



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 326 849**

51 Int. Cl.:
C07D 307/60 (2006.01)
A61K 31/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **99402482 .6**
96 Fecha de presentación : **08.10.1999**
97 Número de publicación de la solicitud: **1090915**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.04.2001**

54 Título: **Forma polimórfica B de 3-(ciclopropilmetoxi)-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-5,5-dimetil-5H-furan-2-ona.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.10.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.10.2009

73 Titular/es: **MERIAL**
29, avenue Tony Garnier
69007 Lyon, FR

72 Inventor/es: **Calais, Béatrice;**
Chassagneux, Evelyne y
Bonard, Jean-Michel

74 Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

ES 2 326 849 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

Forma polimórfica B de 3-(ciclopropilmetoxi)-4-[4-(metilsulfonyl)fenil]-5,5-dimetil-5H-furan-2-ona.

5 La presente invención se refiere a una nueva forma cristalina de 3-(ciclopropilmetoxi)-4-[4-(metilsulfonyl)fenil]-5,5-dimetil-5H-furan-2-ona, designada aquí como "Forma Polimérica B o Polimorfo B", con bases farmacéuticamente aceptables, que son inhibidores de ciclooxigenasa-2 y útiles como fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

10 En otro aspecto, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas y métodos de fabricación y utilización del Polimorfo B de 3-(ciclopropilmetoxi)-4-[4-(metilsulfonyl)fenil]-5,5-dimetil-5H-furan-2-ona.

15 La presente invención también se refiere a un método de preparación de forma polimórfica B que comprende agitar la forma polimórfica A en presencia de metanol.

La presente invención también se refiere a un método de preparación de forma polimórfica B que comprende agitar la forma polimórfica A en presencia de semillas de Forma polimórfica B en metanol.

20 Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos ejercen la mayor parte de su actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética e inhiben contracciones uterinas inducidas por hormonas y el crecimiento de ciertos tipos de cáncer a través de la inhibición de prostaglandin G/H sintasa, también conocida como ciclooxigenasa.

25 Se conocen dos formas de ciclooxigenasa, correspondientes a la ciclooxigenasa-1 (COX-1) o la enzima constitutiva, tal como se identificó originalmente en las vesículas seminales bovinas, y una segunda forma inducible de ciclooxigenasa, ciclooxigenasa-2 (COX-2) que se ha clonado, secuenciado y caracterizado inicialmente a partir de fuentes de pollo, murinas y humanas y animales. Esta enzima es diferente de la COX-1 que se ha clonado, secuenciado y caracterizado a partir de varias fuentes, incluyendo la oveja, el ratón y el hombre. La segunda forma de ciclooxigenasa, COX-2, es rápidamente y fácilmente inducible por una serie de agentes que incluyen mitógenos, endotoxinas, hormonas, citoquinas y factores de crecimiento. Dado que las prostaglandinas presentan una función tanto fisiológica como patológica, se concluyó que la enzima constitutiva, COX-1, es responsable, en gran parte, de la liberación endógena basal de prostaglandinas y, por tanto, es importante en sus funciones fisiológicas, tales como el mantenimiento de la integridad gastrointestinal y el flujo sanguíneo renal. En cambio, se concluyó que la forma inducible, COX-2, es principalmente responsable de los efectos patológicos de prostaglandinas donde la rápida inducción de la enzima daría lugar a la respuesta de agentes, tales como agentes inflamatorios, hormonas, factores de crecimiento y citoquinas. De este modo, un inhibidor selectivo de COX-2 tendrá propiedades antiinflamatorias, antipiréticas y analgésicas similares a las de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo convencional, y además, inhibirá las contracciones uterinas inducidas por hormonas y tendrán potenciales efectos anticancerígenos y antiangiogénicos, pero tendrá una menor capacidad de inducir algunos de los efectos secundarios basados en el mecanismo. En particular, dicho compuesto tendría un potencial reducido para la toxicidad gastrointestinal, un potencial reducido para los efectos secundarios renales y un efecto reducido en los tiempos de sangrado y posiblemente una menor capacidad de inducción de los ataques de asma en sujetos asmáticos sensibles a la aspirina.

45 Además, dicho compuesto también inhibirá la contracción de músculos lisos inducida por prostanoideos mediante la prevención de la síntesis de prostanoideos contráctiles y, por tanto, pueden ser útiles en el tratamiento del parto prematuro, asma y trastornos relacionados con eosinófilos. También será útil en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, para disminuir la pérdida ósea, en particular en mujeres post-menopáusicas (es decir, tratamiento de la osteoporosis) y para el tratamiento de glaucoma. También puede ser útil para el tratamiento de la demencia relacionada con la edad, para disminuir la pérdida ósea osteoclástica y para el tratamiento del glaucoma.

50 Un breve descripción de la potencial utilidad de los inhibidores de ciclooxigenasa-2 se indica en un artículo de John Vane, Nature, Vol. 367, pág. 215-216, 1994, y en el artículo Drug News and Perspectives, Vol. 7, pág. 501-512, 1994.

55 Los compuestos que presentan un potente efecto inhibidor de COX-2 se describen en WO 97/44027, WO 97/28121, WO 98/41516, WO 97/16435 y WO 97/14691.

60 WO 97/14691 describe compuestos de metilsulfonylfenil-5H-furan-2-ona que son potentes inhibidores de COX-2, concretamente 3-(ciclopropilmetoxi)-4-[4-(metilsulfonyl)fenil]-5,5-dimetil-5H-furan-2-ona, el cual se aisló en una forma cristalina que se designa en la presente invención como "Forma polimórfica A o Polimorfo A".

65

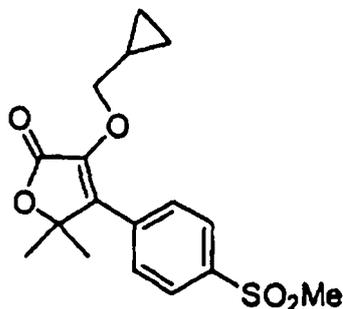
ES 2 326 849 T3

La fórmula de 3-(ciclopropilmetoxi)-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-5,5-dimetil-5H-furan-2-ona es la siguiente:

5

10

15



La recristalización del polimorfo A con fines de purificación condujo a problemas de solubilidad en metiltertiobutíler.

20

Las mezclas de 3-(ciclopropilmetoxi)-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-5,5-dimetilfuranona sólida al 6,3% en metiltertiobutíler no se podían solubilizar. Después de la dilución y la recristalización, el polvo obtenido se analizó por difracción de rayos X y mostró un patrón diferente al del producto inicial.

25

El experimento se reprodujo en varios disolventes, tales como metanol y dimetilformamida. La nueva forma sólida obtenida se denominó polimorfo B.

30

En una primera realización, la presente invención proporciona 3-(ciclopropilmetoxi)-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-5,5-dimetil-5H-furan-2-ona en la Forma polimórfica B, que es útil como "agente inflamatorio no esteroideal" para el tratamiento de enfermedades mediadas por ciclooxigenasa-2.

35

El Polimorfo B posee mejores características de fluidez que el Polimorfo A y es termodinámicamente más estable que el Polimorfo A. DE este modo, el Polimorfo B es más fácil de manejar (extraer del recipiente y transferir al filtro), filtrar y secar que el Polimorfo A. El Polimorfo B es también más fácil de suministrar y micronizar. Por tanto, los métodos de su fabricación se validan más fácilmente que los del Polimorfo A.

40

El Polimorfo B se puede caracterizar por su patrón de difracción de rayos X en polvo descrito con más detalle a continuación en referencia a las figuras adjuntas.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 muestra el patrón de XRPD de la forma A.

La figura 2 muestra el patrón de XRPD de la forma B.

45

La figura 3 muestra el patrón habitual de la forma A.

La figura 4 muestra el patrón habitual de la forma B.

50

La figura 5 es la curva DSC de un producto de forma A calentado a 40°C/mn.

La figura 6 es la curva DSC de un producto de forma A calentado a 2°C/mn.

55

La figura 7 muestra los patrones de difracción de rayos X a 30°C, -10°, 80, 90, 100, 110, 120 y 130°C con la forma A a 30°C y la forma B que aparece a 80°C. A 130°C, no existe señal ya que todo el producto está fundido.

La figura 8 representa el patrón de difracción por rayos X del medio de reacción inicial utilizado para convertir el Polimorfo A al Polimorfo B sin sembrado.

60

La figura 9 representa el patrón de difracción por rayos X del medio de reacción final utilizado para convertir el Polimorfo A al Polimorfo B.

La figura 10 representa el patrón de difracción por rayos X del medio de reacción inicial utilizado para convertir el Polimorfo A al Polimorfo B con sembrado.

65

La figura 11 representa el patrón de difracción por rayos X del medio de reacción final utilizado para convertir el Polimorfo A al Polimorfo B con sembrado.

ES 2 326 849 T3

Difracción por rayos X en polvo

El patrón de difracción por rayos X en polvo de Polimorfo A y Polimorfo B se obtuvo mediante el llenado de manera completa y uniforme con la muestra del recipiente para muestras de SIEMENS D5000 utilizando una espátula, a continuación, la muestra se irradió con el SIEMENS D5000 bajo las condiciones descritas en la Tabla 1.

TABLA 1

Parámetros para la difracción por rayos X en polvo

Instrumento:	Siemens D5000
Diana de los rayos X	Cobre (d = 1,54 Å)
Voltaje	40 kV
Corriente	30 mA
Detector	Centelleador
Rango de dos theta	3°-60°
Tipo de huella (“Scar”)	Continua
Incremento del modulador (“chopper”)	0,01°
Ranura del haz	0,5°
Ranura de dispersión de haz receptora	0,5°
Ranura de detector receptora	6 mm
Atmósfera	Aire

El patrón de difracción por rayos X en polvo de la forma micronizada de los Polimorfos A y B se representan respectivamente en las Figuras 1 y 2.

Propiedades de manipulación

Se ha descubierto que la nueva forma polimérica B presenta más ventajas en las propiedades de manipulación en la micronización o preparación de composiciones farmacéuticas.

Después de la cristalización y antes de la micronización, el índice Carr de la forma B es inferior a 10 (en %). El índice Carr CI se define de la siguiente manera:

$$CI = \frac{P - L}{P}$$

donde P es la densidad apelmazada (g cm^{-3}), L es la densidad esponjada (g cm^{-3}). CI es también conocido como un índice de compresibilidad. Un valor bajo de CI corresponde a un grado elevado de fluidez.

El Índice Carr se puede calcular a partir de la Porosimetría de Intrusión de Mercurio o medir mediante Tap-Tap.

Ejemplos de Índice Carr para productos no molidos se indican en la Tabla 2.

ES 2 326 849 T3

TABLA 2

Forma polimórfica	Proceso de cristalización	Índice Carr
A	Escala laboratorio	26 a 27
A	Escala piloto	29 a 33
B	Recristalización en MTBE a escala laboratorio	2 a 3
B	Recristalización en MTBE a escala piloto	2 a 4

Estas mejores propiedades de manipulación son debidas a:

- cristales más grandes (antes de la micronización),
- una forma más regular.

La forma A está formada de cristales de tipo aguja (figura 3) mientras que la forma B está formada de cristales con caras grandes (figura 4).

DSC (Calorimetría de Barrido Diferencial)

Cuando se calienta, la forma A se transforma en la forma B dependiendo de la velocidad de calentamiento.

Por ejemplo, cuando la velocidad de calentamiento es de 40°C/mn, la curva de DSC muestra (figura 5):

- un pico endotérmico alrededor de 90-100°C debido a la fusión de la forma A,
- un pico exotérmico correspondiente a la transición A-> B
- un pico endotérmico alrededor de 120°C debido a la fusión de la forma B,

cuando la velocidad de calentamiento es de 2°C/mn (figura 6), la curva de DSC muestra:

- un pico exotérmico muy pequeño correspondiente a la transición A-> B
- un pico endotérmico debido a la fusión de la forma B.

Por lo tanto, la transición A-> B se encuentra bajo control cinético como es habitual en el caso del polimorfismo. La transición de A a B también se puede seguir mediante rayos X bajo calentamiento (figura 7).

Según la regla de Burger ("On the Polymorphism of Pharmaceuticals and Other Molecular Crystals" - Theory of Thermodynamic Rules; A. BURGER - R.; RAMBERGER - Mikrochimica Ada 1979; II, 259-271), el sistema es monotrópico y la forma B es la forma más estable.

En una segunda realización, la presente invención comprende composiciones farmacéuticas para inhibir ciclooxigenasa y para tratar enfermedades mediadas por ciclooxigenasa tal como se describe en la presente invención, que comprenden un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz no tóxica del Polimorfo B.

ES 2 326 849 T3

En esta realización, la presente invención comprende composiciones farmacéuticas para inhibir ciclooxigenasa-2 y para tratar enfermedad mediadas por ciclooxigenasa-2 tal como se describen en la presente invención, que comprenden un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz no tóxica de Polimorfo B.

5 En una tercera realización, la presente invención comprende un método de inhibición de la ciclooxigenasa y de tratamiento de enfermedades mediadas por ciclooxigenasa, tratadas de manera ventajosa por un agente activo que inhibe selectivamente COX-2 preferentemente sobre COX-1 tal como se describe en la presente invención, que comprende: la administración a un humano o un animal con necesidad de dichos tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz no tóxica de un compuesto de Fórmula I tal como se describe en la presente invención.

10 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden el Polimorfo B como principio activo y pueden contener también un portador farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos.

15 El Polimorfo B es útil para el alivio del dolor, la fiebre y la inflamación de una serie de afecciones que incluyen signos asociados con infecciones bacterianas y virales, esguinces y torceduras, tendinitis, miositis, neuralgia, sinovitis, artritis, incluyendo artritis reumatoide y osteoartritis, espondilitis anquilosante, bursitis, gastroenteritis cólica, colitis, cistitis, oftalmítis, quemaduras y lesiones, y tras procedimientos quirúrgicos y dentales. Además, dicho compuesto puede inhibir transformaciones neoplásicas celulares y el crecimiento metastático de tumores y, por tanto, se puede utilizar en el tratamiento del cáncer. El polimorfo B también puede ser útil en el tratamiento y/o prevención de trastornos proliferativos mediados por ciclooxigenasa, tales como los que pueden aparecer en retinopatía diabética y angiogénesis tumoral.

20 El Polimorfo B también puede inhibir la contracción de los músculos lisos inducida por prostanoides al evitar la síntesis de prostanoides contráctiles y, por tanto, puede ser útil en el tratamiento de demencia relacionada con la edad y para la prevención de la pérdida ósea (tratamiento de la osteoporosis) y para el tratamiento del glaucoma.

25 Por su elevada actividad de ciclooxigenasa-2 (COX-2) y/o su especificidad por ciclooxigenasa-2 sobre ciclooxigenasa-1 (COX-1), el Polimorfo B se mostrará útil como una alternativa a fármacos antiinflamatorios no esteroideales convencionales (NSAID'S) particularmente cuando dichos fármacos antiinflamatorios no esferoidales pueden estar contraindicados, tales como en pacientes con úlceras pépticas, gastritis, enteritis regional, colitis ulcerativa, diverticulitis o con un historial recurrente de lesiones gastrointestinales; sangrado GI, trastornos de coagulación, incluyendo anemia, tal como hipoprotrombinemia, hemofilia u otros problemas de sangrado; enfermedad renal; aquellas previas a cirugía o la toma de anticoagulantes.

30 De manera similar, el Polimorfo B será útil como sustituto parcial o completo para NSAID'S convencionales en preparaciones en las que se coadministran actualmente con otros agentes o ingredientes.

35 De este modo, en otros aspectos, la presente invención comprende composiciones farmacéuticas para tratar enfermedades mediadas por ciclooxigenasa-2 tal como se han definido anteriormente, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz no tóxica de polimorfo B y uno o más ingredientes, tales como un aliviador del dolor, incluyendo acetaminofeno o fanacetina; un potenciador, incluyendo acetaminofeno o fenacetina; un potenciador incluyendo cafeína; un antagonista de H₂, hidróxido de aluminio o magnesio, simeticona, undescongestionante, incluyendo fenilefrina, fenilpropranolamina, pseudofedrina, oximetazolina, epinefrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina, o levodesoxiefedrina, un antitusivo, incluyendo codeína, hidrocodona, caramifeno, carbetapentano, o dexametorfano; una prostaglandina, incluyendo misoprostol, enprostil, rioprostil, ornoprostol, o rosaprostol; un diurético, una antihistamina sedante o no sedante.

40 Además, la presente invención comprende un método de tratamiento de enfermedades mediadas por ciclooxigenasa que comprende: la administración a un paciente con necesidad de dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz no tóxica de Polimorfo B, opcionalmente co-administrado con uno o más de dichos ingredientes tal como se han indicado inmediatamente antes.

45 Para el tratamiento de cualquiera de estas enfermedades mediadas por ciclooxigenasa, el Polimorfo B se puede administrar oralmente, tópicamente, parenteralmente, mediante un pulverizador para inhalación o rectalmente en formulaciones de dosis unitarias que contienen portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales. El término parenteral tal como se utiliza en la presente invención incluye inyecciones subcutáneas, intravenosa, intramuscular, inyección intraesternal o técnicas de infusión. Además del tratamiento de animales de sangre caliente, tales como ratones, ratas, caballos, ganado, ovejas, perros, gatos, etc., el compuesto de la presente invención es eficaz en el tratamiento de humanos.

50 Tal como se ha indicado anteriormente, las composiciones farmacéuticas para tratar las enfermedades mediadas por ciclooxigenasa-2 tal como se han definido pueden incluir opcionalmente uno o más ingredientes indicados anteriormente.

55 Las composiciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como comprimidos, pastillas sublinguales, pastillas, soluciones acuosas u oleosas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones para uso oral se pueden prepara según cualquier método conocido en la técnicas para la fabricación

ES 2 326 849 T3

de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y apetecibles. Los comprimidos contienen el principio activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos.

Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes granulantes y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar no recubiertos o pueden estar recubiertos mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y, proporcionar así una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, se puede utilizar un material retardador del tiempo, tal como gliceril monoestearato o gliceril diestearato. También se pueden recubrir mediante la técnica descrita en la Patente de Estados Unidos 4.256.108; 4.166.452; y 4.265.875 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para la liberación controlada.

Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura, en las que los principios activos están mezclados con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda, en las que los principios activos están mezclados con agua o disolventes miscibles, tales como propilenglicol, PEGs y etanol, o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen el material activo mezclado con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfático natural, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alqueno con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol, tal como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de polietilensorbitano. Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más conservantes, por ejemplo, etilo o n-propilo, p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa, sacarina o aspartamo.

Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de maní, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en aceite mineral, tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes, tales como los indicados anteriormente, y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral de gusto agradable. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante, tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo mezclado con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados se ejemplifican en los mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de maní, o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida o mezclas de éstos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser fosfátidos naturales, por ejemplo, soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitano y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitano. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol y sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante y agentes aromatizantes y colorantes. Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular según la técnica conocida utilizando aquellos agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden utilizar están el agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. También se pueden utilizar codisolventes, tales como etanol, propilenglicol o polietilenglicoles. Además, se utilizan habitualmente aceites fijados estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este objetivo, se puede utilizar cualquier aceite fijado insípido incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables son útiles los ácidos grasos, tales como el ácido oleico.

ES 2 326 849 T3

El polimorfo B también se puede administrar en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente adecuado no irritante que es sólido a temperaturas ordinarias, pero líquido a la temperatura rectal y, por tanto, se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales son manteca de cacao y polietilenglicoles.

Para el uso oral o tópico, se utilizan cremas, ungüentos, geles, soluciones, pastas, suspensiones, etc., que contienen el compuesto de fórmula I. (Para los objetivos de esta solicitud, la aplicación tópica incluirá enjuagues bucales y hacer gárgaras). Las formulaciones tópicas pueden comprender en general un portador farmacéutico, codisolvente, emulsionante, potenciador de la penetración, sistema de conservantes y emolientes.

Los niveles de dosificación del orden de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 140 mg/kg de peso corporal por día son útiles en el tratamiento de las afecciones indicadas anteriormente, o alternativamente aproximadamente de 0,5 mg a aproximadamente 7 g por paciente y día. Por ejemplo, la inflamación se puede tratar de manera eficaz mediante la administración de aproximadamente 0,01 a 50 mg del compuesto por kilogramo de peso corporal y día, o alternativamente de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 3,5 g por paciente y día.

La cantidad de principio activo que se puede combinar con los materiales portadores para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped tratado y el modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación para la administración oral de animales puede contener de 0,5 mg a 5 g de agente activo acompañado de una cantidad apropiada y conveniente de material portador que puede variar de aproximadamente un 5 a aproximadamente un 95 por ciento de la composición total. Las formas de dosificación unitaria contendrán generalmente entre aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg de principio activo, habitualmente 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg ó 1000 mg.

Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis específica para cualquier paciente concreto dependerá de una serie de factores, incluyendo la edad, el peso corporal, la salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, ruta de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos y gravedad de la enfermedad concreta con la que se esta experimentando la terapia.

Los ejemplos para la preparación de Polimorfo B se proporcionan a continuación.

La síntesis del Polimorfo A de 3-(ciclopropilmetoxi)-4-[4-(metilsulfonyl)fenil]-5,5-dimetil-5H-furan-2-ona se describe en WO 97/14691 (Ejemplo 148).

Ejemplo 1

Conversión de Polimorfo A en polimorfo B mediante agitación en metanol sin sembrado

En un matraz de 5 ml se añadieron 1 g de metanol y 1,5 g de polimorfo A.

La agitación se mantuvo a temperatura ambiente durante 50 minutos. Todo el polimorfo A se había convertido en polimorfo B después de este tiempo. Los resultados de la forma polimórfica se confirmaron mediante difracción por rayos X (figura 9).

Ejemplo 2

Conversión de Polimorfo A en polimorfo B mediante agitación en metanol de una mezcla 50/50 de los dos sólidos

En un matraz de 5 ml se añadieron 2,85 g de metanol, 0,95 g de polimorfo A y 0,95 g de polimorfo B.

La agitación se mantuvo a temperatura ambiente durante 50 minutos. Todo el polimorfo A se había convertido en polimorfo B después de este tiempo. Los resultados de la forma polimórfica se confirmaron mediante difracción por rayos X (figuras 10 y 11).

Ejemplo 3

Recristalización de polimorfo A en polimorfo B a partir de una solución del 30% en peso en metilciclohexano/tetrahydrofurano (30/70 p/p) sembrado con polimorfo B

En un matraz de 500 ml se añadieron 154 g de polimorfo A, 252 g de tetrahydrofurano y 108 g de metilciclohexano. La mezcla se calentó a 60°C. El lote estuvo en una solución total a 58°C.

Se enfrió hasta 48°C durante 10 minutos y se sembró con polimorfo B. Se observó cristalización inmediata. El lote se enfrió a -13°C durante 30 minutos, se filtró y se secó a 70°C al vacío.

ES 2 326 849 T3

Se aislaron 145,1 g de sólido. Los resultados de la forma polimórfica mediante difracción por rayos X confirmaron que era polimorfo B.

5 Ejemplo 4

Recristalización de polimorfo A en polimorfo B mediante un proceso de precipitación en metilciclohexano/tetrahidrofurano (30/70 p/p) sembrado con polimorfo B

10 En un matraz de 1 l se añadieron 153 g de polimorfo A y 179 g de tetrahidrofurano. La mezcla se calentó a 50°C. El lote estuvo en una solución total a 50°C. La solución se añadió en un matraz de 1 l que contenía 179 g de metilciclohexano a 0°C sembrado con polimorfo B en suspensión. Se observó cristalización inmediata. Durante la adición, el medio se mantuvo a 0°C y se envejeció durante 60 minutos después del final de la adición. A continuación, el lote se filtró y se secó a 70°C al vacío. Se obtuvieron 144,9 g de sólido seco. Los resultados de la forma polimórfica
15 mediante análisis IR confirmaron que era polimorfo B.

Referencias citadas en la descripción

20 Esta lista de referencias citadas por el solicitante está prevista únicamente para ayudar al lector y no forma parte del documento de patente europea. Aunque se ha puesto el máximo cuidado en su realización, no se pueden excluir errores u omisiones y la OEP declina cualquier responsabilidad en este respecto.

Documentos de patente citados en la descripción

- 25
- WO 9744027 A [0009]
 - WO 9728121 A [0009]

30

 - WO 9841516 A [0009]
 - WO 9716435 A [0009]
 - WO 9714691 A [0009] [0010] [0057]

35

 - US 4256108 A [0044]
 - US 4166452 A [0044]

40

 - US 4265874 A [0044]

Documentos que no son patentes citados en la descripción

- 45
- John Vane. *Nature*, 1994, vol. 367, 215-216 [0008]
 - *Drug News and Perspectives*, 1994, vol. 7, 501-512 [0008]
 - A. BURGER; R; RAMBERGER. On the Polymorphism of Pharmaceuticals an Other Molecular Crystals” - Theory of Thermodynamic Rules. *Mikrochimica Ada*, 1979, vol. II, 259-271 [0030]
- 50

55

60

65

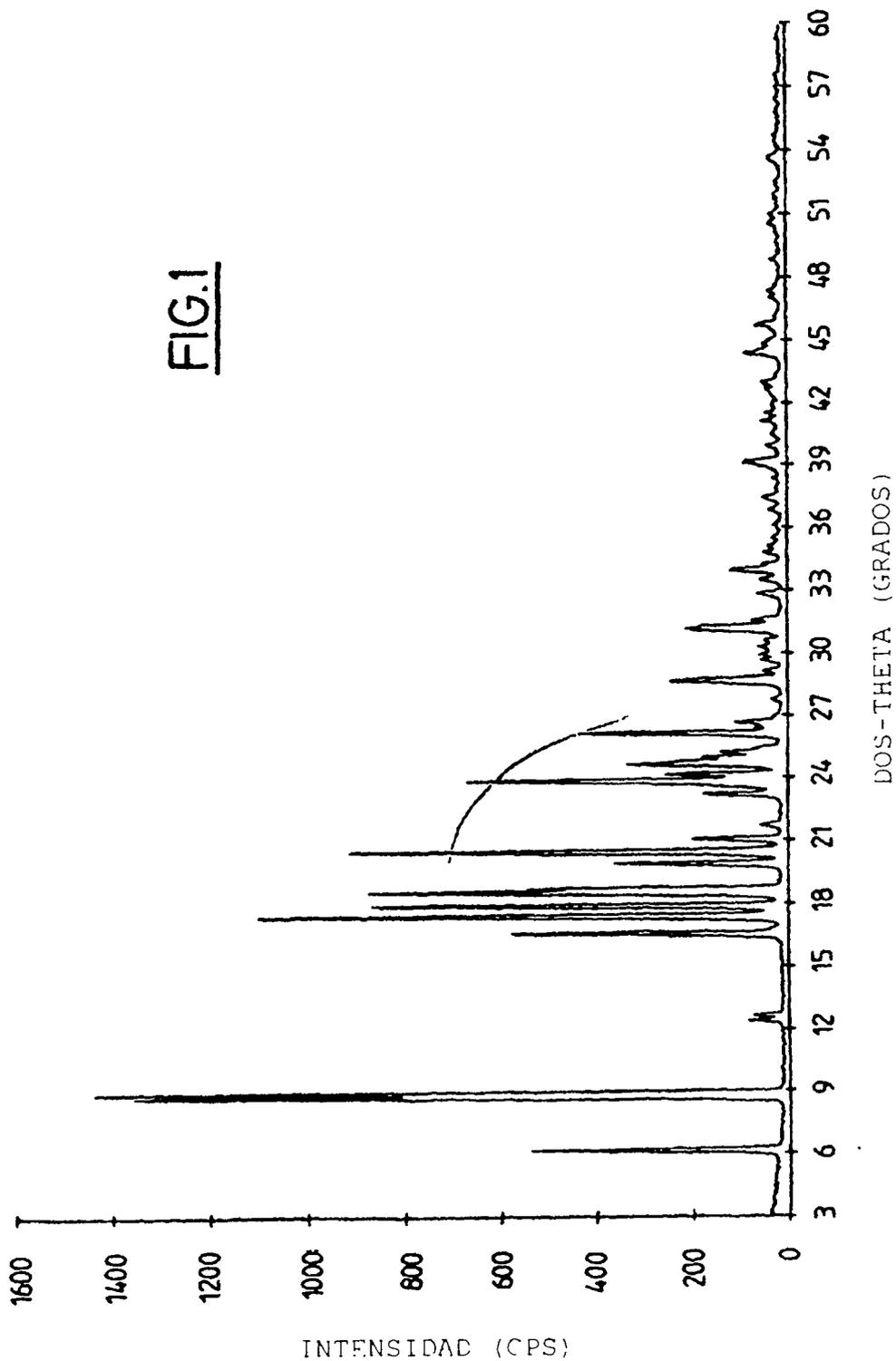
REIVINDICACIONES

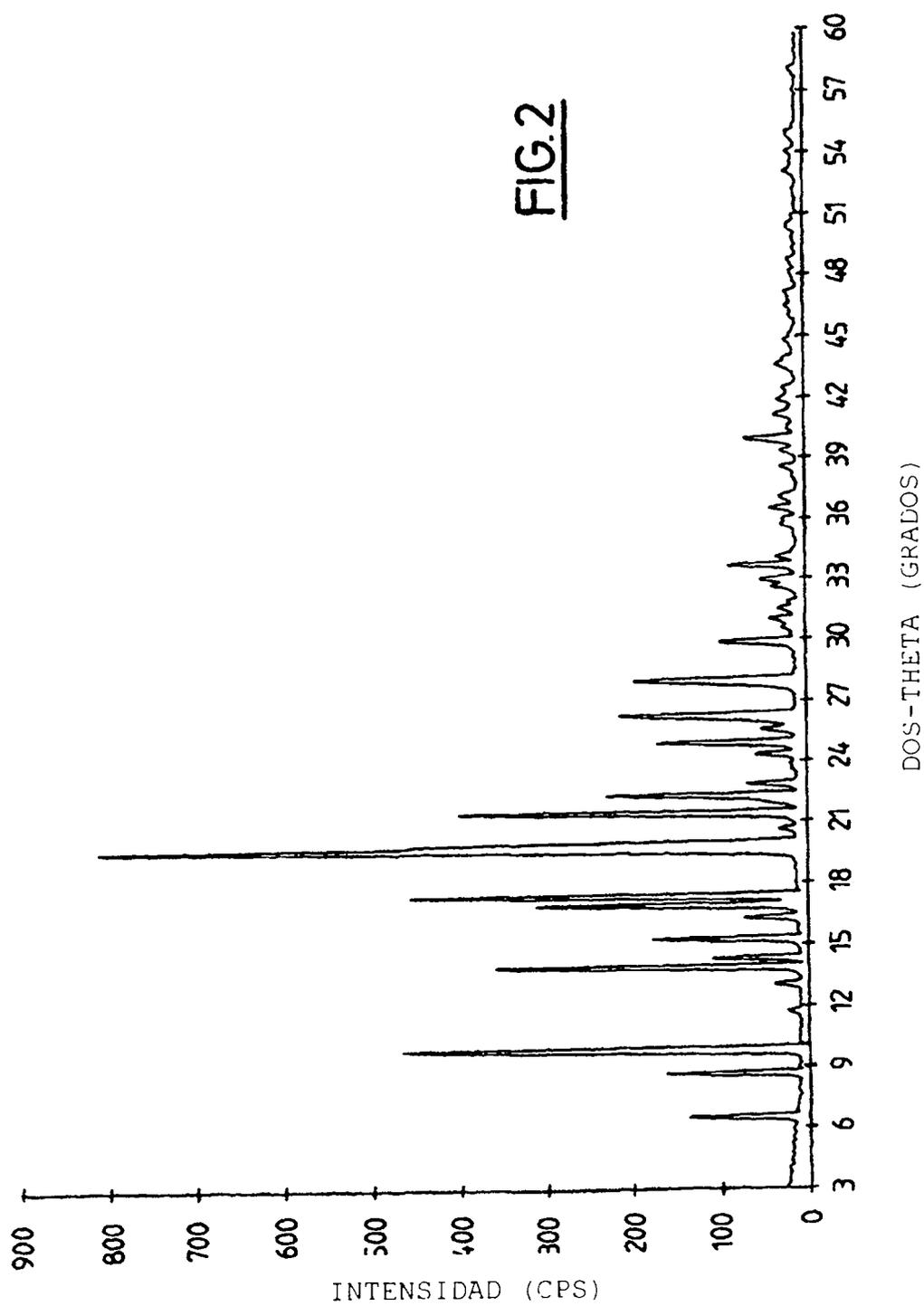
- 5 1. Forma Polimórfica B de 3-(ciclopropilmetoxi)-4-[4-(metilsulfonyl)fenil]-5,5-dimetil-5H-furan-2-ona **caracterizado** por el patrón de difracción por rayos X en polvo representada en la figura 2.
- 10 2. Composición farmacéutica que comprende la forma polimórfica B de 3-(ciclopropilmetoxi)-4-[4-(metilsulfonyl)fenil]-5,5-dimetil-5H-furan-2-ona según la reivindicación 1, junto con una base farmacéuticamente aceptable y material portador inerte.
- 15 3. Composición farmacéutica según la reivindicación 2, que se destina a la administración oral y que comprende desde 0,5 mg a 5 g de Forma Polimórfica B de 3-(ciclopropilmetoxi)-4-[4-(metilsulfonyl)fenil]-5,5-dimetil-5H-furan-2-ona y un portador que comprende de un 5 a un 95 por ciento de la composición total.
- 20 4. Composición farmacéutica según la reivindicación 2, que es una forma de dosificación unitaria y comprende de 1 mg a 500 mg de la Forma Polimórfica B de 3-(ciclopropilmetoxi)-4-[4-(metilsulfonyl)fenil]-5,5-dimetil-5H-furan-2-ona.
- 25 5. Proceso para preparar la Forma Polimórfica B de 3-(ciclopropilmetoxi)-4-[4-(metilsulfonyl)fenil]-5,5-dimetil-5H-furan-2-ona que comprende agitar la Forma Polimórfica A de 3-(ciclopropilmetoxi)-4-[4-(metilsulfonyl)fenil]-5,5-dimetil-5H-furan-2-ona según la reivindicación 1 con o sin la presencia de semilla Polimórfica B en cualquier disolvente que muestre solubilidad para 3-(ciclopropilmetoxi)-4-[4-(metilsulfonyl)fenil]-5,5-dimetil-5H-furan-2-ona y que no reaccione químicamente con o se una a 3-(ciclopropilmetoxi)-4-[4-(metilsulfonyl)fenil]-5,5-dimetil-5H-furan-2-ona.
- 30 6. Proceso para preparar la Forma Polimórfica B de 3-(ciclopropilmetoxi)-4-[4-(metilsulfonyl)fenil]-5,5-dimetil-5H-furan-2-ona según la reivindicación 5, en el que el disolvente se selecciona del grupo que consiste en metanol, metil terciobutil éter, dimetilformamida o se selecciona del grupo que consiste en combinaciones miscibles de dimetilformamida, metil terciobutil éter y metanol.
- 35 7. Proceso para preparar la Forma Polimórfica B de 3-(ciclopropilmetoxi)-4-[4-(metilsulfonyl)fenil]-5,5-dimetil-5H-furan-2-ona según la reivindicación 6, en el que el disolvente es metanol.
8. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en el que la semilla del Polimorfo B está presente en una cantidad de aproximadamente 0,5 a 1 por ciento en peso del Polimorfo A presente.
- 40 9. Forma polimórfica B según la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por COX-2.
10. Uso de un compuesto según la reivindicación 1, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por COX-2.
- 45 11. Uso según la reivindicación 10, en el que el medicamento es para el tratamiento del dolor, fiebre, inflamación, cáncer, parto prematuro, asma, enfermedades relacionadas con eosinófilos, demencia relacionada con la edad, osteoporosis o glaucoma.
12. Composición farmacéutica según la reivindicación 2, que comprende además un principio activo adicional.
- 50 13. Composición farmacéutica según la reivindicación 12, en la que el agente activo adicional se selecciona entre un aliviador del dolor, un potenciador, un antagonista de H₂, un descongestionante, un antitusivo, una prostaglandina, un diurético o una antihistamina sedante o no sedante.

55

60

65





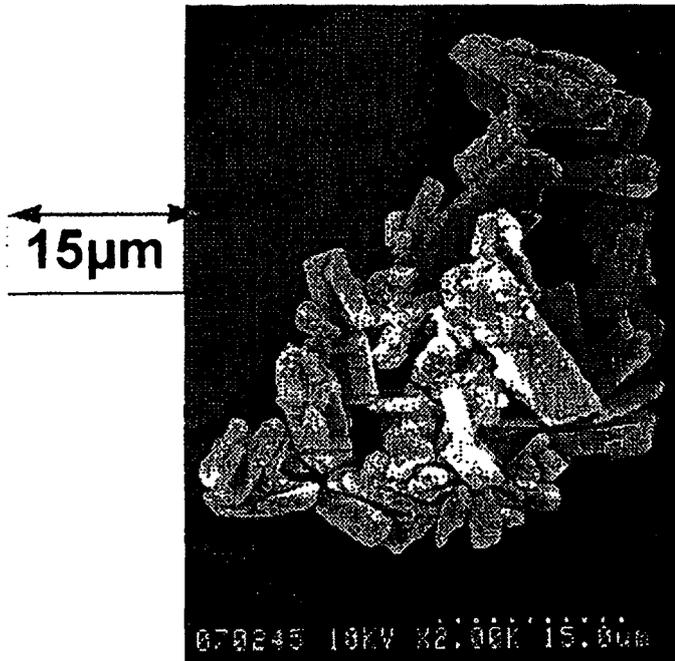


FIG. 3

Partículas de tipo aguja

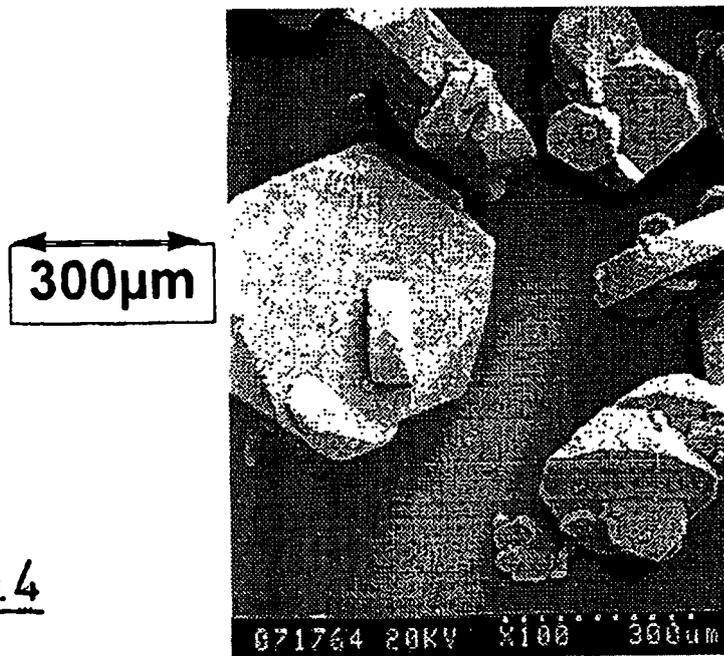


FIG. 4

Cristales de caras grandes

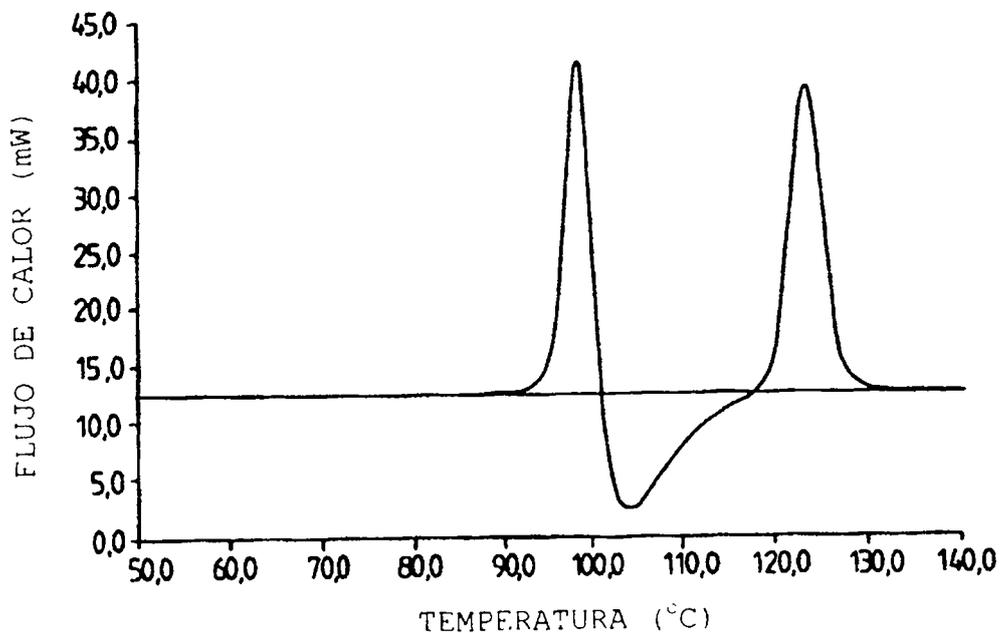


FIG 5

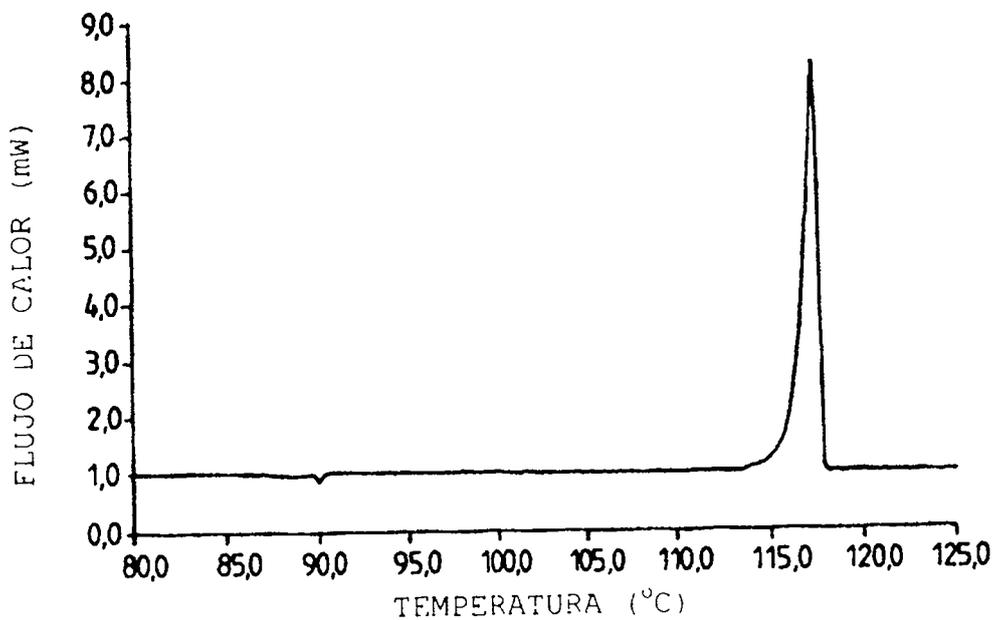


FIG 6

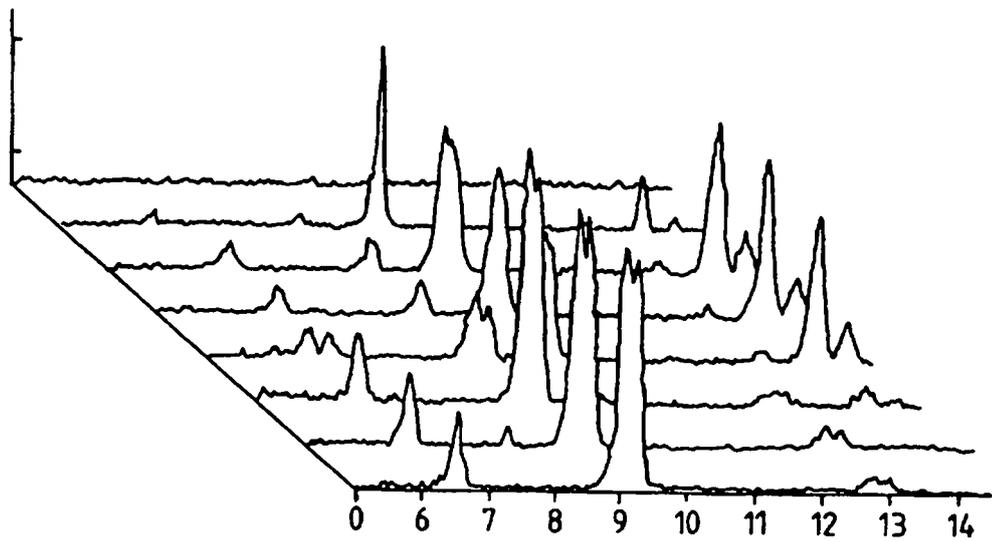
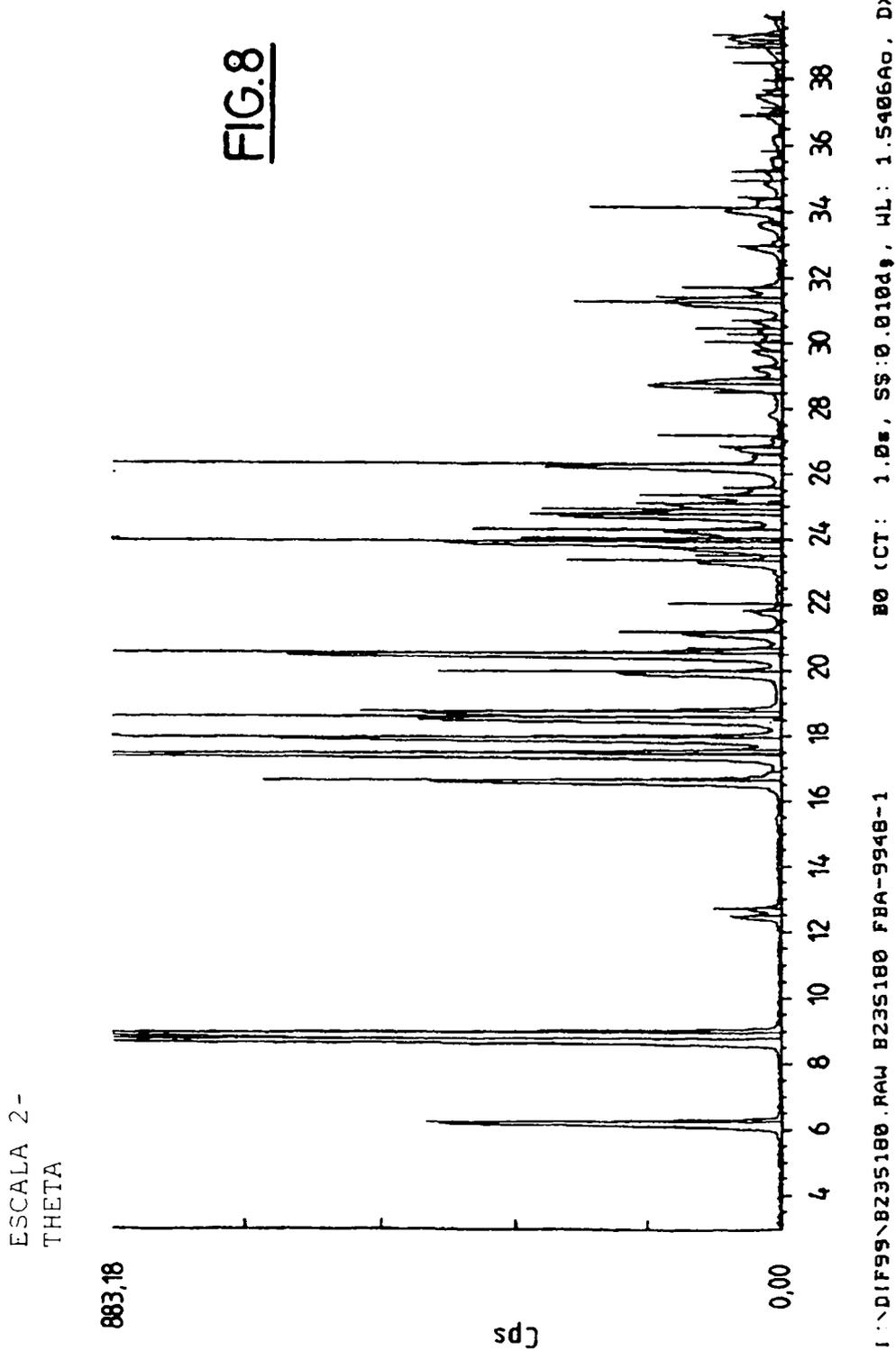
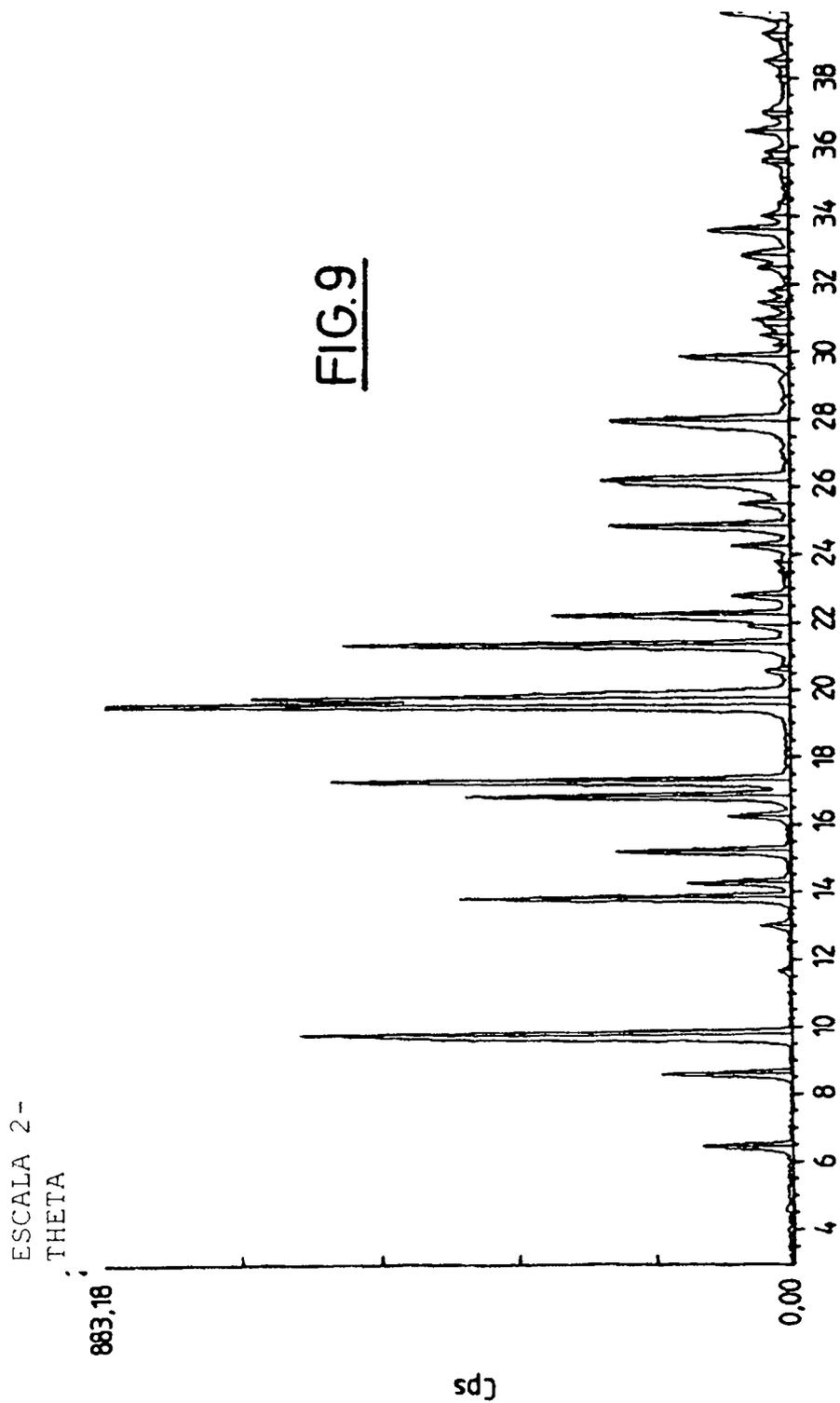
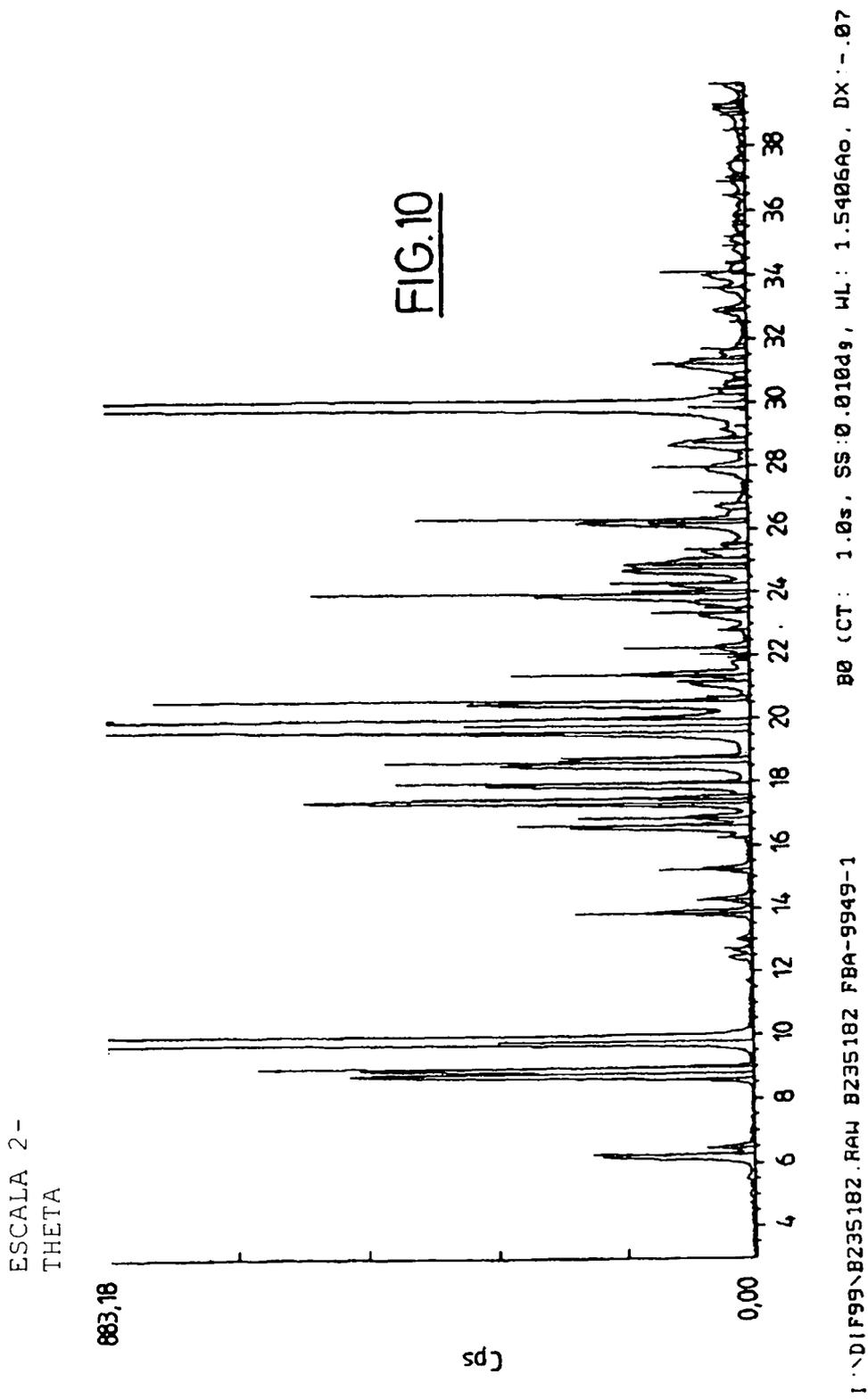


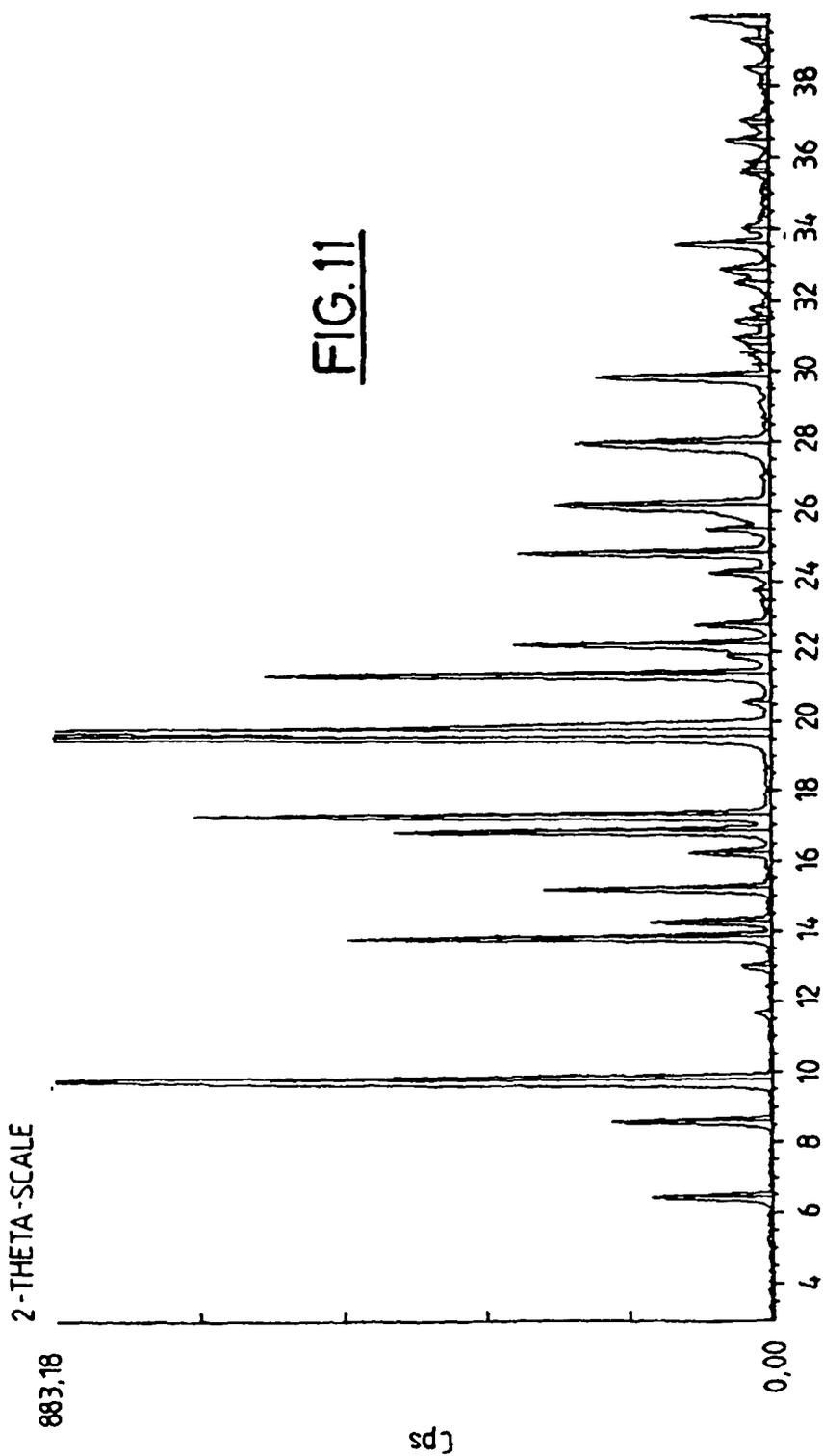
FIG.7





J:\DIF99\B235181.RAW B235181 FBA-9948-2 80 (CT: 1.0s, SS:0.010ds, HL: 1.5406Aa, DX: -.07





I:\DIF99\B235183.RAW B235183 FBA-9949-2 80 (CT: 1.0s, SS:0.010d, WL: 1.5406A, DX:-.08