

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 630 051**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.08.2013 PCT/IB2013/001850**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.03.2014 WO14033526**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.08.2013 E 13770967 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.03.2017 EP 2887924**

54 Título: **Composición farmacéutica de etoricoxib**

30 Prioridad:

27.08.2012 IN MM24772012

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

17.08.2017

73 Titular/es:

**CADILA HEALTHCARE LIMITED (100.0%)
Zydus Tower Satellite Cross Roads
Ahmedabad 380 015, Gujarat, IN**

72 Inventor/es:

**BHUSHAN, ROY SUNILENDU;
KRISHNAJI, KULKARNI SUSHRUT;
RAJNIKANT, MEHTA PAVAK;
RITESH, KAPOOR y
BHARAT, MAHESHWARI RAJESHKUMAR**

74 Agente/Representante:

SALVA FERRER, Joan

Observaciones :

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

ES 2 630 051 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

Composición farmacéutica de etoricoxib

5 CAMPO DE LA INVENCION

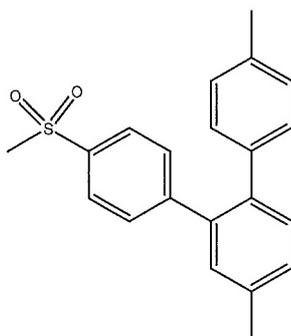
[0001] La presente invención se refiere a la composición farmacéutica de la Forma I cristalina de etoricoxib para administración oral. Más particularmente, se refiere a una composición farmacéutica de Forma I cristalina de etoricoxib, que comprende partículas granuladas en seco de la Forma I cristalina de etoricoxib.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] El etoricoxib es un inhibidor selectivo de COX-2 que ha demostrado ser tan eficaz como los fármacos antiinflamatorios no esteroideos no selectivos en la gestión del dolor crónico en artritis reumatoide, osteoartritis y otros trastornos mediados por COX-2. Etoricoxib es 5-cloro-6'-metil-3-[4-metilsulfonyl]fenil]-2,3'-bipiridina que tiene la Fórmula estructural I.

15



Fórmula I

20 [0003] El etoricoxib es un potente y selectivo inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (COX-2). Etoricoxib pertenece a una clase de fármacos conocidos como inhibidores de la COX-2 que se utilizan en el tratamiento de los trastornos mediados por COX-2. La aplicación terapéutica de etoricoxib como un inhibidor de la COX-2 se desvela en los documentos WO 96/10012 y WO 96/16934. Este compuesto se desvela en la Patente de Estados Unidos n.º 5.861.419.

25

[0004] Se desvela un proceso para la preparación de este compuesto en la Patente de Estados Unidos n.º 6.040.319.

[0005] La Publicación PCT n.º WO 01/992230 desvela la Forma V de etoricoxib. Además, desvela cinco formas polimórficas, una forma amorfa y dos formas hidratadas. Por lo tanto, describe ocho nuevas formas de etoricoxib.

30

[0006] La publicación PCT n.º WO 2005/085199 desvela la Forma IX, Forma X, Forma XI, Forma XII, Forma XIII, Forma XIV, Forma XV y Forma XVI de etoricoxib.

35

[0007] La publicación PCT n.º WO 2006/043025 desvela composiciones granulares que comprenden gránulos fundidos del inhibidor selectivo de COX-2.

[0008] La Publicación PCT n.º WO 2006/052503 desvela un procedimiento de granulación wurster, un proceso para granular partículas sometiendo las partículas a un movimiento de circulación repetido en el que las partículas se someten a una pulverización de gotas de una solución de granulación.

40

[0009] Las composiciones de etoricoxib pueden prepararse mediante técnicas conocidas en la técnica, es decir, granulación en húmedo, granulación en seco, compresión directa o granulación en estado fundido. Se ha encontrado que cuando la composición de etoricoxib se prepara mediante granulación húmeda usando agua, existe

45

una conversión polimórfica de etoricoxib en la composición, lo que puede conducir a una disminución de la solubilidad y/o estabilidad de la composición final. Se ha encontrado sorprendentemente que no hay conversión polimórfica de etoricoxib en la composición mientras que la composición se prepara por proceso de granulación en seco y, por lo tanto, la composición permanece estable y la solubilidad de etoricoxib no se ve obstaculizada.

5

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0010]

- 10 La **Figura 1** ilustra un patrón XPRD del principio activo de etoricoxib cristalino.
La **Figura 2** ilustra un patrón XPRD de placebo.
La **Figura 3** ilustra un patrón XPRD del principio activo de un comprimido que contiene etoricoxib cristalino.

RESUMEN DE LA INVENCION

15

[0011] En un aspecto general, se proporciona una composición farmacéutica que comprende la Forma I cristalina de etoricoxib, al menos un agente potenciador de la solubilidad que es un tensioactivo seleccionado del grupo que consiste en tensioactivos aniónicos, tensioactivos catiónicos, tensioactivos no iónicos y tensioactivos zwitteriónicos o mezclas de los mismos, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables,

- 20 en la que el tensioactivo aniónico se selecciona del grupo que consiste en sales de monoésteres alifáticos de ácido sulfúrico y jabones; agentes aromáticos sulfonados y sales de los mismos; sulfonatos de alquil naftaleno; sulfosuccinatos; alcoholes polioxietilados sulfatados; aceites sulfatados; sulfosuccinato de dioctil sodio; fosfatidil colina, fosfatidil glicerol, fosfatidil inosina, fosfatidilserina, ácido fosfatídico y sus sales; ésteres de glicerilo; y ácidos biliares y sales de los mismos;
- 25 en la que el tensioactivo no iónico se selecciona del grupo que consiste en éteres de alcohol graso de polioxietileno; ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitán; ésteres de ácidos grasos de polioxietileno; ésteres de sorbitán; monoestearato de glicerol; polietilenglicoles; polipropilenglicoles; alcohol cetílico; alcohol cetostearílico; alcohol esterilizado; alcoholes de aril alquil poliéter; copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno; y polaxaminas; y
- 30 en la que la composición se prepara mediante granulación en seco y dicho etoricoxib conserva su forma polimórfica original.

[0012] En otro aspecto general, se proporciona un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende:

- 35 a. mezclar la Forma I cristalina de etoricoxib, un agente potenciador de la solubilidad que es un tensioactivo seleccionado del grupo que consiste en tensioactivos aniónicos, tensioactivos catiónicos, tensioactivos no iónicos y tensioactivos zwitteriónicos o mezclas de los mismos, y uno o más excipientes farmacéuticos;
- en la que el tensioactivo aniónico se selecciona del grupo que consiste en sales de monoésteres alifáticos de ácido sulfúrico y jabones; agentes aromáticos sulfonados y sales de los mismos; sulfonatos de alquil naftaleno;
- 40 sulfosuccinatos; alcoholes polioxietilados sulfatados; aceites sulfatados; sulfosuccinato de dioctil sodio; fosfatidil colina, fosfatidil glicerol, fosfatidil inosina, fosfatidilserina, ácido fosfatídico y sus sales; ésteres de glicerilo; y ácidos biliares y sales de los mismos;
- en la que el tensioactivo no iónico se selecciona del grupo que consiste en éteres de alcohol graso de polioxietileno; ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitán; ésteres de ácidos grasos de polioxietileno; ésteres de sorbitán;
- 45 monoestearato de glicerol; polietilenglicoles; polipropilenglicoles; alcohol cetílico; alcohol cetostearílico; alcohol esterilizado; alcoholes de aril alquil poliéter; copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno; y polaxaminas;
- b. granular en seco la mezcla anterior para formar los gránulos deseados; y
- c. lubricar los gránulos de la etapa (b) con un lubricante y convertir la mezcla resultante en una forma de dosificación sólida.

50

[0013] Las realizaciones de la composición farmacéutica pueden incluir una o más de las siguientes características. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede incluir uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados entre aglutinantes, cargas, lubricantes, desintegrantes, emolientes, antioxidantes, disolventes, saporíferos, edulcorantes y similares.

55

[0014] Los detalles de una o más realizaciones de la invención se exponen en la siguiente descripción. Otras características, objetos y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0015] Los inventores de la presente invención han encontrado sorprendentemente que la composición estable de etoricoxib puede prepararse mediante un proceso de granulación en seco para evitar la conversión polimórfica de etoricoxib en la composición.

5

[0016] El término "granulación en seco" se refiere al proceso de mezclar etoricoxib a granel con al menos un excipiente. La mezcla se comprime entonces, o se compacta para formar un material comprimido o "compacto". Este material se rompe a continuación para formar gránulos por aplastamiento, trituración o corte en partículas granuladas secas. Opcionalmente, las partículas pueden procesarse adicionalmente. Los procesos de aplastamiento, trituración o corte implican una operación que reduce el tamaño del material comprimido tal como se realiza mediante molienda o por otras operaciones conocidas por los expertos en la técnica.

10

[0017] Un "compacto" es un material comprimido formado por procesamiento de etoricoxib y excipientes opcionales por agitación o por compactación con rodillos.

15

[0018] "Gránulos" o "partículas granuladas secas" se definen en el presente documento como partículas que contienen etoricoxib y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, que se forman mediante un proceso de granulación en seco.

[0019] La composición farmacéutica de acuerdo con la invención comprende al menos un potenciador de la solubilidad que es un tensioactivo. Otros potenciadores de la solubilidad son hidrocoloides tales como derivados de celulosa (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroximetilcelulosa); polímeros tales como N-vinil-2-pirrolidona, polivinilpirrolidona; copolímeros tales como copolímero de vinilpirrolidona (VP) y acetato de vinilo (VA). Preferiblemente, el agente potenciador de la solubilidad usado en la composición farmacéutica de etoricoxib es laurilsulfato sódico.

20

[0020] Los tensioactivos que se usan para preparar la composición farmacéutica de la Forma I cristalina de etoricoxib de acuerdo con la invención se seleccionan del grupo que consiste en tensioactivos aniónicos, catiónicos, no iónicos o zwitteriónicos o mezclas de los mismos, en los que el tensioactivo aniónico se selecciona del grupo que consiste en sales de monoésteres alifáticos de ácido sulfúrico y jabones; agentes aromáticos sulfonados y sales de los mismos; sulfonatos de alquil naftaleno; sulfosuccinatos; alcoholes polioxietilados sulfatados; aceites sulfatados; sulfosuccinato de dioctil sodio; fosfatidil colina, fosfatidil glicerol, fosfatidil inosina, fosfatidilserina, ácido fosfatídico y sus sales; ésteres de glicerilo; y ácidos biliares y sales de los mismos; y el tensioactivo no iónico se selecciona del grupo que consiste en éteres de alcohol graso de polioxietileno; ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitán; ésteres de ácidos grasos de polioxietileno; ésteres de sorbitán; monoestearato de glicerol; polietilenglicoles; polipropilenglicoles; alcohol cetílico; alcohol cetostearílico; alcohol esterilizado; alcoholes de aril alquil poliéter; copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno; y polaxaminas.

30

35

[0021] Los tensioactivos catiónicos adecuados pueden incluir uno o más de compuestos de amonio cuaternario, tales como cloruro de benzalconio, bromuro de cetiltrimetilamonio y bromuro de dodecil dimetilamonio, bromuro de hexadecil (cetil) trimetilamonio, cloruro de dodecilpiridinio, cloruro de lauril dimetilbencilamonio, clorhidratos de acil carnitina, haluros de alquil piridinio y clorhidrato de dodecilamina, y similares.

40

[0022] Los tensioactivos aniónicos adecuados pueden incluir una o más de sales de monoésteres alifáticos de ácido sulfúrico y jabones, tales como laurato potásico; dodecil sulfato sódico; sulfatos de alquil polioxietileno; alginatos de sodio; laurilsulfato sódico y sulfato de heptadecilo sódico; agentes aromáticos sulfonados tales como ácidos alquilbencenosulfónicos y sales de los mismos, tales como ácido tridecilbencenosulfónico y las sales sódicas y amínicas del ácido dodecilbencenosulfónico; alquil naftaleno sulfonatos, tales como butilnaftalensulfonato de sodio, sulfosuccinatos tales como dioctilsulfosuccinato sódico y tauratos de ácido graso N-ácido-N-alquilo; alcoholes polioxietilados sulfatados; aceites sulfatados; sulfosuccinato de dioctil sodio, fosfatidil colina, fosfatidil glicerol, fosfatidil-inosina, fosfatidilserina, ácido fosfatídico y sus sales, ésteres de glicerilo, carboximetilcelulosa sódica, ácido cólico y otros ácidos biliares (por ejemplo, ácido cólico, ácido desoxicólico, ácido glicocólico, ácido taurocólico, ácido glicodesoxicólico) o sales de los mismos, y similares. El tensioactivo aniónico preferido para su uso en la composición de etoricoxib es laurilsulfato sódico.

45

50

55

[0023] Los tensioactivos no iónicos adecuados pueden incluir uno o más éteres de alcohol graso de polioxietileno (Macrogol y Brij), ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitán (Polisorbatos), ésteres de ácido graso de polioxietileno (Myrj), ésteres de sorbitán (Span), monoestearato de glicerol, polietilenglicoles, polipropilenglicoles, alcohol cetílico, alcohol cetostearílico, alcohol estearílico, alcoholes aril alquil-poliéter, copolímeros de polioxietileno-

polioxipropileno (poloxámeros), polaxaminas, metilcelulosa hidrocelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa no cristalina, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona y similares.

- [0024]** Los tensioactivos zwitteriónicos adecuados pueden incluir una o más de alquil betaínas, alquil amidopropil betaínas, alquil sulfobetainas, alquilglicinatos, alquil carboxiglicinatos, alquil anfopropionatos, alquil amidopropil hidroxisulfonas, tauratos de acilo y glutamatos de acilo en los que los grupos alquilo y acilo tienen de 8 a 18 átomos de carbono tales como cocamidopropil betaína, cocoanfoacetato sódico, cocamidopropil hidroxisultaína, cocanfopropionato sódico y similares.
- 10 **[0025]** En una realización preferida de la invención, el tensioactivo no iónico es un copolímero de polioxietileno y polioxipropileno y preferiblemente un copolímero en bloque de propilenglicol y etilenglicol. Dichos polímeros se venden bajo el nombre comercial Poloxamer también a veces denominado Pluronic. Entre los ésteres de ácidos grasos de polioxietileno se incluyen los que tienen cadenas alquilo cortas. Por ejemplo, tal tensioactivo se selecciona de Solutol®, HS 15, polietilen-660-hidroxiestearato o similar.
- 15 **[0026]** En una realización, la distribución del tamaño de partícula de la Forma I cristalina de etoricoxib es tal que D_{90} es menor de aproximadamente 250 μm , D_{50} es menor de aproximadamente 100 μm y D_{10} es menor de aproximadamente 50 μm o cualquier combinación de los mismos.
- 20 **[0027]** La composición puede ser una composición recubierta con sellado. Preferiblemente, la composición está recubierta con sellado y finalmente revestida con una película. La composición se puede recubrir con sistemas de mezcla de color preparados (tales como sistemas de mezcla de color opadry).
- [0028]** Los excipientes farmacéuticamente aceptables para su uso en la composición farmacéutica comprenden uno o más diluyentes, agentes de carga, aglutinantes, desintegrantes, emolientes, lubricantes, edulcorantes/agentes de enmascaramiento del sabor, auxiliares de compresión, colorantes y saporíferos.
- 25 **[0029]** Los diluyentes o agentes de carga adecuados que incluyen, pero no se limitan a, sacáridos, incluyendo monosacáridos, disacáridos, polisacáridos y alcoholes de azúcar tales como arabinosa, lactosa, dextrosa, sacarosa, fructosa, maltosa, manitol, eritritol, sorbitol, xilitol lactitol, y otros agentes de carga tales como celulosa en polvo, celulosa microcristalina (por ejemplo, MCC PH 101 y MCC PH 102), azúcar purificado y derivados de los mismos. La formulación puede incorporar uno o más de los agentes de carga anteriores, preferiblemente lactosa y celulosa microcristalina forman el agente de carga.
- 30 **[0030]** Los aglutinantes o aglutinantes adecuados, que incluyen, pero sin limitación, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), almidón, gelatina, goma arábiga, etilcelulosa, alcohol polivinílico, tragacanto, alginato sódico y equivalentes de los mismos.
- [0031]** Los desintegrantes adecuados que incluyen, pero sin limitación, croscarmelosa sódica, crospovidona, almidón de almidón sódico, almidón de maíz, almidón de patata, almidón de maíz y almidones modificados, silicatos de calcio, hidroxipropilcelulosa poco sustituida.
- 40 **[0032]** Los lubricantes y deslizantes adecuados que pueden incluir, pero no se limitan a, ácido esteárico y sus derivados o ésteres como estearato de sodio, estearato de magnesio y estearato de calcio y los ésteres correspondientes tales como estearil fumarato sódico; talco y dióxido de silicio coloidal respectivamente.
- 45 **[0033]** Los agentes de enmascaramiento del sabor adecuados pueden incluir uno o más de los polímeros, edulcorantes y saporíferos. Los polímeros más preferidos incluyen uno o más de acetato de celulosa, polimetacrilatos, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa; y similares. Los edulcorantes más preferidos incluyen, pero no limitan a, uno o más de aspartamo, sacarina, sucralosa, glicirricina; y similares.
- 50 **[0034]** Los edulcorantes adecuados que se pueden usar comprenden sacáridos tales como sacarosa, dextrosa, glucosa, maltosa, dextrinas, D-tagatosa, trehalosa, azúcar invertido seco, fructosa, levulosa, galactosa, sólidos de jarabe de maíz y similares, en solitario o en combinación. Otros ejemplos de edulcorantes comprenden 55 sacarina sódica; aspartamo; edulcorantes sin azúcar incluyendo alcoholes polihídricos tales como sorbitol, manitol, xilitol, glicerol, hidrolizados de almidón hidrogenado, maltitol, isomaltitol, eritritol, lactitol y similares, en solitario o en combinación.
- [0035]** Los saporíferos adecuados que se pueden utilizar comprenden canela, gusano de invierno, eucalipto,

menta verde, menta, mentol, anís, así como saporíferos de fruta tales como manzana, pera, melocotón, fresa, cereza, albaricoque, naranja, sandía, plátano y similares; sabores derivados de granos, tales como café, cacao y similares o mezclas de los mismos.

- 5 **[0036]** En una realización, la composición de etoricoxib puede prepararse por granulación de una mezcla de la Forma I cristalina de etoricoxib, un agente potenciador de la solubilidad como se ha definido anteriormente y uno o más excipientes farmacéuticos. Los gránulos resultantes pueden comprimirse para formar comprimidos o rellenar cápsulas de gelatina dura.
- 10 **[0037]** Para preparar la mezcla, los diversos componentes pueden pesarse, disgregarse. La mezcla se puede llevar a cabo durante un periodo de tiempo suficiente para producir una mezcla homogénea. El lubricante se puede añadir en una o varias etapas antes y/o después de la mezcla inicial del etoricoxib o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y otros excipientes. Posteriormente, se puede llevar a cabo la mezcla final. La mezcla puede almacenarse para su uso posterior.
- 15 **[0038]** Los componentes de la mezcla, incluyendo la Forma I cristalina de etoricoxib, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, se pueden combinar mezclando, agitando, volteando, rodando o por cualquier otro método de combinación de los componentes de la formulación para conseguir una mezcla homogénea. Es preferible que el etoricoxib y los excipientes se combinen en condiciones de cizallamiento bajo en un aparato adecuado, tal como un mezclador en V, mezclador de bolsa, mezclador de doble cono o cualquier otro aparato capaz de funcionar bajo condiciones de bajo cizallamiento preferidas. El lubricante se añade típicamente en la última etapa.
- 20 **[0039]** La invención no debe considerarse limitada a estas condiciones particulares para combinar los componentes y se entenderá, basándose en esta divulgación, que las propiedades ventajosas pueden conseguirse a través de otras condiciones siempre que los componentes conserven sus propiedades básicas y una homogeneidad sustancial de los componentes de formulación mezclados de la formulación se llevan a cabo sin ninguna segregación significativa.
- 25 **[0040]** En otra realización para preparar la mezcla, los componentes pueden pesarse y colocarse en un recipiente de mezcla. La mezcla puede realizarse durante un periodo de tiempo para producir una mezcla homogénea usando un equipo de mezcla adecuado. Opcionalmente, la mezcla puede hacerse pasar a través de un tamiz de malla para separar la mezcla. La mezcla tamizada puede ser devuelta al recipiente de mezcla y mezclarse durante un período adicional de tiempo. A continuación, se puede añadir lubricante y mezclar la mezcla durante un período de tiempo adicional.
- 30 **[0041]** La mezcla de la presente invención, se puede comprimir, o compactar, para formar un compacto. Antes de la compresión, la mezcla puede someterse a una etapa de precompresión, tal como en una prensa de comprimidos rotatoria. La compresión de la mezcla para formar gránulos se puede llevar a cabo mediante técnicas conocidas en la técnica, incluyendo el batido en el que la mezcla puede introducirse en troqueles que comprenden una o más caras de punzón que están instaladas en una prensa, tal como una prensa de comprimidos y se puede aplicar presión a la mezcla por el movimiento de una o más caras de punzón en el troquel. La granulación en seco también puede realizarse mediante el uso de un compactador de rodillos. Un compactador de rodillos incorpora generalmente dos o más rodillos adyacentes y paralelos entre sí con un espacio fijo o ajustable entre los rodillos. Una tolva u otro dispositivo de alimentación deposita mezcla entre los rodillos móviles que actúan para compactar la mezcla en un material compactado. Los compactadores de rodillos están típicamente equipados con divisores que cortan o dividen de otra manera el material compactado que sale del compactador de rodillos en cintas. Un ejemplo de un compactador de rodillos es el compactador de rodillos TF-Mini 15 (Vector Corporation, Marion, IA, Freund).
- 35 **[0042]** El compacto se puede romper a continuación para formar gránulos, típicamente mediante medios mecánicos adecuados, tales como por aplastamiento, trituración o corte.
- 40 **[0043]** Aunque generalmente no se requiere con comprimidos granulados en seco, en una realización alternativa, el comprimido granulado en seco puede comprender una cantidad de emoliente que es menor de aproximadamente el 3 % en peso, en base al peso del comprimido.
- 45 **[0044]** En una realización adicional, el comprimido de compresión directa puede comprender una cantidad de emoliente que es menor de aproximadamente el 1 % en peso, en base al peso del comprimido. Incluso en una realización adicional, el comprimido puede comprender una cantidad de emoliente que es inferior a aproximadamente el 0,5 % en peso, en base al peso del emoliente.
- 50
- 55

[0045] Los emolientes adecuados incluyen trisilicato de magnesio, celulosa en polvo, almidón, talco, fosfato de calcio tribásico, sales de estearato y dióxido de silicio coloidal. Los emolientes más preferidos son talco, estearato de magnesio y dióxido de silicio coloidal.

5

[0046] Si se desea, el comprimido puede estar recubierto. Las razones para recubrir un comprimido pueden incluir enmascarar el sabor del fármaco, hacer que los comprimidos sean más fáciles de tragar, protección contra las virutas durante el envasado, una barrera para la humedad o la luz para mejorar la estabilidad del producto, y mejorar la apariencia o reconocimiento del producto.

10

[0047] La invención proporciona además un método para tratar el dolor y signos inflamatorios que comprende administrar a dicho sujeto una composición farmacéutica de la Forma I cristalina de etoricoxib como se ha desvelado sustancialmente anteriormente en el presente documento.

15 **[0048]** La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos que se proporcionan para ser ejemplares de la invención y no limitan el alcance de la invención.

Ejemplo 1:

20 **[0049]**

Tabla 1

S. N.º	Ingrediente	Cantidad (% p/p)
1	Etoricoxib	30,00
2	Laurilsulfato sódico	2,50
3	Hidroxipropilcelulosa poco sustituida (L-HPC LH-11)	3,75
4	Celulosa microcristalina	30,25
5	Hidrogenofosfato cálcico (anhidro)	28,00
6	Croscarmelosa sódica	1,50
7	Estearato de magnesio	0,50
8	Croscarmelosa sódica	1,50
9	Dióxido de silicio coloidal	1,50
10	Estearato de magnesio	0,50

[0050] Proceso: Se mezclaron entre sí etoricoxib, lauril sulfato sódico, hidroxilpropilcelulosa poco sustituida, celulosa microcristalina, hidrogenofosfato cálcico y croscarmelosa sódica y se lubricaron con estearato de magnesio.

25 Después, la mezcla se granuló en seco utilizando un compactador de rodillos para conseguir los gránulos deseados. Se mezclaron los gránulos con la cantidad restante de croscarmelosa sódica y dióxido de silicio coloidal seguido de lubricación con estearato de magnesio y se comprimieron utilizando herramientas de punzonado adecuadas.

Ejemplo 2:

30

(no según la invención)

[0051]

Tabla 2

S. N.º	Ingrediente	Cantidad (% p/p)
1	Etoricoxib (EDMF, CHL) (Forma I)	30,00
2	Hidroxipropilcelulosa poco sustituida (L-HPC LH-11)	3,75
3	Celulosa microcristalina	32,75
4	Hidrogenofosfato cálcico (anhidro)	12,50
5	Croscarmelosa sódica	1,50
6	Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200)	1,00
7	Estearato de magnesio	0,50
8	Croscarmelosa sódica	1,00
9	Hidrogenofosfato cálcico (anhidro)	15,00
10	Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200)	1,50
11	Estearato de magnesio	0,50

[0052] Proceso: Se mezclaron entre sí etoricoxib, hidroxilpropilcelulosa poco sustituida, celulosa microcristalina, hidrogenofosfato cálcico, croscarmelosa sódica y dióxido de silicio coloidal y se lubricaron con estearato de magnesio. Después, la mezcla se granuló en seco utilizando un compactador de rodillos para conseguir los gránulos deseados. Se mezclaron los gránulos con la cantidad restante de croscarmelosa sódica y dióxido de silicio coloidal seguido de lubricación con estearato de magnesio y se comprimieron utilizando herramientas de punzonado adecuadas.

Estudio de disolución de los Ejemplos 1 y 2:

10

[0053] La Tabla 3 proporciona los datos de disolución del comprimido de etoricoxib preparado según los Ejemplos 1, 2 y la formulación de referencia (comprimido Tableta Arocixa®). Para la determinación de la velocidad de liberación del fármaco, se usó un aparato USP de tipo II (paletas) (50 rpm) en el que se usaron 900 ml de tampón de fosfato de pH 6,8 como medio.

15

Tabla 3

Tiempo (min)	% de liberación de fármaco		
	Producto de referencia Arocixa® 120 mg	Ejemplo 1	Ejemplo 2
15	48	65	46
45	72	79	63
90	85	85	74

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende la Forma I cristalina de etoricoxib, al menos un agente potenciador de la solubilidad que es un tensioactivo seleccionado del grupo que consiste en tensioactivos aniónicos, tensioactivos catiónicos, tensioactivos no iónicos y tensioactivos zwitteriónicos o mezclas de los mismos, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables,
- 5 en la que el tensioactivo aniónico se selecciona del grupo que consiste en sales de monoésteres alifáticos de ácido sulfúrico y jabones; agentes aromáticos sulfonados y sales de los mismos; sulfonatos de alquil naftaleno; sulfosuccinatos; alcoholes polioxietilados sulfatados; aceites sulfatados; sulfosuccinato de dioctil sodio; fosfatidil colina, fosfatidil glicerol, fosfatidil inosina, fosfatidilserina, ácido fosfatídico y sus sales; ésteres de glicerilo; y ácidos biliares y sales de los mismos;
- 10 en la que el tensioactivo no iónico se selecciona del grupo que consiste en éteres de alcohol graso de polioxietileno; ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitán; ésteres de ácidos grasos de polioxietileno; ésteres de sorbitán; monoestearato de glicerol; polietilenglicoles; polipropilenglicoles; alcohol cetílico; alcohol cetostearílico; alcohol esterilizado; alcoholes de aril alquil poliéter; copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno; y polaxaminas; y
- 15 en la que la composición se prepara mediante granulación en seco y dicho etoricoxib conserva su forma polimórfica original.
- 20 2. Una composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el tensioactivo catiónico se selecciona del grupo que consiste en cloruro de benzalconio, bromuro de cetiltrimetilamonio, bromuro de dodecil dimetilamonio, bromuro de hexadecil (cetil) trimetilamonio, cloruro de dodecilpiridinio, cloruro de lauril dimetilbencilamonio, clorhidratos de acil carnitina, haluros de alquil piridinio y clorhidrato de dodecilamina.
- 25 3. Una composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el tensioactivo zwitteriónico se selecciona del grupo que consiste en cocoamidopropil betaína, cocoanfoacetato sódico, cocamidopropil hidroxisulfatína, y cocanfopropionato sódico.
4. Una composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende la Forma I cristalina de etoricoxib que tiene un tamaño de partícula D_{90} de menos de 250 μm .
- 30 5. Una composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la cantidad de agente potenciador de la solubilidad varía del 0,01 % al 10 % p/p de la composición.
- 35 6. Una composición farmacéutica de cualquier reivindicación precedente, en la que el agente potenciador de la solubilidad es laurilsulfato sódico.
7. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende:
- 40 a. mezclar la Forma I cristalina de etoricoxib, un agente potenciador de la solubilidad que es un tensioactivo seleccionado del grupo que consiste en tensioactivos aniónicos, tensioactivos catiónicos, tensioactivos no iónicos y tensioactivos zwitteriónicos o mezclas de los mismos, y uno o más excipientes farmacéuticos;
- 45 en la que el tensioactivo aniónico se selecciona del grupo que consiste en sales de monoésteres alifáticos de ácido sulfúrico y jabones; agentes aromáticos sulfonados y sales de los mismos; sulfonatos de alquil naftaleno; sulfosuccinatos; alcoholes polioxietilados sulfatados; aceites sulfatados; sulfosuccinato de dioctil sodio; fosfatidil colina, fosfatidil glicerol, fosfatidil inosina, fosfatidilserina, ácido fosfatídico y sus sales; ésteres de glicerilo; y ácidos biliares y sales de los mismos;
- 50 en la que el tensioactivo no iónico se selecciona del grupo que consiste en éteres de alcohol graso de polioxietileno; ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitán; ésteres de ácidos grasos de polioxietileno; ésteres de sorbitán; monoestearato de glicerol; polietilenglicoles; polipropilenglicoles; alcohol cetílico; alcohol cetostearílico; alcohol esterilizado; alcoholes de aril alquil poliéter; copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno; y polaxaminas;
- b. granular en seco la mezcla anterior para obtener los gránulos deseados; y
- c. lubricar los gránulos de la etapa (b) con lubricante y convertir la mezcla resultante en una forma de dosificación sólida.
- 55 8. Un proceso de la reivindicación 7, en la que el tensioactivo catiónico se selecciona del grupo que consiste en cloruro de benzalconio, bromuro de cetiltrimetilamonio, bromuro de dodecil dimetilamonio, bromuro de hexadecil (cetil) trimetilamonio, cloruro de dodecilpiridinio, cloruro de lauril dimetilbencilamonio, clorhidratos de acil carnitina, haluros de alquil piridinio y clorhidrato de dodecilamina.

9. Un proceso de la reivindicación 7, en la que el tensioactivo zwitteriónico se selecciona del grupo que consiste en cocoamidopropil betaína, cocoanfoacetato sódico, cocamidopropil hidroxisultaína, y cocanfopropionato sódico.
- 5
10. Un proceso de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en el que la forma de dosificación sólida es un comprimido.
11. Un proceso de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en el que la forma de dosificación sólida es
- 10 una cápsula.

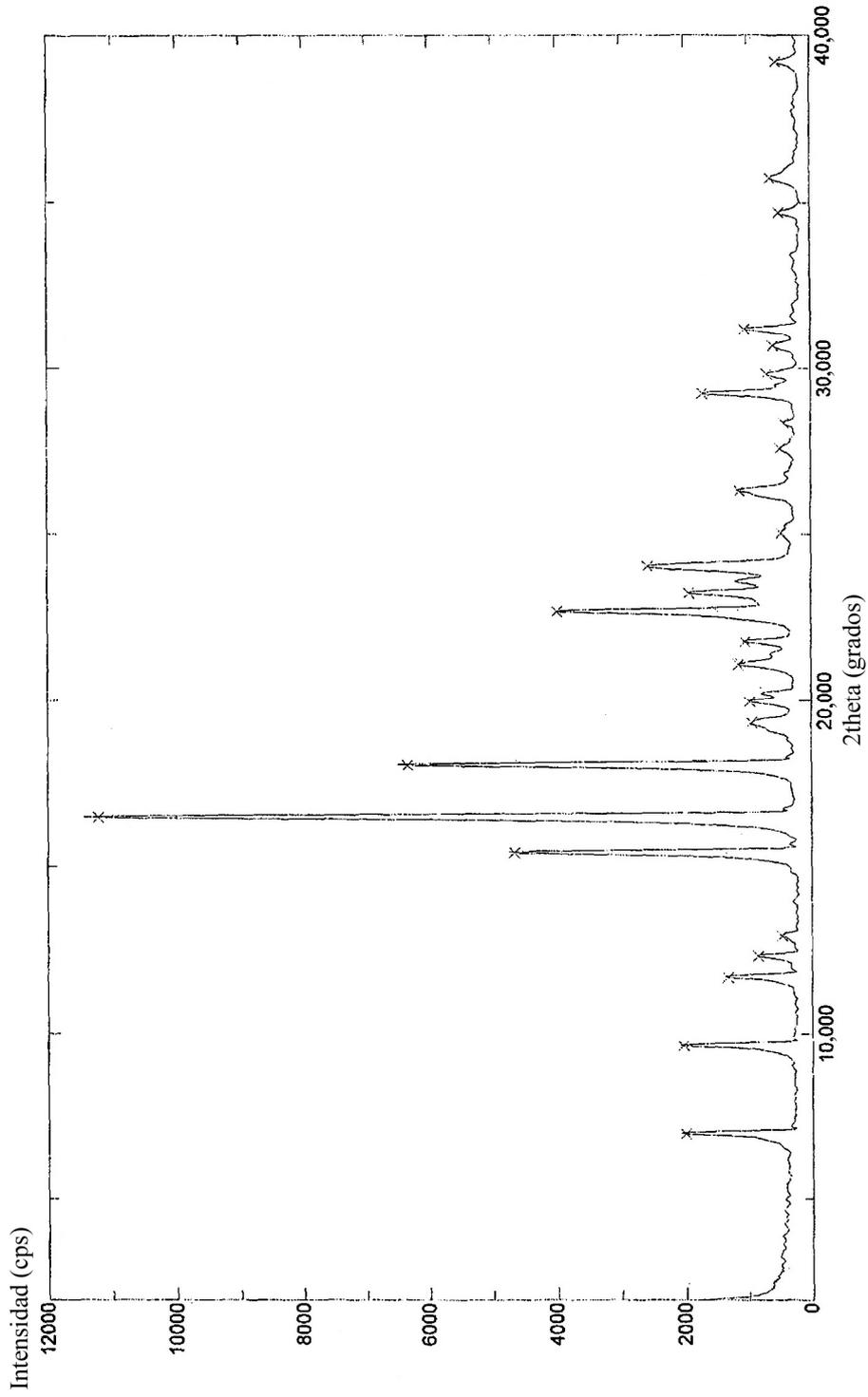


Figura 1

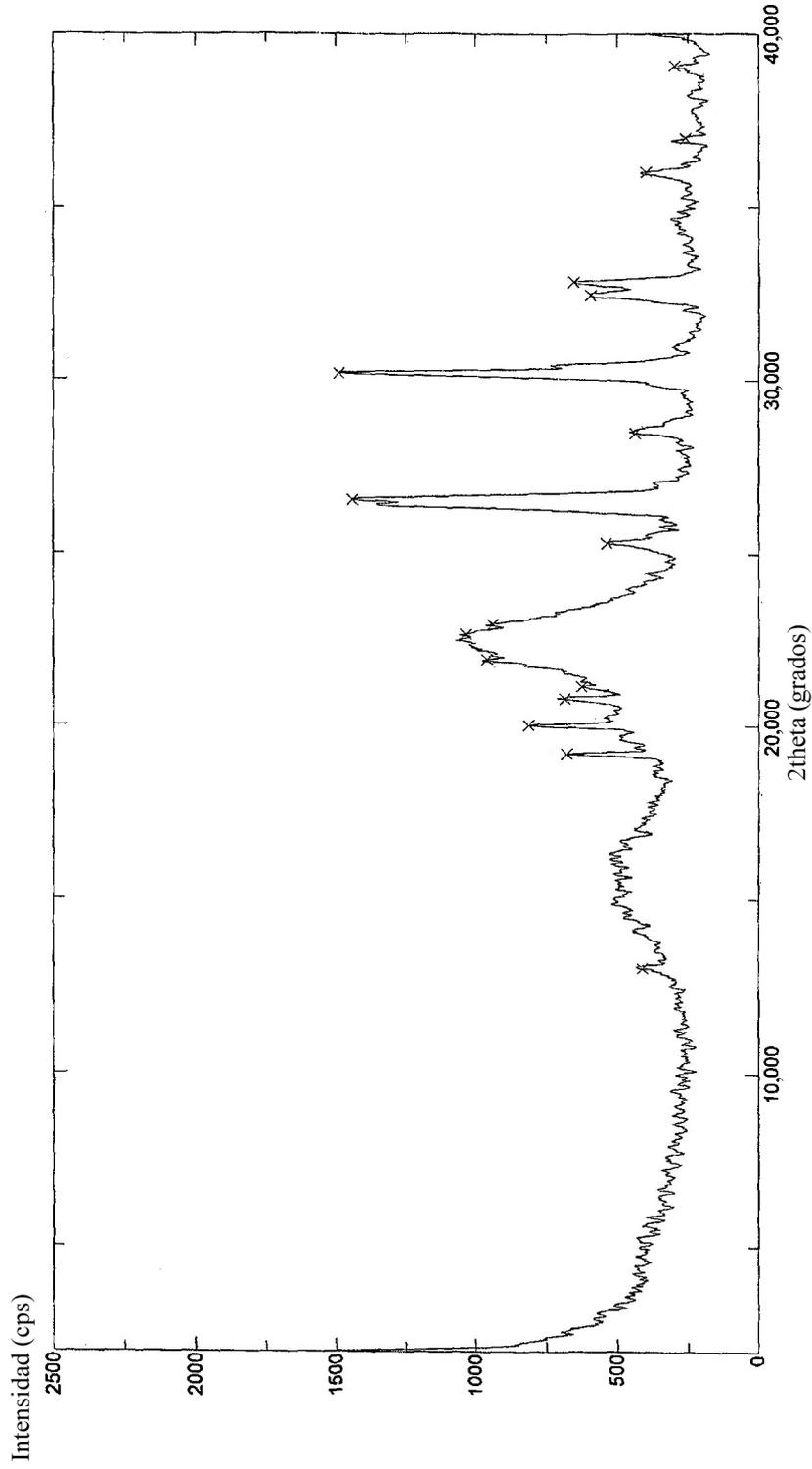


Figura 2

