

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 707 237**

51 Int. Cl.:

C07D 213/61 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.08.2013 PCT/IN2013/000513**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.03.2014 WO14041558**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.08.2013 E 13837271 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.01.2019 EP 2888231**

54 Título: **Procedimiento de preparación del etoricoxib cristalino**

30 Prioridad:

27.08.2012 IN MM24802012
10.10.2012 US 201261712069 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.04.2019

73 Titular/es:

GLENMARK PHARMACEUTICALS LIMITED
(100.0%)
Glenmark Generics Limited Glenmark House
HDO-Corporate Bldg Wing-A B.D. Sawant Marg
Chakala Andheri (East)
Mumbai 400 099, IN

72 Inventor/es:

BHIRUD, SHEKHAR BHASKAR;
DSOUZA, FRANCIS P y
NAYKODI, SACHIN B

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 707 237 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

Procedimiento de preparación del etoricoxib cristalino

Prioridad

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de IN2480/MUM/2012, presentado el 27 de agosto de 2012, y la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 61/712,069, presentada el 10 de octubre de 2012.

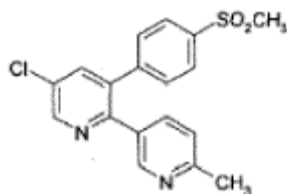
Campo de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de etoricoxib cristalino.

Antecedentes de la invención:

10 Los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 son una subclase de fármacos conocidos como fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID). Los NSAID convencionales bloquean ambas formas de la enzima ciclooxigenasa (COX) y, aunque son activos para reducir el dolor y la hinchazón asociados con el procedimiento inflamatorio, pueden producir efectos secundarios graves. La identificación de la enzima COX-2 asociada con la inflamación ha proporcionado un objetivo viable de inhibición que reduce la inflamación de manera más efectiva y produce pocos efectos secundarios y menos drásticos. Los inhibidores selectivos de la COX-2 (coxibs) se desarrollaron
15 originalmente para minimizar los efectos adversos de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) convencionales, mientras se mantienen las mismas propiedades analgésicas y antiinflamatorias.

Etoricoxib es un coxib, que es una clase de medicamentos para la artritis/analgésia. El etoricoxib ha sido aprobado en Europa y se vende bajo la marca comercial Arcoxia®. El etoricoxib se designa químicamente como 5-cloro-3-[4-metilsulfonyl]fenil]-2-(2-metil-5-piridinil) piridina con la fórmula estructural:



20

Se sabe que el etoricoxib existe en diversas formas polimórficas, por ejemplo, forma I, forma II, forma III, forma IV, forma V, forma amorfa y forma hidratada.

25

La Patente de los Estados Unidos No 6858631 (US'631) describe la forma polimórfica I de etoricoxib caracterizada por un pico de patrón de difracción de rayos X en polvo (PXR) a 9.7 grados 2 theta. El documento US'631 describe además la forma II de etoricoxib caracterizada por calorimetría de barrido diferencial que tiene un inicio extrapolado de fusión a 131±1 °C y un punto de fusión máximo de 132.5±1 °C.

30

La Patente de los Estados Unidos No. 6441002 (US'002) describe la forma polimórfica III, la forma IV, la forma hemihidrato y la forma amorfa de etoricoxib. La forma polimórfica III se caracterizó por un pico de difracción de rayos X en polvo (PXR) a 10.5, 16.1 o 22.4 grados 2 theta. La forma polimórfica IV se caracterizó por un pico de difracción de rayos X en polvo (PXR) a 8.7 y 15.2. El documento US'002 enseña una forma hemihidrato que contiene aproximadamente 0.5 agua por mol de etoricoxib.

La patente europea No. 1296951B1 describe la forma V de etoricoxib caracterizada por la posición del pico de difracción de rayos X en polvo (PXR) en 13.7 angstroms.

35

Se ha observado que el etoricoxib cristalino caracterizado por PXR que tiene reflexiones máximas a aproximadamente 7.1, 9.7, 11.8, 15.5 y 22.7 ± 0.2 grados 2 theta, preparado según métodos conocidos, en el almacenamiento, se convierte en forma hemihidrato, forma IV, forma V o mezclas de los mismos y de este modo es inestable.

40

En este documento se describe un procedimiento para la preparación de un etoricoxib cristalino estable con reflexiones máximas a aproximadamente 7.1, 9.7, 11.8, 15.5 y 22.7 ± 0.2 grados 2 theta, que tienen poca o ninguna tendencia a convertirse en cualquiera de las otras formas polimórficas. El etoricoxib cristalino preparado según el procedimiento de la presente invención, permanece estable en el almacenamiento.

Resumen de la invención

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de etoricoxib cristalino, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo (PXR) que tiene reflexiones máximas a aproximadamente 7.1, 9.7, 11.8, 15.5 y 22.7 ± 0.2 grados 2 theta que comprende:

a) tratar el etoricoxib con un sistema de solvente que comprende al menos un solvente seleccionado del grupo que consiste en glicoles, polialquilenglicoles y mezclas de los mismos; y

b) aislar el etoricoxib cristalino.

5 En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una forma cristalina estable de etoricoxib obtenible por el procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada por un patrón de PXRD que tiene reflexiones máximas a aproximadamente 7.1, 9.7, 11.8, 15.5 y 22.7 ± 0.2 grados 2 theta, en la que la forma cristalina estable de etoricoxib no tiene cantidad detectable de ninguna de la forma IV, forma V o forma hemihidrato de etoricoxib en almacenamiento a aproximadamente 25 °C y aproximadamente 60% de humedad relativa durante al menos dos meses.

10 Breve descripción de las figuras adjuntas.

Figura 1: PXRD de etoricoxib cristalino, que es sustancialmente según el ejemplo 1.

Figura 2: PXRD de hemihidrato de etoricoxib, que es sustancialmente según el ejemplo 1 de referencia.

Descripción detallada de la invención

15 La presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de etoricoxib cristalino, caracterizado por un patrón de PXRD que tiene reflexiones máximas en aproximadamente 7.1, 9.7, 11.8, 15.5 y 22.7 ± 0.2 grados 2 theta que comprende:

a) tratar el etoricoxib con un sistema de solvente que comprende al menos un solvente seleccionado del grupo que consiste en glicoles, polialquilenglicoles y mezclas de los mismos; y

b) aislar el etoricoxib cristalino.

20 En una realización, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de etoricoxib cristalino, caracterizado por un patrón de PXRD que tiene reflexiones máximas en aproximadamente 7.1, 9.7, 11.8, 15.5, 18.1, 20.1, 22.7, 24.1 y 29.2 ± 0.2 grados 2 theta que comprende:

a) tratar el etoricoxib con un sistema de solvente que comprende al menos un solvente seleccionado del grupo que consiste en glicoles, polialquilenglicoles y mezclas de los mismos; y

25 b) aislar el etoricoxib cristalino.

Como se usa en este documento, "glicol" se refiere a un compuesto orgánico en el que dos grupos hidroxilo están unidos a diferentes átomos de carbono e incluye etilenglicol, propilenglicol y butilenglicol.

30 Como se usa en este documento, "polialquilenglicol" incluye compuestos tales como polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol, polibutilenglicol y similares. Preferiblemente, el polialquilenglicol puede ser PEG que tiene un intervalo de peso molecular de 200, 400, 800, 900, 1000, 1200, 2000 y 4000. Más preferiblemente, el PEG puede ser PEG-400.

Como se usa en este documento, "tratar" se refiere a poner en contacto, calentar, cristalizar, suspender, etoricoxib en un sistema de solvente que comprende al menos un solvente seleccionado del grupo que consiste en glicoles y polialquilenglicoles.

35 En una realización, el sistema de solvente comprende alcoholes, nitrilos, cetonas, ésteres y al menos uno de glicoles, polialquilenglicoles y mezclas de los mismos.

El alcohol se puede seleccionar entre un grupo de solventes alcohólicos C1-C5 que consiste en alcohol metílico, alcohol etílico, alcohol propílico, alcohol isopropílico, alcohol butílico, alcohol butílico terciario, alcohol isobutílico y similares. Preferiblemente, el alcohol puede ser alcohol isopropílico o su mezcla con otros alcoholes.

Las cetonas se pueden seleccionar del grupo que consiste en acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona y similares.

40 Los ésteres se pueden seleccionar del grupo que consiste en acetato de isopropilo, acetato de etilo, acetato de butilo y similares.

Los nitrilos se pueden seleccionar del grupo que consiste en acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo y similares.

45 En una realización, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de etoricoxib cristalino caracterizado por un patrón de PXRD que tiene reflexiones máximas a aproximadamente 7.1, 9.7, 11.8, 15.5 y 22.7 ± 0.2 grados 2 theta, dicho procedimiento que comprende tratar el etoricoxib con un sistema de solvente que comprende un alcohol C1-C5 y al menos un solvente seleccionado del grupo que consiste en glicoles y polialquilenglicoles y aislar el etoricoxib cristalino.

En una realización, el sistema de solvente comprende solvente alcohólico C1-C5 y polialquilenglicol en la proporción de aproximadamente 0.25: 550 en volumen a aproximadamente 2.5: 170 en volumen. Preferiblemente, la proporción de solvente alcohólico C1-C5 y polialquilenglicol es de 0.5: 450 en volumen.

5 En una realización, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de etoricoxib cristalino caracterizado por un patrón de PXRD que tiene reflexiones máximas a aproximadamente 7.1, 9.7, 11.8, 15.5 y 22.7 ± 0.2 grados 2 theta, el procedimiento que comprende tratar el etoricoxib con un sistema de solvente que comprende alcohol C1-C5 y polietilenglicol y aislar el etoricoxib cristalino.

10 En una realización, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de etoricoxib cristalino caracterizado por un patrón de PXRD que tiene reflexiones máximas a aproximadamente 7.1, 9.7, 11.8, 15.5 y 22.7 ± 0.2 grados 2 theta, el procedimiento que comprende cristalizar el etoricoxib a partir de un sistema de solvente que comprende alcohol isopropílico y PEG-400 y aislar el etoricoxib cristalino.

15 En una realización, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de etoricoxib cristalino, como se describe en este documento anteriormente, el procedimiento que comprende cristalizar el etoricoxib calentando una mezcla de etoricoxib, un alcohol C1-C5 y PEG-400 a una temperatura de aproximadamente 60-80 °C, preferiblemente 70-75 °C; enfriar y aislar el etoricoxib cristalino mediante técnicas conocidas en la técnica. Estas técnicas de aislamiento incluyen, por ejemplo, filtración, centrifugación, evaporación y similares.

20 En una realización, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de etoricoxib cristalino estable, comprendiendo el procedimiento calentar una mezcla de alcohol isopropílico, etoricoxib y PEG-400 a una temperatura de aproximadamente 60-85 °C. Preferiblemente, la mezcla se calienta a una temperatura de aproximadamente 70-75 °C; agitar la mezcla caliente resultante hasta obtener una solución clara; opcionalmente, tratar la solución caliente que contiene etoricoxib con carbón y filtrar a través de hyflo; enfriar gradualmente la solución caliente. El enfriamiento se lleva a cabo preferiblemente en atmósfera de nitrógeno. La masa de reacción se mantiene a una temperatura de aproximadamente -5 a aproximadamente 10 °C. Preferiblemente, la masa de reacción se mantiene a una temperatura de aproximadamente 0-5 °C. El etoricoxib cristalino formado de este modo se aísla por filtración. La torta húmeda de etoricoxib cristalino se seca al vacío en un secador de vacío de cono rotatorio durante un período de aproximadamente 15 a 33 horas. Preferiblemente, el etoricoxib se seca al vacío en un secador rotatorio al vacío durante un período de aproximadamente 18 a 23 horas. El etoricoxib seco se somete a molienda y tamizado y se envasa en bolsas de polietileno y las bolsas de gel de sílice se mantienen entre bolsas de polietileno de color blanco y negro. Esto se sella adicionalmente con una tira de cloruro de polivinilo (PVC) y se coloca en bolsas de aluminio laminado triple y las bolsas de aluminio se sellan.

30 En una realización, la presente invención proporciona un procedimiento de preparación del etoricoxib cristalino, caracterizado por un patrón de PXRD que tiene reflexiones máximas a aproximadamente 7.1, 9.7, 11.8, 15.5, 18.1, 20.1, 22.7, 24.1 y 29.2 ± 0.2 grados 2 theta, el procedimiento que comprende:

- 35 a) cristalizar el etoricoxib con un sistema de solvente que comprende un solvente alcohólico C1-C5 y polialquilenglicol; y
b) aislar el etoricoxib cristalino.

El solvente alcohólico C1-C5 y el polialquilenglicol se pueden seleccionar del grupo como se describió anteriormente.

40 La forma polimórfica IV, la forma V y la forma hemihidrato de etoricoxib son conocidas en la técnica. De forma ilustrativa, la forma IV y el hemihidrato se describen en el documento EP1248618B1 (EP'618) y la forma V se describe en el documento EP1296951B1 (EP'951) y se incluyen en este documento como referencia en su totalidad. La forma polimórfica IV y la forma V se caracterizan por los picos de XRD en EP'618 y EP'915 respectivamente. El patrón de XRD del hemihidrato se describe en la figura 5 del documento EP'618.

45 En una realización, el hemihidrato de etoricoxib se preparó mediante un procedimiento que comprende la adición de agua a una solución de etoricoxib en acetona. El producto se aisló y se secó para obtener hemihidrato de etoricoxib. El hemihidrato de etoricoxib obtenido de este modo se caracteriza por una reflexión máxima de aproximadamente 8.1 ± 0.2 grados 2 theta y un patrón de XRD que es sustancialmente según la figura 2 y coincide con el reportado en la figura 5 de EP'618.

50 En una realización, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de etoricoxib cristalino que tiene reflexiones máximas características de PXRD a aproximadamente 7.1, 9.7, 11.8, 15.5 y 22.7 ± 0.2 grados 2 theta, en la que la forma cristalina de etoricoxib no tiene cantidad detectable de la forma IV según lo determinado por la ausencia de reflexiones máximas características en aproximadamente 8.7 ± 0.2 grados 2 theta.

En una realización, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de etoricoxib cristalino que tiene reflexiones máximas características de PXRD a aproximadamente 7.1, 9.7, 11.8, 15.5 y 22.7 ± 0.2 grados 2 theta, en la que la forma cristalina estable de etoricoxib no tiene cantidad detectable de la forma IV según lo determinado por la ausencia de reflexiones máximas características a aproximadamente 8.7 y 15.2 ± 0.2 grados 2 theta.

- En una realización, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de etoricoxib cristalino que tiene reflexiones máximas características de PXRD a aproximadamente 7.1, 9.7, 11.8, 15.5 y 22.7 ± 0.2 grados 2 theta, en la que la forma cristalina estable de etoricoxib no tiene cantidad detectable de la forma V según lo determinado por la ausencia de reflexiones máximas características en aproximadamente 13.7 ± 0.2 grados 2 theta.
- 5 En una realización, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de etoricoxib cristalino que tiene reflexiones máximas características de PXRD a aproximadamente 7.1, 9.7, 11.8, 15.5 y 22.7 ± 0.2 grados 2 theta, en la que la forma cristalina estable de etoricoxib no tiene cantidad detectable de la forma V según lo determinado por la ausencia de reflexiones máximas características en aproximadamente 6.5 y 17.7 ± 0.2 grados 2 theta.
- 10 En una realización, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de etoricoxib cristalino que tiene reflexiones máximas características de PXRD a aproximadamente 7.1, 9.7, 11.8, 15.5 y 22.7 ± 0.2 grados 2 theta, en la que la forma cristalina estable de etoricoxib no tiene cantidad detectable de hemihidrato según lo determinado por la ausencia de reflexiones máximas características a aproximadamente 8.1 ± 0.2 grados 2 theta.
- En una realización, la presente invención proporciona una forma cristalina estable de etoricoxib caracterizada por un patrón de PXRD, que está sustancialmente según la figura 1.
- 15 En este documento se describe una forma cristalina estable de etoricoxib caracterizada por un patrón de PXRD con picos en aproximadamente 7.1, 9.7, 11.8, 15.5 y 22.7 ± 0.2 grados 2 theta.
- En una realización, la presente invención proporciona una forma cristalina estable de etoricoxib caracterizada por un patrón de PXRD con picos en aproximadamente 7.1, 9.7, 11.8, 18.8, 15.5, 20.1, 22.7, 24.1 y 29.2 ± 0.2 grados 2 theta.
- 20 Como se usa en este documento, el término "estable" se refiere a etoricoxib cristalino, caracterizado por PXRD que tiene reflexiones máximas a aproximadamente 7.1, 9.7, 11.8, 15.5 & 22.7 ± 0.2 grados 2 theta, que conserva su forma polimórfica original sin someterse a conversión polimórfica a través del tiempo.
- En este documento se describe un etoricoxib cristalino estable obtenido por el procedimiento descrito anteriormente en este documento que tiene reflexiones máximas características de PXRD a aproximadamente 7.1, 9.7, 11.8, 15.5 y 22.7 ± 0.2 grados 2 theta y no tiene cantidad detectable de ninguna forma IV, forma V o forma hemihidrato de etoricoxib en el almacenamiento.
- 25 En este documento se describe un etoricoxib cristalino estable obtenido por el procedimiento descrito anteriormente que tiene reflexiones máximas características de PXRD a aproximadamente 7.1, 9.7, 11.8, 15.5 y 22.7 ± 0.2 grados 2 theta y no tiene cantidad detectable de ninguna forma IV, forma V o forma hemihidrato de etoricoxib en el almacenamiento.
- 30 En este documento se describe un etoricoxib cristalino estable caracterizado por PXRD que tiene reflexiones máximas a aproximadamente 7.1, 9.7, 11.8, 15.5 y 22.7 ± 0.2 grados 2 theta, en la que la forma cristalina estable de etoricoxib no tiene una cantidad detectable de ninguna de la forma IV, forma V o forma hemihidrato de etoricoxib a temperatura ambiente o en condiciones de estabilidad acelerada durante largos períodos de tiempo.
- 35 La presente invocación proporciona un etoricoxib cristalino estable caracterizado por un patrón de PXRD que tiene reflexiones máximas a aproximadamente 7.1, 9.7, 11.8, 15.5 y 22.7 ± 0.2 grados 2 theta, en la que la forma cristalina estable de etoricoxib no tiene una cantidad detectable de ninguna de la forma IV, forma V o forma hemihidrato de etoricoxib en almacenamiento a aproximadamente 25°C , durante un período de aproximadamente dos años.
- 40 En este documento se describe un etoricoxib cristalino estable, caracterizado por un patrón de PXRD que tiene reflexiones máximas a aproximadamente 7.1, 9.7, 11.8, 15.5 y 22.7 ± 0.2 grados 2 theta, en la que la forma cristalina estable de etoricoxib no tiene cantidad detectable de ninguna de la forma IV, forma V o forma hemihidrato de etoricoxib en almacenamiento a aproximadamente $2-8^\circ\text{C}$.
- 45 La presente invención proporciona un etoricoxib cristalino estable, caracterizado por un patrón de PXRD que tiene reflexiones máximas a aproximadamente 7.1, 9.7, 11.8, 15.5 y 22.7 ± 0.2 grados 2 theta, en la que la forma cristalina estable de etoricoxib no tiene cantidad detectable de ninguna de la forma IV, forma V o forma hemihidrato de etoricoxib en almacenamiento a aproximadamente 25°C y aproximadamente 60% de humedad relativa (RH) durante al menos 2 meses.
- 50 En este documento se describe un etoricoxib cristalino estable, caracterizado por un patrón de PXRD que tiene reflexiones máximas a aproximadamente 7.1, 9.7, 11.8, 15.5 y 22.7 ± 0.2 grados 2 theta, en la que la forma cristalina estable de etoricoxib no tiene cantidad detectable de ninguna de la forma IV, forma V o forma hemihidrato de etoricoxib en almacenamiento a aproximadamente 30°C y aproximadamente 65% de RH durante al menos 2 meses.

- En este documento se describe una forma cristalina estable de etoricoxib caracterizada por un patrón de PXRD que tiene reflexiones máximas a aproximadamente 7.1, 9.7, 11.8, 15.5 y 22.7 ± 0.2 grados 2 theta, en la que la forma cristalina estable de etoricoxib no tiene cantidad detectable de ninguna de la forma IV, forma V o forma hemihidrato de etoricoxib en almacenamiento a aproximadamente 40°C y aproximadamente 75% de humedad relativa durante un período de aproximadamente seis meses.
- El término "cantidad no detectable" se refiere a una cantidad inferior a aproximadamente el 0.5% p/p. Preferiblemente, menos de aproximadamente 0.1% p/p, aún más preferiblemente, ausente.
- En este documento se describe una forma cristalina estable de etoricoxib caracterizada por un patrón de PXRD que tiene reflexiones máximas a aproximadamente 7.1, 9.7, 11.8, 15.5 y 22.7 ± 0.2 grados 2 theta, con poca o ninguna tendencia a convertirse en cualquiera de las otras formas polimórficas. o solvatos incluidos los hidratos.
- En una realización, la forma cristalina estable de etoricoxib de la presente invención contiene menos de aproximadamente el 2% p/p de la forma II, contiene menos de aproximadamente el 1% p/p de la forma II. Preferiblemente, el etoricoxib cristalino estable de la presente invención no tiene una cantidad detectable de la forma II.
- En una realización, la forma cristalina estable de etoricoxib de la presente invención contiene menos de aproximadamente el 2% p/p de la forma III, contiene menos de aproximadamente el 1% p/p de la forma III. Preferiblemente, el etoricoxib cristalino estable de la presente invención no tiene una cantidad detectable de la forma III.
- En una realización, la forma cristalina estable de etoricoxib de la presente invención contiene menos de aproximadamente el 2% p/p de la forma IV, contiene menos de aproximadamente 1% p/p de la forma IV. Preferiblemente, el etoricoxib cristalino estable de la presente invención no tiene una cantidad detectable de la forma IV.
- En una realización, la forma cristalina estable de etoricoxib de la presente invención contiene menos de aproximadamente el 2% p/p de la forma V, contiene menos de aproximadamente el 1% p/p de la forma V. Preferiblemente, el etoricoxib cristalino estable de la presente invención no tiene forma detectable V.
- En una realización, la forma cristalina estable de etoricoxib de la presente invención contiene menos de aproximadamente el 2% p/p de la forma hemihidrato, contiene menos de aproximadamente el 1% de la forma hemihidrato. Preferiblemente, el etoricoxib cristalino estable de la presente invención no tiene una cantidad detectable de forma hemihidrato.
- En una realización, la forma cristalina estable de etoricoxib de la presente invención contiene menos de aproximadamente 2% p/p de ninguna de la forma II, forma III, forma IV, forma V o forma hemihidrato, contiene menos de aproximadamente 1% p/p de ninguna de la forma II, forma III, forma IV, forma V o forma hemihidrato. Preferiblemente, la forma cristalina estable de etoricoxib de la presente invención no tiene cantidad detectable de ninguna de la forma II, forma III, forma IV, forma V o forma hemihidrato.
- En una realización, la presente invención proporciona una forma cristalina estable de etoricoxib caracterizada por un patrón de PXRD que tiene reflexiones máximas a aproximadamente 7.1, 9.7, 11.8, 15.5 y 22.7 ± 0.2 grados 2 theta, en la que la forma cristalina estable de etoricoxib no tiene cantidad detectable de la forma IV según lo determinado por la ausencia de reflexiones máximas características en aproximadamente 8.7 ± 0.2 grados 2 theta.
- En una realización, la presente invención proporciona una forma cristalina estable de etoricoxib caracterizada por un patrón de PXRD que tiene reflexiones máximas a aproximadamente 7.1, 9.7, 11.8, 15.5 y 22.7 ± 0.2 grados 2 theta en la que, la forma cristalina estable de etoricoxib no tiene cantidad detectable de la forma IV según lo determinado por la ausencia de reflexiones máximas características a aproximadamente 8.7 y 15.2 ± 0.2 grados 2 theta.
- En una realización, la presente invención proporciona una forma cristalina estable de etoricoxib caracterizada por un patrón de PXRD que tiene reflexiones máximas a aproximadamente 7.1, 9.7, 11.8, 15.5 y 22.7 ± 0.2 grados 2 theta en la que, la forma cristalina estable de etoricoxib no tiene cantidad detectable de la forma IV según lo determinado por la ausencia de reflexiones máximas características a aproximadamente 13.7 ± 0.2 grados 2 theta.
- En una realización, la presente invención proporciona una forma cristalina estable de etoricoxib caracterizada por PXRD que tiene reflexiones máximas a aproximadamente 7.1, 9.7, 11.8, 15.5 y 22.7 ± 0.2 grados 2 theta en la que, la forma cristalina estable de etoricoxib no tiene una cantidad detectable de la forma V según lo determinado por la ausencia de reflexiones máximas características en aproximadamente 6.5 y 17.7 ± 0.2 grados 2 theta.
- En una realización, la presente invención proporciona una forma cristalina estable de etoricoxib caracterizada por PXRD que tiene reflexiones máximas a aproximadamente 7.1, 9.7, 11.8, 15.5 y 22.7 ± 0.2 grados 2 theta en la que, la forma cristalina estable de etoricoxib no tiene una cantidad detectable de la forma hemihidrato según lo determinado por la ausencia de reflexiones máximas características a aproximadamente 8.1 ± 0.2 grados 2 theta.

Configuraciones instrumentales para XRPD de etoricoxib cristalino estable:

Las mediciones se realizaron en el difractómetro de rayos X Philips modelo XPERT-PRO (PANalytical) Detector: X'celerator [1] usando una lámpara de Cu con el tipo y la longitud de onda de la radiación de rayos X: K-Alpha [A] y 1.54060 bajo las siguientes condiciones: configuración del generador: 40mA/45kV, tiempo por paso: 50, tamaño del paso: 0.0167, ancho máximo 2.00 y ángulo de inicio (°) 2.0 y ángulo final: 50.0, tipo de escaneo: continuo; medición realizada a 25 °C. El instrumento XRPD se calibra usando el estándar de silicio NIST SRM 6-40C y alúmina NIST SRM 1976.

Preparación de la muestra: se tomó una cantidad adecuada de muestra y se llenó en el portamuestras usando una técnica de carga de retorno. Luego se cargó el portamuestras entre la trayectoria óptica de rayos X y la exploración usando los parámetros instrumentales mencionados anteriormente. Usando el software X'pert high score se integraron los perfiles de difracción de rayos X en polvo obtenidos.

El etoricoxib de un tamaño de partícula definido se puede producir por recristalización a partir de diversos solventes. Está bien aceptado que el tamaño de partícula juega un papel importante en las propiedades de solubilidad de un ingrediente farmacéutico activo (API). La reducción del tamaño de partícula conduce a un aumento en el área superficial de la fase sólida que está en contacto con la fase líquida, conduciendo de este modo a una mayor solubilidad. La velocidad de disolución de un fármaco poco soluble puede limitar su velocidad de absorción, afectando de este modo su biodisponibilidad. En tales casos, la reducción del tamaño de partícula puede mejorar la absorción, mejorando de este modo la biodisponibilidad. Además, el tamaño de partícula también puede afectar la forma como los cristales o una forma en polvo de un fármaco fluirán libremente uno sobre otro, lo que a su vez, tiene consecuencias en el procedimiento de producción de productos farmacéuticos que contienen el fármaco. En vista de todo esto, es deseable tener un tamaño de partícula definido para una API.

Las diversas técnicas empleadas para alcanzar un tamaño de partícula definido son bien conocidas en la técnica. Estos métodos incluyen el ajuste del pH, el enfriamiento, la evaporación del solvente, la adición de antisolvente a una solución o por coprecipitación para obtener un precipitado con un tamaño de partícula definido. El tamaño de partícula de etoricoxib se puede ajustar adicionalmente empleando métodos conocidos de reducción del tamaño de partícula como compactación, molienda o micronización y clasificación del producto molido según el tamaño de partícula.

En una realización de la presente invención se proporciona un procedimiento de preparación del etoricoxib que tiene D_{90} entre 40-80 μ . El procedimiento implica la alimentación de etoricoxib en un compactador en el que la presión hidráulica es de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 0.8 ton. El compactador se ajusta a una RPM (velocidad por minuto) de 3. El etoricoxib obtenido de este modo se muele y finalmente se tamiza para obtener etoricoxib del tamaño de partícula deseado.

En una realización de la presente invención, el etoricoxib tiene un D_{10} de aproximadamente 2.91, un D_{50} de aproximadamente 15.68 y D_{90} de aproximadamente 55.9 μ .

El tamaño de partícula de etoricoxib se midió mediante Malvern Mastersizer 2000®.

En una realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un etoricoxib cristalino estable al almacenamiento.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para permitir a un experto en el arte practicar la invención y son meramente ilustrativos de la invención. Los ejemplos no deben leerse como limitantes del alcance de la invención como se define en la característica y las ventajas.

Ejemplos

Ejemplo comparativo 1

Preparación de 5-cloro-3- [4-metilsulfonil] fenil]-2-(2-metil-5-piridinil)piridina, etoricoxib.

En un matraz de fondo redondo de 4 bocas y 250 ml equipado con agitador superior, condensador de doble superficie, bolsa de termopozo colocada en un baño de agua, se añadieron 135 ml (3 volúmenes) de alcohol isopropílico seguido de 45.0 g de etoricoxib; luego la masa de reacción se calentó a aproximadamente 65 °C a aproximadamente 70 °C. La masa de reacción se carbonizó con carbón vegetal NORIT® y se filtró en caliente en un lecho hyflo y se lavó con 45 ml (1 volumen) de alcohol isopropílico caliente. La masa filtrada se enfrió gradualmente a aproximadamente 25 °C a aproximadamente 30 °C con agitación continua y luego se enfrió más a aproximadamente 0 °C a aproximadamente 5 °C y se mantuvo durante aproximadamente una hora y luego se filtró y se lavó con 45 ml (1 volumen) de alcohol isopropílico. Los sólidos húmedos se secaron en horno de aire. Se obtuvieron 38 g de etoricoxib.

Ejemplo de referencia 1: preparación de hemihidrato de etoricoxib.

En un matraz de fondo redondo de 4 bocas de un litro equipado con un condensador, embudo de goteo, colocado en un baño de plástico, se cargaron 25 g de etoricoxib y 125 ml de acetona. A esta solución se le añadieron 250 ml de agua y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 2 horas a una temperatura de aproximadamente 25-30 °C. El sólido se filtró y se secó para obtener hemihidrato de etoricoxib.

Tabla 1: La siguiente tabla muestra la XRD del hemihidrato de etoricoxib.

Pos. [°2Th.]	espaciado d [Å]	Rel. Int. [%]	Pos. [°2Th.]	espaciado d [Å]	Rel. Int. [%]	Pos. [°2Th.]	espaciado d [Å]	Rel. Int. [%]
8.1	10.8	22.7	19.6	4.5	16.6	25.9	3.4	8.6
8.3	10.5	15.3	19.9	4.4	12.0	26.3	3.3	6.1
12.8	6.86	1.6	20.0	4.40	12.9	27.7	3.2	17.0
13.7	6.4	1.9	21.3	4.1	100.0	27.9	3.1	7.3
13.9	6.3	3.0	21.9	4.0	9.4	28.0	3.1	4.7
14.4	6.1	20.0	22.2	3.9	10.5	28.9	3.0	14.4
15.4	5.7	26.2	22.4	3.9	18.9	29.8	2.9	3.2
15.9	5.5	34.1	22.9	3.8	2.4	30.5	2.9	2.9
16.2	5.4	8.1	23.4	3.7	58.7	30.7	2.9	4.1
16.8	5.2	96.1	23.6	3.7	22.9	31.1	2.8	6.3
17.5	5.02	11.0	24.5	3.6	52.0	31.6	2.8	8.5
19.5	4.5	33.4	25.5	3.4	32.1			

Ejemplo 1

Preparación del 5-cloro-3-[4-metilsulfonyl]fenil]-2-(2-metil-5-piridinil) piridina, etoricoxib

- 5 Se cargaron 56 g de etoricoxib, 448 ml de alcohol isopropílico y 0.56 g de PEG-400 en un matraz de fondo redondo con agitación a aproximadamente 25-30 °C, durante aproximadamente 5 minutos. La masa de reacción se calentó luego a aproximadamente 70-75°C y se añadió carbón vegetal. La masa de reacción se calentó a una temperatura de aproximadamente 80-85°C. La agitación se continuó durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 2 horas.
- 10 La masa de reacción se filtró a través de hyflo. El filtrado se agitó y se enfrió a aproximadamente 0-15 °C, durante aproximadamente 1 hora. La masa de reacción se filtró y se lavó con alcohol isopropílico y se secó el etoricoxib cristalino sólido a aproximadamente 80-85 °C. Rendimiento: 48 g; pureza por HPLC = 99.95%.

Tabla 2: La siguiente tabla muestra la XRD de etoricoxib cristalino.

Pos[2th]	Rel Int [%]	Pos[2th]	Rel Int [%]	Pos[2th]	Rel Int [%]	Pos[2th]	Rel Int [%]
7.1	29.5	19.3	8.2	23.6	10.8	31.2	4.0
9.7	18	20.1	10.4	23.9	10.8	31.6	0.6
11.8	26.3	20.2	3.2	24.1	20.5	31.9	0.7
12.4	11.6	21.1	8.0	25.0	2.02	33.1	0.8
13.0	2.2	21.2	8.8	26.3	7.24	33.5	0.5
14.1	0.4	21.4	4.9	26.8	1.28	34.7	2.6
15.5	29.7	21.8	10.0	27.6	2.25	35.7	2.5
16.6	100	22.5	8.5	28.3	1.77	39.2	3.5

18.1	98.1	22.7	22.9	29.2	11.6	40.0	0.9
18.8	1.2	22.9	6.3	29.8	3.67	40.6	0.4
19.1	4.8	23.2	12.6	30.7	2.57		

El patrón de difracción de rayos X se obtuvo usando un difractómetro de rayos X (Philips X'pert pro, PANalytical). El etoricoxib cristalino como se preparó anteriormente se introdujo en un portamuestras usando una técnica de carga inversa. El portamuestras se cargó entre la trayectoria de la óptica de rayos X y se exploró.

5 Datos de estabilidad

El etoricoxib cristalino se almacenó a 40 °C y 75% de humedad relativa. El contenido de otras formas polimórficas se midió a intervalos periódicos.

Tabla 3: Datos de estabilidad de etoricoxib cristalino preparado por la presente invención a intervalos periódicos.

Tabla 1

Tiempo de almacenamiento en meses Forma polimórfica	15 días			1 mes			2 meses			6 meses		
	forma N	forma V	hemihidrato	forma N	forma V	hemihidrato	forma N	forma V	hemihidrato	forma N	forma V	hemihidrato
Boricoxib cristalino obtenido del ejemplo comparativo 1	0.42	NA	0.81	0.52	NA	0.9	1.43	NA	1.11	NA	NA	NA
Boricoxib cristalino estable obtenido del ejemplo comparativo 1	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
*NA = No aplicable; ND = no detectado												

Los resultados indican que la forma cristalina de etoricoxib de la presente invención es estable y no sufre conversión polimórfica a 40 °C y 75% de humedad relativa. En contraste, las muestras preparadas según el ejemplo comparativo 1 resultaron en un aumento sustancial en la presencia de otras formas polimórficas al final de dos meses bajo condiciones similares.

- 5 Tabla 4: La siguiente tabla proporciona el porcentaje de contaminación con otra forma polimórfica de etoricoxib cristalino obtenida del ejemplo comparativo 1.

Tabla 2

Condición de almacenamiento	Tiempo		
	15 días	1 mes	2 meses
2-8 °C	No detectado	0.53 hemihidrato	0.58 hemihidrato
25 °C a 60% de RH	0.52 hemihidrato	0.55 hemihidrato	0.65 hemihidrato
30°C a 65% RH	0.66 hemihidrato	0.68 hemihidrato	0.69 hemihidrato y 1.23 forma IV

- 10 Los resultados anteriores indican que el etoricoxib preparado según la presente invención es química y físicamente estable a temperatura ambiente y condiciones de estabilidad acelerada.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de etoricoxib cristalino, caracterizado por un patrón de PXRD que tiene reflexiones máximas a 7.1, 9.7, 11.8, 15.5 y 22.7 ± 0.2 grados 2 theta que comprende:
 - a) tratar el etoricoxib con un sistema de solvente que comprende al menos un solvente seleccionado del grupo que consiste en glicoles, polialquilenglicoles y mezclas de los mismos; y
 - b) aislar el etoricoxib cristalino.
2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el sistema de solvente comprende un solvente alcohólico C1-C5 en el que el solvente se selecciona del grupo que consiste en metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol, isobutanol, butanol terciario y mezclas de los mismos.
3. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el sistema de solvente comprende solvente alcohólico C1-C5 y polialquilenglicol en una proporción de 0.25: 550 en volumen a 2.5: 170 en volumen.
4. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el tratamiento comprende cristalizar el etoricoxib a partir de un sistema de solvente que comprende un solvente alcohólico C1-C5 y polialquilenglicol.
5. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el etoricoxib cristalino obtenido tiene un patrón PXRD característico que tiene reflexiones máximas a 7.1, 9.7, 11.8, 15.5 y 22.7 ± 0.2 grados 2 theta y no tiene una cantidad detectable de ninguna de la forma IV, la forma V o la forma hemihidrato de etoricoxib.
6. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el etoricoxib cristalino obtenido tiene un patrón PXRD característico que tiene reflexiones máximas a 7.1, 9.7, 11.8, 15.5 y 22.7 ± 0.2 grados 2 theta, en el que la forma cristalina estable de etoricoxib no tiene una cantidad detectable de forma IV determinado por la ausencia de reflexiones máximas características en 8.7 y 15.2 ± 0.2 grados 2 theta.
7. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el etoricoxib cristalino obtenido tiene un patrón PXRD característico que tiene reflexiones máximas a 7.1, 9.7, 11.8, 15.5 y 22.7 ± 0.2 grados 2 theta, en el que la forma cristalina estable de etoricoxib no tiene una cantidad detectable de la forma V se determina por la ausencia de reflexiones máximas características en 13.7 ± 0.2 grados 2 theta o en 6.5 y 17.7 ± 0.2 grados 2 theta.
8. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el etoricoxib cristalino obtenido tiene un patrón PXRD característico que tiene reflexiones máximas a 7.1, 9.7, 11.8, 15.5 y 22.7 ± 0.2 grados 2 theta, en el que la forma cristalina estable de etoricoxib no tiene una cantidad detectable de forma hemihidrato según lo determinado por la ausencia de reflexiones máximas características en 8.1 ± 0.2 grados 2 theta.
9. Una forma cristalina estable de etoricoxib obtenible por un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada por un patrón de PXRD que tiene reflexiones máximas en 7.1, 9.7, 11.8, 15.5 y 22.7 ± 0.2 grados 2 theta, en la que la forma cristalina estable de etoricoxib no tiene una cantidad detectable de ninguna de la forma IV, la forma V o la forma hemihidrato de etoricoxib en almacenamiento a aproximadamente 25 °C y aproximadamente 60% de humedad relativa durante al menos dos meses, según lo determinado por la ausencia de reflexiones máximas características a 8.7 y 15.2 ± 0.2 grados 2 theta para la forma IV; por la ausencia de reflexiones máximas características a 6.5 y 17.7 ± 0.2 grados 2 theta para la forma V; por la ausencia de reflexiones máximas características a 8.1 ± 0.2 grados 2 theta para el hemihidrato.
10. La forma cristalina estable de etoricoxib según la reivindicación en la reivindicación 9, caracterizada por un patrón PXRD que tiene reflexiones máximas a 7.1, 9.7, 11.8, 15.5 y 22.7 ± 0.2 grados 2 theta, en la que la forma cristalina estable de etoricoxib no tiene una cantidad detectable de ninguna de la forma IV, la forma V o la forma hemihidrato de etoricoxib en el almacenamiento a 40 °C y 75% de humedad relativa durante un período de aproximadamente seis meses, según lo determinado por la ausencia de reflexiones máximas características de 8.7 y 15.2 ± 0.2 grados 2 theta para la forma IV; por la ausencia de reflexiones máximas características a 6.5 y 17.7 ± 0.2 grados 2 theta para la forma V; por la ausencia de reflexiones máximas características a 8.1 ± 0.2 grados 2 theta para el hemihidrato.

Difractograma de rayos X de etoricoxib obtenido siguiendo el ejemplo-1

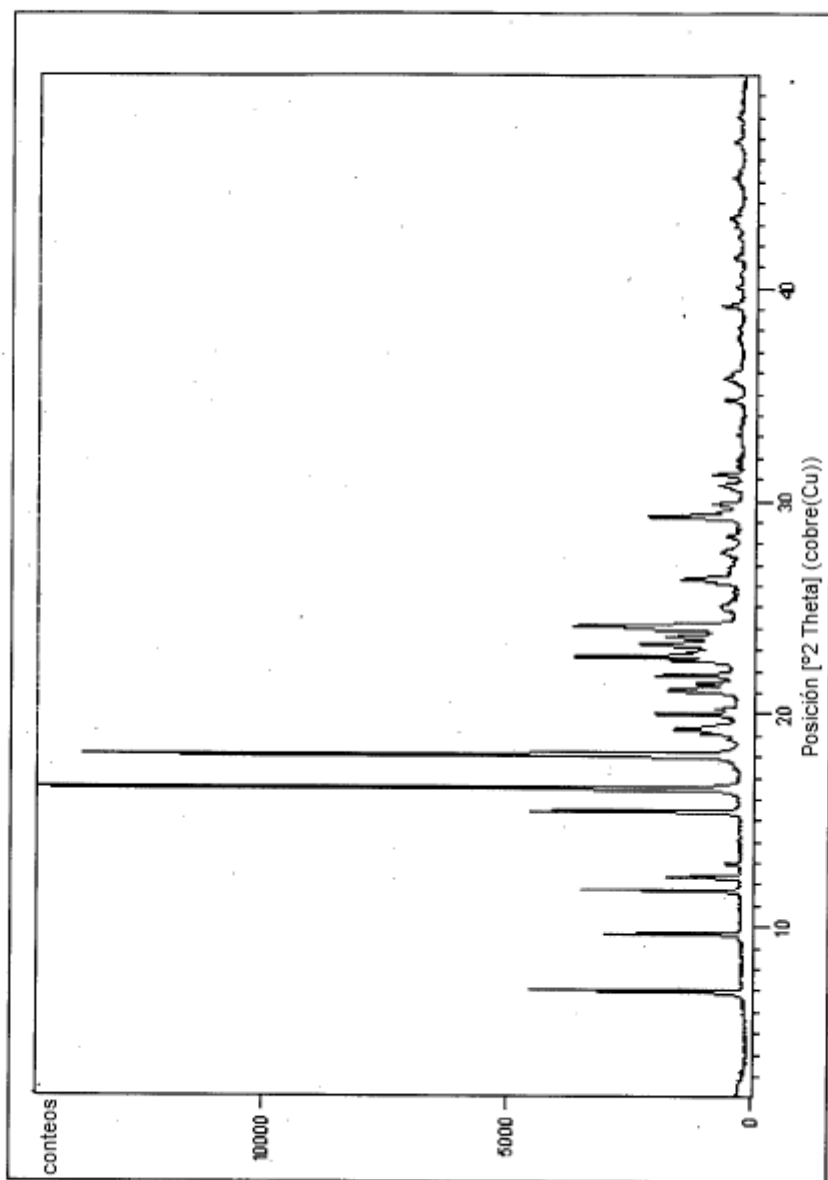


Figura 1

Difractograma de rayos X de hemihidrato de etoricoxib obtenido siguiendo el ejemplo de referencia-1

