y 134,7 ± 0,2 ppm; un espectro de RMN ¹³C en estado sólido que tiene diferencias de desplazamiento químico entre la señal que presenta el menor desplazamiento químico y otra en el intervalo de desplazamiento químico de 100 a 180 ppm de 0,0, 27,9 y 34,7 ± 0,1 ppm; un espectro de RMN ¹³C en estado sólido básicamente como se representa en las Figuras 23 o 24 y las combinaciones de los mismos. La señal que presenta el menor desplazamiento químico en el área de desplazamiento químico de 100 a 180 ppm está normalmente a 100,0 ± 1 ppm. La Forma F8 de Febuxostat como se define en cualquiera de los datos anteriores, se puede caracterizar además por un patrón de DRXP que tiene picos adicionales a 11,9°, 13,0°, 14,5°, 16,5° y 24,4° ± 0,2° 2θ.

55 La presente invención incluye un procedimiento para la preparación de la Forma F8 de Febuxostat que comprende la suspensión de la Forma F3 de Febuxostat en benzoato de metilo. La suspensión se puede realizar a una temperatura tal como aproximadamente a la temperatura ambiente. Se puede realizar una etapa de mantenimiento, en la que la suspensión se puede mantener, por ejemplo, aproximadamente a la temperatura ambiente, durante de

aproximadamente 1 hora a aproximadamente 48 horas, por ejemplo, durante aproximadamente 25 horas.

La forma cristalina obtenida además se puede aislar, por ejemplo, por filtración. La forma cristalina aislada además se puede secar.

5 La presente invención incluye Febuxostat cristalino, designado como Forma F9. La Forma F9 se puede caracterizar por los datos seleccionados entre: un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos a $7,2^\circ$, $10,7^\circ$, $14,0^\circ$, $14,4^\circ$ y $16,3^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$; un patrón de difracción de rayos X de polvo básicamente como se representa en la Figura 25; un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido con señales a 123,1, 124,8 y $132,8 \pm 0,2$ ppm; un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido que tiene diferencias de desplazamiento químico entre la señal que presenta el menor desplazamiento químico y otra en el intervalo de desplazamiento químico de 100 a 180 ppm de 11,2, 12,9 y $20,9 \pm 0,1$ ppm; un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido básicamente como se representa en las Figuras 26 o 27; y las combinaciones de los mismos. La señal que presenta el menor desplazamiento químico en el área de desplazamiento químico de 100 a 180 ppm está normalmente a $111,9 \pm 1$ ppm. La Forma F9 de Febuxostat como se define en cualquiera de los datos anteriores, se puede caracterizar además por un patrón de DRXP que tiene picos adicionales a $11,9^\circ$, $17,0^\circ$, $19,5^\circ$, $23,7^\circ$ y $26,5^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$.

15 La presente invención incluye un procedimiento para la preparación de la Forma F9 de Febuxostat que comprende la suspensión de la Forma F3 de Febuxostat en dimetilsulfóxido ("DMSO"). La suspensión se puede realizar a una temperatura tal como aproximadamente la temperatura ambiente. El procedimiento puede comprender además una etapa de mantenimiento durante un período tal como de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 48 horas, por ejemplo, aproximadamente 46 horas. La forma cristalina obtenida además se puede aislar, por ejemplo, por filtración.

25 La presente invención incluye Febuxostat cristalino, designado como Forma F11. La Forma F11 se puede caracterizar por los datos seleccionados entre: un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos a: $4,3^\circ$, $6,0^\circ$, $8,6^\circ$, $11,4^\circ$ y $12,2^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$; un patrón de difracción de rayos X de polvo básicamente como se representa en la Figura 28; y una combinación de los mismos. La Forma F11 de Febuxostat como se define en cualquiera de los datos anteriores, se puede caracterizar además por picos de DRXP adicionales a $17,1^\circ$ y $25,4^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$.

30 La presente invención también incluye un procedimiento para la preparación de la Forma F11 de Febuxostat que comprende la precipitación de Febuxostat a partir de *tert*-butanol. La precipitación puede comprender la disolución de Febuxostat en *tert*-butanol; y liofilización para obtener la Forma cristalina F11 de Febuxostat. La etapa de disolución se puede realizar por calentamiento a una temperatura tal como de aproximadamente 35°C a aproximadamente 82°C , o de aproximadamente 35°C a aproximadamente 40°C . La liofilización se realiza normalmente mediante un procedimiento que comprende el enfriamiento de la solución para obtener una mezcla congelada, y la evaporación del disolvente mientras se mantiene la mezcla congelada a bajas temperaturas. La etapa de liofilización se puede realizar al vacío, a una presión de aproximadamente 2 mmHg a aproximadamente 14,8 mmHg. El enfriamiento se puede realizar a una temperatura tal como de aproximadamente 0°C a aproximadamente -50°C , o de aproximadamente -6°C a aproximadamente -42°C .

40 La presente invención incluye Febuxostat cristalino, designado como Forma F12. La Forma F12 se puede caracterizar por los datos seleccionados entre: un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos a: $3,9^\circ$, $7,9^\circ$, $10,0^\circ$, $11,7^\circ$ y $12,9^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$; un patrón de difracción de rayos X de polvo básicamente como se representa en la Figura 29; y una combinación de los mismos. La Forma F12 de Febuxostat como se define en cualquiera de los datos anteriores, se puede caracterizar además por picos de DRXP adicionales a $15,7^\circ$, $16,2^\circ$, $17,6^\circ$, $19,9^\circ$ y $22,8^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$.

45 La presente invención también incluye un procedimiento para la preparación de la Forma F12 de Febuxostat que comprende la cristalización de Febuxostat a partir de una mezcla de dioxano y agua. La cristalización puede comprender la disolución de Febuxostat en dioxano aproximadamente a la temperatura ambiente; y la adición de agua para obtener dicha forma cristalina. El procedimiento puede comprender además una etapa de mantenimiento a una temperatura tal como aproximadamente la temperatura ambiente, durante un período de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 12 horas, por ejemplo, durante aproximadamente 2 horas. La forma cristalina obtenida además se puede aislar, por ejemplo, por filtración.

50 La presente invención incluye Febuxostat cristalino, designado como Forma F13. La Forma F13 se puede caracterizar por los datos seleccionados entre: un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos a: $2,9^\circ$, $5,8^\circ$, $9,8^\circ$, $15,2^\circ$ y $19,2^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$; un patrón de difracción de rayos X de polvo básicamente como se representa en la Figura 30; y las combinaciones de los mismos. La Forma F13 de Febuxostat como se define en cualquiera de los datos anteriores, se puede caracterizar además por picos de DRXP adicionales a $16,8^\circ$, $17,5^\circ$, $19,9^\circ$, $20,4^\circ$ y $22,8^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$.

55 La presente invención incluye un procedimiento para la preparación de la Forma F13 de Febuxostat que comprende la cristalización de Febuxostat a partir de cloroformo. La cristalización puede comprender la disolución de Febuxostat en cloroformo para obtener una mezcla; la precipitación de Febuxostat; y el aislamiento del precipitado obtenido. La precipitación se puede realizar por adición de un hidrocarburo $\text{C}_5\text{-C}_8$, tal como n-heptano o n-hexano a la mezcla de

reacción o por calentamiento; enfriamiento; y opcionalmente mantenimiento de la mezcla. El calentamiento se puede realizar a una temperatura tal como aproximadamente la temperatura de reflujo durante un período de aproximadamente 1 min a aproximadamente 1 h, o durante aproximadamente 20 minutos. El enfriamiento se puede realizar a una temperatura tal como de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 0 °C, o aproximadamente a la temperatura ambiente. El mantenimiento se realiza normalmente a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 40 °C durante un período tal como de aproximadamente 1 min a aproximadamente 24 horas, por ejemplo, durante aproximadamente 1,25 horas. El aislamiento del precipitado se puede realizar por filtración.

La presente invención incluye Febuxostat cristalino, designado como Forma F14. La Forma F14 se puede caracterizar por los datos seleccionados entre: un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos a: 3,2°, 5,1°, 7,0°, 11,8° y 25,5° ± 0,2° 2θ; un patrón de difracción de rayos X de polvo básicamente como se representa en la Figura 31; y las combinaciones de los mismos.

La presente invención también incluye un procedimiento para la preparación de la Forma F14 de Febuxostat que comprende la cristalización de Febuxostat a partir de una mezcla que comprende cloroformo y un hidrocarburo C₅-C₈ o agua. La cristalización puede comprender la disolución de Febuxostat en cloroformo; y la adición de un disolvente seleccionado entre: agua y un hidrocarburo C₅-C₈ para obtener dicha forma cristalina. Los hidrocarburos C₅-C₈ adecuados incluyen, por ejemplo, n-heptano y n-hexano.

El procedimiento puede comprender además el mantenimiento de la mezcla, por ejemplo aproximadamente a la temperatura ambiente, durante un período tal como de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas, o de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 5 horas. La forma cristalina obtenida además se puede aislar, por ejemplo, por filtración y secado.

Las formas cristalinas anteriores de Febuxostat se pueden usar en la preparación de una composición farmacéutica que comprende una cualquiera, o combinaciones de las formas de Febuxostat descritas anteriormente, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona además 1) una composición farmacéutica que comprende una cualquiera, o una combinación de las formas cristalinas de Febuxostat descritas anteriormente y un excipiente farmacéuticamente aceptable; 2) el uso de una cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores para el tratamiento de hiperuricemia en pacientes con gota y 3) procedimientos para el tratamiento de un paciente con gota, que comprenden la administración a dicho paciente de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende una cualquiera, o combinaciones de las formas de Febuxostat descritas en el presente documento.

La composición farmacéutica de la presente invención puede estar en forma sólida o líquida. Si la composición farmacéutica está en forma líquida, la forma, o la combinación de las formas cristalinas de Febuxostat descritas anteriormente se mantienen como sólidos en la composición farmacéutica líquida, por ejemplo, en forma de una suspensión.

Habiendo descrito la presente invención con referencia a ciertas realizaciones preferentes, otras realizaciones serán evidentes para un experto en la materia a partir de la consideración de la presente memoria descriptiva. La presente invención se describe además por referencia a los siguientes ejemplos que describen en detalle la preparación de la composición y los procedimientos de uso de la presente invención. Será evidente para los expertos en la materia que se pueden practicar numerosas modificaciones, tanto en los materiales como en los procedimientos, sin apartarse del ámbito de la presente invención.

40 Instrumentación

Difracción de rayos X de polvo:

La difracción de rayos X de polvo se realizó en un difractómetro de rayos X de polvo Bruker modelo D8 Advance equipado con un detector Lynxeye o en un difractómetro de polvo ARL modelo X'TRA-019, equipado con un soporte de muestra de aluminio estándar redondo con una placa de cuarzo de fondo cero redonda. Los parámetros de barrido usados fueron los siguientes: radiación K α 1 del cobre ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$), intervalo: 2-40 grados 2θ; modo de barrido: barrido continuo.

Las posiciones de los picos se determinaron usando polvo de silicio como estándar interno en una mezcla con la muestra medida. La posición del pico de silicio (111) se corrigió para ser 28,45 grados 2θ. Las posiciones de los picos se corrigieron respectivamente (no se realizó ninguna corrección en los difractogramas presentados en las Figuras).

Espectros de RMN ¹³C:

Los espectros de RMN ¹³C se realizaron a 125 MHz usando un equipo Bruker Avance II+ 500, con sonda SB usando rotores de 4 mm.

Se estableció el ángulo mágico usando KBr. Se comprobó la homogeneidad del campo magnético usando

adamantano. Los parámetros de polarización cruzada se optimizaron usando glicina.

Conjunto de referencias espectrales usando glicina como estándar externo (176,03 ppm para la señal de campo bajo del carboxilo):

Velocidad de giro de ángulo mágico: 11 kHz

5 Programa de pulsos: cp con 15 tppm durante el desacoplamiento

Tiempo de retraso: 5 s (excepto para las Formas F7, F8 y F9 de Febuxostat, en las que el período de retraso fue de 2 s)

Tiempo de contacto: 2 ms.

10 Número de barridos: 1024 (excepto por las Formas F8 y F9 de Febuxostat, en las que el número de barridos fue 2048)

El término "V" se refiere a los ml de disolvente o de antidisolvente por g de material de partida de Febuxostat.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de la Forma F1 de Febuxostat

15 Se colocó Febuxostat (1 g) en un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo. Se añadió metilisobutilcetona (MIBK) (10 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo usando un baño de aceite para obtener una solución clara de color amarillento. A continuación se detuvo el calentamiento, se retiró el baño aceite y la mezcla se dejó enfriar a TA y se agitó a TA durante 1,5 h. Se formó un precipitado de color blanco durante el enfriamiento. A continuación se filtró la mezcla y el sólido separado se lavó con MIBK (1 ml) para proporcionar un sólido húmedo de color blanco (0,64 g). Una porción (0,44 g) se secó al vacío a 50 °C durante 22,5 h para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco (0,33 g).

Ejemplo 2: Preparación de la Forma F2 de Febuxostat

25 Se colocó Febuxostat (1 g) en un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con un agitador magnético. Se añadió metil-etilcetona (MEK) (35 ml, 35 V) y la mezcla resultante se agitó a TA para obtener una solución clara de color amarillento. Se añadió n-heptano (175 ml) y la solución resultante se agitó a TA durante 20 h. A continuación se filtró la mezcla para proporcionar un sólido claro de color blanco (1,03 g), que a continuación se secó al vacío a 40 °C durante 24 h para proporcionar un sólido de color blanco (0,43 g).

Ejemplo 3: Preparación de la Forma F2 de Febuxostat

30 Se colocó Febuxostat (0,5 g) un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con un agitador magnético. Se añadió acetona (11,5 ml, 23 V) y la mezcla resultante se agitó a TA para obtener una solución clara de color amarillento. Se añadió n-heptano (126,5 ml, 253 V) y la solución resultante se agitó a TA durante 16,25 h. A continuación se filtró la mezcla para proporcionar un sólido claro de color blanco (0,31 g). El sólido se secó al vacío a 50 °C durante 22 h para proporcionar un sólido de color blanco (0,23 g).

Ejemplo 4: Preparación de la Forma F2 de Febuxostat

35 Se preparó una mezcla de Febuxostat (0,5 g) y acetona (12,5 ml, 25 V) para obtener una solución de color amarillo. Se añadió a la solución n-hexano (75 ml, 150 V) y se formó una suspensión de color blanco. La suspensión se agitó durante 3 h a 25 °C, después de lo cual se filtró. El sólido filtrado se analizó por DRX y se obtuvo la Forma F2.

Ejemplo 5: Preparación de la Forma F2 de Febuxostat

40 Se preparó una mezcla de Febuxostat (0,5 g) y acetona (12,5 ml, 25 V) para obtener una solución de color amarillo. Se añadió a la solución n-hexano (75 ml, 150 V) y se formó una suspensión de color blanco. La suspensión se agitó durante 3 h a 25 °C, después de lo cual se filtró. La torta del filtro obtenida de esta manera se secó durante 16 h a 50 °C. El sólido se analizó por DRX y se obtuvo la Forma F2.

Ejemplo 6: Preparación de la Forma F2 de Febuxostat

45 Se colocó la Forma cristalina F3 de Febuxostat (1,00 g) en un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un agitador magnético. Se añadió DCM (15 ml, 15 V) y la mezcla resultante (una suspensión de color blanco) se agitó a TA durante 25 h. A continuación se filtró la mezcla para proporcionar un sólido claro de color blanco (0,81 g). Se tomó una porción (0,15 g) del sólido húmedo de color blanco para un análisis de polimorfismo y se identificó como la Forma F2 de Febuxostat, y el resto se secó al vacío a 50 °C durante 18 h para proporcionar un sólido de color blanco (0,50 g).

Ejemplo 7: Preparación de la Forma F3 de Febuxostat

50 Se calentó una mezcla de Febuxostat (96 g) y EtOH (770 ml, 8 V) a 78 °C para formar una solución de color amarillo. A continuación la solución se enfrió a 5 °C y se obtuvo una suspensión de color blanquecino. La suspensión se agitó

durante 1 h a 5 °C, después de lo cual se filtró. La torta del filtro obtenida de esta manera se secó durante 16 h a 40 °C.

Ejemplo 8: Preparación de la Forma F4 de Febuxostat

5 Se colocó la Forma F3 de Febuxostat (0,50 g) en un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un agitador magnético. Se añadió ácido acético ("AcOH") (7,5 ml, 15 V) y la mezcla (una suspensión de color blanco) se agitó a TA durante 25 h. A continuación se filtró la mezcla para proporcionar un sólido húmedo de color blanco (0,49 g). El sólido húmedo se analizó por DRX.

Ejemplo 9: Preparación de la Forma F4 de Febuxostat

10 Se colocó Febuxostat (0,50 g) en un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo. Se añadió AcOH (10 ml, 20 V) mientras se calentaba a reflujo en un baño de aceite, para obtener una solución clara de color amarillento. A continuación se detuvo el calentamiento, se retiró el baño de aceite y la mezcla se dejó enfriar a TA. Después de 3,5 h de agitación a TA, se recogió un sólido húmedo de color blanco (0,51 g) por filtración. El sólido húmedo se analizó por DRX.

Ejemplo 10: Preparación de la Forma F5 de Febuxostat

15 Se colocó Febuxostat (0,50 g) en un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un agitador magnético. Se añadió dimetilacetamida ("DMA") (0,5 ml, 1 V) y la mezcla se agitó a TA para obtener una solución clara de color amarillento. Se añadieron n-heptano (10 ml, 20 V), y la mezcla clara resultante se agitó a TA durante 43 h. Durante este período se formó un precipitado. El precipitado se separó por filtración para proporcionar un sólido húmedo. El sólido húmedo se analizó por DRX.

Ejemplo 11: Preparación de la Forma F6 de Febuxostat

20 Se calentó una mezcla de Febuxostat (0,5 g) y cloroformo (4,5 ml, 9 V) a 61 °C (a reflujo) para obtener una solución de color amarillo. A continuación la solución se enfrió a 25 °C y se obtuvo una suspensión de color blanco. A continuación se agitó la suspensión durante 1 h a 25 °C, después de lo cual se filtró. El sólido filtrado se analizó por DRX.

Ejemplo 12: Preparación de la Forma F7 de Febuxostat

25 Se colocó Febuxostat (0,50 g) en un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un agitador magnético. Se añadió dimetilformamida ("DMF") (1 ml, 2 V) y la mezcla se agitó a TA para obtener una solución clara de color amarillento. Se añadió n-heptano (20 ml, 40 V) y la mezcla clara resultante se agitó a TA durante 43,5 h. Durante este período se formó un precipitado. El precipitado se separó por filtración para proporcionar un sólido húmedo. El sólido húmedo se analizó por DRX.

Ejemplo 13: Preparación de la Forma F8 de Febuxostat

35 Se colocó la Forma F3 de Febuxostat (0,50 g) en un vial de 20 ml equipado con un agitador magnético. Se añadió benzoato de metilo (5 ml, 10 V), y la mezcla (una suspensión de color blanco) se agitó a TA durante 25 h. Durante este período se formó un precipitado. El precipitado se separó por filtración para proporcionar un sólido húmedo (1,35 g). El sólido se secó al vacío a 50 °C durante 17 h para proporcionar un sólido de color blanco (0,34 g).

Ejemplo 14: Preparación de la Forma F9 de Febuxostat

40 Se colocó la Forma F3 de Febuxostat (0,50 g) en un vial de 20 ml equipado con un agitador magnético. Se añadió dimetilsulfóxido ("DMSO") (2,5 ml, 5 V), y la mezcla se agitó a TA durante 46 h. Durante este período se formó un precipitado. El precipitado se separó por filtración para proporcionar un sólido húmedo (0,27 g). El sólido húmedo se analizó por DRX.

Ejemplo 15: Preparación de la Forma F10 de Febuxostat

45 Se colocó Febuxostat (20,00 g) en un matraz de fondo redondo de 1 l equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo. Se añadió MIBK (200 ml, 10 V). La mezcla se calentó a reflujo en un baño de aceite y se agitó a reflujo durante 5 min para formar una solución. Se añadió n-heptano (300 ml, 15 V) a la solución clara de color amarillento, en porciones durante 10 min y se formó un precipitado de color blanco. A continuación se detuvo calentamiento y la mezcla se dejó enfriar y se agitó a TA durante 1,5 h. Se formó un sólido húmedo de color blanco y se recogió (32,36 g) por filtración. La muestra se secó al vacío a 50 °C durante 24 h para obtener un sólido de color blanco (17,07 g).

Ejemplo 16: Preparación de la Forma F10 de Febuxostat

50 Se colocó Febuxostat (5,00 g) en un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo. Se añadió MIBK (50 ml, 10 V). La mezcla se calentó a reflujo en un baño de aceite y se agitó

a reflujo durante 5 min. Se añadió n-hexano (150 ml, 30 V) a la solución clara de color amarillento resultante, en porciones durante 10 min y se formó un precipitado de color blanco. A continuación se detuvo el calentamiento y la mezcla se dejó enfriar y se agitó a TA durante 1 h. Se formó un sólido húmedo de color blanco y se recogió por filtración (5,04 g). La muestra se secó al vacío a 50 °C durante 23,5 h para obtener un sólido de color blanco (4,15 g).

5

Ejemplo 17: Preparación de la Forma F11 de Febuxostat

Se disolvió Febuxostat (5,00 g) en *tert*-butanol (500 g) a 35 °C-40 °C. La solución clara incolora se liofilizó a -42 °C (-6 °C) con un vacío de 2-14,8 mmHg durante 24 h. Se recogió un sólido voluminoso de color blanco (5,5 g).

Ejemplo 18: Preparación de la Forma F12 de Febuxostat

- 10 Se disolvió Febuxostat (1,00 g) en dioxano (8 ml, 8 V) en un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un agitador magnético. Se añadió agua corriente (8 ml, 8 V) a la solución clara y se formó un precipitado de color blanco. La mezcla se agitó a TA durante 2 h. Durante este período se formó un precipitado. El precipitado se separó por filtración para proporcionar un sólido húmedo (2,43 g).

Ejemplo 19: Preparación de la Forma F13 de Febuxostat

- 15 Se disolvió Febuxostat (5,00 g) en CHCl₃ (250 ml, 50 V) a aproximadamente 25 °C en un matraz de fondo redondo de 1 l equipado con un agitador magnético. Se añadió n-hexano (250 ml; 50 V) para formar un precipitado de color blanco. La mezcla obtenida se agitó durante un período adicional de 2,5 horas a aproximadamente 25 °C y se filtró para obtener un sólido húmedo de color blanco (7,15 g).

Ejemplo 20: Preparación de la Forma F13 de Febuxostat

- 20 Se calentó una mezcla de Febuxostat (5,00 g) y CHCl₃ (55 ml, 11 V) a reflujo en un baño de aceite en un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo. Después de 20 min de agitación a reflujo, se detuvo el calentamiento, se retiró el baño de aceite y la mezcla se dejó enfriar y se agitó a TA durante 1,25 h. Se formó un precipitado de color blanco durante el enfriamiento. La mezcla se filtró para obtener un sólido húmedo de color blanco (4,70 g).

25 **Ejemplo 21: Preparación de la Forma F14 de Febuxostat**

Se disolvió Febuxostat (1,00 g) en CHCl₃ (50 ml, 50 V) en un matraz de fondo redondo del 500 ml equipado con un agitador magnético. A la solución clara de color amarillento, se añadió n-heptano (50 ml, 50 V) y se formó un precipitado de color blanco. La mezcla se agitó a TA durante 2,5 h, y a continuación se filtró para proporcionar un sólido claro de color blanco (0,65 g). El sólido se secó al vacío a 50 °C durante 23 h para proporcionar un sólido de color blanco (0,24 g).

30

Ejemplo 22: Preparación de la Forma F14 de Febuxostat

Se disolvieron Febuxostat (1,00 g) en CHCl₃ (50 ml, 50 V) en un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con un agitador magnético. Se añadió n-hexano (50 ml, 50 V) a la solución clara de color amarillento y se formó un precipitado de color blanco. La mezcla se agitó a TA durante 2,5 h, y a continuación se filtró para obtener un sólido húmedo de color blanco (1,28 g). El sólido se secó al vacío a 50 °C durante 23 h para obtener un sólido de color blanco (0,55 g).

35

Ejemplo 23: Preparación de la Forma F14 de Febuxostat

Se disolvió Febuxostat (1,00 g) en CHCl₃ (50 ml, 50 V) en un matraz de fondo redondo de 1 l equipado con un agitador magnético. Se añadió agua corriente (50 ml, 50 V) a la solución clara de color amarillento y se formó un precipitado de color blanco. La mezcla se agitó a TA durante 2,5 h, y a continuación se filtró para obtener 0,72 g de un sólido húmedo de color blanco. El sólido se secó al vacío a 50 °C durante 23 h para obtener un sólido de color blanco (0,15 g).

40

REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina de Febuxostat, designada Forma F10, **caracterizada por** los datos seleccionados entre:
- 5 (a) un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos a $6,7^\circ$, $7,7^\circ$, $12,8^\circ$, $13,3^\circ$ y $20,0^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$;
 (b) un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido con señales a 112,7, 125,7, 132,4 y $168,3 \pm 0,2$ ppm;
 (c) un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido que tiene diferencias de desplazamiento químico entre la señal que presenta el menor desplazamiento químico y otra en el intervalo de desplazamiento químico de 100 a 180 ppm de 11,7, 24,7, 31,4 y $67,3 \pm 0,1$ ppm;
- y las combinaciones de los mismos.
- 10 2. La forma cristalina de Febuxostat, designada Forma F10, de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por** un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos a $6,7^\circ$, $7,7^\circ$, $12,8^\circ$, $13,3^\circ$ y $20,0^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$.
3. La forma cristalina de Febuxostat designada Forma F10, de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, **caracterizada además por** picos de difracción de rayos X de polvo a $3,3^\circ$, $16,3^\circ$, $16,9^\circ$, $24,5^\circ$ y $25,8^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$.
4. La forma cristalina de Febuxostat, designada Forma F10, de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por** un patrón de difracción de rayos X de polvo básicamente como se representa en la Figura 8.
- 15 5. La forma cristalina de Febuxostat, designada Forma F10, de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por** un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido básicamente como se representa en las Figuras 9 o 10.
6. Una forma cristalina de Febuxostat, designada Forma F2, **caracterizada por** los datos seleccionados entre:
- 20 (a) un patrón de DRX de polvo con picos a $3,0^\circ$, $5,9^\circ$, $8,8^\circ$, $11,8^\circ$ y $12,5^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$;
 (b) un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido con señales a 112,3, 163,9, $168,8 \pm 0,2$ ppm;
 (c) un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido que tiene diferencias de desplazamiento químico entre la señal que presenta el menor desplazamiento químico y otra en el intervalo de desplazamiento químico de 100 a 180 ppm de 11,5, 63,1 y $68,0 \pm 0,1$ ppm;
- y las combinaciones de los mismos.
- 25 7. La forma cristalina de Febuxostat, designada Forma F2, de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizada además por** picos adicionales de difracción de rayos X de polvo a: $13,1^\circ$, $14,7^\circ$, $17,5^\circ$, $24,4^\circ$ y $25,2^\circ \pm 0,2^\circ 2\theta$.
8. La forma cristalina de Febuxostat, designada Forma F2, de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizada por** un patrón de difracción de rayos X de polvo básicamente como se representa en las Figuras 4 o 5.
9. La forma cristalina de Febuxostat, designada Forma F2, de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizada por** un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido básicamente como se representa en las Figuras 6 o 7.
- 30 10. Una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina de Febuxostat de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
11. La forma cristalina de Febuxostat de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para su uso como formulación farmacéutica.
- 35 12. Un procedimiento para la preparación de una formulación farmacéutica que comprende la combinación de la forma cristalina de Febuxostat de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
13. La forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para su uso en el tratamiento de hiperuricemia en pacientes con gota.
- 40 14. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 para su uso en el tratamiento de un paciente con gota.

Figura 1

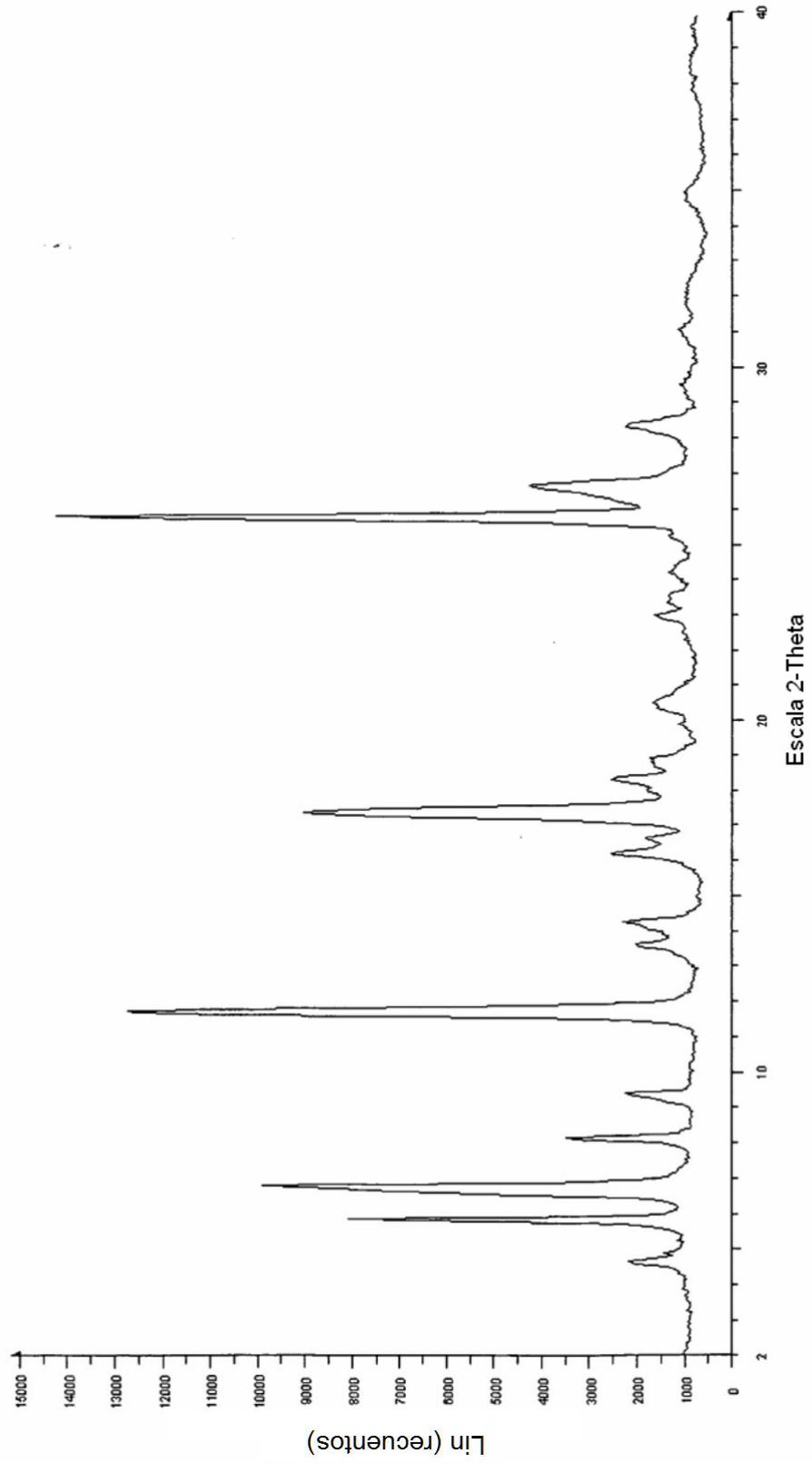


Figura 2

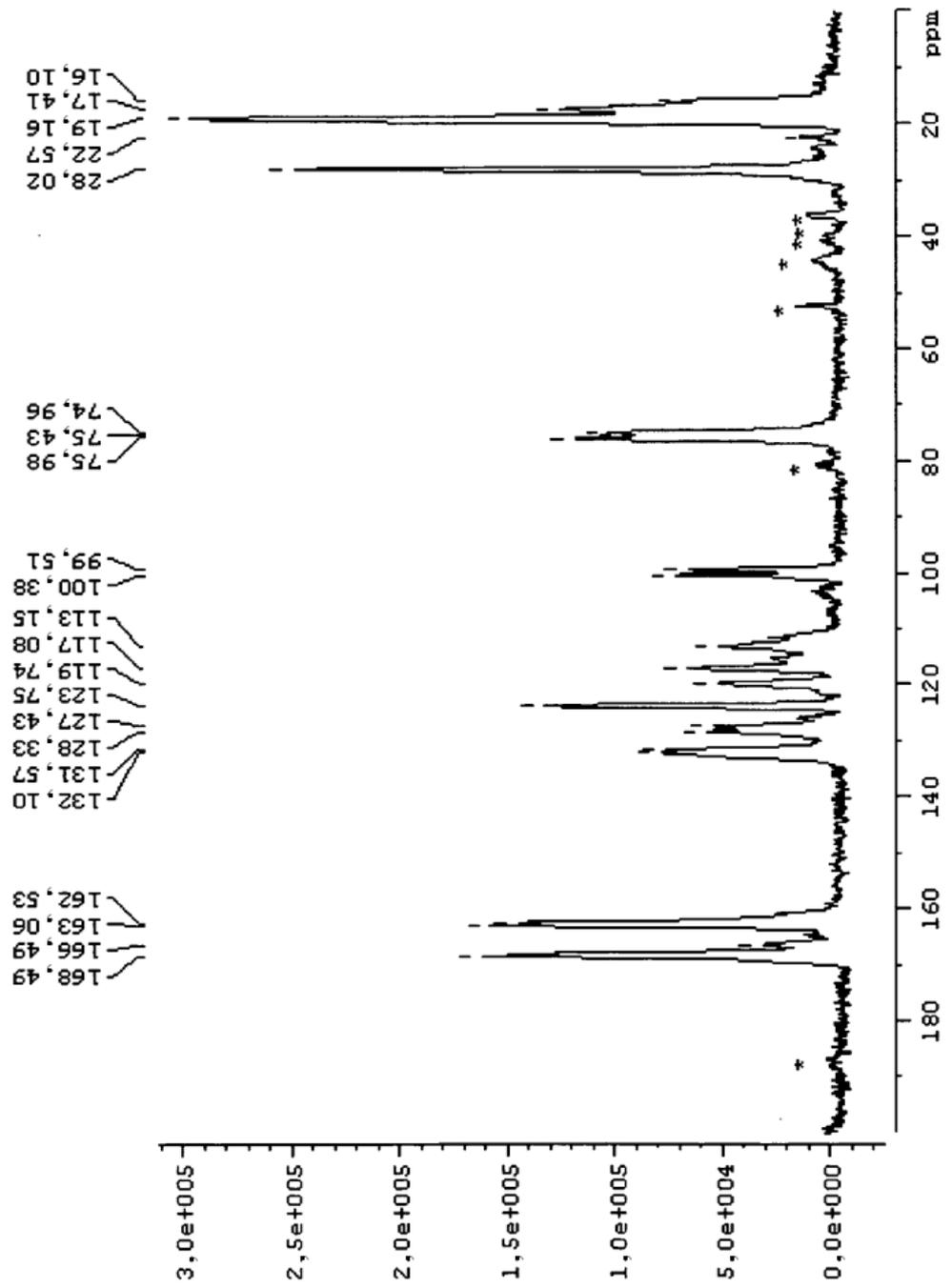


Figura 3

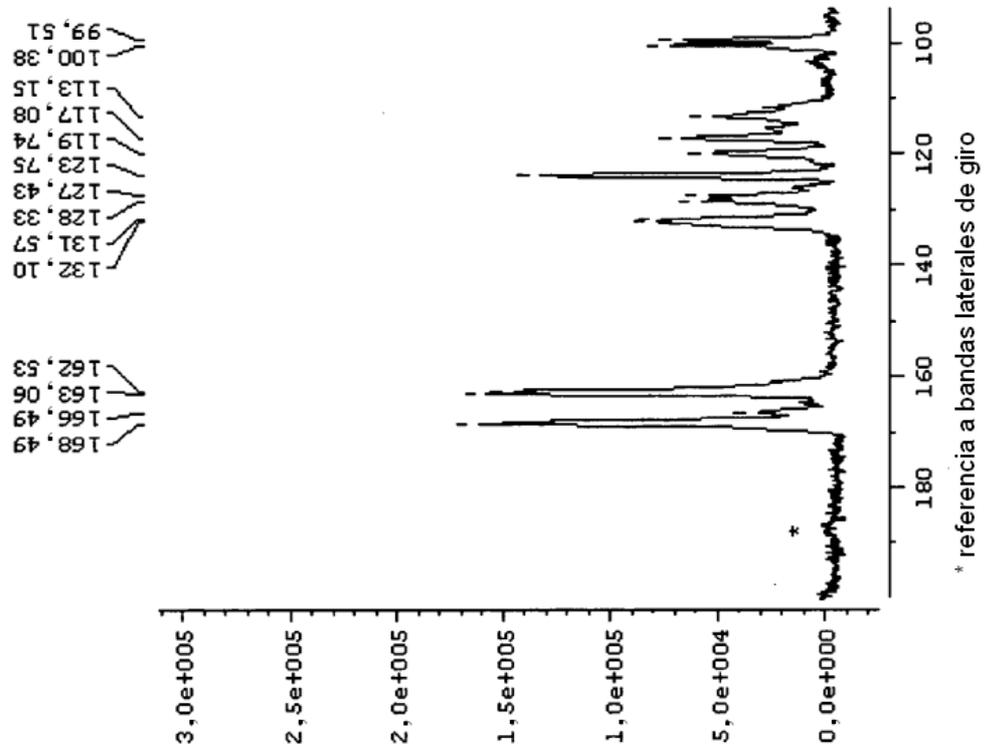


Figura 4

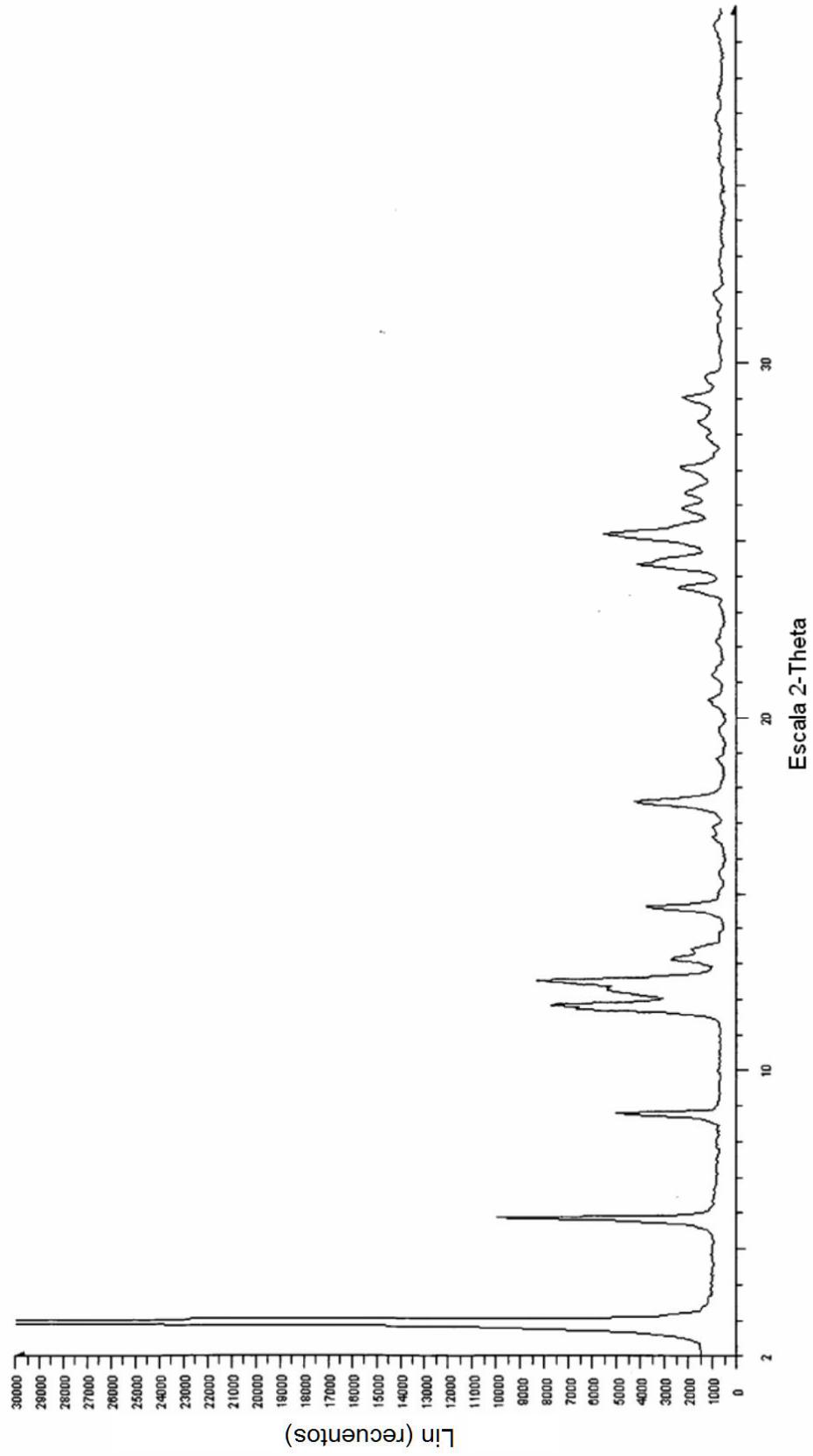


Figura 5

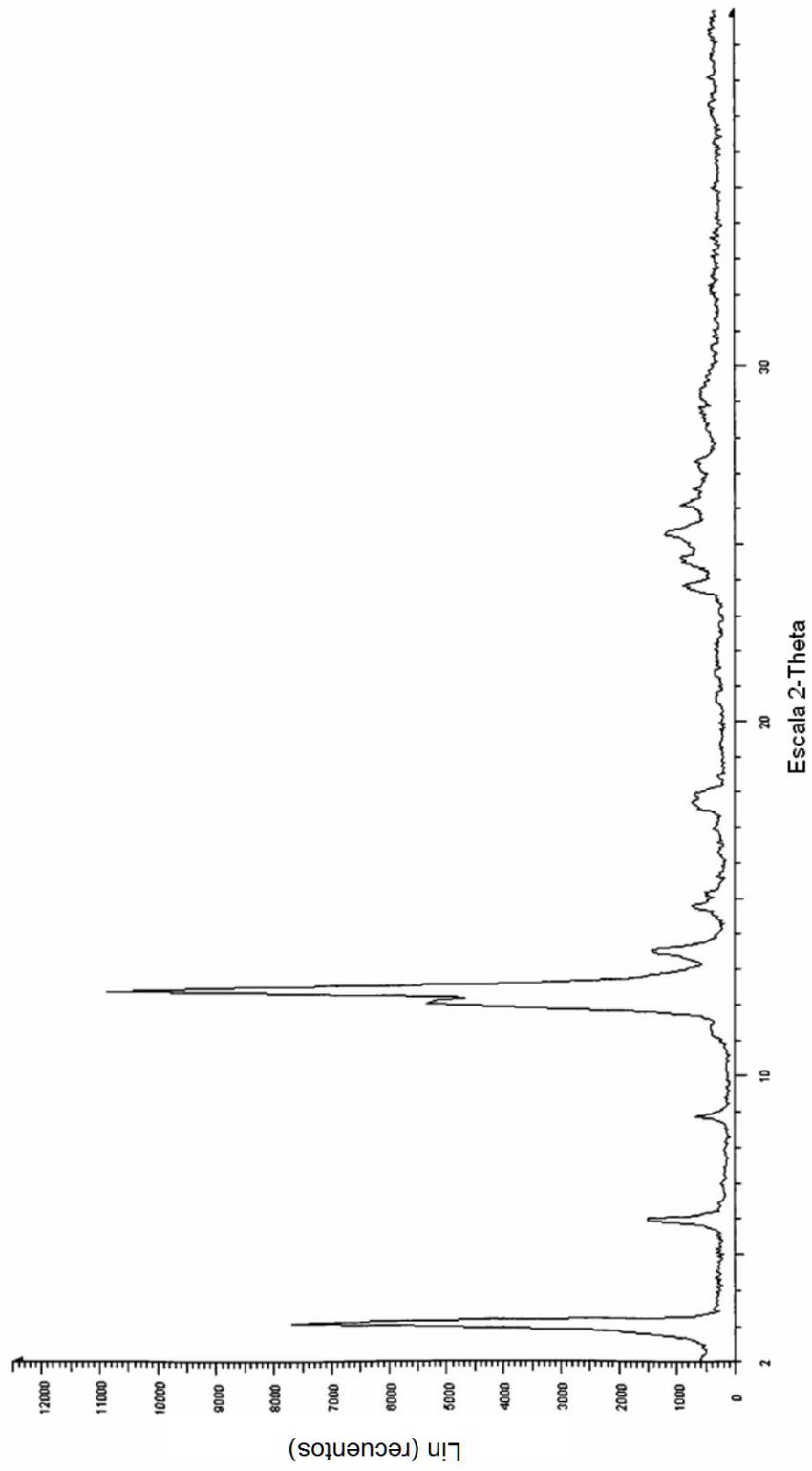


Figura 6

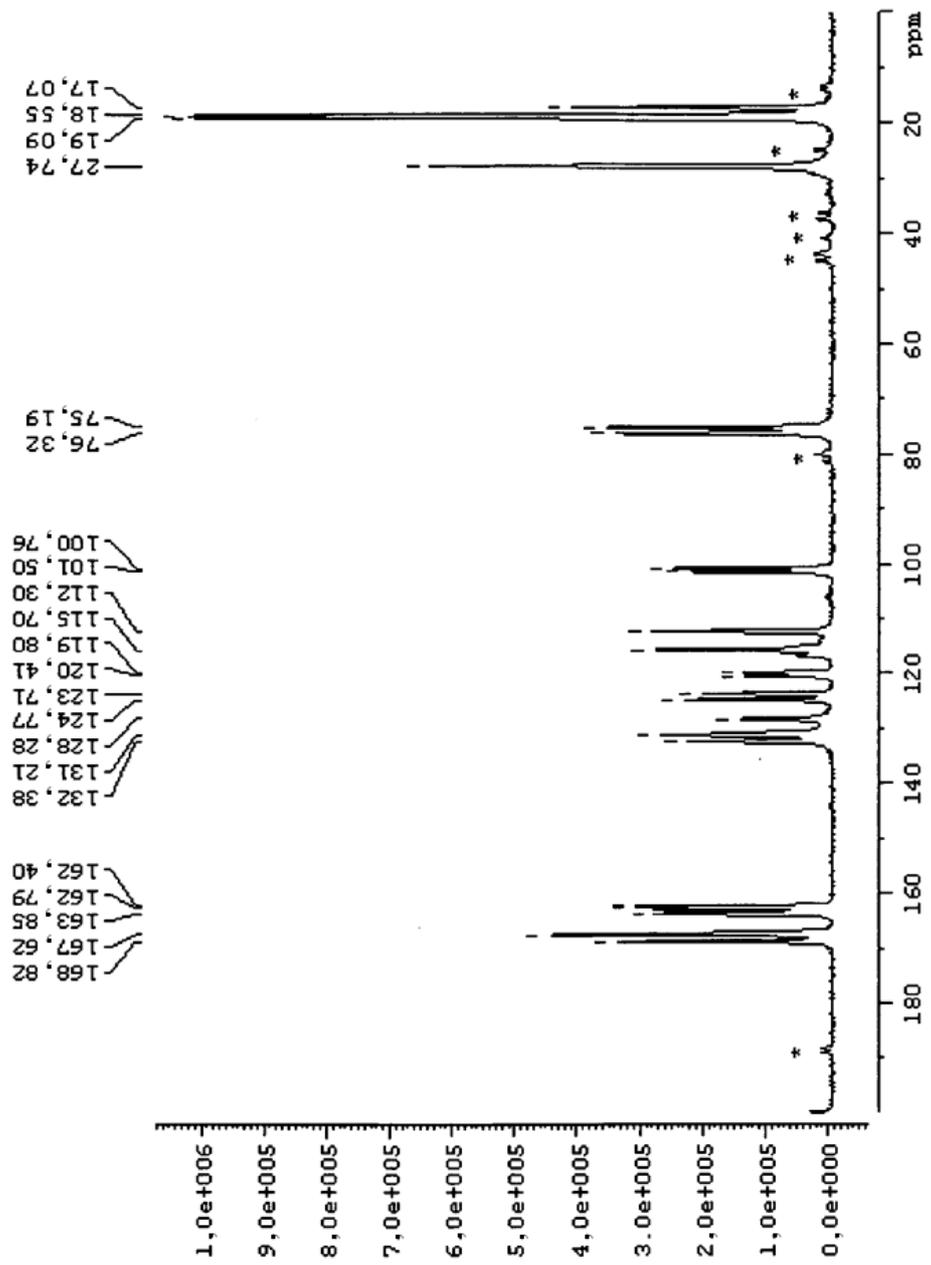


Figura 7

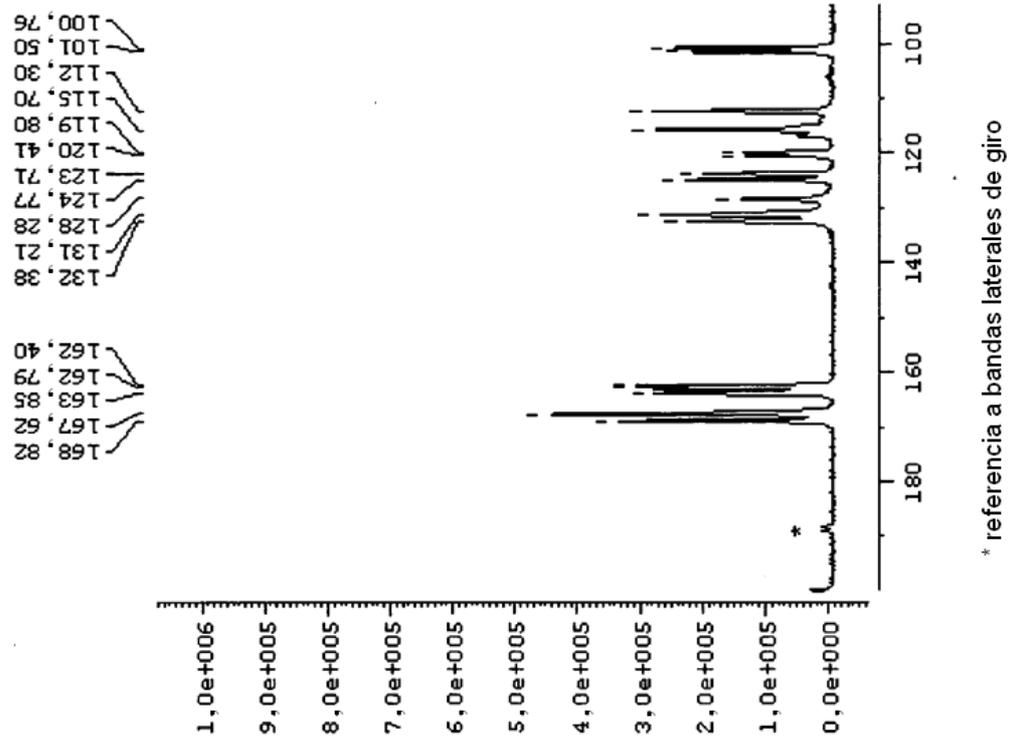
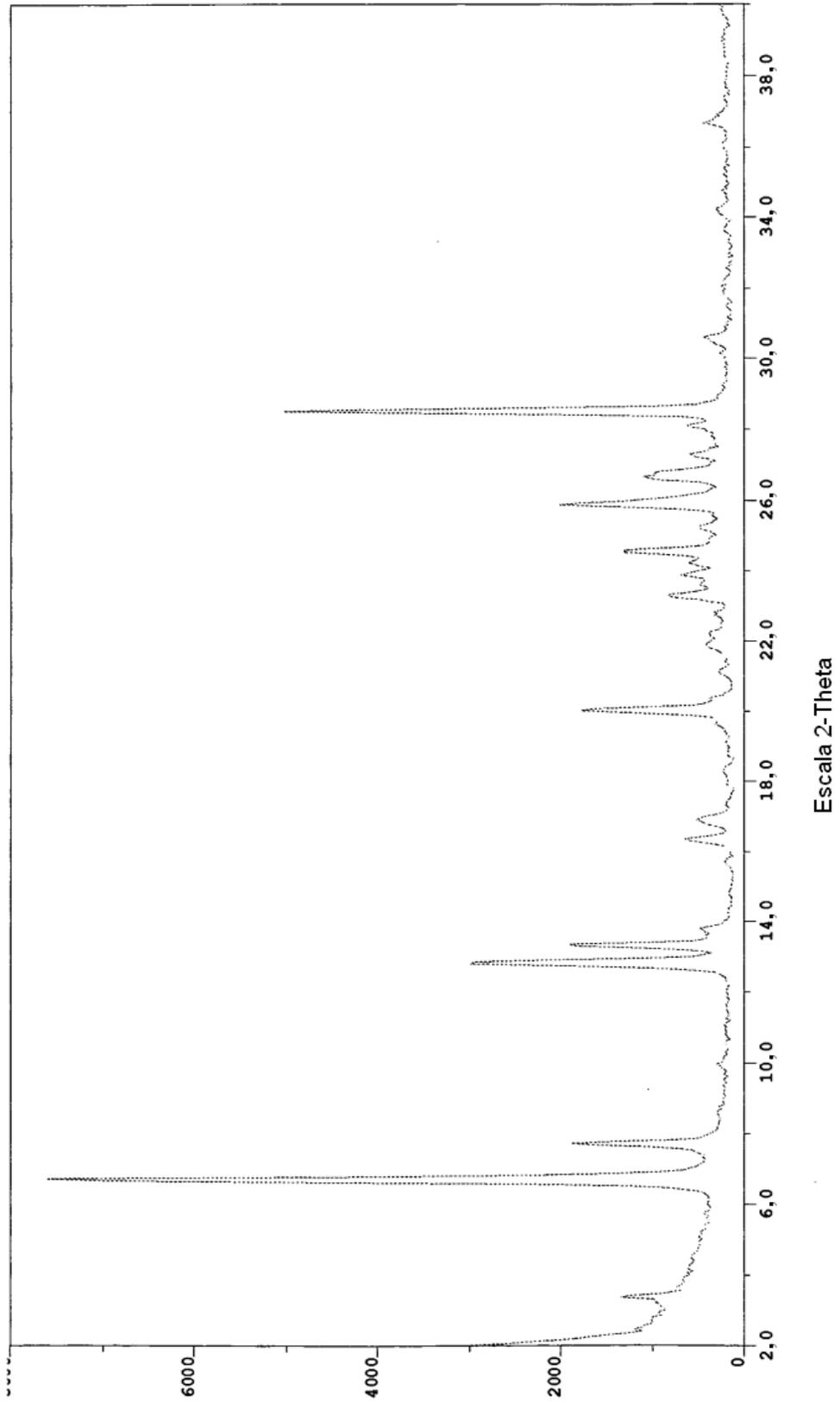


Figura 8



Escala 2-Theta

* El pico a 28,45 corresponde a polvo de silicio (Si).

Figura 9

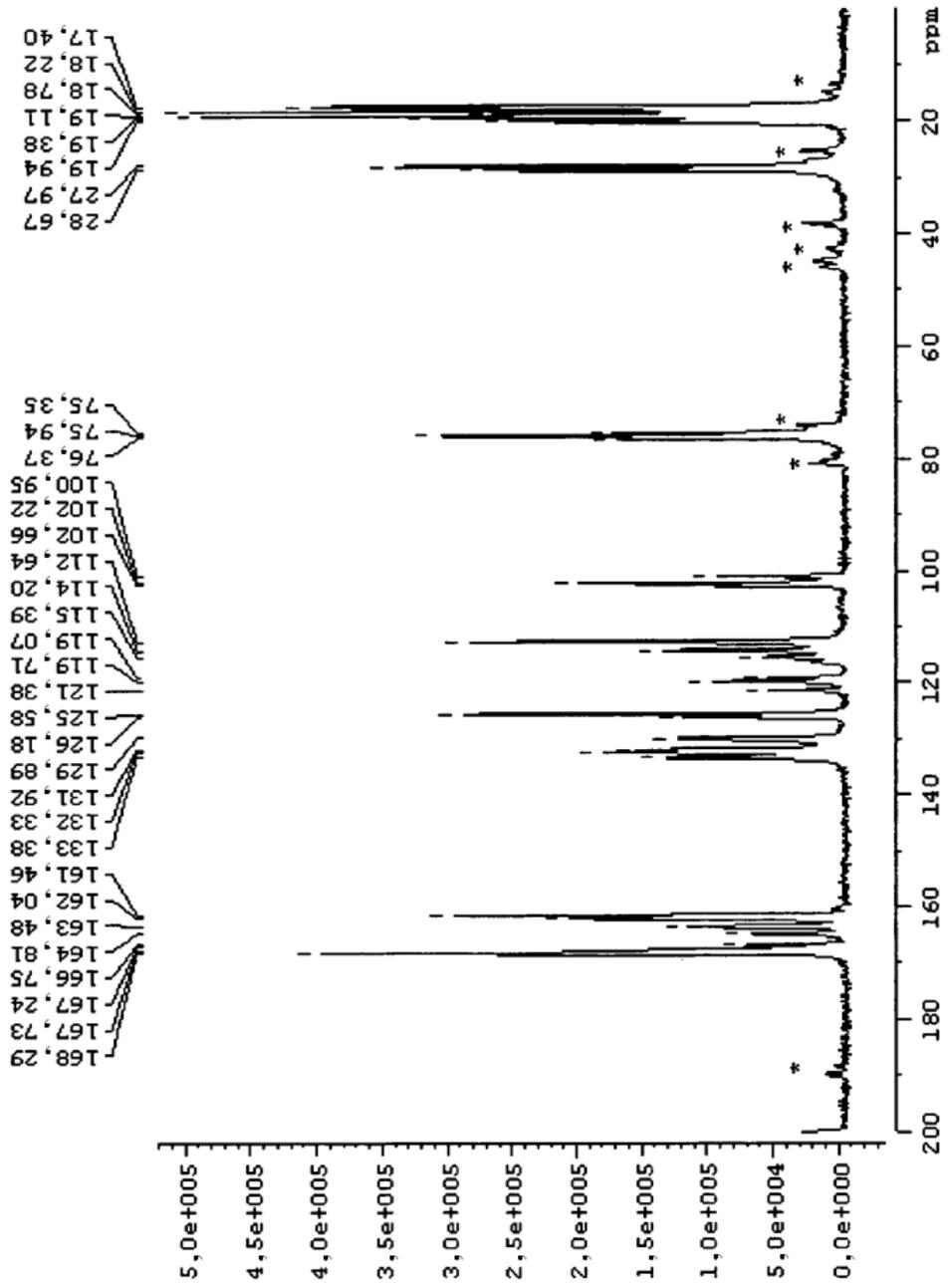


Figura 10

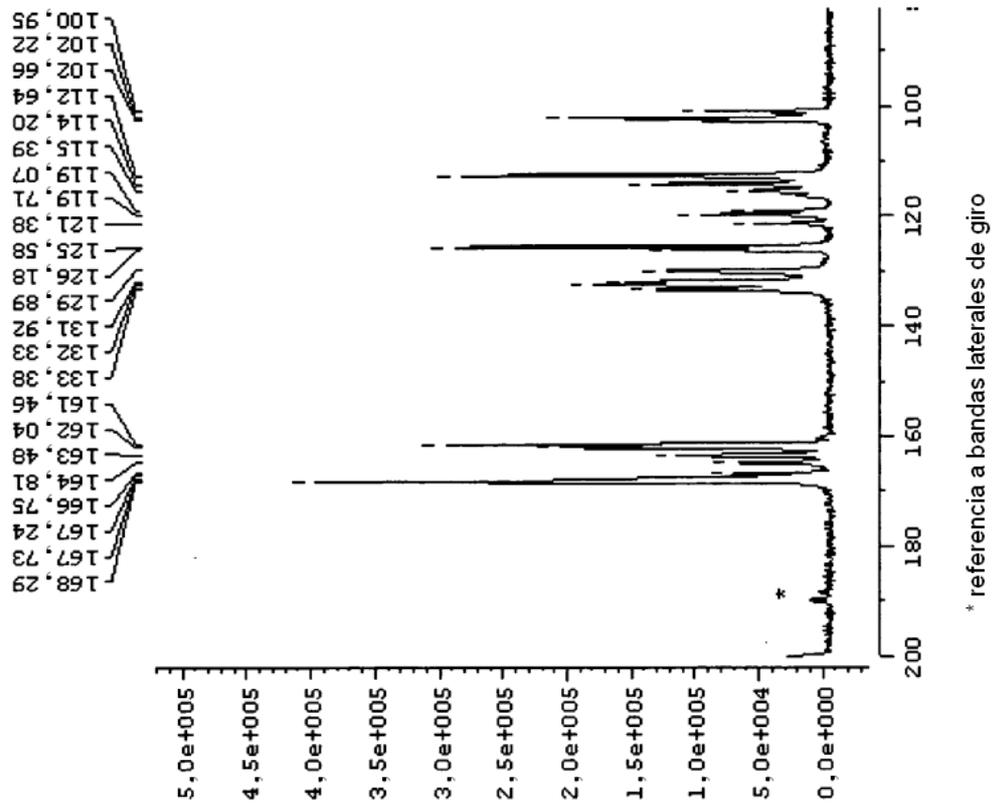


Figura 11

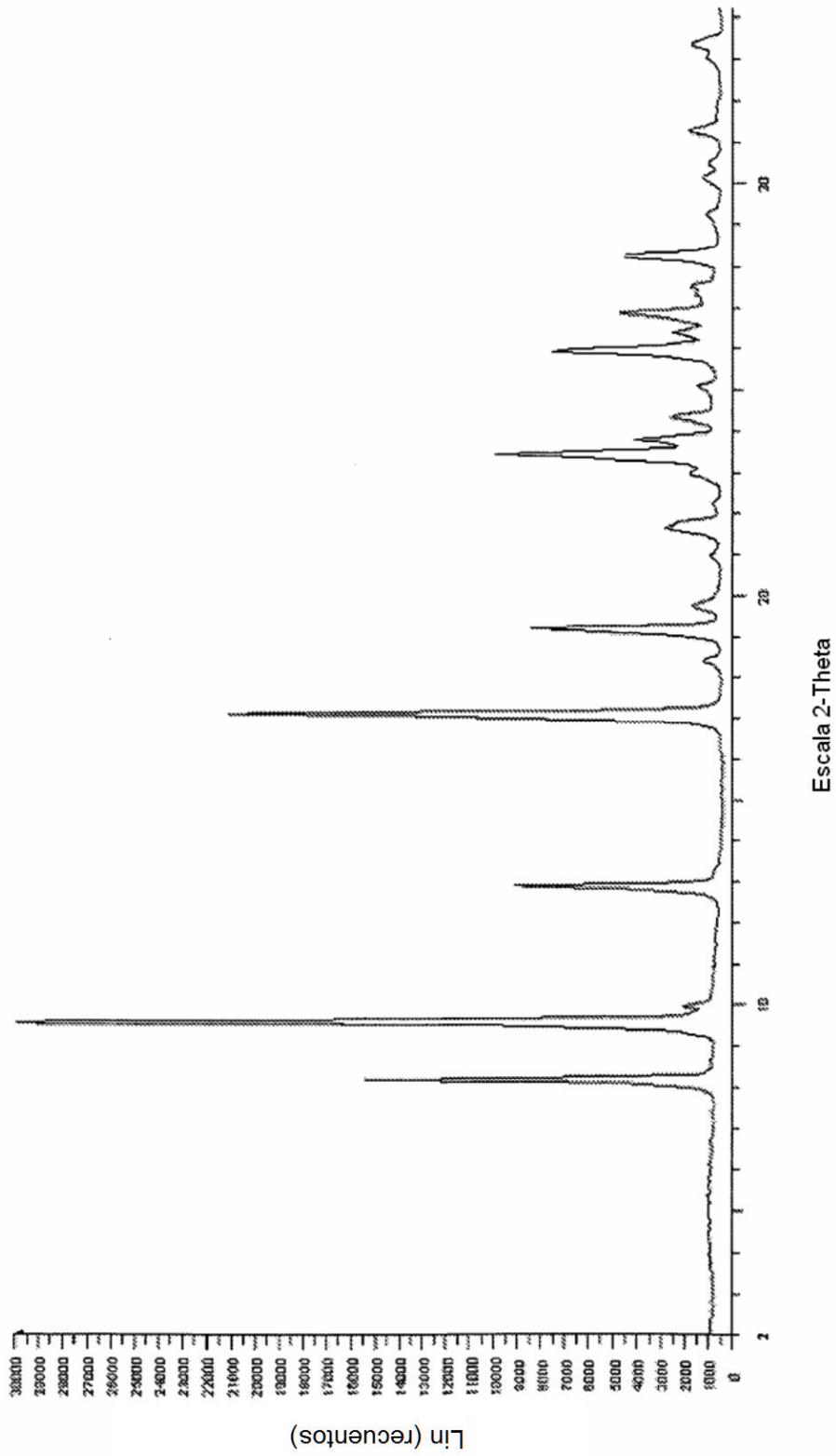


Figura 12

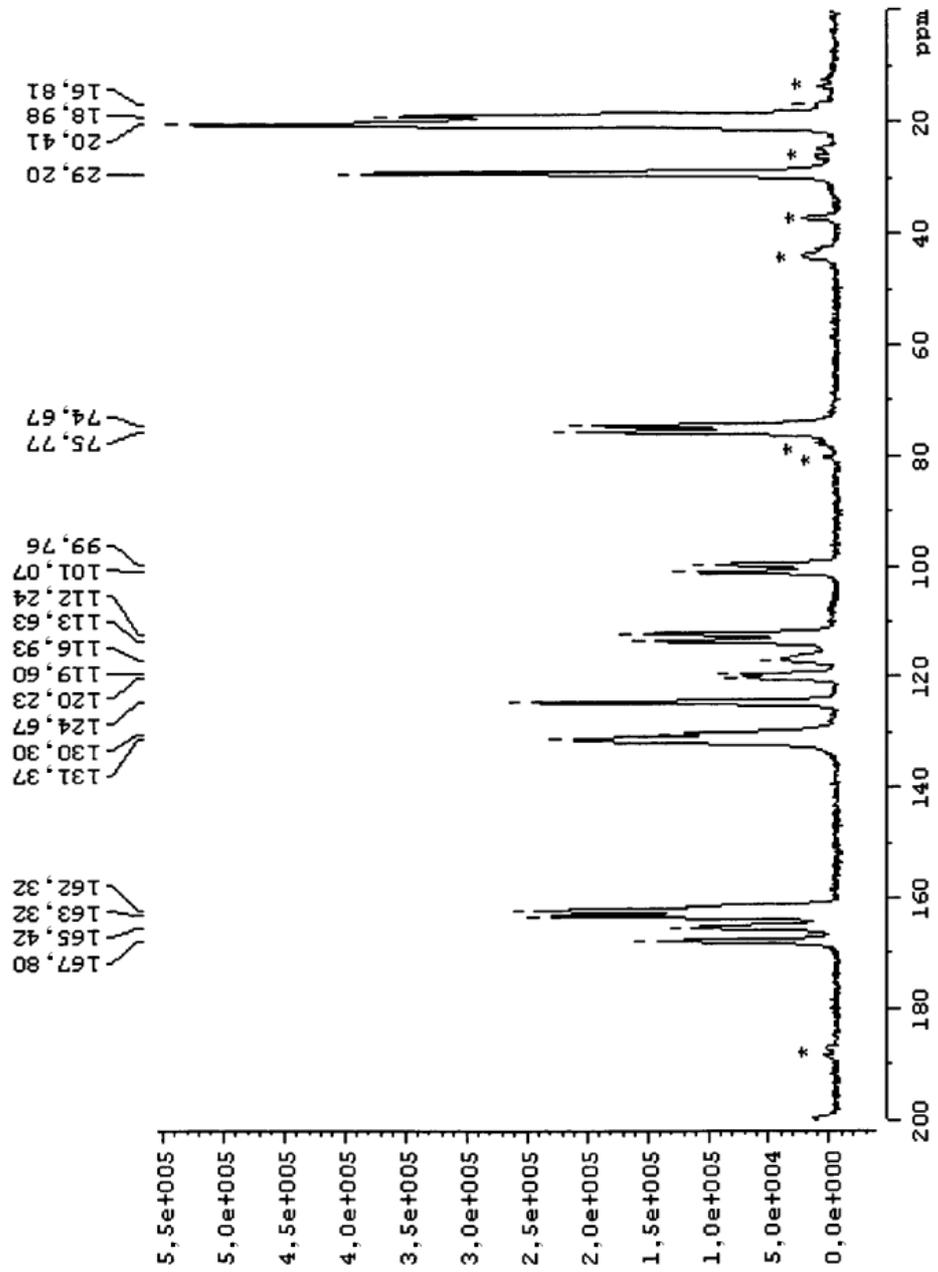


Figura 13

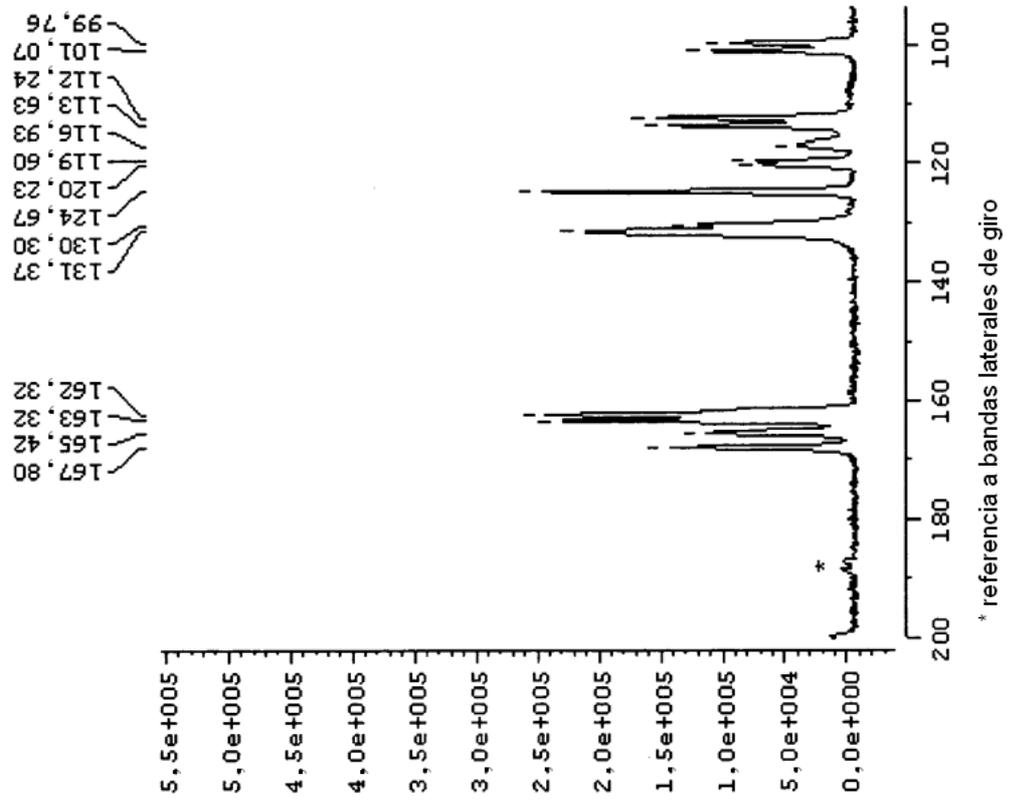


Figura 14

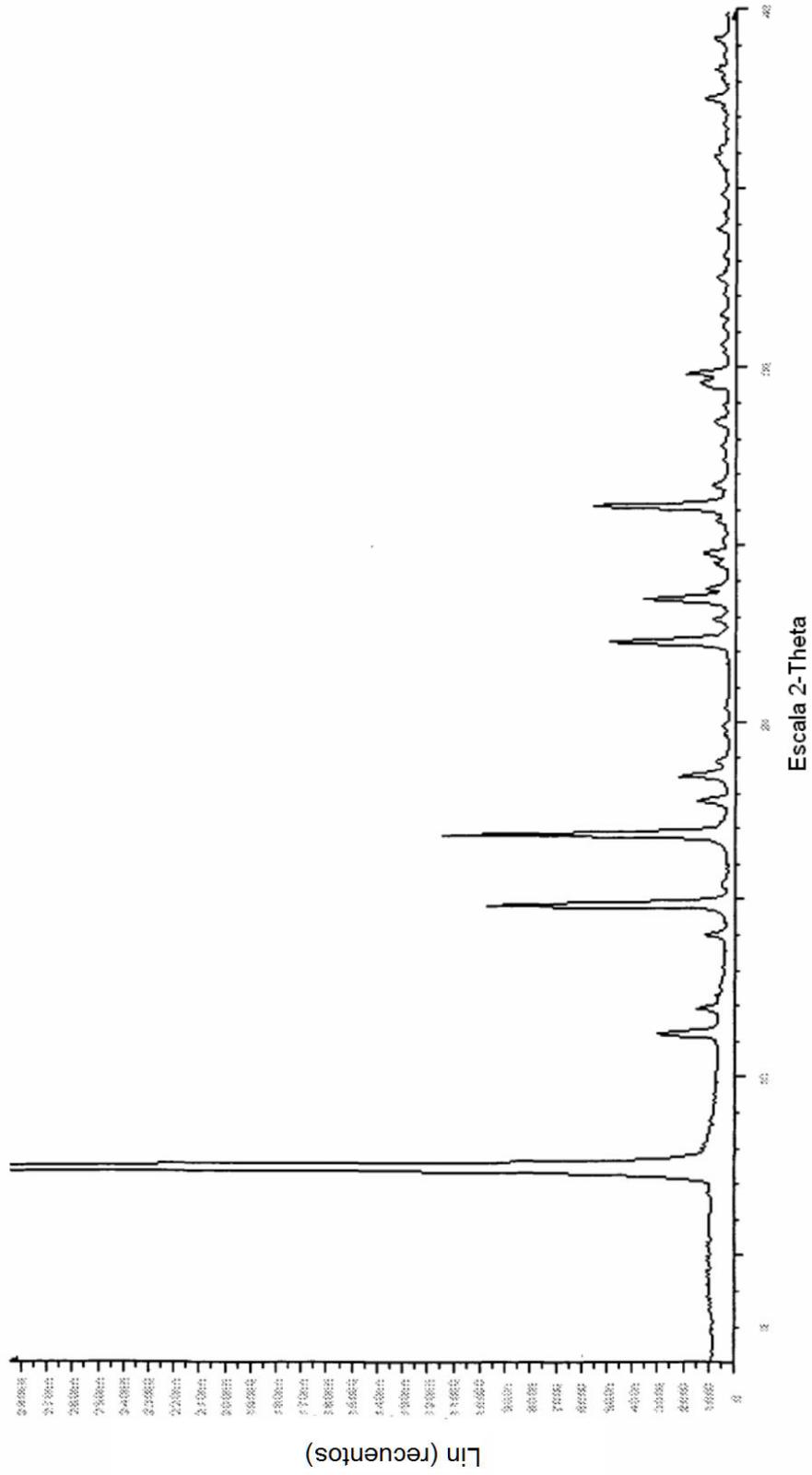


Figura 15

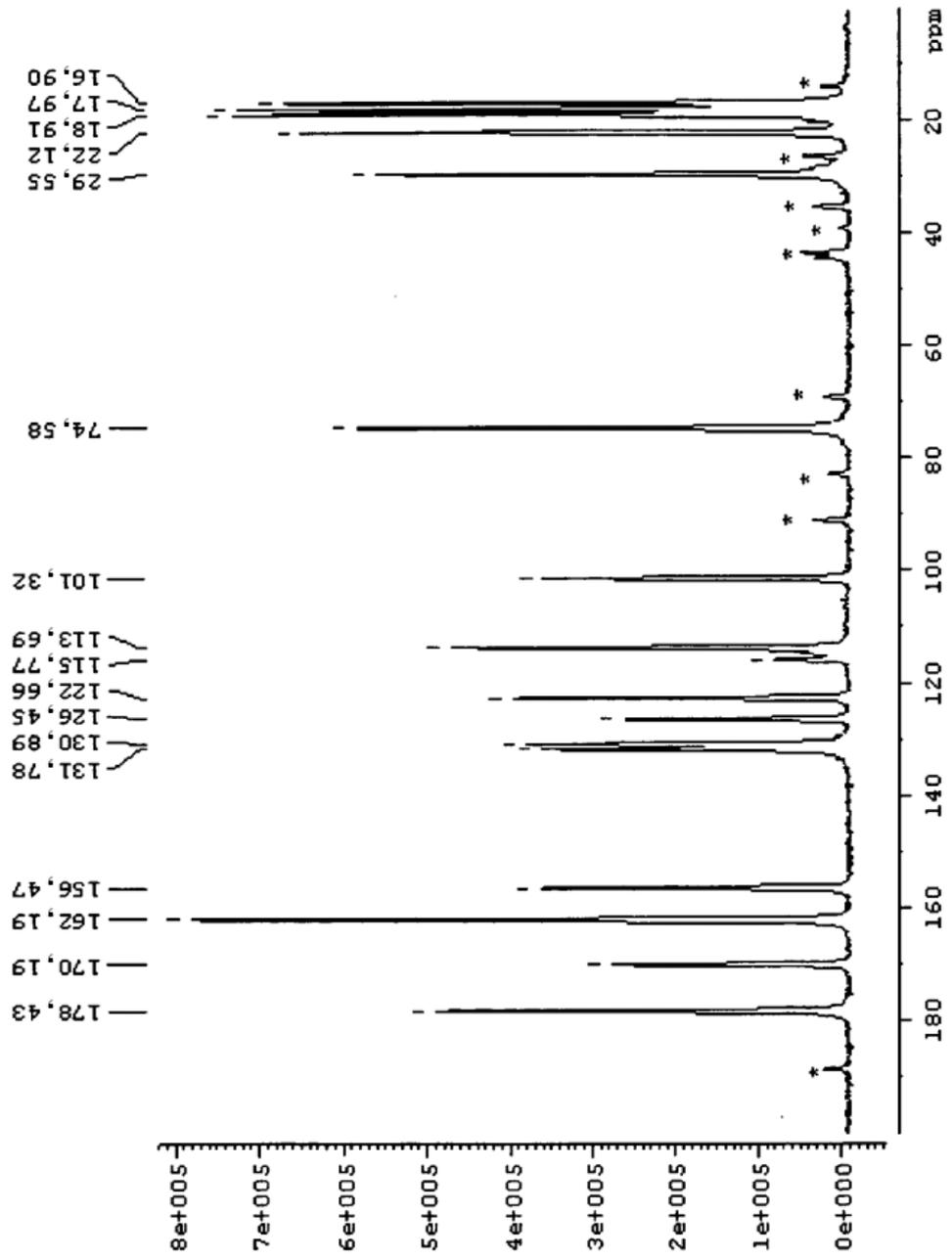


Figura 16

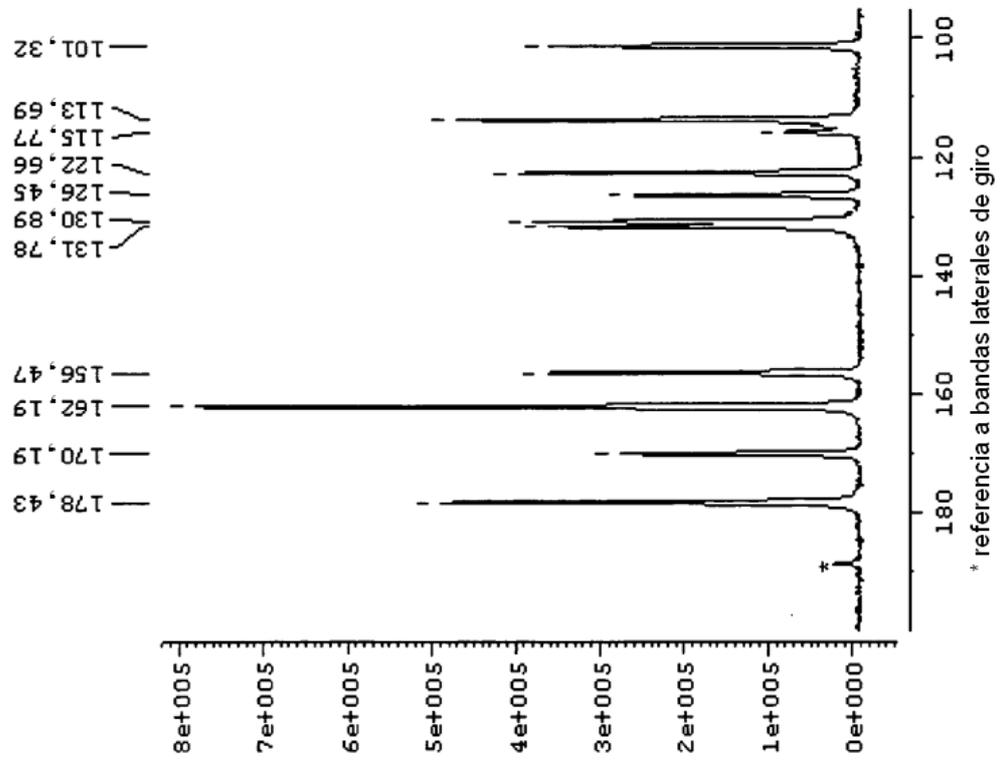


Figura 17

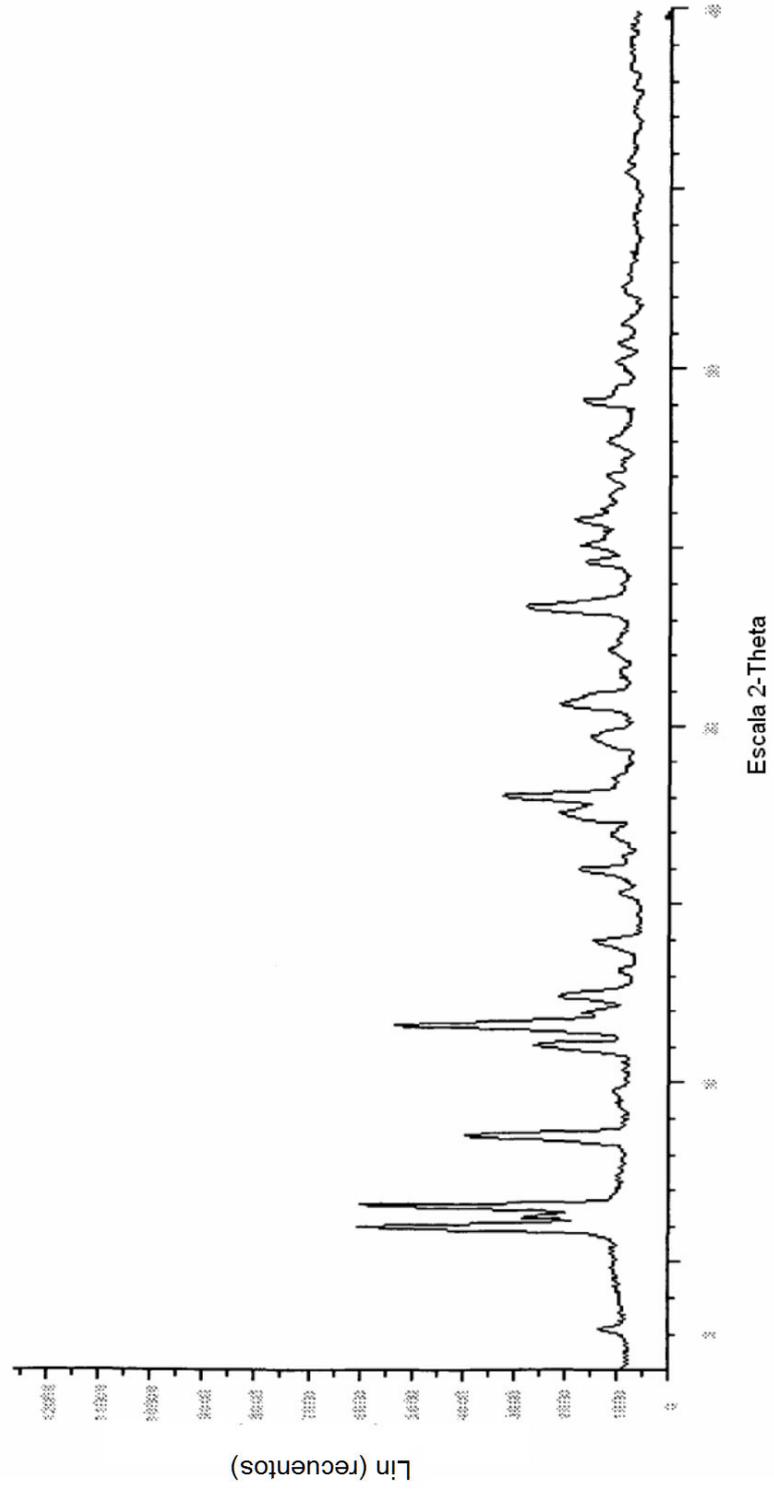


Figura 18

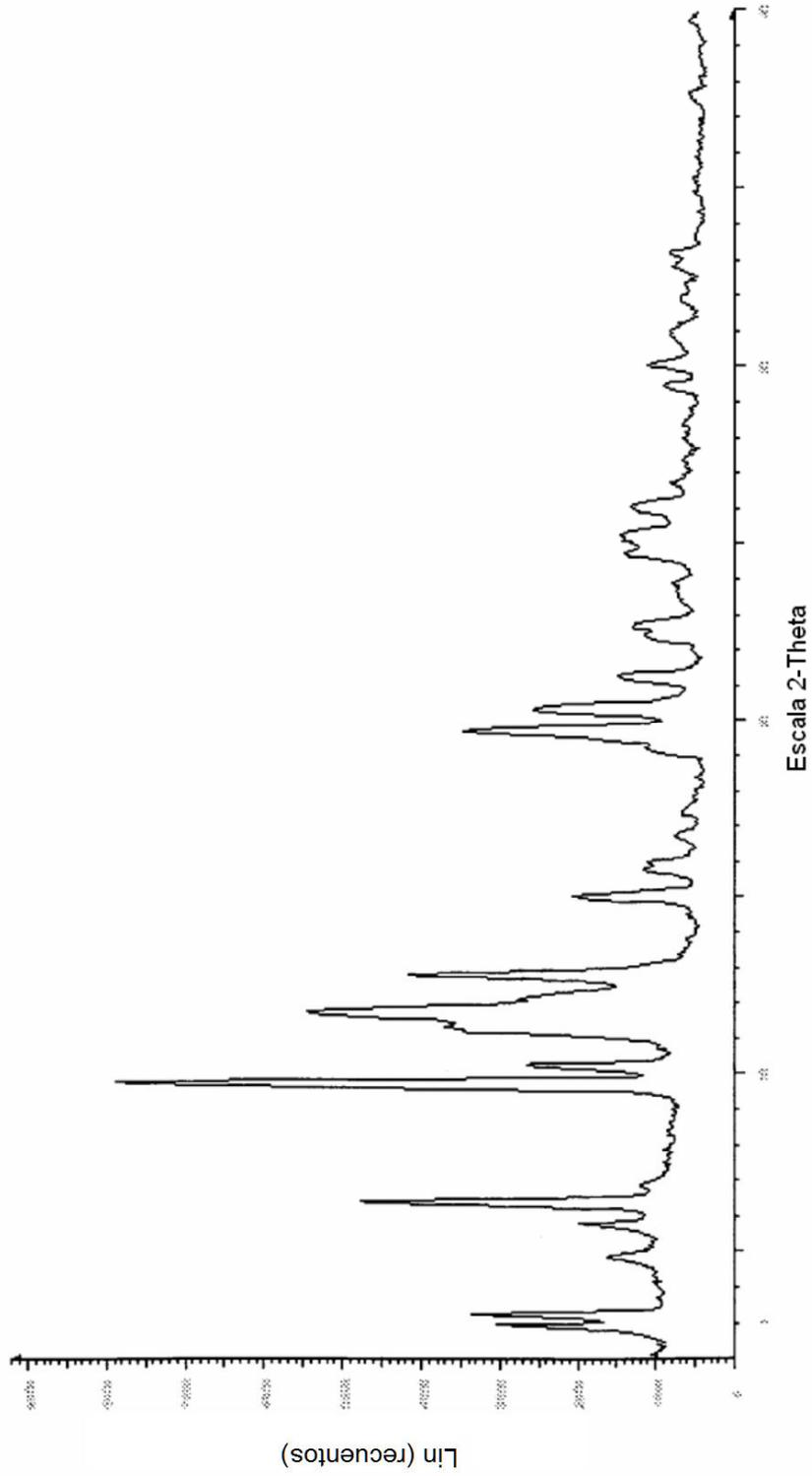


Figura 19

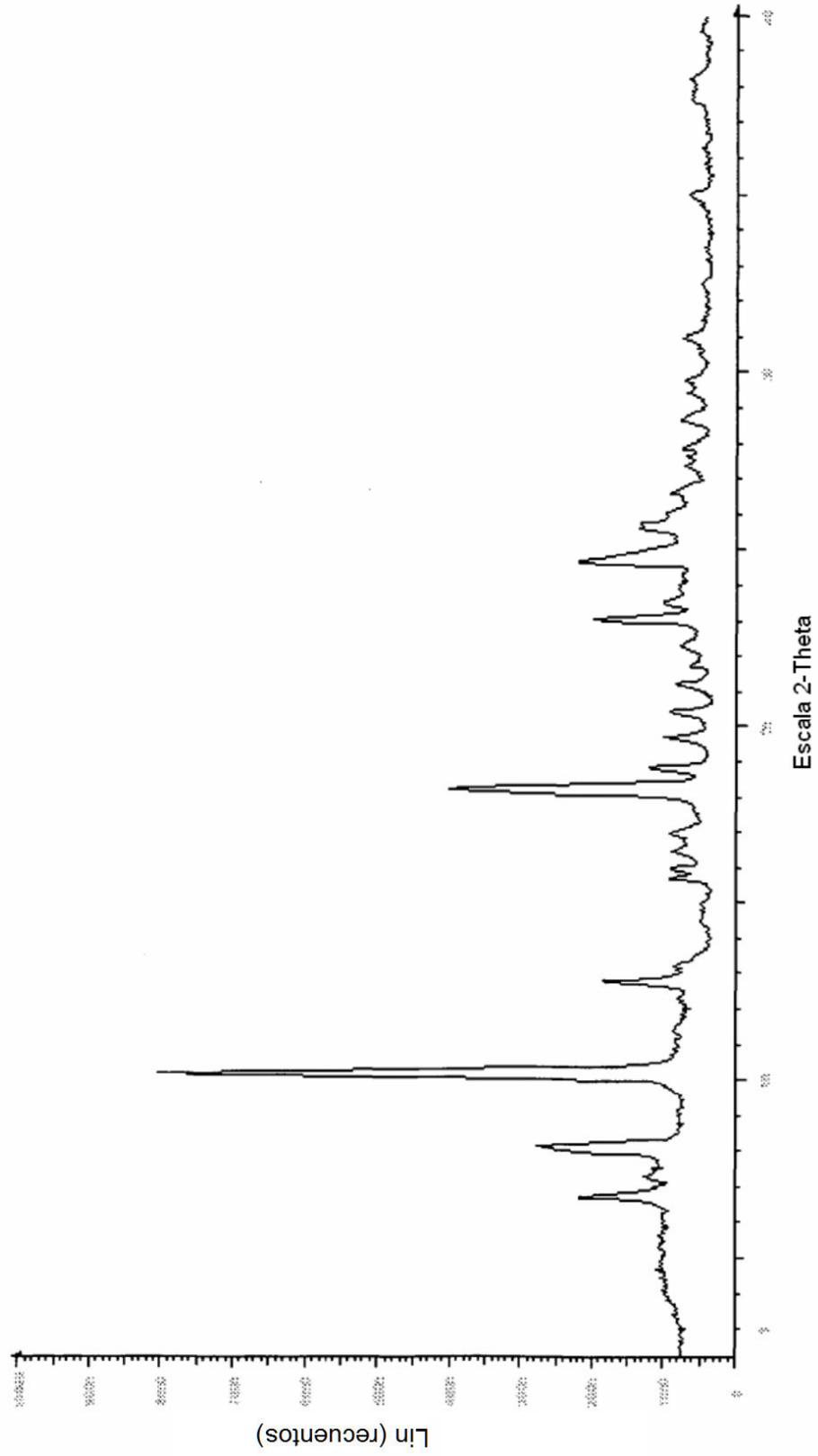


Figura 20

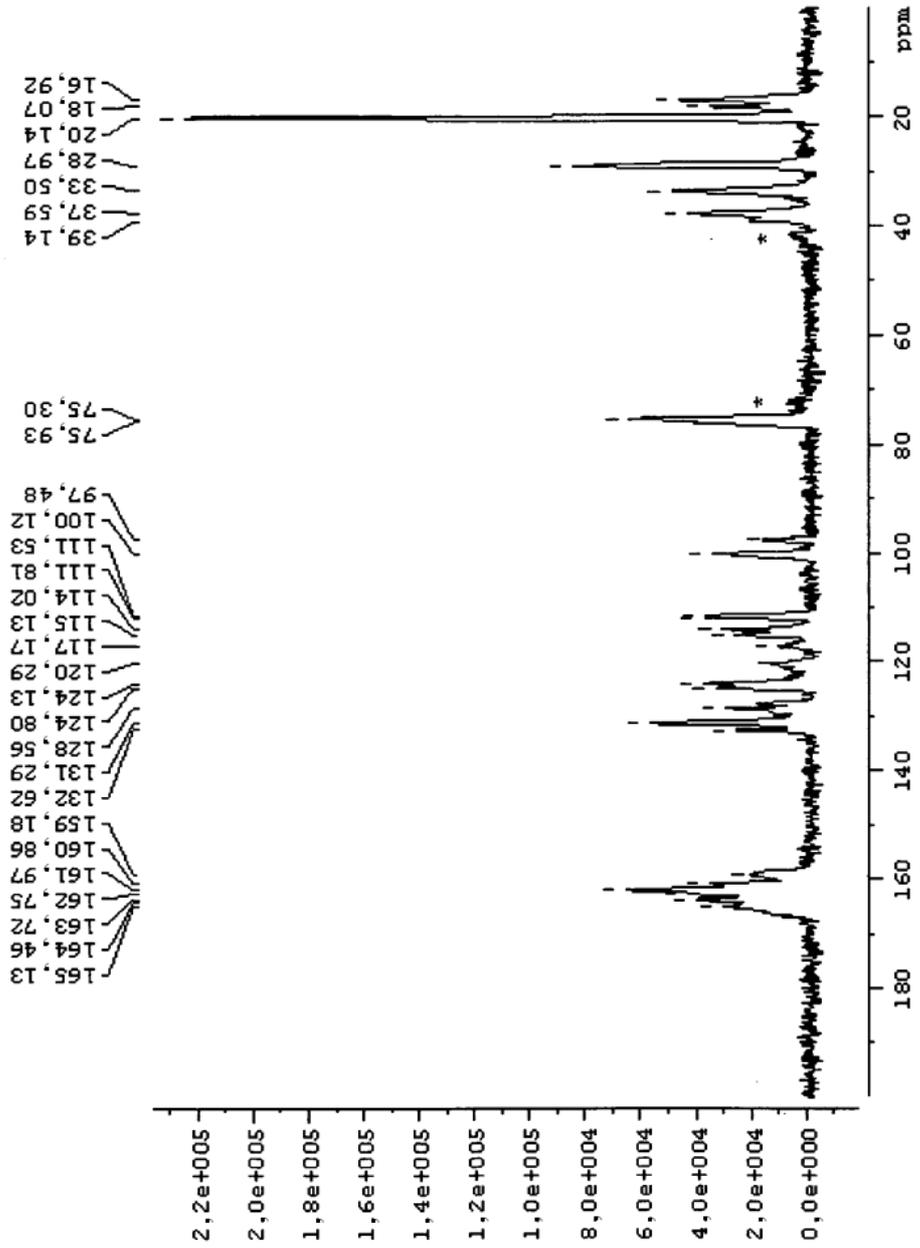


Figura 21

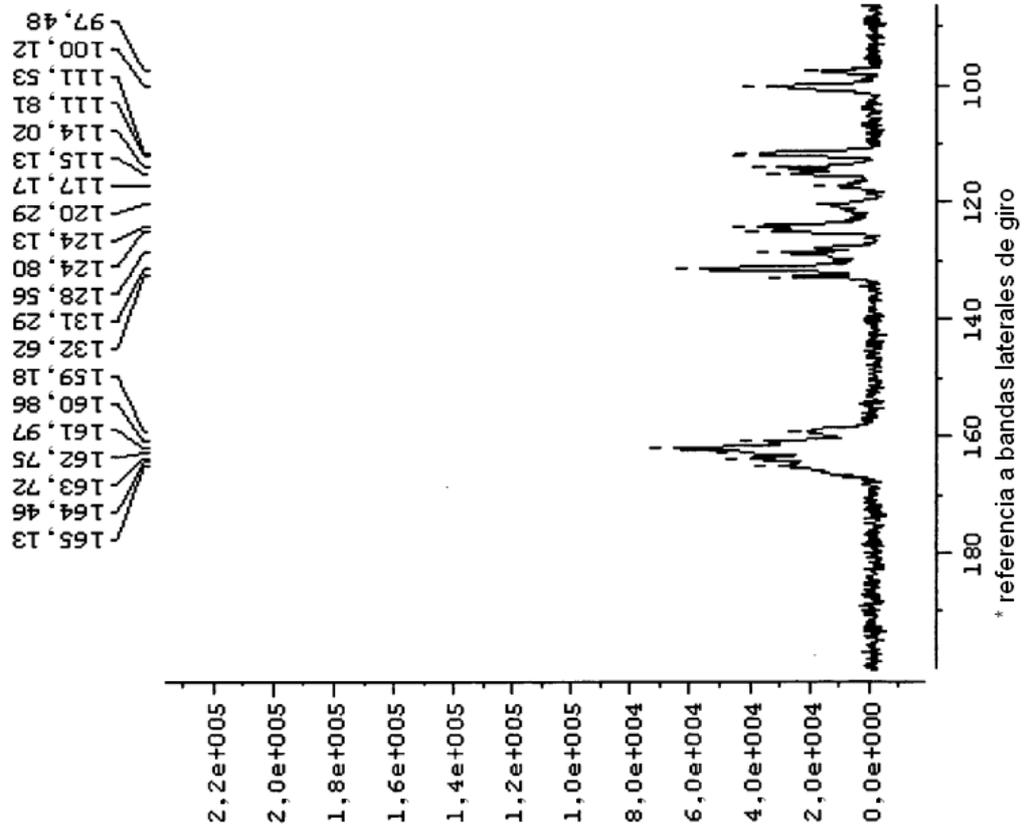


Figura 22

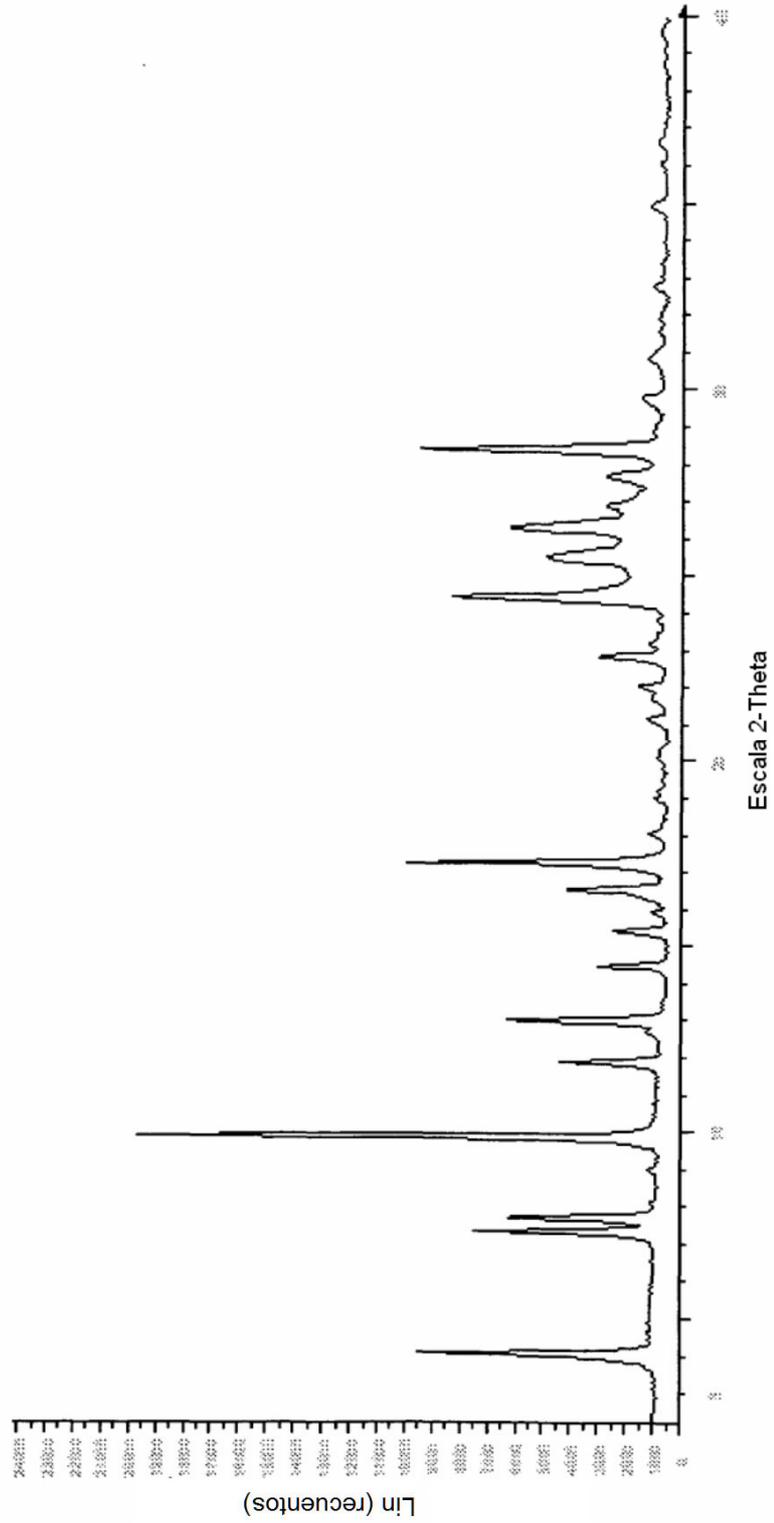


Figura 23

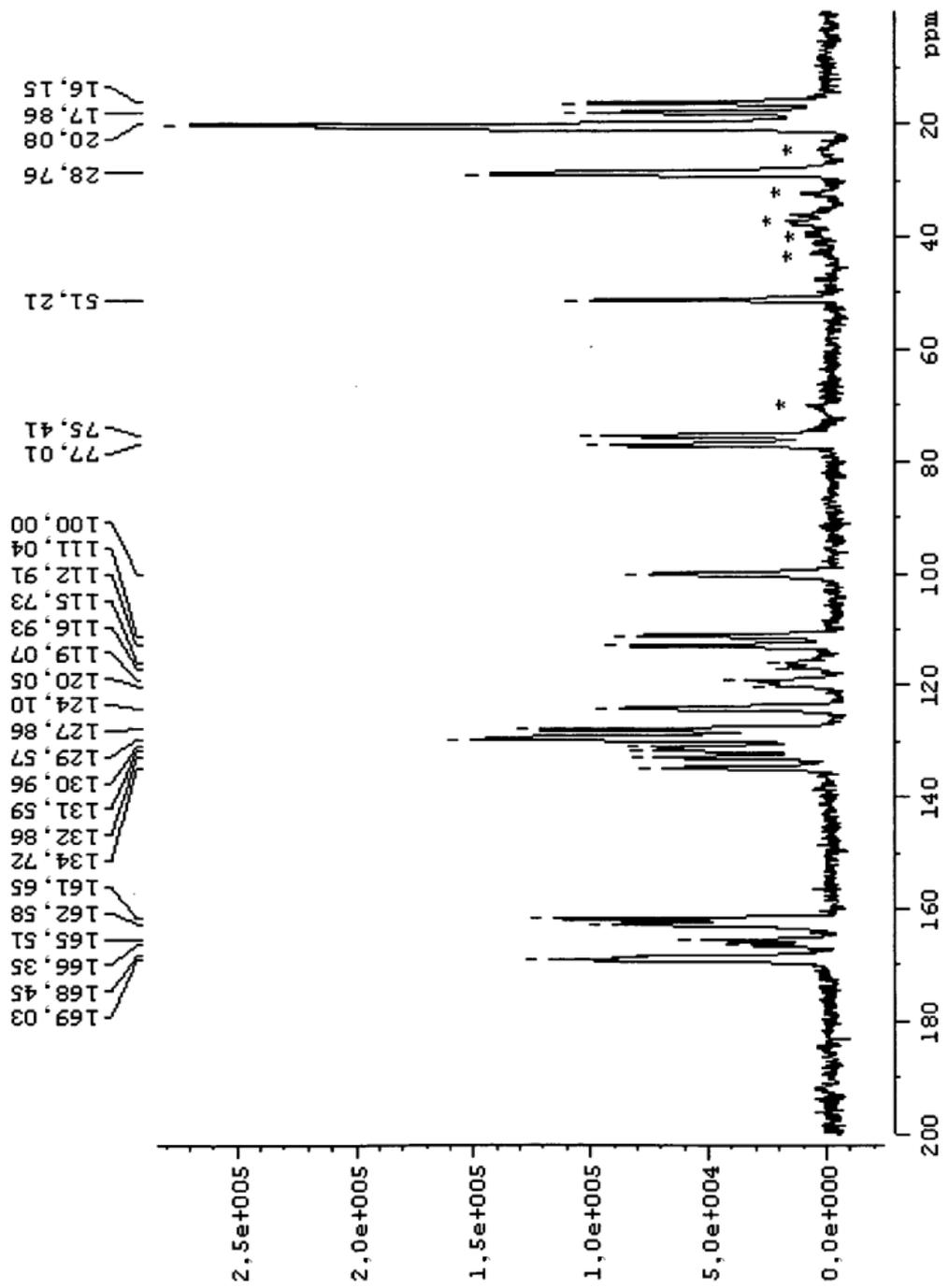


Figura 24

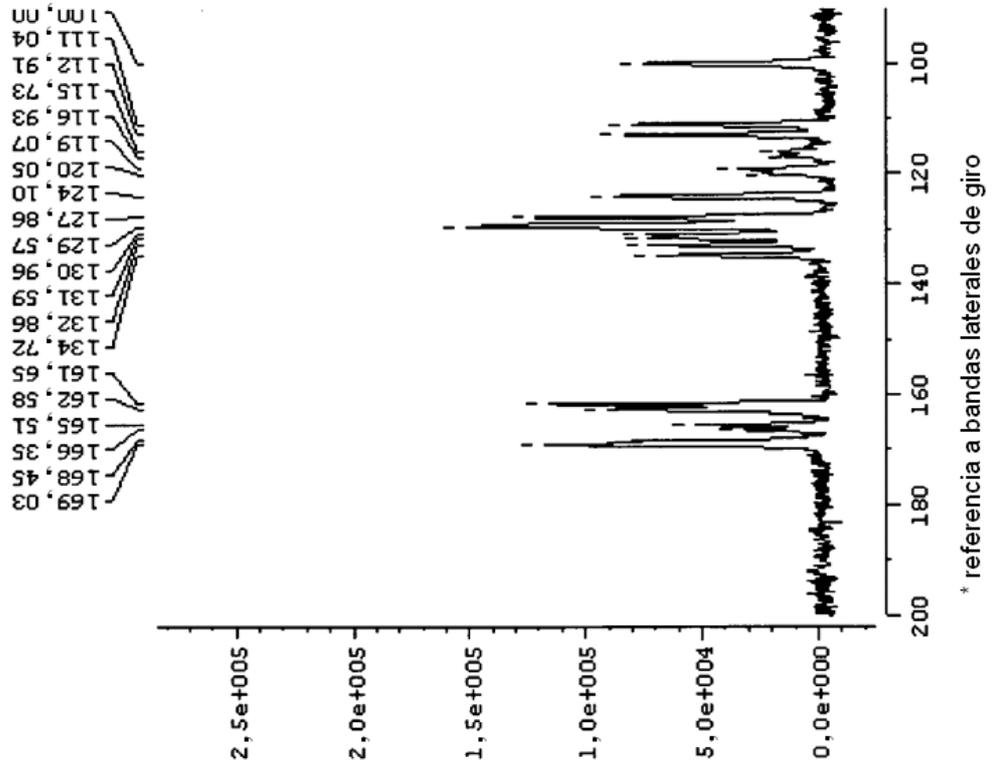


Figura 25

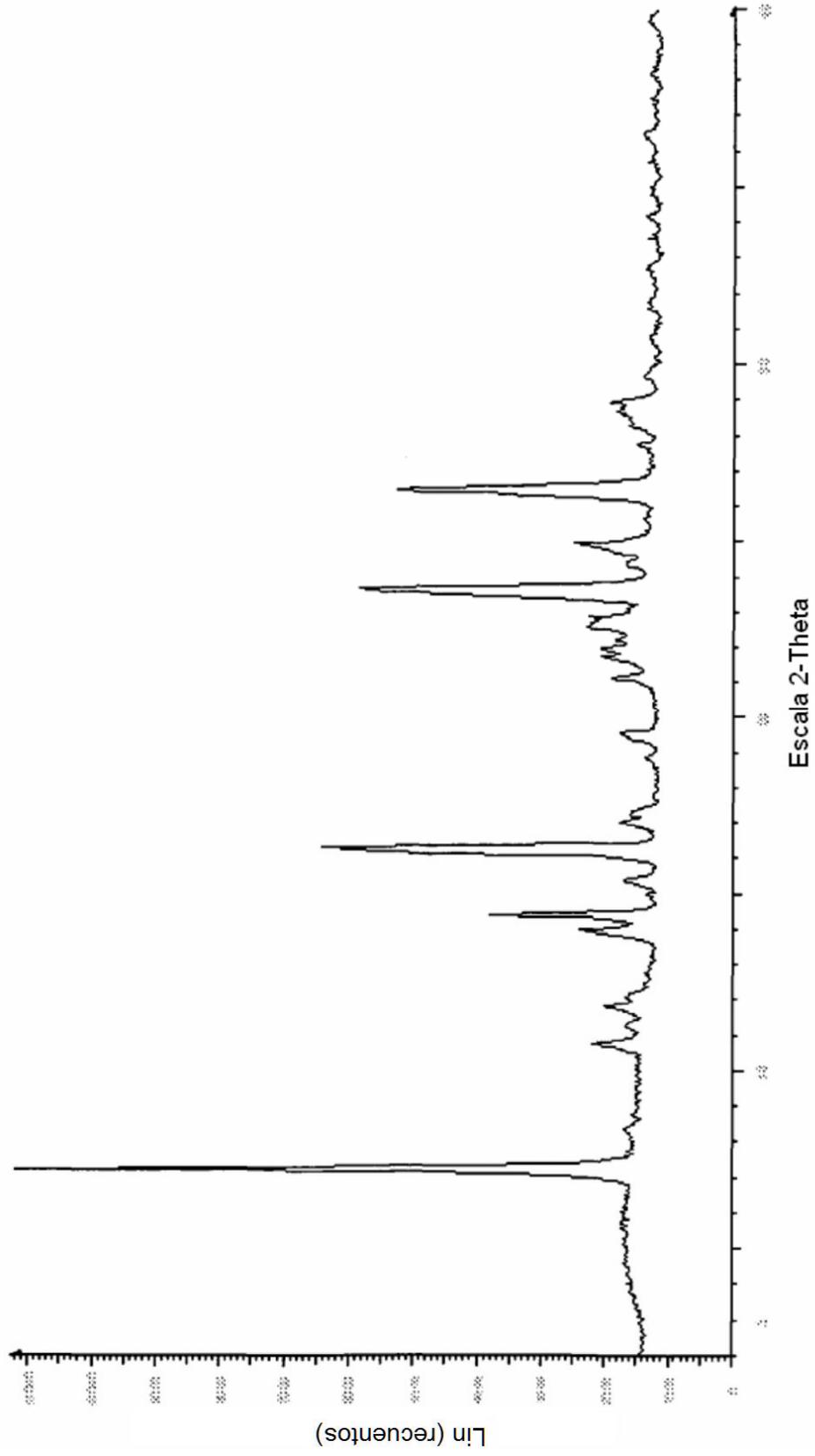
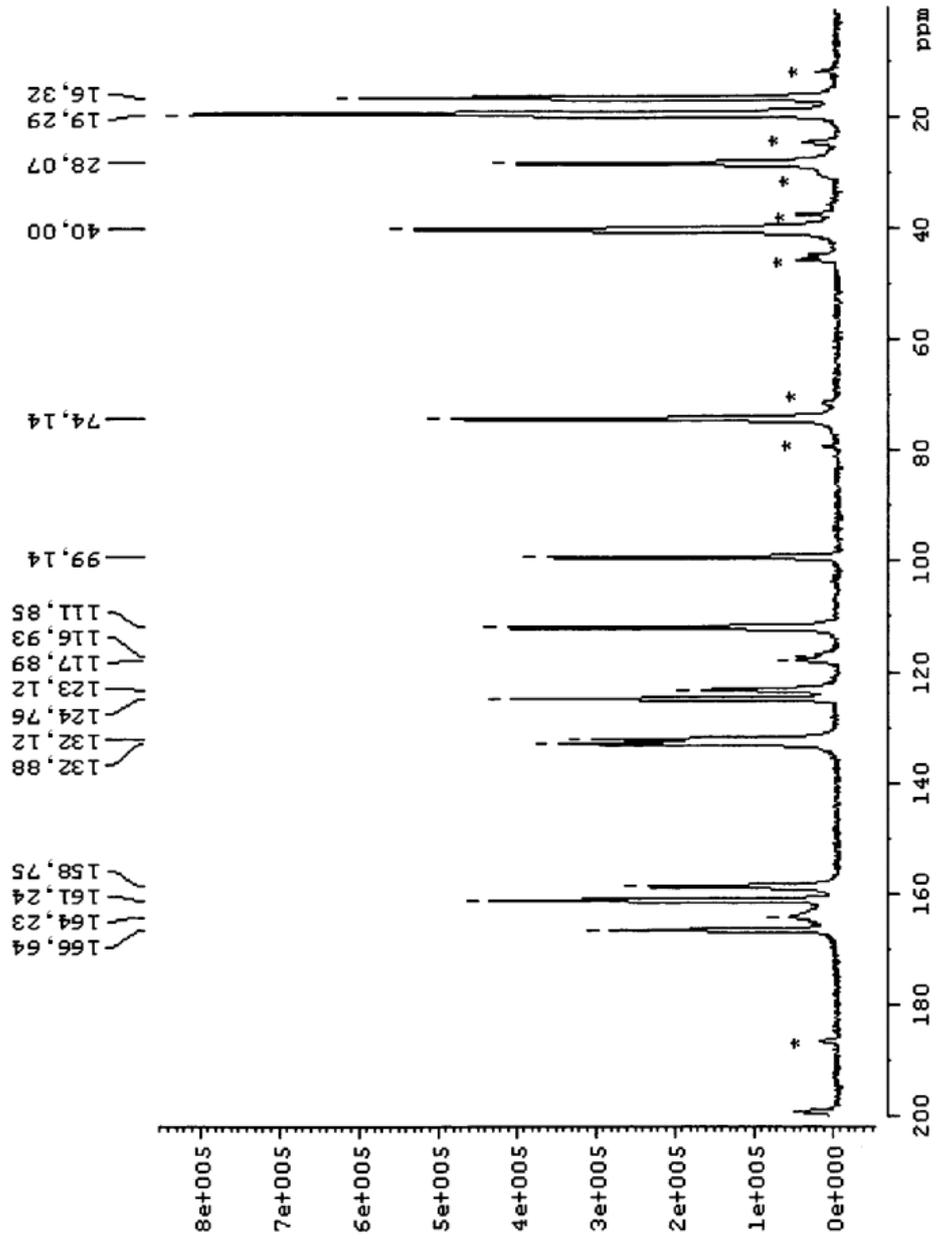


Figura 26



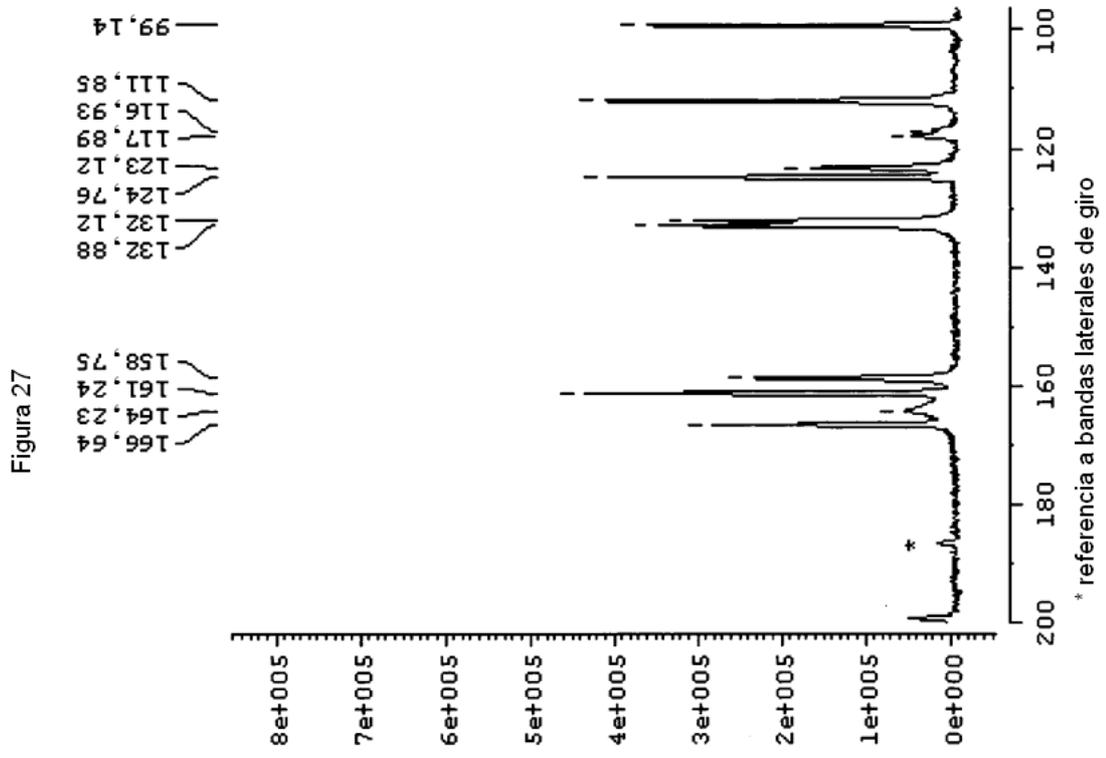


Figura 28

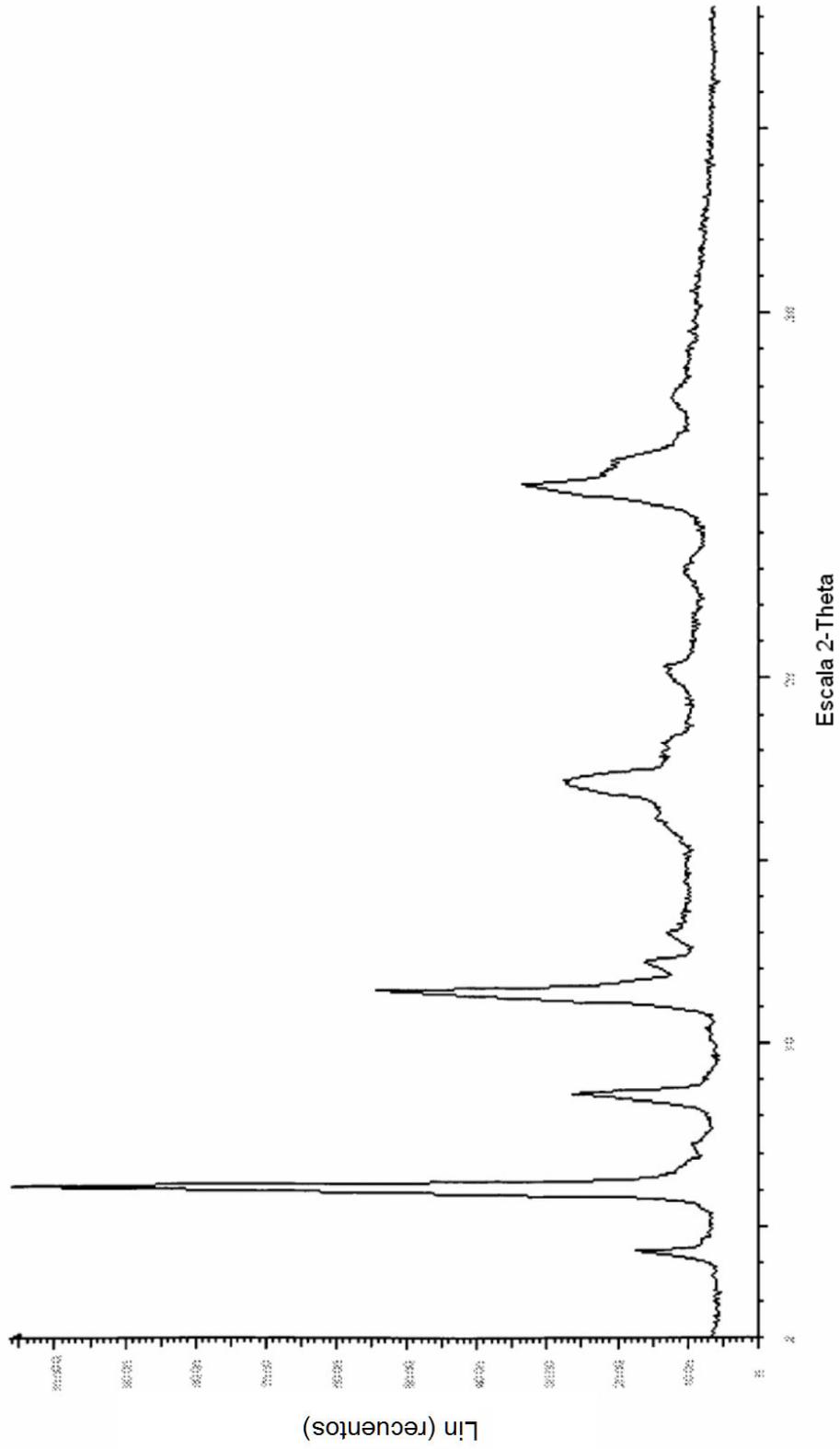


Figura 29

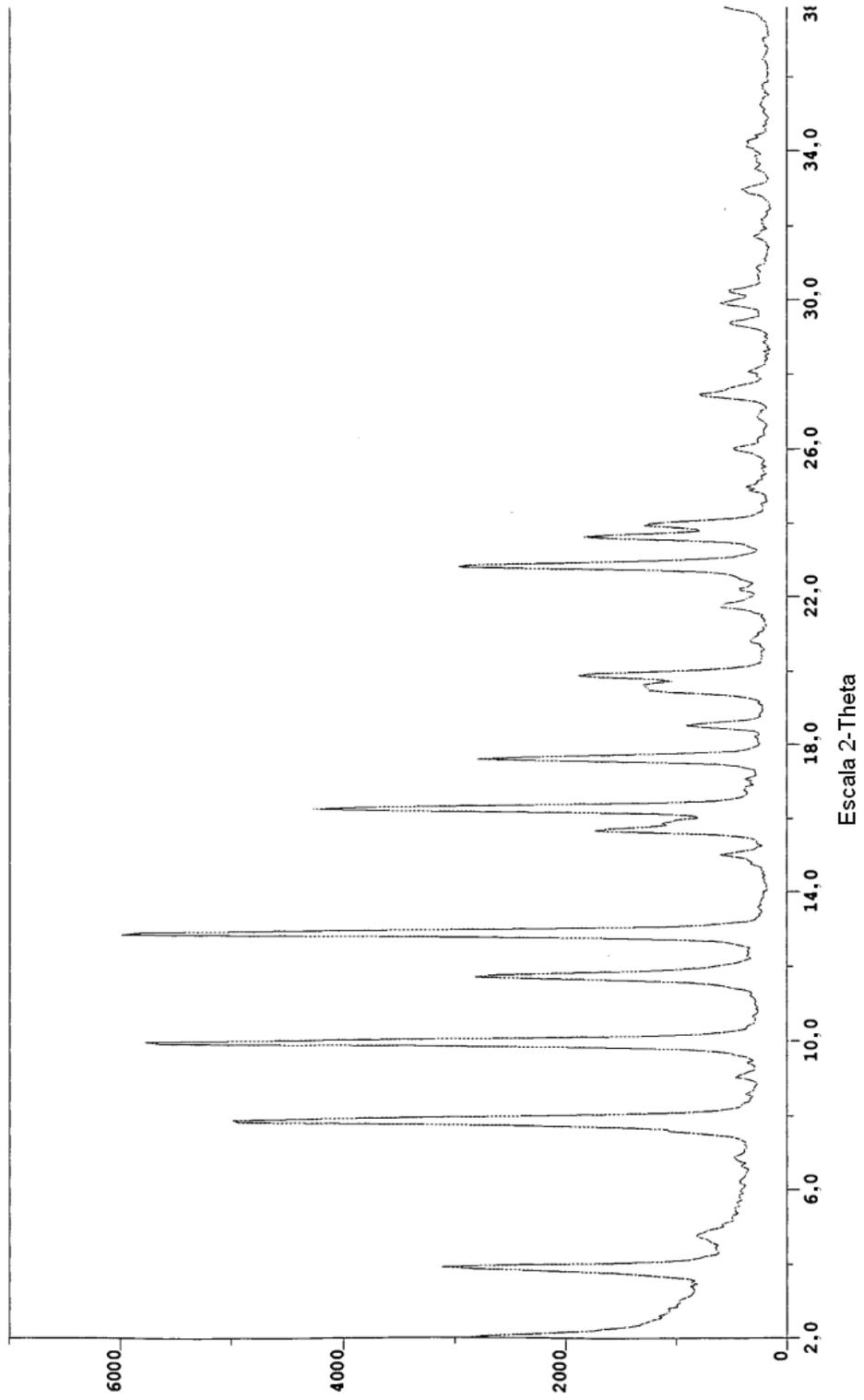


Figura 30

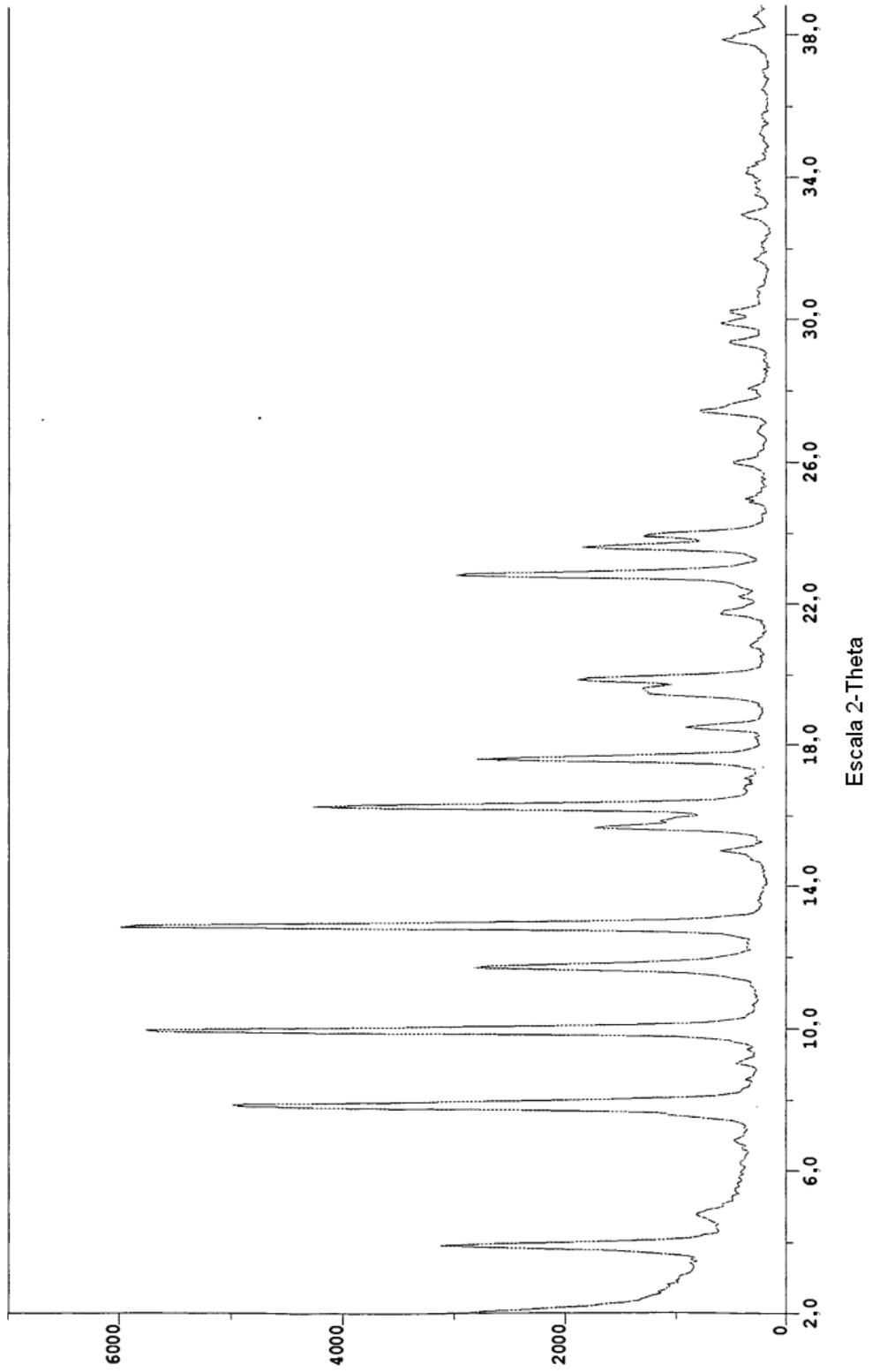


Figura 31

