

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 553 574**

51 Int. Cl.:

**C07D 277/56** (2006.01)

**A61K 31/425** (2006.01)

**A61P 19/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.06.2011 E 11727454 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.08.2015 EP 2585445**

54 Título: **Polimorfos de un principio activo farmacéutico**

30 Prioridad:

**25.06.2010 EP 10167344**

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

**10.12.2015**

73 Titular/es:

**SANDOZ AG (100.0%)  
Lichtstrasse 35  
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**HOTTER, ANDREAS;  
GRIESSER, ULRICH;  
ADAMER, VERENA y  
LANGES, CHRISTOPH**

74 Agente/Representante:

**AZNÁREZ URBIETA, Pablo**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 553 574 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

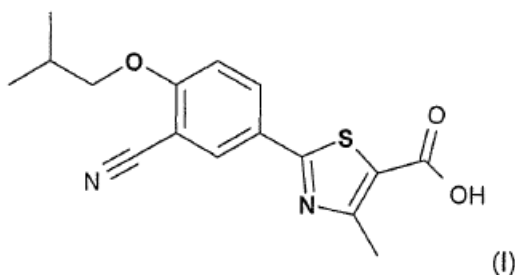
Polimorfos de un principio activo farmacéutico

## CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente descripción se refiere a una forma cristalina I de Febuxostat y la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden la forma cristalina I como principio activo farmacéutico. Además, la presente descripción se refiere a otra forma polimórfica de Febuxostat, denominada forma II, y a un nuevo solvato de Febuxostat. La presente descripción también se refiere a métodos para producir la forma cristalina I, la forma II y el nuevo solvato de Febuxostat.

## Antecedentes de la invención

10 El Febuxostat, ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico, regula la biosíntesis de ácido úrico *in vivo* y está indicado para el tratamiento de la hiperuricemia y la gota. Ha recibido la autorización de comercialización en la UE (marca comercial Adenuric) y EEUU (marca comercial Uloric) y está representado por la siguiente fórmula general (I):



Por ejemplo, en el documento EP 1020454 se describen formas cristalinas específicas de Febuxostat, designadas formas A, B, C, D y G.

15 El polimorfismo es un fenómeno relacionado con la existencia de diferentes formas cristalinas de una molécula. Pueden existir diversas formas cristalinas diferentes de una misma molécula con distintas estructuras cristalinas y propiedades físicas variables, como punto de fusión, espectro XRPD y espectro IR. Por consiguiente, estos polimorfos son distintas formas sólidas que comparten la misma fórmula molecular del compuesto del que están formados los cristales. Sin embargo, pueden tener diferentes propiedades físicas ventajosas que pueden influir directamente en la capacidad para procesar y/o producir la sustancia farmacológica, como su fluidez, y el producto farmacéutico, como su fluidez, y en la estabilidad, la disolución y la biodisponibilidad del producto farmacéutico.

20

Estas distintas propiedades físicas de los diferentes polimorfos del mismo compuesto pueden hacer que diferentes polimorfos sean más o menos útiles para un objetivo particular, por ejemplo para la formulación farmacéutica.

25 Las formas cristalinas del Febuxostat dadas a conocer por ejemplo en el documento EP 1020454, en concreto anhidrato A, anhidrato B, anhidrato C, hidrato G y un solvato con metanol (forma D) tienen determinadas desventajas. En el documento US 7.361.676 se explican las desventajas de estas formas, excepto de la forma A.

30 El documento US 7.361.676 describe formulaciones que comprenden la forma A. En los ejemplos comparativos de dicha patente se presentan y explican detalladamente las desventajas del uso de formas conocidas de Febuxostat diferentes de la forma A. Los problemas encontrados con las formas diferentes de A son, por ejemplo, la conversión de polimorfos durante estudios de formulación o estabilidad, que resulta en una disolución no uniforme. Por consiguiente, el polimorfo A de acuerdo con las dos referencias arriba indicadas es la forma sólida de Febuxostat preferente para la formulación. Sin embargo, la solubilidad de la forma A es limitada, ya que tiene un valor de 0,22 mg/ml.

Además, la forma A preferente es difícil de producir, ya que se indica que la forma A sólo se puede obtener en forma pura en un intervalo muy pequeño de temperatura y con una relación metanol/agua en la región I, como muestra la

figura 1 del documento EP 1020454. El procedimiento para obtener la forma pura A es especialmente crítico, ya que a partir del mismo sistema disolvente se pueden obtener diferentes formas polimórficas de Febuxostat.

Formas cristalinas de Febuxostat con mayor solubilidad y menos problemas con respecto a la conversión polimórfica durante la preparación y/o las condiciones típicas de la formulación facilitarían la producción de composiciones farmacéuticas y al mismo tiempo proporcionarían Febuxostat de un modo más eficiente a un paciente que lo necesitara. Por consiguiente, existe la necesidad de formas sólidas de Febuxostat que eviten uno o más problemas de las formas cristalinas conocidas.

#### Sumario de la invención

La presente invención proporciona una nueva composición farmacéutica tal como se especifica en la reivindicación 1. La nueva composición farmacéutica comprende una forma cristalina de Febuxostat tal como se especifica en la reivindicación 1, que aquí se designa como forma I, y al menos un excipiente farmacéutico.

La forma cristalina I de Febuxostat es estable como forma cristalina I bajo las diversas condiciones normalmente empleadas para la preparación de composiciones farmacéuticas y su almacenamiento. Además, la forma I tiene mejores propiedades en estado sólido, como alta solubilidad en agua, en comparación con los polimorfos disponibles de Febuxostat, en particular en comparación con la forma A previamente preferente del estado anterior de la técnica. Por consiguiente, la forma cristalina I es un polimorfo muy valioso para la preparación de productos farmacéuticos.

#### Breve descripción de las figuras

- Figura 1: Patrón XRPD de la forma I de Febuxostat.
- Figura 2: Espectro IR de la forma I de Febuxostat.
- 20 Figura 3: Curva absorción/desorción de humedad dinámica de la forma I de Febuxostat.
- Figura 4: Patrón XRPD de la forma II de Febuxostat.
- Figura 5: Espectro IR de la forma II de Febuxostat.
- Figura 6: Patrón XRPD del solvato de alcohol terc-amílico de Febuxostat.
- Figura 7: Curva TGA del solvato de alcohol terc-amílico de Febuxostat.
- 25 Figura 8: Comparación de la solubilidad de la forma I con la solubilidad de forma A en MeOH/H<sub>2</sub>O (50%:50% v/v).

#### Descripción detallada de la invención

Tal como se utiliza aquí, un "solvato" es un compuesto molecular cristalino en el que las moléculas del disolvente están incorporadas en la estructura reticular huésped, que consiste en moléculas no solvatadas. Un "hidrato" es un tipo especial de solvato en el que el disolvente incorporado es agua. Por tanto, una forma "anhidra" es una forma en la que no hay moléculas de agua incorporadas en la estructura reticular cristalina de la molécula huésped.

El término "picos significativos" utilizado aquí con referencia a un patrón de difracción XRD significa en general picos característicos tal como los entiende normalmente un especialista en la técnica para una caracterización por XRD. Por ejemplo, los "picos significativos" pueden estar definidos normalmente por intensidades relativas con respecto al pico más intenso (intensidad 100) de al menos un 10%, preferentemente al menos un 20%, de forma especialmente preferente al menos un 30%.

La forma I de Febuxostat se caracteriza por un patrón XRPD que comprende picos a ángulos 2-theta de  $6,6 \pm 0,2^\circ$ ,  $12,8 \pm 0,2^\circ$ ,  $24,5 \pm 0,2^\circ$ ,  $25,8 \pm 0,2^\circ$  y  $26,6 \pm 0,2^\circ$ , y se describe adicionalmente mediante un espectro IR que comprende picos a los números de ondas de  $2960 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $2874 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $2535 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $2229 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1673 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1605 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1509 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1422 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1368 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1323 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1274 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1166 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1116 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1045 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1013 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $911 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $820 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $763 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$  y  $725 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ .

Preferentemente y en particular, la forma I de Febuxostat se puede caracterizar por un patrón XRD medido utilizando radiación  $\text{CuK}\alpha$  que comprende picos significativos a ángulos 2-theta de  $6,6 \pm 0,2^\circ$ ,  $12,8 \pm 0,2^\circ$ ,  $24,5 \pm 0,2^\circ$ ,  $25,8 \pm 0,2^\circ$  y  $26,6 \pm 0,2^\circ$ , y opcionalmente además en el ángulo 2-theta  $23,8 \pm 0,2^\circ$ .

5 Se ha comprobado que todas las intensidades utilizadas para la especificación de la forma I de Febuxostat son mayores de al menos un 10%, preferentemente mayores de un 20%, de forma especialmente preferente mayores de un 30%, con respecto al pico más intenso de la forma I de Febuxostat a ángulos 2-theta de  $6,6 \pm 0,2^\circ$ .

La forma cristalina I se puede caracterizar por ser una forma anhidra, cuyo contenido en agua, cuando se almacena a  $20^\circ\text{C}$  a presión ambiente en un entorno con una humedad relativa entre un 0% y un 90%, es inferior al 0,1% de acuerdo con Karl Fischer (KF), de forma especialmente preferente inferior al 0,05% KF.

10 La presente descripción también da a conocer un procedimiento para preparar la forma I. La forma I de Febuxostat se puede preparar a partir de la forma cristalina II, descrita con mayor detalle más abajo, mediante un procedimiento que comprende los pasos de:

- a) calentar la forma cristalina II a aproximadamente  $200^\circ\text{C}$ ;
- b) mantener la forma cristalina II a aproximadamente  $200^\circ\text{C}$  durante un tiempo suficiente para permitir la conversión  
15 en la forma I; y
- c) recuperar la forma I.

La transformación a aproximadamente  $200^\circ\text{C}$  se lleva a cabo preferentemente manteniendo la temperatura en ese valor durante un tiempo entre al menos un minuto y una hora, de forma especialmente preferente entre 3 minutos y 30  
20 minutos. Para la conversión de grandes cantidades de la forma cristalina II, estos tiempos se pueden aumentar con el fin de permitir y asegurar la conversión completa en la forma I. Los especialistas entenderán que la conversión se puede controlar y la finalización de la conversión se puede determinar mediante medidas XRPD.

El término "aproximadamente", tal como se utiliza aquí en relación con la indicación de la temperatura de transformación, se refiere a un intervalo de temperaturas en que tiene lugar la transformación del cristal. Como se  
25 entiende en general, esto significa que la transformación no tiene lugar a una temperatura exacta, sino que se produce razonablemente a una temperatura alrededor del valor indicado, por ejemplo normalmente a temperaturas  $\pm 10^\circ\text{C}$  del valor indicado, debiendo señalarse además que la transformación del cristal puede estar influida no sólo por la temperatura, sino también por otras condiciones ambientales como la humedad y la presión.

La presente descripción también da a conocer un procedimiento alternativo para obtener la forma I, que comprende los  
30 pasos de:

- a) calentar la forma cristalina II de Febuxostat a una temperatura de al menos  $150^\circ\text{C}$ , de forma especialmente preferente entre  $155^\circ\text{C}$  y  $200^\circ\text{C}$ ;
- b) permitir que el vapor que incluye Febuxostat se deposite sobre una superficie, en particular una superficie a una temperatura inferior a  $150^\circ\text{C}$ , de forma especialmente preferente entre  $-30^\circ\text{C}$  y  $140^\circ\text{C}$ , de forma todavía más  
35 preferente entre  $0^\circ\text{C}$  y  $120^\circ\text{C}$ ; y
- c) recuperar la forma I de Febuxostat.

La presente invención también describe una forma cristalina I de Febuxostat obtenible mediante cualquiera de los procedimientos alternativos arriba definidos partiendo de la forma II de Febuxostat.

40 Sorprendentemente, el polimorfo I de la invención tiene una mejor solubilidad en comparación con la forma A conocida. El aumento de la solubilidad en solución acuosa es de aproximadamente un 20% (véase el ejemplo 3). También de forma sorprendente, la cinética de conversión en el hemihidrato conocido G en una mezcla de metanol y agua es más

lenta que la cinética de la conversión del anhidrato conocido A en el hemihidrato conocido G, lo que demuestra la mejor estabilidad polimórfica de la nueva forma I.

El sistema disolvente metanol/agua representa un modelo para la disolución de estados sólidos de Febuxostat, representando el hemihidrato G una forma termodinámicamente muy estable con baja solubilidad en sistemas acuosos.

- 5 Otra ventaja sorprendente es que el polimorfo I de la invención no es higroscópico, tal como muestra el experimento de absorción/desorción de humedad (véase la figura 3) y, por tanto, es muy adecuado, por ejemplo, para su uso en un proceso de granulación en húmedo para producir composiciones farmacéuticas que comprenden Febuxostat.

- 10 Otra ventaja sorprendente es que el polimorfo I de la invención es polimórficamente muy estable. No cambia sus propiedades de estado polimórfico cuando se almacena durante un tiempo prolongado por ejemplo bajo condiciones de estrés, por ejemplo cuando se almacena a 40°C durante 3 meses.

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina I de Febuxostat tal como se describe más arriba y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La forma cristalina I de Febuxostat tal como se describe más arriba se puede emplear ventajosamente en diversas formulaciones farmacéuticas útiles en el tratamiento de la hiperuricemia y la gota y enfermedades relacionadas de acuerdo con la presente invención.

- 15 Por consiguiente, la presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina I de Febuxostat, en la que la forma I es la única forma cristalina de Febuxostat detectable, en particular la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas en las que más de un 95% de la forma cristalina I presente en dicha composición está presente establemente como forma I.

- 20 Tal como se define aquí, el concepto "presente establemente" significa que incluso después de almacenar la composición farmacéutica durante 180 días, preferentemente incluso después de almacenarla durante 2 años, la forma cristalina de Febuxostat designada como forma I inicialmente contenida en la composición farmacéutica sigue presente como forma cristalina I después del almacenamiento durante el período indicado.

- 25 La composición farmacéutica de la invención que comprende la forma cristalina I de Febuxostat incluye además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, seleccionados preferentemente entre el grupo consistente en materiales de carga, edulcorantes, tampones, agentes de deslizamiento, fluidificantes, saborizantes, lubricantes, conservantes, agentes tensioactivos, humectantes, aglutinantes, disgregantes y espesantes. También se pueden utilizar otros excipientes conocidos en el campo de las composiciones farmacéuticas. Además, la composición farmacéutica puede incluir una combinación de dos o más excipientes también dentro de uno de los miembros del grupo arriba mencionado.

- 30 En los párrafos [0027] a [0030] del documento US2005/0043375A1, que se incorpora aquí por referencia, se dan ejemplos de excipientes adecuados para composiciones farmacéuticas de la invención. Los excipientes están incluidos normalmente en una cantidad de 50 a 98 partes en peso, de forma especialmente preferente de 60 a 95 partes en peso, con respecto a 100 partes en peso de la preparación sólida.

- 35 El documento US2005/0043375A1 da a conocer en el párrafo [0028] ejemplos de agentes disgregantes para las composiciones farmacéuticas de la presente invención que incluyen Febuxostat. Los disgregantes dados a conocer, que también pueden utilizarse para las composiciones farmacéuticas de la presente invención, incluyen carmelosa sódica, carmelosa cálcica, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, croscarmelosa sódica, sodio carboximetil almidón y crospovidona. Los disgregantes preferentes y las cantidades preferentes del agente disgregante a utilizar en la composición farmacéutica de la presente invención también se dan a conocer en el párrafo [0028] del documento  
40 US2005/0043375A1.

El documento US2005/0043375A1 da a conocer en el párrafo [0029] ejemplos de excipientes adicionales que se pueden añadir a la preparación de composiciones farmacéuticas que incluyen Febuxostat, como aglutinantes, lubricantes,

agentes de recubrimiento, plastificantes, diluyentes, colorantes, conservantes, antisépticos o aromatizantes, que también son útiles para la preparación de la composición farmacéutica de la presente invención.

5 El documento US2005/0043375A1 describe en el párrafo [0030] ejemplos de aglutinantes para la composición farmacéutica de la presente invención, como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona. El aglutinante está incluido en una cantidad de 0,5 a 25 partes en peso, preferentemente de 1 a 20 partes en peso, con respecto a 100 partes en peso de la composición farmacéutica de la presente invención.

10 En los párrafos [0031] a [0033] del documento US2005/0043375A1, que se incorpora aquí por referencia, se dan ejemplos de procedimientos adecuados para la preparación de las composiciones farmacéuticas de la presente invención. En resumen, las composiciones farmacéuticas de la presente invención son preferentemente preparaciones sólidas que se pueden producir comprimiendo una mezcla de la forma I de la presente invención con excipientes y agentes disgregantes. Por ejemplo, un método para la producción de la composición farmacéutica de la presente invención incluye mezclar la forma I de la presente invención con excipientes adecuados en una mezcladora adecuada. Después, la mezcla se puede comprimir directamente en pastillas. Alternativamente se puede emplear un paso de granulación en seco para producir gránulos adecuados para la producción de pastillas. También es posible emplear un paso de granulación en húmedo para producir gránulos adecuados para la producción de pastillas, pudiendo utilizarse en este paso agua, etanol y soluciones que contienen aglutinantes.

15 En los párrafos [0034] a [0048] del documento US2005/0043375A1 se dan ejemplos específicos para la producción de pastillas de la presente invención. Estos ejemplos se pueden repetir utilizando la forma I de la presente invención en lugar de los cristales de Febuxostat a los que se hace referencia en los párrafos [0034] a [0048] del documento US2005/0043375A1.

25 Preferentemente, las composiciones farmacéuticas de la invención que incluyen la forma cristalina I de Febuxostat se envasan o rellenan en recipientes. Los recipientes se utilizan normalmente para un almacenamiento estable de las composiciones farmacéuticas de la invención, por ejemplo a temperatura ambiente, como una temperatura de aproximadamente 20°C a 30°C, por ejemplo a aproximadamente 25°C, durante un tiempo prolongado, por ejemplo durante al menos 6 meses, preferiblemente al menos aproximadamente 24 meses, por ejemplo hasta al menos 24 meses, por ejemplo hasta al menos aproximadamente 30 meses, por ejemplo hasta aproximadamente 60 meses.

30 Un recipiente preferente es un frasco, en particular un frasco de vidrio con cierre, por ejemplo roscado, o un blíster, por ejemplo un blíster o tira de aluminio, por ejemplo un blíster consistente en 2 láminas o tiras de aluminio, o puede ser cualquier otro recipiente adecuado. De forma especialmente preferente, dicho recipiente es un recipiente estanco a los gases, como un recipiente hermético.

Los recipientes preferentes son frascos sellados con una membrana de aluminio, blísteres o tiras de aluminio-aluminio. El recipiente de acuerdo con la invención se obtiene rellorando dicho recipiente con las composiciones farmacéuticas de la invención.

35 La forma cristalina I de Febuxostat puede utilizarse para la producción de una composición farmacéutica destinada a ser comercializada en un país tropical con áreas con un clima Af o Am de acuerdo con la clasificación climática de Köppen-Geiger.

La presente especificación también da a conocer otra forma nueva de Febuxostat (en adelante designada como forma II).

40 La forma II de Febuxostat se puede caracterizar por un patrón XRPD que incluye picos a ángulos 2-theta de  $2,9 \pm 0,2^\circ$ ,  $5,8 \pm 0,2^\circ$ ,  $12,0 \pm 0,2^\circ$ ,  $12,3 \pm 0,2^\circ$  y  $25,2 \pm 0,2^\circ$ .

En particular, la forma II de Febuxostat se puede caracterizar por un patrón XRPD medido utilizando radiación  $\text{CuK}\alpha$  que incluye los picos arriba mencionados a ángulos 2-theta de  $2,9 \pm 0,2^\circ$ ,  $5,8 \pm 0,2^\circ$ ,  $12,0 \pm 0,2^\circ$ ,  $12,3 \pm 0,2^\circ$  y  $25,2 \pm 0,2^\circ$  como picos significativos.

## ES 2 553 574 T3

Se ha comprobado que todas las intensidades utilizadas para la especificación de la forma II de Febuxostat arriba indicada son mayores de al menos un 10% con respecto al pico más intenso de la forma II de Febuxostat a ángulos 2-theta de  $2,9 \pm 0,2^\circ$ .

- 5 Alternativamente, la forma II de Febuxostat se puede describir mediante un espectro IR que comprende picos a los números de ondas de  $2960 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $2874 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $2537 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $2229 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1684 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1656 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1605 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1510 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1428 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1371 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1326 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1280 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1173 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1115 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1043 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1008 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $958 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $915 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $827 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $765 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$  y  $725 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ .

La presente especificación también describe un procedimiento para la preparación de la forma II de Febuxostat, que comprende los pasos de:

- 10 a) disolver Febuxostat en nitrometano;  
b) permitir que cristalice la forma II de Febuxostat;  
c) recuperar la forma cristalina II de Febuxostat de la solución; y  
d) opcionalmente secar los cristales de la forma II.
- 15 Normalmente cualquier forma de Febuxostat, incluyendo Febuxostat amorfo, se disuelve en nitrometano, preferentemente a temperatura elevada, por ejemplo a una temperatura entre  $40^\circ\text{C}$  y el punto de ebullición del disolvente, formándose la forma II al enfriarse la solución. En una realización preferente, la solución se enfría a una temperatura de 10 a  $-10^\circ\text{C}$ , preferentemente de  $+5$  a  $0^\circ\text{C}$ , rápidamente, por ejemplo introduciendo la solución en un baño de hielo.
- 20 La forma II se puede aislar mediante métodos convencionales, por ejemplo por filtración y secado, por ejemplo en vacío. La forma II de Febuxostat es estable bajo condiciones ambiente de laboratorio, por ejemplo no se convierte en otra forma polimórfica cuando se almacena por ejemplo a temperatura ambiente durante 6 semanas.

- 25 La forma II de Febuxostat es un producto intermedio valioso para la producción de la forma I de Febuxostat. La forma II de Febuxostat se puede transformar en la forma I de Febuxostat mediante los procedimientos más arriba descritos para la producción de la forma I.

La presente descripción también describe un nuevo solvato cristalino de alcohol terc-amílico de Febuxostat.

El nuevo solvato cristalino de alcohol terc-amílico de Febuxostat se puede caracterizar por un patrón XRPD que incluye picos a ángulos 2-theta de  $6,1 \pm 0,2^\circ$ ,  $8,6 \pm 0,2^\circ$ ,  $11,4 \pm 0,2^\circ$ ,  $17,3 \pm 0,2^\circ$  y  $25,3 \pm 0,2^\circ$ .

- 30 En particular, el nuevo solvato cristalino de alcohol terc-amílico de Febuxostat se puede caracterizar por un patrón XRPD medido utilizando radiación  $\text{CuK}\alpha$  que incluye los picos arriba mencionados a ángulos 2-theta de  $6,1 \pm 0,2^\circ$ ,  $8,6 \pm 0,2^\circ$ ,  $11,4 \pm 0,2^\circ$ ,  $17,3 \pm 0,2^\circ$  y  $25,3 \pm 0,2^\circ$  como picos significativos.

Se ha comprobado que todas las intensidades utilizadas para la especificación del nuevo solvato de alcohol terc.-amílico de Febuxostat arriba indicada son mayores de al menos un 10% con respecto al pico más intenso del nuevo solvato de alcohol terc.-amílico de Febuxostat a ángulos 2-theta de  $6,1 \pm 0,2^\circ$ .

- 35 El solvato de alcohol terc.-amílico de Febuxostat contiene entre aproximadamente 0,4 moles y 0,6 moles de alcohol terc-amílico. El TGA muestra por ejemplo una pérdida de masa de aproximadamente un 13,2%, lo que corresponde a 0,55 moles de alcohol terc-amílico por mol de Febuxostat.

La presente especificación describe además un procedimiento para preparar el solvato de alcohol terc-amílico de Febuxostat, que comprende los pasos de:

- 40 a) disolver Febuxostat en alcohol terc-amílico;

- b) concentrar la solución del paso a) mediante evaporación del disolvente, permitiendo así la cristalización del solvato de alcohol terc-amílico de Febuxostat; y
- c) recuperar el solvato de alcohol terc-amílico de Febuxostat.

5 La cantidad de alcohol terc-amílico utilizada en el procedimiento para la preparación del nuevo solvato no es crítica. No obstante se ha de asegurar la solución de Febuxostat en alcohol terc-amílico, opcionalmente con ayuda de un paso de filtración.

El solvato de alcohol terc-amílico es estable, por ejemplo cuando se almacena bajo condiciones ambiente en atmósfera abierta durante varias semanas, por ejemplo durante 5 semanas.

10 La presente especificación también describe un procedimiento para preparar la forma I de Febuxostat a partir del solvato de alcohol terc-amílico de Febuxostat, que comprende los pasos de:

- a) calentar el solvato de alcohol terc-amílico de Febuxostat; y
- b) recuperar la forma I de Febuxostat.

15 El solvato de alcohol terc-amílico de Febuxostat es un producto intermedio valioso para la producción de la forma I de Febuxostat. El solvato de alcohol terc-amílico de Febuxostat se puede transformar en la forma I de Febuxostat mediante el procedimiento arriba descrito para la producción de la forma I a partir de solvato de alcohol terc-amílico de Febuxostat.

20 Normalmente, el solvato de alcohol terc-amílico se calienta a un intervalo de temperatura de 130°C a 180°C, preferentemente de 140°C a 160°C, durante un determinado período de tiempo. Normalmente, dependiendo de la temperatura se requieren de varios minutos a varias horas para completar la transformación. Por ejemplo, a una temperatura de aproximadamente 150°C, la transformación se completa en menos de 6 horas. La transformación se puede controlar mediante métodos clásicos, por ejemplo análisis XRPD. A temperaturas más bajas se forma un producto intermedio desolvatado.

25 Por consiguiente, mediante el procedimiento arriba definido se puede obtener una forma cristalina I de Febuxostat a partir del solvato de alcohol terc-amílico de Febuxostat.

De la siguiente descripción, para los especialistas serán evidentes otros objetos, características, ventajas y aspectos de la presente invención. No obstante, se ha de entender que la descripción y los siguientes ejemplos específicos, si bien indican realizaciones preferentes de la invención, se dan exclusivamente a título ilustrativo.

### 30 Ejemplos

Los patrones XRPD se obtuvieron con un difractor X'Pert PRO (PANalytical, Almelo, Holanda) equipado con un goniómetro acoplado theta/theta en geometría de transición, etapa XYZ programable con soporte de placa de pocillos, fuente de radiación  $\text{CuK}\alpha$  ( $\text{CuK}\alpha_{1,2}$ ; longitud de onda 0,15419 nm) con un espejo de enfoque, una rendija de divergencia de 0,5°, un colimador de rendija de Soller de 0,02° y una rendija antidifusora de 1° en el lado del haz incidente, una rendija antidifusora de 2 mm, un colimador de rendija de Soller de 0,02° y un filtro de níquel en el lado del haz de difracción y un detector PIXcel de estado sólido. Los patrones se registraron con una tensión de lámpara de 40 kV, una corriente de lámpara de 40 mA, aplicando un tamaño de paso de 0,013° 2-theta con 80 s por paso en el rango angular de 2° a 40° 2-theta.

40 Los espectros IR se recogieron en una celda MKII Golden Gate™ Single Reflection Diamond ATR (reflexión total atenuada) con un espectrómetro Bruker Tensor 27 FTIR con una resolución de 4  $\text{cm}^{-1}$  en condiciones ambiente. Para recoger un espectro, sobre la superficie del diamante se aplicó una punta de espátula de una muestra en forma de polvo. Después, la muestra se comprimió sobre el diamante con un yunque de zafiro y se registró el espectro. Como



espectro de fondo se utilizó un espectro del diamante limpio. Una precisión normal de los valores del número de ondas está en el intervalo de  $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ . Por consiguiente, un pico de infrarrojos que aparece a  $1716 \text{ cm}^{-1}$  puede aparecer entre  $1714$  y  $1718 \text{ cm}^{-1}$  en la mayoría de los espectrómetros de infrarrojos bajo condiciones estándar.

5 Los TGA se realizaron con el sistema termogravimétrico TGA-7, Pyris-Software para Windows NT, (Perkin-Elmer, Norwalk, Ct., EEUU), portamuestras de platino (50  $\mu\text{l}$ ), utilizando nitrógeno como gas de purga (purga de muestra: 20 ml/min, purga de equilibrio: 40 ml/min). Velocidad de calentamiento:  $10^\circ\text{C}/\text{min}$ .

10 Las isotermas de absorción/desorción de humedad se registraron con un analizador de absorción de humedad SPS-11 (MD Messtechnik, Ulm, Alemania). En el experimento mostrado en la figura 5, el ciclo de medición comenzó con 0% RH, aumentó en pasos de un 10% hasta 90% RH, disminuyó en pasos de un 10% hasta 0% RH, aumentó en pasos de un 10% hasta 90% RH y finalmente disminuyó en pasos de un 10% hasta 0% RH. En los experimentos de la figura 8 y la figura 9, el ciclo de medición comenzó con 0% RH, aumentó en pasos de un 10% hasta 90% RH y disminuyó en pasos de un 10% hasta 0% RH. La condición de equilibrio de cada paso se ajustó a una constancia de masa del  $\pm 0,01\%$  durante 30 minutos. La temperatura era de  $25 \pm 0,1^\circ\text{C}$ .

#### Ejemplo 1: Preparación de la forma II de Febuxostat

15 1,0 g de la forma A de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico (Febuxostat) se disolvió en 120 ml de nitrometano calentándolo a  $75^\circ\text{C}$ . La solución clara se filtró a través de un filtro millipore de  $0,44 \mu\text{m}$ . Después, la solución se enfrió rápidamente en un baño de hielo y la suspensión se agitó en el baño de hielo durante otros 30 minutos. Los cristales se filtraron y se secaron en vacío durante 3 horas a aproximadamente 60 mbar.

Rendimiento: 820 mg.

20 Tabla 1: XRPD ángulos 2-theta, intensidades relativas de la forma II de Febuxostat

Ángulo [2-theta] <sup>o</sup>	Intensidad rel. [%]	Ángulo [2-theta] <sup>o</sup>	Intensidad rel. [%]
2,89	100	14,64	5
4,07	5	17,47	6
5,83	14	17,83	6
7,36	5	23,73	5
7,87	5	24,34	12
8,76	6	25,22	17
10,17	5	26,01	7
11,99	14	27,28	5
12,26	34	29,47	3
13,40	7	29,78	2

La forma II de Febuxostat se puede clasificar como no higroscópica. Los análisis de absorción/desorción de humedad no mostraron ninguna absorción significativa de agua hasta una humedad relativa del 90%.

25 El TGA y DSC confirman la presencia de una forma anhidra respectivamente no solvatada.

#### Ejemplo 2: Preparación de la forma I de Febuxostat a partir de la forma II de Febuxostat

La forma II de Febuxostat se calentó a una velocidad de calentamiento de  $10^\circ\text{K}/\text{min}$  hasta aproximadamente  $205^\circ\text{C}$ . A alta temperatura se identificó una nueva forma cristalina. La muestra tenía un punto de fusión de  $209^\circ\text{C}$  a  $210^\circ\text{C}$ , el punto de fusión de la forma I. La forma I se caracterizó mediante XRPD.

Tabla 2: XRPD ángulos 2-theta,intensidades relativas de la forma I de Febuxostat

Ángulo [2-theta]°	Intensidad rel. [%]	Ángulo [2-theta]°	Intensidad rel. [%]
3,26	14	21,11	11
6,60	100	21,77	13
7,10	18	22,21	8
7,62	16	23,84	35
7,96	10	24,51	61
12,75	92	25,82	66
13,26	16	26,29	15
13,60	9	26,59	36
16,27	27	27,63	8
16,80	11	28,06	12
18,04	5	28,91	4
19,76	9	30,54	6
19,98	13	32,01	4

**Ejemplo 3: Determinación de la solubilidad de la forma I y la forma A**

- 5 25 mg de la forma I o la forma A de Febuxostat, obtenida de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento EP 1020454, se agitaron en una mezcla de 20 ml de metanol y agua (1:1 v/v). A cada suspensión se le retiró 1 ml dentro de un intervalo de tiempo de 5 a 180 minutos con ayuda de una pipeta volumétrica, y se filtró. El filtrado se diluyó a 25 ml con una mezcla al 50% (v/v) de metanol/agua y la concentración se determinó mediante espectrofotometría UV a 314 nm (aparato: Shimadzu UV 1800).
- 10 Se determinó una curva de calibración basada en una serie de concentraciones conocidas en el mismo sistema disolvente. Los resultados se muestran en la figura 8: la figura 8 demuestra que la solubilidad de la forma I supera a la solubilidad de la forma A en aproximadamente un 20%.

**Ejemplo 4: Preparación del solvato de alcohol terc-amílico de Febuxostat**

- 15 200 mg de ácido 2-(3-ciano-4-isobutiloxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico (Febuxostat) se disolvieron en 10 ml de alcohol terc-amílico y se calentaron a 65°C. Después de filtrar la solución clara (filtro millipore de 0,44 µm), se dejó que el disolvente se evaporara bajo atmósfera abierta. Rendimiento: 220 mg.

Tabla 3: XRPD ángulos 2-theta,intensidades relativas del solvato de alcohol terc-amílico de Febuxostat

Ángulo [2-theta]°	Intensidad rel. [%]	Ángulo [2-theta]°	Intensidad rel. [%]
4,30	13	18,34	4
6,08	100	20,32	6
8,62	22	22,97	3
11,42	39	23,38	3
12,21	9	25,34	33
12,95	5	26,09	14
16,26	5	27,89	4
17,30	14		

**Ejemplo 5: Preparación de la forma I de Febuxostat a partir del solvato de alcohol terc-amílico de Febuxostat**

200 mg de solvato de alcohol terc-amílico de Febuxostat se almacenaron a 150°C durante 5 horas. Rendimiento: 140 mg.

El producto se analizó mediante PXRD y se comprobó que consistía en la forma I pura.

## REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de Febuxostat con un patrón de difracción de polvo de rayos X medido utilizando radiación  $\text{CuK}\alpha_{1,2}$  a una longitud de onda de 0,15419 nm que comprende picos a ángulos 2-theta de  $6,6 \pm 0,2^\circ$ ,  $12,8 \pm 0,2^\circ$ ,  $24,5 \pm 0,2^\circ$ ,  $25,8 \pm 0,2^\circ$ ,  $26,6 \pm 0,2^\circ$ , y que está caracterizada por un espectro IR que incluye bandas de absorción a los números de onda de  $2960 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $2874 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  
5  $2535 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $2229 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1673 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1605 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1509 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1422 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1368 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1323 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1274 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1166 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1116 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1045 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1013 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $911 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $820 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $763 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$  y  $725 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$  medido utilizando una celda de reflexión total atenuada (ATR) de diamante, y que adicionalmente comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, donde la forma cristalina de Febuxostat se caracteriza por una curva de absorción/desorción de humedad tal como se muestra en la figura 3 medida a una temperatura de  $25 \pm 0,1^\circ\text{C}$ .
3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, que es una forma farmacéutica oral.
4. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que es una cápsula o una pastilla.
- 15 5. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque el o los excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan entre el grupo consistente en materiales de carga, edulcorantes, tampones, agentes de deslizamiento, fluidificantes, saborizantes, lubricantes, conservantes, agentes tensioactivos, humectantes, aglutinantes, disgregantes y espesantes.
- 20 6. Procedimiento para la producción de una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que incluye el paso de mezclar una forma cristalina de Febuxostat tal como se define en la reivindicación 1 o 2 con un excipiente farmacéuticamente aceptable.
7. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su uso en el tratamiento de la hiperuricemia y/o la gota.

FIG. 1

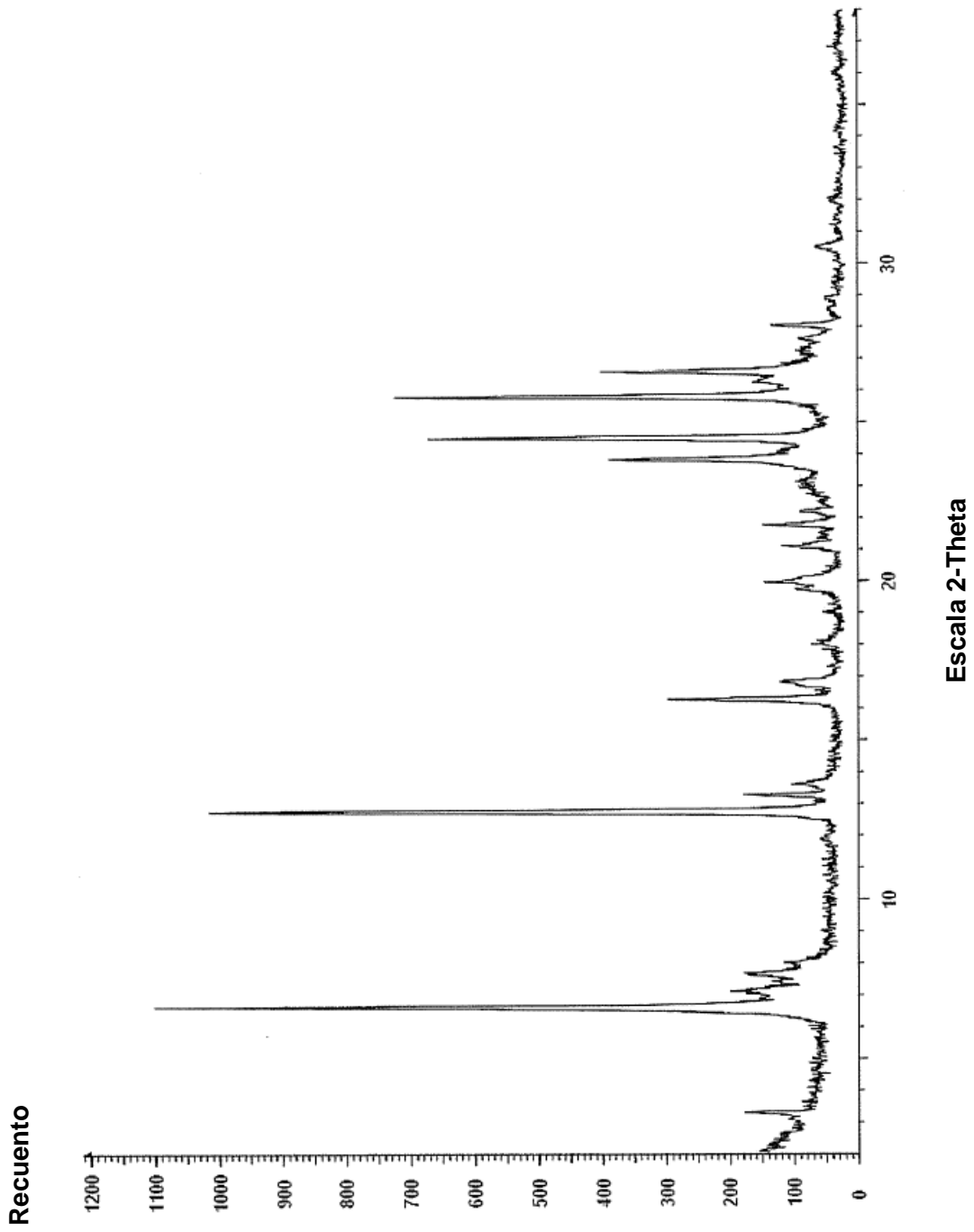


FIG. 2

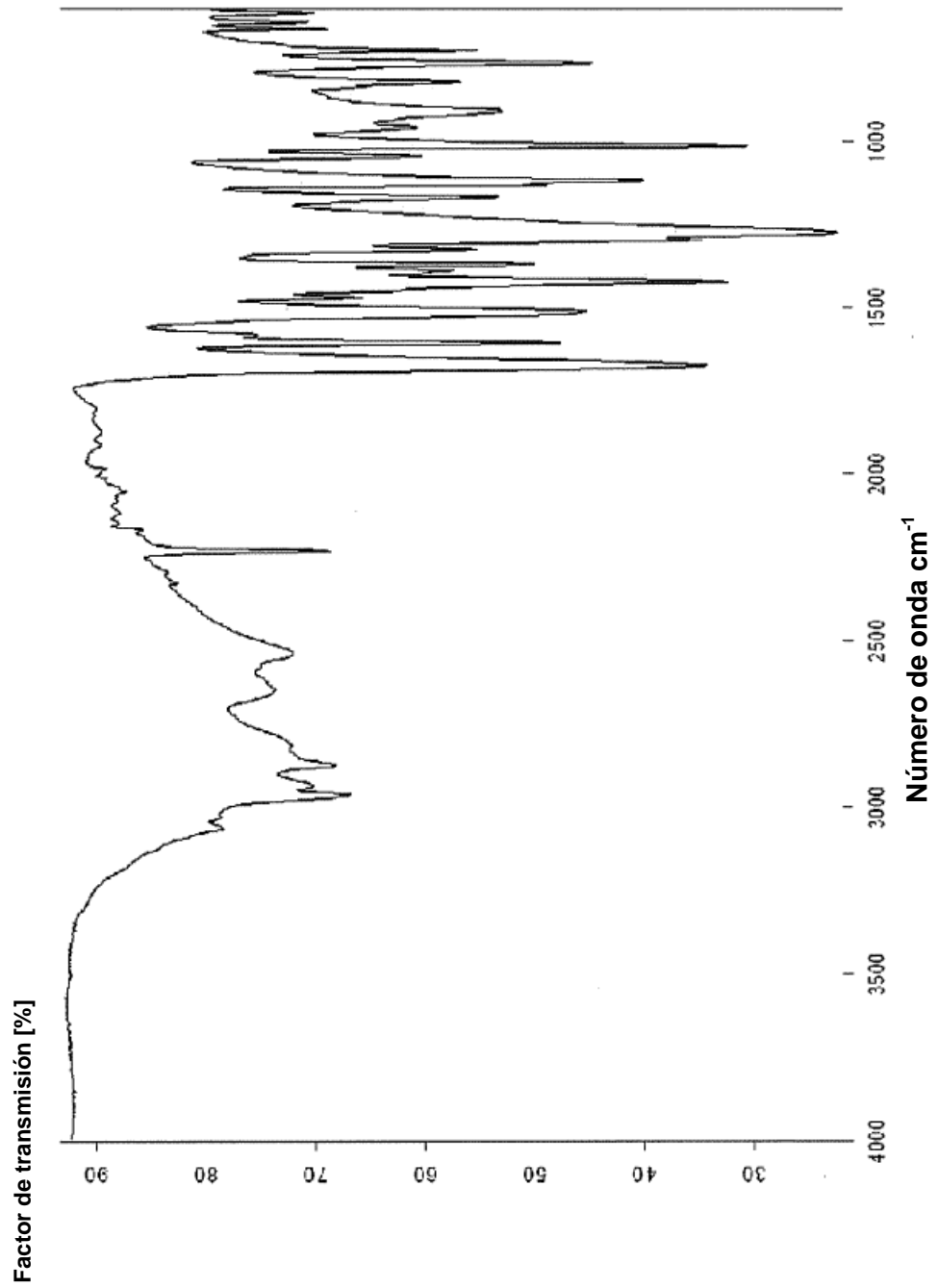


FIG. 3

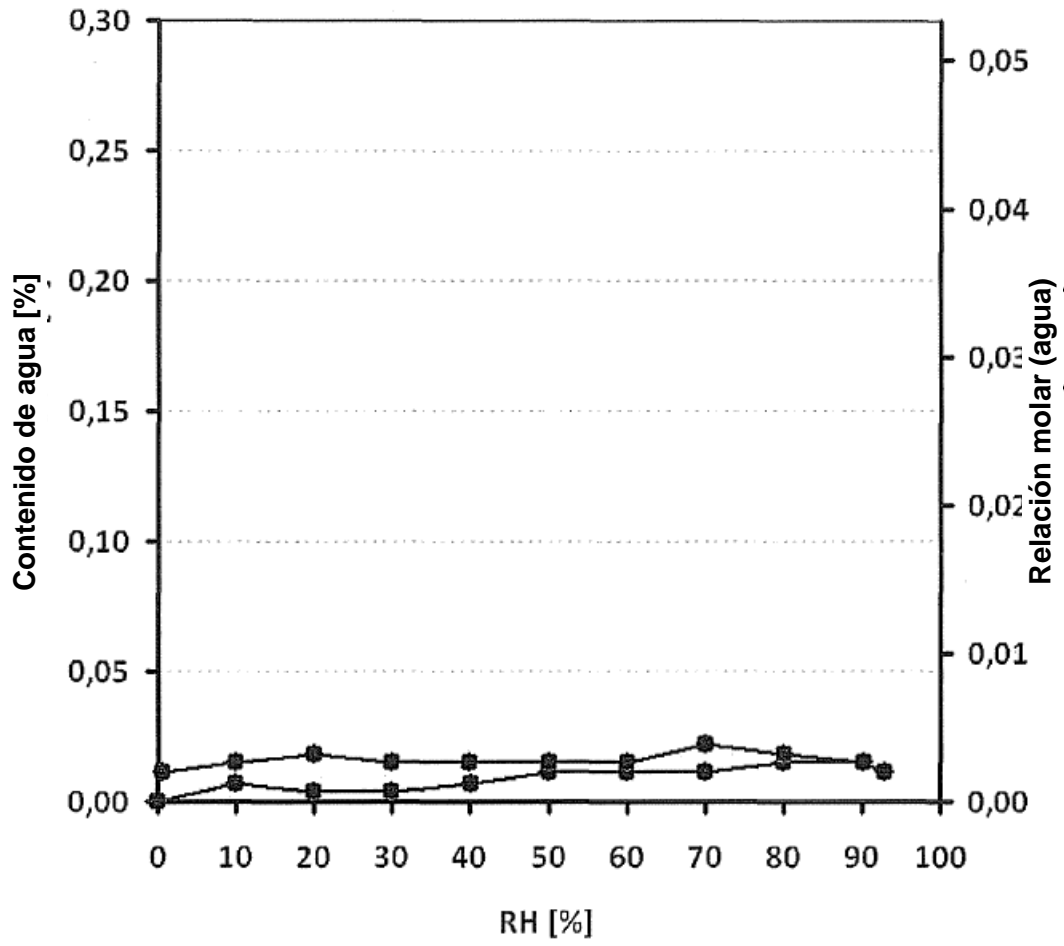


FIG. 4

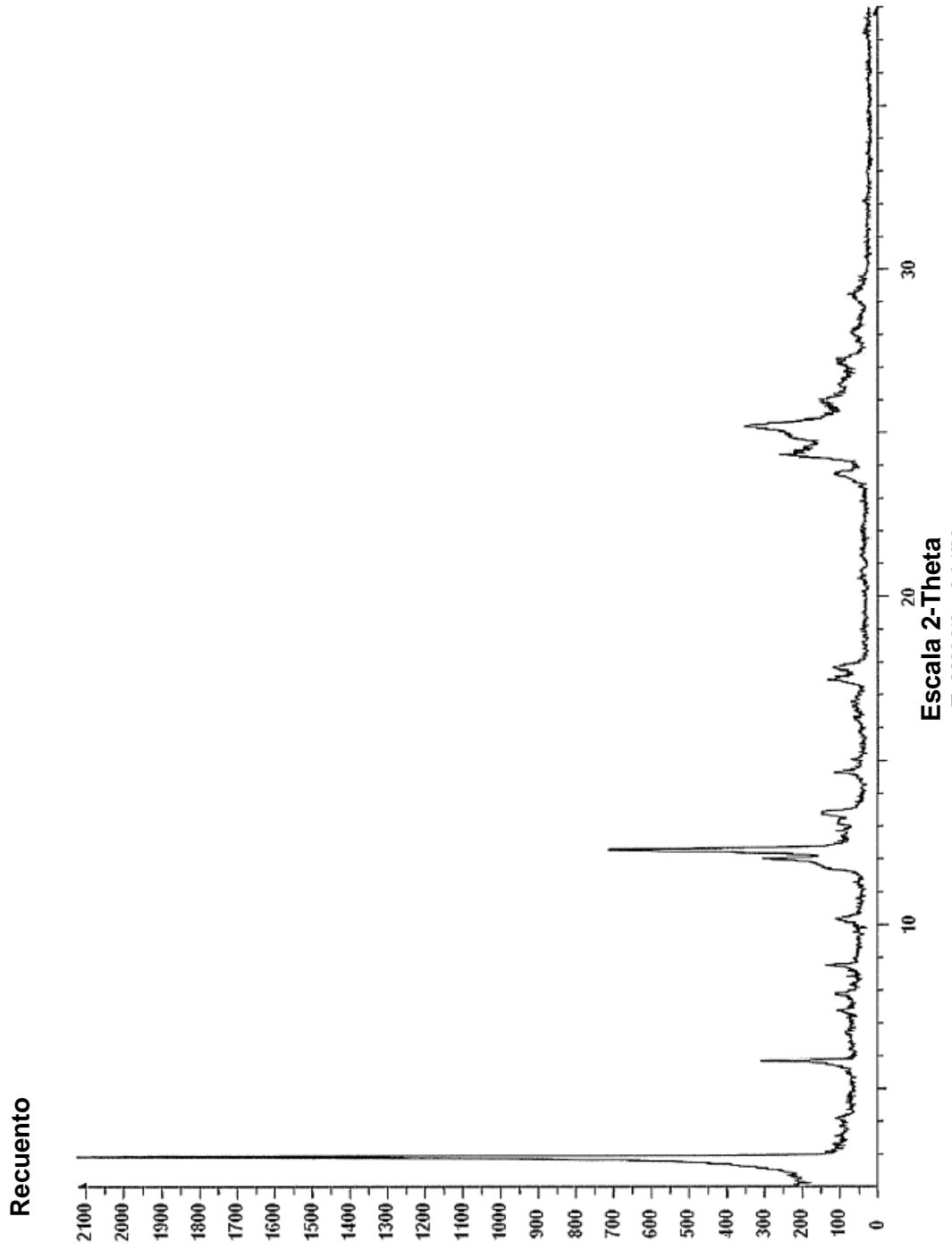




FIG. 5

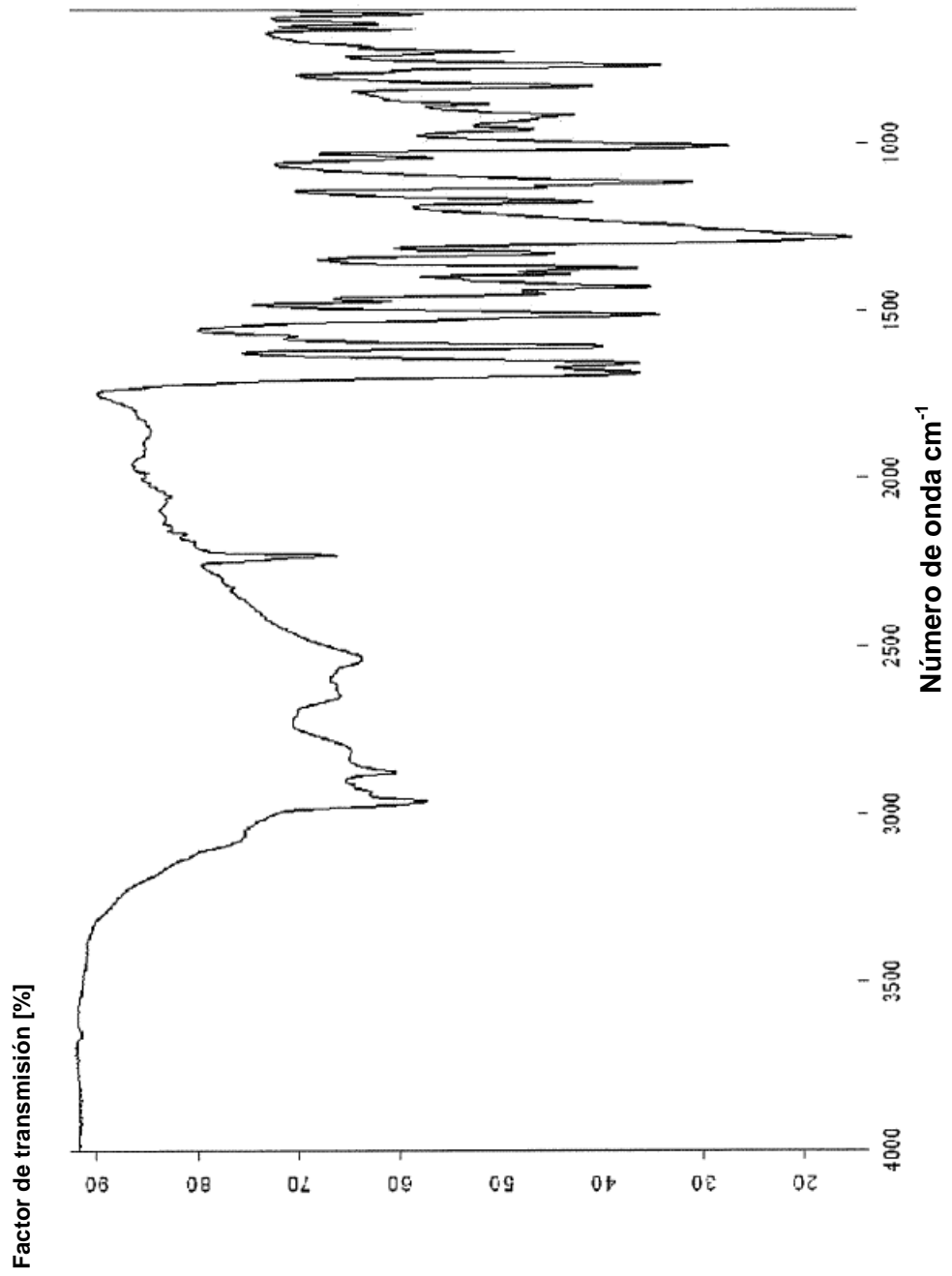


FIG. 6

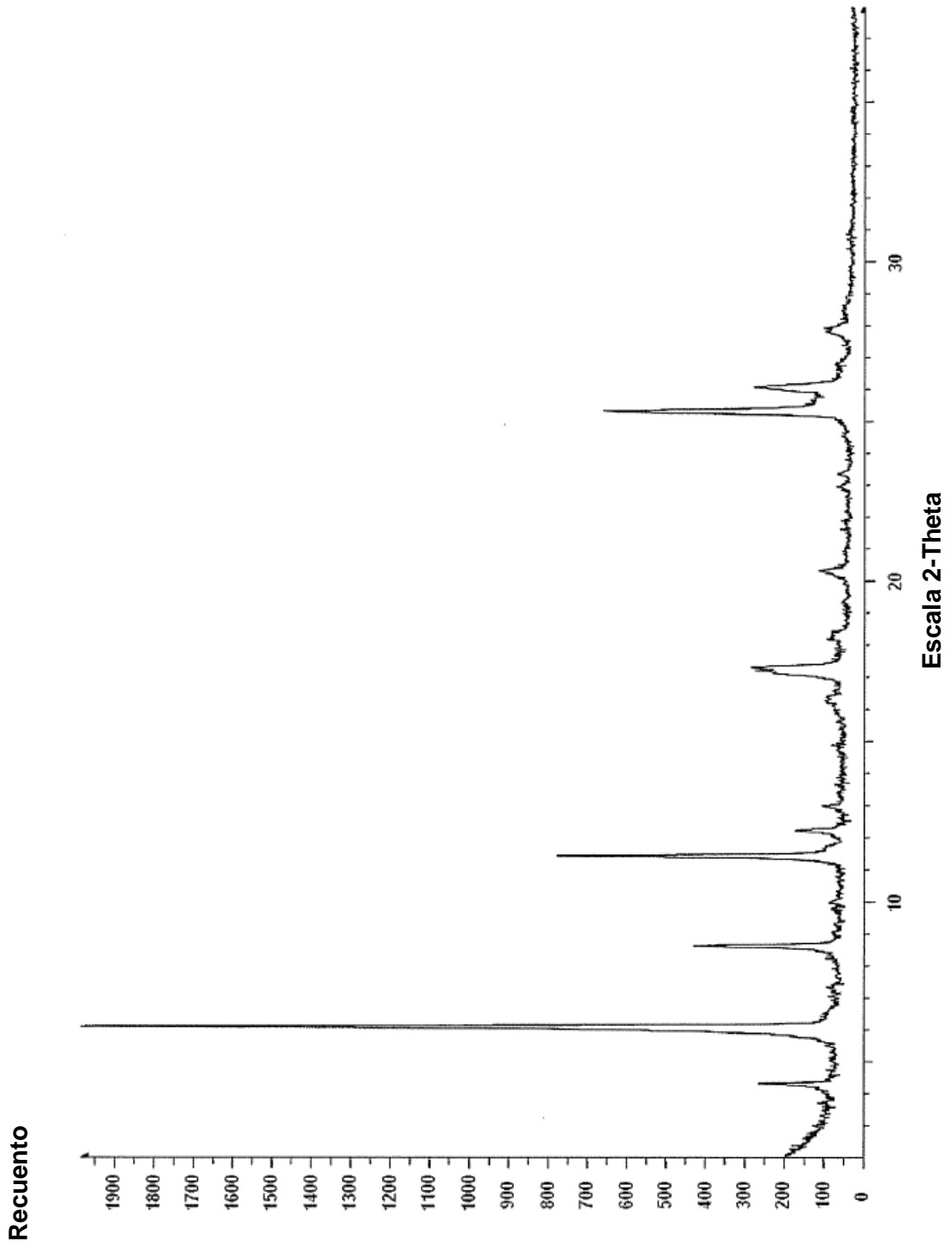


FIG. 7

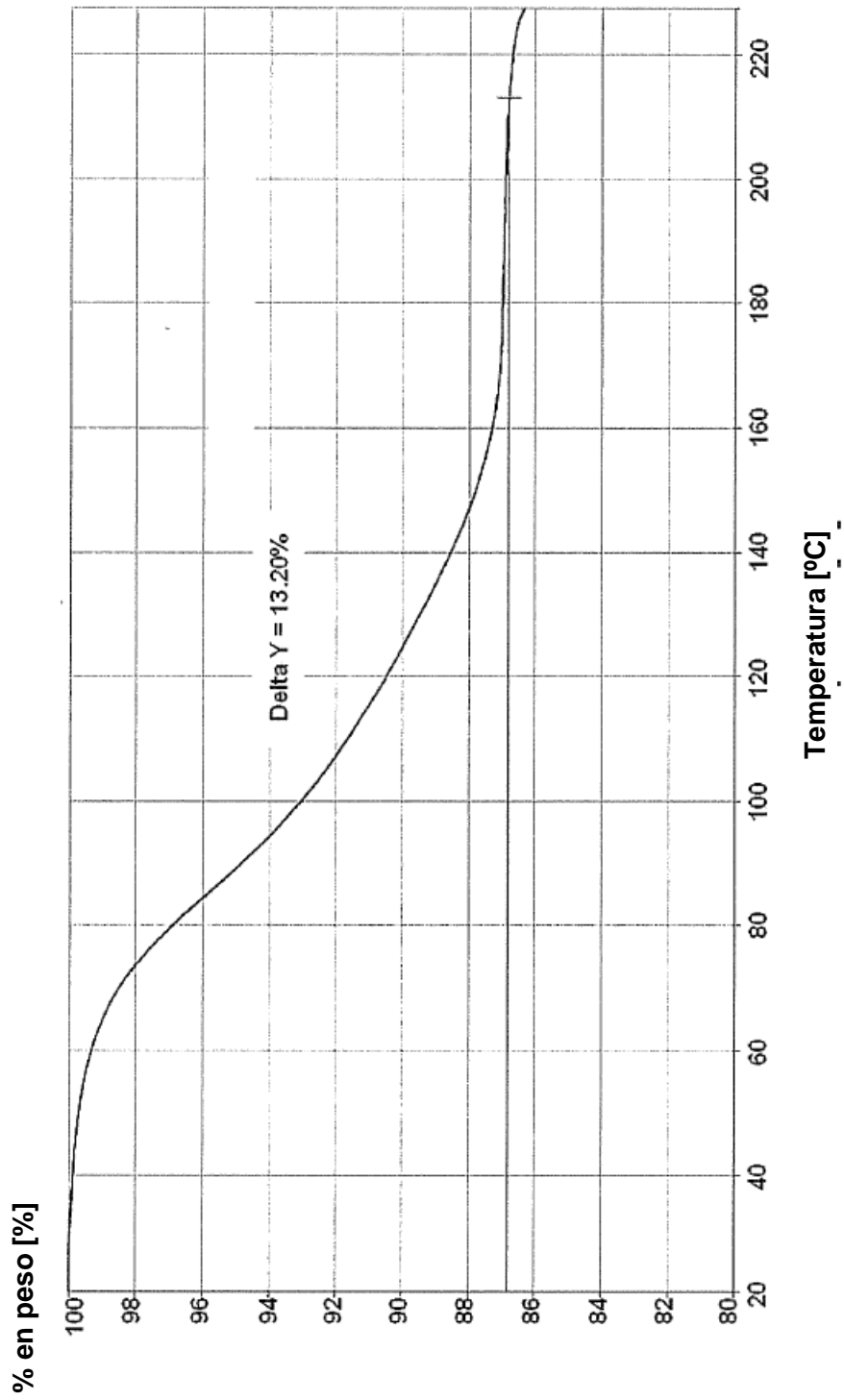


FIG. 8

