

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **042272**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2023.01.30**

(21) Номер заявки  
**202190330**

(22) Дата подачи заявки  
**2019.07.26**

(51) Int. Cl. **C07C 227/42** (2006.01)  
**C07C 229/42** (2006.01)  
**A61K 31/196** (2006.01)  
**A61P 29/02** (2006.01)

**(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПОЛИМОРФНОЙ ФОРМЫ РОБЕНАКОКСИБА**(31) **P-201800166**(32) **2018.07.27**(33) **SI**(43) **2021.06.04**(86) **PCT/EP2019/070203**(87) **WO 2020/021077 2020.01.30**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**КРКА, Д.Д., НОВО МЕСТО (SI)**

(72) Изобретатель:  
**Зупанциц Давид, Остерман Ника,  
Пайк Матъяз, Бергант Симонциц Ана,  
Бенкиц Примоз, Смрколй Матей (SI)**

(74) Представитель:  
**Хмара М.В. (RU)**

(56) **EP-A1-1007505**

**M. ACEMOGLU, ET AL.:** "Synthesis of new N-aryl oxindoles as intermediates for pharmacologically active compounds", **TETRAHEDRON**, vol. 60, no. 50, 12 October 2004 (2004-10-12), pages 11571-11586, XP004628620, Elsevier Science Publishers, Oxford, GB ISSN: 0040-4020, DOI: 10.1016/J.TET.2004.09.064 cited in the application section 4.7; compound 28d

Anon: "Onsior : EPAR - Scientific Discussion", European Medicines Agency, Amsterdam. NL 17 December 2008 (2008-12-17), pages 1-27, XP055633693, Retrieved from the Internet: URL:[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/onsior-epar-scientific-discussion\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/onsior-epar-scientific-discussion_en.pdf) [retrieved on 2019-10-18], page 2

**M.R. CAIRA:** "Crystalline polymorphism of organic compounds", **TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY**, vol. 198, 1998, pages 163-208, XP001156954, Springer Verlag, Berlin, DE ISSN: 0340-1022, DOI: 10.1007/3-540-69178-2\_5, pages 165-166

(57) Изобретение относится к способам получения полиморфной формы D2 робенакоксиба и к содержащим ее фармацевтическим композициям. Полиморфная форма робенакоксиба, полученная способами по изобретению, отличается высокой полиморфной чистотой.

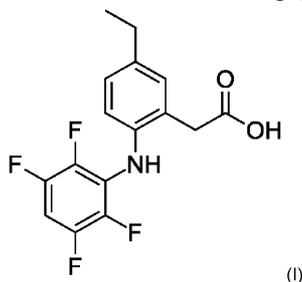
**B1****042272****042272 B1**

### Область техники

Изобретение относится к способам получения полиморфной формы D2 робенакоксиба и к содержащим ее фармацевтическим композициям. Полиморфная форма робенакоксиба, полученная способом по настоящему изобретению, отличается высокой полиморфной чистотой и высокой химической и физической стабильностью.

### Предшествующий уровень техники

Робенакоксиб - это международное непатентованное наименование {5-этил-2-[(2,3,5,6-тетрафторфенил)амино]фенил}уксусной кислоты, соединения формулы (I):



Робенакоксиб относится к классу селективных ингибиторов циклооксигеназы второго типа (COX-2; от англ.: cyclooxygenase 2) и его используют, в частности, для лечения ревматоидного артрита, псориатического артрита, остеоартрита, анкилозирующего спондилита, хронической боли в пояснично-крестцовой области, острой боли и подагры. Как и у других ингибиторов COX-2, механизм его действия состоит в снижении образования простагландинов (PGs; от англ.: prostaglandins) из арахидоновой кислоты. За счет блокады образования простагландинов робенакоксиб снижает боль и воспаление, вызванные костно-мышечными заболеваниями, хирургическими операциями или остеоартритом.

Робенакоксиб доступен на рынке под торговым наименованием Onsiog в форме таблеток с дозировками, равными 5 мг, 6 мг, 10 мг, 20 мг, 40 мг, или в форме раствора для инъекций с концентрацией робенакоксиба, равной 20 мг/мл.

Он показан для лечения острой боли и воспаления, связанных с костно-мышечными заболеваниями, с хроническим остеоартритом и с ортопедическими хирургическими операциями или хирургическими операциями на мягких тканях.

Согласно информации, полученной от Европейского агентства по лекарственным средствам (ЕМА; от англ.: European Medicines Agency) относительно продукта Onsiog, робенакоксиб является свободной кислотой. Он легко растворяется в водном растворе при щелочных значениях pH, превышающих 8. При кислотных значениях pH робенакоксид практически не растворим в водном растворе; растворимость в чистой воде является низкой. В кислотных растворах активное вещество легко разлагается с образованием лактама. Сообщалось, что робенакоксиб существует в различных полиморфных формах, что была выбрана более стабильная при комнатной температуре форма, и что было показано, что она является химически и физически стабильной в условиях регистрации стабильности.

Авторы настоящего изобретения обозначили полиморфную форму, присутствующую в коммерческом продукте, как D2.

Полиморфные формы робенакоксиба еще не описаны подробно в литературе. В основополагающем патенте EP1007505B1 указана температура плавления робенакоксиба, кристаллизованного из циклогексана, находящаяся в пределах от 165°C до 169°C.

В литературе описано лишь небольшое число способов получения робенакоксиба. В публикации EP 1007505B1 раскрыта очистка робенакоксиба и его аналогов посредством хроматографической очистки с использованием смеси этилацетата и гексана. В публикации Tetrahedron 2004, Vol:60, Nr:50, pages: 11571-11586, описан процесс осаждения при значении pH, находящемся в пределах от 3 до 4, в среде, которая содержит этанол, водный раствор NaOH и HCl. Авторы настоящего изобретения обнаружили, что способы, раскрытые на предшествующем уровне техники, приводят к образованию полиморфной формы, которая была обозначена как D1.

Поэтому по-прежнему сохраняется потребность в усовершенствованном, надежном, точно определенном способе, который был бы воспроизводимым в крупном масштабе, и который позволял бы получать полиморфную форму D2 с высокими выходами, высокой степенью чистоты и с отсутствием следовых количеств нежелательных форм.

Полиморфные формы представляют особый интерес благодаря предоставлению по существу чистых соединений, обеспечивающих точное определение физико-химических свойств и возможные благоприятные фармакологические характеристики, такие как повышенная растворимость, стабильность и размер частиц. Однако по-прежнему сохраняется потребность в надежном способе получения полиморфной формы, по существу не содержащей других полиморфных форм, гидратных форм и аморфной формы.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что форма D2, полученная в по существу чистой

форме, является устойчивой к любым преобразованиям и стабильна в технологических условиях таких процессов, как размол, прессование или смешивание с вспомогательными веществами.

Соответственно, задача настоящего изобретения состоит в обеспечении надежного способа получения полиморфной формы D2 в по существу чистой форме с высокими выходами, которая обладала бы желаемыми фармакологическими свойствами для получения стабильных фармацевтических композиций.

#### Краткое описание графических материалов

Фиг. 1 демонстрирует дифракционную картину рентгеновских лучей (XRDP; от англ.: X-ray diffraction pattern) от полиморфной формы D1 робенакоксиба.

Фиг. 2 демонстрирует дифракционную картину рентгеновских лучей (XRDP) от полиморфной формы D2 робенакоксиба.

Фиг. 3 демонстрирует дифракционную картину рентгеновских лучей (XRDP) от смеси полиморфных форм D1 и D2 робенакоксиба.

Фиг. 4 демонстрирует кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC; от англ.: differential scanning calorimetry) робенакоксиба в полиморфной форме D1.

Фиг. 5 демонстрирует полученное посредством сканирующей электронной микроскопии (SEM; от англ.: scanning electron microscope) изображение робенакоксиба в полиморфной форме D1.

Фиг. 6 демонстрирует полученное посредством сканирующей электронной микроскопии (SEM) изображение робенакоксиба в полиморфной форме D1.

Фиг. 7 демонстрирует кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) робенакоксиба в полиморфной форме D2.

Фиг. 8 демонстрирует полученное посредством сканирующей электронной микроскопии (SEM) изображение робенакоксиба в полиморфной форме D2.

Фиг. 9 демонстрирует полученное посредством сканирующей электронной микроскопии (SEM) изображение робенакоксиба в полиморфной форме D2.

Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения.

Согласно первому варианту осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ получения стабильной и по существу кристаллографически чистой полиморфной формы D2 робенакоксиба.

Термин "по существу кристаллографически чистая" означает, что полиморфная форма содержит менее 30 мас.% других полиморфных форм, аморфной формы или сольватов, предпочтительно менее 10 мас.%, более предпочтительно менее 5 мас.%, наиболее предпочтительно менее 2 мас.%; еще более предпочтительно эта форма вообще не содержит любой другой полиморфной формы, аморфной формы или сольватной формы. Полиморфную чистоту определяют посредством рентгеновской порошковой дифрактометрии (например на основании интенсивности пиков).

Результаты рентгеновской порошковой дифрактометрии можно получить, например, с помощью дифрактометра PANalytical X'Pert PRO с использованием CuK $\alpha$ -излучения с длиной волны 1,541874 Å.

Полиморфная форма D1 робенакоксиба характеризуется рентгеновской порошковой дифракционной картиной со следующими пиками ( $^{\circ}2\theta$  плюс/минус  $0,2^{\circ}$ ) и межплоскостным расстоянием d [Å]:

№	Положение [ $^{\circ}2\theta$ .]	d-расстояние [Å]
1	5,8	15,32
2	11,6	7,66
3	16,6	5,33
4	17,8	4,97
5	20,5	4,32

Полиморфная форма D1 также характеризуется рентгеновской порошковой дифракционной картиной со следующими пиками ( $^{\circ}2\theta$  плюс/минус  $0,2^{\circ}$ ) и межплоскостным расстоянием d [Å]:

№	Положение [ $^{\circ}2\theta$ .]	d-расстояние [Å]
1	5,8	15,32
2	8,8	10,04
3	11,6	7,66
4	16,6	5,33
5	16,8	5,27
6	17,8	4,97
7	20,5	4,32
8	22,5	3,95
9	26,9	3,32
10	29,1	3,06

Полиморфная форма D1 робенакоксиба характеризуется XRPD-спектром, который по существу показан на фиг. 1.

Термограмма полиморфной формы D1, полученная посредством дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), демонстрирует эндотермический пик (плавление) с начальной температурой, равной 165°C, и пиковой температурой ( $T_{\text{peak}}$ ), равной примерно 167°C. Полиморфная форма D1 также характеризуется DSC-термограммой, изображенной на фиг. 5.

Полиморфная форма D1 охарактеризована как безводный и негигроскопичный кристаллический материал с содержанием воды, составляющим менее примерно 1 мас.%, более предпочтительно менее 0,5 мас.%, и наиболее предпочтительно менее 0,2 мас.%.  
Полиморфная форма D1 также характеризуется палочкообразной морфологией частиц, хотя возможны и другие морфологии. Также возможно прилипание более мелких частиц к более крупным и образование агломератов.

Изображения робенакоксиба в полиморфной форме D1, полученные посредством сканирующей электронной микроскопии (SEM), представлены на фиг. 5 и фиг. 6.

Полиморфная форма D2 робенакоксиба характеризуется рентгеновской порошковой дифракционной картиной со следующими пиками ( $^{\circ}2\theta$  плюс/минус 0,2 $^{\circ}$ ) и межплоскостным расстоянием d [Å]:

№	Положение [ $^{\circ}2\theta$ .]	d-расстояние [Å]
1	6,0	14,81
2	10,1	8,78
3	17,0	5,22
4	22,5	3,96
5	29,1	3,06

Полиморфная форма D2 необязательно может также характеризоваться рентгеновской порошковой дифракционной картиной со следующими пиками ( $^{\circ}2\theta$  плюс/минус 0,2 $^{\circ}$ ) и межплоскостным расстоянием d [Å]:

№	Положение [ $^{\circ}2\theta$ .]	d-расстояние [Å]
1	6,0	14,81
2	10,1	8,78
3	16,5	5,36
4	17,0	5,22
5	17,9	4,95
6	20,6	4,32
7	22,5	3,96
8	24,9	3,57
9	29,9	2,99
10	29,1	3,06

Полиморфная форма D2 робенакоксиба необязательно может также характеризоваться XRPD-спектром, который показан на фиг. 2.

Термограмма полиморфной формы D2, полученная посредством дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), в характерном случае демонстрирует эндотермический пик (плавление) с начальной температурой, равной примерно 120°C, который соответствует твердофазному переходу полиморфной формы D2 в форму D1, и эндотермический пик (плавление формы D1) с начальной температурой, равной 169°C, и  $T_{\text{peak}}$ , равной примерно 171°C. Полиморфная форма D2 также необязательно может характеризоваться DSC-термограммой, изображенной на фиг. 7.

Высокотемпературная микроскопия была выполнена для подтверждения твердофазных переходов формы D2 робенакоксиба. Твердофазный переход из формы D2 в форму D1 наблюдали в пределах температур от 110°C до 130°C, что соответствует DSC-термограмме формы D2. Затем при температуре, равной примерно 170°C, было обнаружено плавление частиц формы D1, полученной в результате указанного выше твердофазного перехода из формы D2 в форму D1.

Полиморфная форма D2 в характерном случае охарактеризована как безводный и негигроскопичный кристаллический материал с содержанием воды менее примерно 1 мас.%, более предпочтительно менее 0,5 мас.%, и наиболее предпочтительно менее 0,2 мас.%.  
Полиморфная форма D2 в характерном случае также характеризуется игольчатой морфологией частиц, хотя возможны и другие морфологии. Отдельные частицы полиморфной формы D2 могут агрегировать с образованием агломератов. Изображения робенакоксиба в полиморфной форме D2, полученные посредством сканирующей электронной микроскопии (SEM), представлены на фиг. 8 и фиг. 9.

Способ получения по существу кристаллографически чистой полиморфной формы D2 робенакоксиба по настоящему изобретению включает:

- (i) растворение робенакоксиба в подходящей системе А растворителей при температуре, находящейся в пределах от 0°C до температуры рефлюкса указанной системы органических растворителей;
- (ii) необязательную фильтрацию полученной смеси для кристаллизации;
- (iii) необязательное охлаждение смеси для кристаллизации до температуры в пределах от 0°C до 50°C или от 40°C до -10°C, например от 38°C до -9°C, от 36°C до -7°C, от 33°C до -6°C или от 30°C до -5°C, предпочтительно от 30°C до 0°C, более предпочтительно в пределах от 10°C до 5°C,
- (iv) затем
  - а. добавление антирастворителя В к смеси для кристаллизации для инициации осаждения при температуре кристаллизации в пределах от 50°C до 0°C или от 40°C до -10°C, например от 38°C до -9°C, от 36°C до -7°C, от 33°C до -6°C или от 30°C до -5°C, предпочтительно от 30°C до 0°C, более предпочтительно в пределах от 10°C до 5°C, или
  - б. добавление смеси для кристаллизации к антирастворителю В для инициации осаждения при температуре кристаллизации в пределах от 50°C до 0°C или от 40°C до -10°C, например от 38°C до -9°C, от 36°C до -7°C, от 33°C до -6°C или от 30°C до -5°C, предпочтительно от 30°C до 0°C, более предпочтительно в пределах от 10°C до 5°C,
- (v) необязательное выдерживание суспензии в течение времени выдерживания при температуре кристаллизации и/или охлаждение полученной суспензии, причем суспензию предпочтительно охлаждают до температуры ниже температуры кристаллизации, и выдерживают суспензию при указанной температуре в течение времени выдерживания,
- (vi) выделение и сушку кристаллизованной полиморфной формы D2 робенакоксиба.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что температуру кристаллизации в процессе кристаллизации необходимо тщательно регулировать для обеспечения воспроизводимого процесса, приводящего к получению по существу кристаллографически чистой полиморфной формы D2 робенакоксиба.

Термин "температура кристаллизации" при использовании в контексте настоящего изобретения относится к температуре смеси для кристаллизации, при которой индуцируется нуклеация, то есть к температуре начала кристаллизации. В случае процесса осаждения температуру кристаллизации можно регулировать посредством регулирования температуры смеси для кристаллизации. В варианте осуществления настоящего изобретения можно также изменять температуру кристаллизации в пределах температур, указанных выше, то есть инициировать кристаллизацию при первой температуре, выбранной в пределах по меньшей мере одного из указанных выше диапазонов температур, и затем выдерживать полученную суспензию при второй температуре, находящейся в пределах по меньшей мере одного из указанных выше диапазонов температур. Также можно осуществить два или более изменений температуры или даже непрерывное изменение температуры во время кристаллизации при условии, что все выбранные температуры во время кристаллизации и выдерживания находятся в пределах по меньшей мере одного из указанных выше диапазонов температур.

В варианте осуществления настоящего изобретения кристаллизуемую смесь выдерживают при температуре кристаллизации в течение времени выдерживания, необходимого для образования кристаллов и равного по меньшей мере 10 минутам, предпочтительно находящегося в пределах от 10 минут до 20 часов, и более предпочтительно находящегося в пределах от 0,5 часов до 10 часов. После указанного времени выдерживания при температуре кристаллизации кристаллические частицы робенакоксиба необязательно охлаждают до температуры ниже температуры кристаллизации, или выделяют из маточного раствора с использованием стандартных способов выделения, например, фильтрации или центрифугирования.

Подходящая система А растворителей может быть выбрана из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> спиртов, таких как метанол, этанол, 1-пропанол, 2-пропанол, 1-бутанол, амиловый спирт и 1-гексанол, кетонов, таких как ацетон, метилэтилкетон, метилизобутилкетон, нитрилов, таких как ацетонитрил, амидов, таких как диметилформамид (DMF; от англ.: dimethylformamide), сульфоксидов, таких как диметилсульфоксид, и их смесей. Предпочтительная система А растворителей содержит ацетон. Наиболее предпочтительно система А растворителей состоит из ацетона.

Антирастворитель В может быть выбран из воды, простых эфиров, таких как диоксан, диизопропиловый эфир или тетрагидрофуран (THF; от англ.: tetrahydrofuran), сложных эфиров, таких как метилацетат, этилацетат, изопропилацетат, бутилацетат, C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> алифатических или циклических углеводородов, таких как гексан, н-гептан, циклогексан, галогенированных углеводородов, таких как дихлорметан, ароматических углеводородов, таких как толуол, ксилол, или их смесей. Предпочтительным антирастворителем В является вода.

Робенакоксиб предпочтительно растворяют в системе А растворителей при температурах в пределах от 10°C до температуры рефлюкса системы А растворителей, более предпочтительно от 25°C до температуры рефлюкса. Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения растворение осуществляют при температуре в пределах от 20°C до 50°C, предпочтительно от 25°C до 40°C.

Термин "температура рефлюкса системы растворителей" при использовании в контексте настоящего изобретения относится к температуре в пределах от температуры кипения конкретного растворителя до температуры кипения плюс 15°C, то есть температура рефлюкса этанола находится в пределах от 78°C до 93°C. Если используют смесь растворителей, то термин "температура рефлюкса системы растворителей" при использовании в контексте настоящего изобретения может относиться к температуре в пределах от температуры кипения конкретной смеси растворителей до температуры кипения плюс 15°C.

Используемые количества робенакоксиба и системы А растворителей соответствуют массовому отношению "растворенное вещество:растворитель", составляющему менее 1:20, предпочтительно менее 1:10, более предпочтительно менее 1:7, наиболее предпочтительно менее 1:6, еще более предпочтительно менее 1:5, предпочтительно более 1:200, и более предпочтительно более 1:100. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения массовое отношение является таким, что полученный раствор является высококонцентрированным, хотя обеспечивается возможность получения прозрачного раствора. Согласно таким вариантам осуществления настоящего изобретения на каждую массовую часть робенакоксиба используют 20 массовых частей растворителя или менее, предпочтительно 10 массовых частей растворителя или менее, более предпочтительно 7 массовых частей растворителя или менее, еще более предпочтительно 6 массовых частей растворителя или менее, и наиболее предпочтительно 5 массовых частей растворителя или менее.

Объемное отношение системы А растворителей к системе В растворителей может варьироваться от 1:10 до 10:1, предпочтительно от 5:1 до 1:5, более предпочтительно от 2:1 до 1:2.

Во время стадии (iv) температуру нуклеации смеси для кристаллизации можно регулировать следующими способами:

а) раствор робенакоксиба в подходящей системе А растворителей постепенно охлаждают до температуры кристаллизации смеси для кристаллизации и/или добавляют к смеси растворитель В, имеющий ту же температуру, или наоборот, или

б) к раствору робенакоксиба в подходящей системе А растворителей, имеющему температуру выше температуры кристаллизации, регулируемым образом добавляют растворитель В, имеющий температуру ниже температуры кристаллизации, для поддержания температуры кристаллизации смеси растворителей, или

в) к раствору робенакоксиба в подходящей системе А растворителей, имеющему температуру ниже температуры кристаллизации, регулируемым образом добавляют растворитель В, имеющий температуру находящуюся выше температуры кристаллизации, для поддержания температуры кристаллизации смеси растворителей, или

г) раствор робенакоксиба в подходящей системе А растворителей, имеющий температуру выше температуры кристаллизации, регулируемым образом добавляют в растворитель В, имеющий температуру ниже температуры кристаллизации, для поддержания температуры кристаллизации смеси растворителей, или

д) раствор робенакоксиба в подходящей системе А растворителей, имеющий температуру ниже температуры кристаллизации, регулируемым образом добавляют в растворитель В, имеющий температуру выше температуры кристаллизации, для поддержания температуры кристаллизации смеси растворителей.

В указанных выше вариантах осуществления от б) до е) предпочтительно, чтобы "более высокая температура" находилась в пределах от 20°C до 40°C, более предпочтительно от 22°C до 30°C, и предпочтительно, чтобы "более низкая температура" находилась в пределах от 0°C до 10°C, более предпочтительно от 2°C до 8°C.

Другим аспектом настоящего изобретения является способ получения по существу кристаллографически чистой полиморфной формы D2 робенакоксиба по настоящему изобретению, который включает кристаллизацию из системы растворителей, причем температура кристаллизации ниже 50°C или в пределах от 40°C до -10°C, например от 38°C до -9°C, от 36°C до -7°C, от 33°C до -6°C или от 30°C до -5°C, предпочтительно от 30°C до 0°C, более предпочтительно в пределах от 10°C до 5°C, причем кристаллизация при температуре кристаллизации индуцируется посредством охлаждения смеси для кристаллизации или выпаривания растворителя из смеси для кристаллизации.

Другим аспектом настоящего изобретения является способ получения по существу кристаллографически чистой полиморфной формы D2 робенакоксиба, который включает:

(i) растворение или суспендирование робенакоксиба в подходящей системе растворителей при температуре в пределах от 0°C до температуры рефлюкса смеси для кристаллизации;

(ii) необязательное охлаждение смеси для кристаллизации до температуры кристаллизации ниже 50°C, или необязательное выпаривание растворителя для инициации кристаллизации при температуре ниже 50°C (в этом случае и в любом месте данной публикации ссылки на выпаривание растворителя не являются ограниченными конкретным количеством выпариваемого растворителя и могут означать частичное или полное выпаривание), или необязательное добавление одного или более затравочных кристаллов формы D2 робенакоксиба при температуре ниже 50°C,

(iii) выдерживание смеси для кристаллизации в течение времени выдерживания при температуре кристаллизации, необязательно с добавлением одного или более затравочных кристаллов формы D2 робенакоксиба, и

(iv) выделение и сушку кристаллизованной полиморфной формы D2 робенакоксиба.

Температура кристаллизации во время стадий (ii) и (iii) предпочтительно ниже 40°C, например, составляет 38°C или менее, 36°C или менее или 33°C или менее, более предпочтительно -ниже 25°C, еще более предпочтительно ниже 15°C, наиболее предпочтительно ниже 10°C, также она предпочтительно выше -10°C, более предпочтительно выше -5°C, и еще более предпочтительно находится в пределах от 7°C до 3°C или от 0°C до -3°C.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения значение термина "температура кристаллизации" является таким же, как определено выше для варианта осуществления с антирастворителем.

Подходящая система растворителей может быть выбрана из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> спиртов, таких как метанол, 1-пропанол, 2-пропанол, ароматических углеводородов, таких как толуол, ксилол, нитрилов, таких как ацетонитрил. Предпочтительная система растворителей содержит толуол или состоит из толуола. Наиболее предпочтительно система растворителей состоит из толуола.

Кристаллизуемую смесь выдерживают при температуре кристаллизации в течение времени выдерживания, необходимого для образования кристаллов, равного по меньшей мере 10 минутам, предпочтительно находящегося в пределах от 10 минут до 20 часов, и наиболее предпочтительно находящегося в пределах от 0,5 часов до 10 часов. После указанного времени выдерживания при температуре кристаллизации кристаллические частицы робенакоксиба необязательно охлаждают или выделяют из маточного раствора с использованием стандартных способов выделения, например, фильтрации или центрифугирования.

Процесс кристаллизации в контексте данного аспекта настоящего изобретения можно индуцировать с использованием механизма первичной и/или вторичной кристаллизации.

Первичную кристаллизацию во время стадии (ii) можно вызвать посредством охлаждения и перемешивания смеси для кристаллизации при заданных температурах кристаллизации до начала осаждения кристаллов или посредством концентрирования смеси для кристаллизации посредством выпаривания растворителя.

В случае вторичной кристаллизации кристаллизуемую смесь затравливают посредством добавления кристаллов робенакоксиба в чистой полиморфной форме D2. Кристаллизуемую смесь затравливают посредством добавления кристаллов робенакоксиба по меньшей мере один раз в течение времени охлаждения или времени выдерживания, когда температура кристаллизуемой смеси находится в пределах указанного диапазона температур кристаллизации, для предотвращения избыточного перенасыщения робенакоксибом и результирующей спонтанной кристаллизации в нежелательных полиморфных формах. Затравливание можно повторить для обеспечения постоянного присутствия кристаллического робенакоксиба во время охлаждения и/или выдерживания; кристаллизуемую смесь также можно затравливать полунепрерывно до тех пор, пока не начнется кристаллизация. Затравочные кристаллы робенакоксиба можно добавлять в порошкообразной форме или в форме суспензии в жидкости любого типа.

Перемешивание кристаллизуемой смеси можно выполнить с использованием магнитной или механической мешалки. В больших порциях смеси предпочтительно использовать механическую мешалку. Механическую мешалку можно выбрать из мешалок импеллерного, пропеллерного, турбинного, лопастного или якорного типа конфигурации.

При использовании в контексте настоящего изобретения термин "сушка" относится к удалению остаточных количеств растворителя, например, посредством нагрева и/или с использованием вакуума.

Кроме того, степень чистоты материала, полученного способом по настоящему изобретению, составляет более 98% площади при определении посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC; от англ.: high performance liquid chromatography), предпочтительно более 99% площади при определении посредством HPLC. Аналитическим способом, использованным для определения степени чистоты робенакоксиба, был градиентный HPLC способ с использованием колонки XSelect CSH со стационарной фазой C18 или подходящей альтернативы и УФ-детектора с детектированием при длине волны 274 нм. Мобильной фазой была комбинация воды, ацетонитрила и муравьиной кислоты.

Кроме того, способ по настоящему изобретению можно использовать для крупномасштабного производства. Подтверждено, что способ надежно осуществляется в крупном масштабе и обеспечивает высокий выход робенакоксиба в чистой полиморфной форме D2.

Способ по настоящему изобретению обеспечивает однородные частицы в форме легко отфильтровываемых частиц игольчатой морфологии или частиц других морфологий, которые пригодны для прямого включения в композицию. Однако полученный продукт при необходимости можно дополнительно подвергнуть измельчению, размолу или микронизации.

Для размолу в качестве размольного оборудования обычно используют гидравлическую мельницу, струйную мельницу, шаровую мельницу, вальцовую мельницу или молотковую мельницу.

Гидравлическая мельница, или "микронизатор", является особо предпочтительным типом мельницы из-за ее способности обеспечивать частицы малого размера с узким распределением по размеру, то есть микронизированный материал. Как известно специалистам в данной области техники, в микронизаторах для дробления частиц используется кинетическая энергия соударений между частицами, суспендированными в быстро движущемся потоке текучей среды (в характерном случае - воздуха или азота). Струйная мельница является предпочтительной гидравлической мельницей. Суспендированные частицы под давлением инжектируют в рециркулирующий поток частиц. Мелкие частицы перемещаются в верхнюю часть мельницы и увлекаются в вентиляционный канал, соединенный с классификатором частиц по размеру, таким как циклон. Исходный материал вначале следует размолоть до частиц с размером в пределах от 30 мкм до 100 мкм, что можно выполнить с использованием стандартной шаровой, вальцовой или молотковой мельницы.

Исходный материал, в частности материал, содержащий робенакоксид или состоящий из робенакоксида, с отрегулированным размером частиц, например посредством размола, может иметь средний размер частиц в пределах от примерно 10 мкм до примерно 500 мкм.

Материал подают в систему микронизации с регулируемой скоростью подачи с помощью шнекового питателя или вибрационного питателя. Струйная мельница работает под регулируемым давлением воздуха или азота. Микронизацию также можно выполнить с помощью ударно-штифтовой мельницы. Материал подают в размольную систему с регулируемой скоростью подачи с помощью шнекового питателя или вибрационного питателя. Мельница работает с регулируемой скоростью.

Полиморфная форма D2 по настоящему изобретению предпочтительно характеризуется малым размером частиц, определяемым средним размером частиц в пределах от 1 мкм до 200 мкм, предпочтительно от 1 мкм до 100 мкм, более предпочтительно от 1 мкм до 50 мкм, наиболее предпочтительно от 1 мкм до 30 мкм.

Определение и регулирование характеристик частиц, в частности распределения частиц по размеру, очень важны для регулирования качества и технологических характеристик продукта. При использовании в контексте настоящего изобретения термин "средний размер частиц" относится к среднеобъемному диаметру частиц. Диаметр и среднеобъемный диаметр можно определить посредством рассеяния лазерного излучения с использованием, например, прибора Malvern Mastersizer MS 2000, MS 3000 или эквивалентного прибора, оборудованного блоком для измерения в жидких дисперсиях. Размеры частиц определяют посредством измерения углового распределения лазерного излучения, рассеянного гомогенной суспензией частиц. Частицы, которые будут подвергнуты измерению размеров частиц, вначале суспендируют в подходящем неполярном диспергирующем агенте и затем подвергают измерению размеров в приборе Malvern Mastersizer. Обычно от 100 мг до 800 мг вещества диспергируют в 5-10 мл диспергирующего агента. Распределение частиц по размеру также можно определить другим способом, то есть посредством анализа изображений, полученных посредством сканирующей электронной микроскопии (SEM; от англ.: scanning electron microscope). Процесс анализа изображений для определения распределения частиц по размеру состоит в визуальном подсчете всех кристаллов, видимых на SEM-изображении, которое содержит по меньшей мере 200 частиц. Измеренный размер каждой частицы является размером наибольшего поперечного сечения соответствующей частицы.

Способ по настоящему изобретению является надежным, воспроизводимым и масштабируемым способом кристаллизации, который генерирует робенакоксид в чистой кристаллической форме D2. Постоянная полиморфная чистота лекарственного вещества и лекарственного продукта, а также возможность регулирования содержания аморфной формы в лекарственном веществе обеспечивают качество и надежность продукта.

Робенакоксид, используемый в соответствующих способах для получения полиморфной формы D2, можно получить любым способом, известным специалистам в данной области техники. Получение робенакоксида описано, например, в публикациях EP1007505B1, CN102311355, EP1216226, Tetrahedron 2004, Vol 60, Nr 50, pages 11571-11586. Предпочтительно используют робенакоксид, который имеет высокую степень чистоты, предпочтительно степень чистоты, равную 98% или более, более предпочтительно равную 99% или более, еще более предпочтительно равную 99,5% или более, и наиболее предпочтительно равную 99,7% или более.

Полиморфную форму D2 робенакоксида, полученную способом по настоящему изобретению, можно включать в фармацевтические композиции или рецептуры в качестве активного ингредиента. Особым преимуществом является то, что данная полиморфная форма неожиданно оказалась стабильной в условиях стандартных технологических процессов, используемых для приготовления фармацевтических композиций.

Фармацевтические композиции предпочтительно являются твердыми фармацевтическими композициями в форме таблеток, содержащих полиморфную форму D2 робенакоксида совместно с вспомогательными веществами, такими как микрористаллическая целлюлоза, порошкообразная целлюлоза, крошпидон, повидон, стеарат магния и, необязательно, ароматизатор, такой как искусственный ароматизатор "говядина", и порошок дрожжей.

В альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтические композиции

являются твердыми фармацевтическими композициями, содержащими полиморфную форму D2 робенакоксиба, которые предназначены для растворения перед употреблением с получением фармацевтических композиций в форме раствора, предпочтительно раствора для инъекций, содержащего робенакоксиб, Macrogol 400, этанол, безводный Poloxamer 188, лимонной кислоты моногидрат, натрия метабисульфит, натрия гидроксид и воду для инъекций.

Приведенные ниже примеры иллюстрируют настоящее изобретение и никоим образом не ограничивают его.

#### **Описание примеров осуществления изобретения**

Соединения по настоящему изобретению охарактеризовали по их порошковым рентгеновским дифрактограммам (полученным с помощью дифрактометра PANalytical X'Pert PRO с использованием CuK $\alpha$ -излучения с длиной волны 1,541874 Å).

В приведенных ниже примерах в качестве исходного материала использовали робенакоксиб со степенью чистоты, равной 99,8%. Робенакоксиб, использованный в качестве исходного материала, был смесью полиморфной формы D1 и полиморфной формы D2.

SEM-изображения получали под высоким вакуумом на сканирующем электронном микроскопе CarlZeiss Ultra Plus. Ускоряющее напряжение находилось в пределах от 1 кВ до 2 кВ, а рабочее расстояние находилось в пределах от 2,1 мм до 5,3 мм.

Дифференциальную сканирующую калориметрию (DSC) выполняли с использованием сканирующего калориметра DSC 1 Mettler Toledo. Образцы с массой, примерно равной 3 мг, сканировали в пределах от 20°C до 270°C со скоростью нагрева, равной 10°C/мин, в атмосфере азота (40 мл/мин) в алюминиевых чашках, покрытых перфорированными крышками.

Термогравиметрический (TG; от англ.: thermogravimetric) анализ выполняли на анализаторе TGA/DSC1 Mettler Toledo. Образцы с массой в пределах от примерно 7 мг до примерно 15 мг, нагревали в пределах от 20°C до 220°C со скоростью нагрева, равной 10°C/мин, в атмосфере азота в алюминиевых тиглях, покрытых перфорированными крышками.

Анализ динамической сорбции паров выполняли на анализаторе динамической сорбции паров ProUmid GmbH, SPS 1  $\mu$ . До 100 мг образцов подвергали воздействию относительной влажности (RH; от англ.: relative humidity), возраставшей от 0% до 90% и затем возвращавшейся от 90% до 0%, в виде двух циклов при 25°C ступенями по 10% RH. Минимальное время было выбрано равным 360 минутам на каждой стадии.

Высокотемпературная микроскопия была выполнена с использованием столика Mettler FP82MT с контроллером FP90, установленного на микроскопе Nikon Eclipse E600. Столик был точно откалиброван по 3 температурным точкам. Образцы помещали на покровное стекло и поверх образца помещали второе покровное стекло. Образцы нагревали до 170°C до достижения температуры плавления с использованием скорости повышения температуры, равной 10°C/мин. В процессе нагревания столика все образцы исследовали визуально.

#### **Сравнительный пример 1.**

Этилацетат и гексан в объемном соотношении, равном 40:60 (1 мл), загрузили в стеклянный реактор при комнатной температуре. В реактор добавили робенакоксиб (0,11 г) и нагрели смесь до 70°C до растворения робенакоксиба. Растворитель выпарили. Выделенный продукт высушили в вакуумной сушилке при пониженном давлении (500 мбар (50000 Па)) и температуре, равной 25°C, в течение ночи. Получили 50 мг материала. Полученный продукт был полиморфной формой D1.

#### **Сравнительный пример 2.**

317,5 мг робенакоксиба загрузили в стеклянный реактор и добавили 0,5 мл циклогексана для получения суспензии. Суспензию нагрели до 80°C и добавили еще 2,5 мл циклогексана. Суспензию постепенно охладили до комнатной температуры в течение 3 часов. Полученный продукт выделили посредством фильтрации с отсасыванием с использованием воронки Бюхнера. Выделенный продукт высушили в вакуумной сушилке при пониженном давлении (500 мбар (50000 Па)) и температуре, равной 25°C, в течение ночи. Получили 110 мг материала. Полученный продукт был полиморфной формой D1.

#### **Сравнительный пример 3.**

0,80 г робенакоксиба загрузили в стеклянный реактор. Добавили 9 мл этанола и 0,5 мл воды и нагрели смесь до рефлюкса (78°C). Медленно по каплям добавили 0,95 г (0,7 мл) раствора NaOH с концентрацией, равной 30 мас.%, и нагревали смесь при температуре рефлюкса в течение часа. Раствор охладили до 40°C и медленно добавили 0,5M раствор HCl до достижения pH в пределах от 3 до 4. Полученную суспензию охладили до 20°C и выделили продукт посредством фильтрации с отсасыванием с использованием воронки Бюхнера. Выделенный продукт высушили в вакуумной сушилке при пониженном давлении (500 мбар (50000 Па)) и температуре, равной 25°C, в течение ночи. Получили 740 мг материала. Полученный продукт был полиморфной формой D1.

Способ получения полиморфной формы D2 с использованием системы растворитель/антирастворитель.

## Пример 1.

0,25 г робенакоксиба загрузили в стеклянный реактор и добавили 1,75 мл воды. Отдельно приготовили раствор 0,25 г робенакоксиба в 1,75 мл ацетона. Последний добавили к суспензии в стеклянный реактор, нагрели до 40°C и перемешивали в течение 8 часов. Затем суспензию охладили до 25°C и перемешивали в течение следующих 5 часов. Продукт выделили посредством фильтрования с отсасыванием с использованием воронки Бюхнера. Выделенный продукт высушили в вакуумной сушилке при пониженном давлении (500 мбар (50000 Па)) и температуре, равной 25°C, в течение ночи. Получили 440 мг материала. Полученный продукт был полиморфной формой D2.

## Пример 2.

3 мл воды загрузили в стеклянный реактор. Отдельно приготовили раствор 0,5 г робенакоксиба в 2 мл ацетона. Раствор добавили к воде в стеклянный реактор при комнатной температуре. Затем полученную суспензию нагрели до 40°C и перемешивали в течение 8 часов при указанной температуре, после чего охладили суспензию до комнатной температуры и перемешивали в течение следующих 5 часов. Продукт выделили посредством фильтрования с отсасыванием с использованием воронки Бюхнера. Выделенный продукт высушили в вакуумной сушилке при пониженном давлении (500 мбар (50000 Па)) и температуре, равной 25°C, в течение ночи. Получили 340 мг материала. Полученный продукт был полиморфной формой D2 со средним размером частиц, равным примерно 380 мкм, по результатам определения посредством сканирующей электронной микроскопии. SEM-изображения продукта показаны на фиг. 8.

## Пример 3.

Приготовили раствор 0,25 г робенакоксиба в 2 мл ацетона. Затем раствор медленно добавили в реактор, содержащий 3 мл воды, охлажденной до 5°C, поддерживая температуру кристаллизуемой смеси на уровне 5°C. Затем полученную таким образом суспензию перемешивали в течение 3 часов, после чего выделили продукт с использованием воронки Бюхнера. Получили 140 мг материала. Полученный продукт был полиморфной формой D2.

## Пример 4.

Приготовили раствор 1,5 г робенакоксиба в 6 мл ацетона. Затем раствор медленно по каплям добавили в реактор, содержащий 9 мл воды, охлажденной до 5°C, поддерживая температуру кристаллизуемой смеси на уровне 5°C. Затем полученную таким образом суспензию перемешивали при этой температуре в течение 4 часов, после чего выделили продукт с использованием воронки Бюхнера. Выделенный продукт высушили в вакуумной сушилке при пониженном давлении (500 мбар (50000 Па)) и температуре, равной 25°C, в течение ночи. Получили 1,1 г материала. Полученный продукт был полиморфной формой D2, средний размер частиц находился в пределах от 5 мкм до 10 мкм по результатам определения посредством сканирующей электронной микроскопии.

## Пример 5.

При комнатной температуре приготовили раствор 0,54 г робенакоксиба в 2 мл ацетона. Раствор медленно по каплям добавили к 3 мл воды, нагретой до 30°C. Затем суспензию медленно в течение 4 часов охладили до комнатной температуры и выделили продукт с использованием воронки Бюхнера. Получили 400 мг материала. Полученный продукт был полиморфной формой D2.

## Пример 6.

При комнатной температуре приготовили раствор 0,52 г робенакоксиба в 2 мл ацетона. Раствор медленно по каплям добавили к 3 мл воды, нагретой до 40°C. Затем суспензию медленно в течение 4 часов охладили до комнатной температуры и выделили продукт с использованием воронки Бюхнера. Получили 410 мг материала. Полученный продукт был смесью полиморфных форм D1 и D2.

## Пример 7.

При комнатной температуре приготовили раствор 0,52 г робенакоксиба в 2 мл ацетона. Раствор медленно по каплям добавили к 3 мл воды, нагретой до 50°C. Затем суспензию медленно в течение 4 часов охладили до комнатной температуры и выделили продукт с использованием воронки Бюхнера. Получили 420 мг материала. Полученный продукт был смесью полиморфных форм D2 и D1.

## Пример 8.

При комнатной температуре приготовили раствор 10,04 г робенакоксиба в 40 мл ацетона. Раствор добавили к 60 мл воды, охлажденной до 5°C. Суспензию перемешивали при указанной температуре в течение 4 часов. Продукт выделили с использованием воронки Бюхнера и высушили в вакуумной сушилке при пониженном давлении (500 мбар (50000 Па)) и температуре, равной 25°C, в течение ночи. Получили 9,3 г материала. Полученный продукт был полиморфной формой D2, средний размер частиц находился в пределах от 5 мкм до 10 мкм, по результатам определения посредством сканирующей электронной микроскопии. SEM-изображения продукта показаны на фиг. 9.

## Пример 9.

0,50 г робенакоксиба загрузили в круглодонную колбу объемом 25 мл и добавили 2,27 мл метилизобутилкетона (MIBK; от англ.: methyl isobutyl ketone) с получением раствора при комнатной температуре. Затем раствор охладили до 5°C. Затем медленно по каплям добавили 4,5 мл дихлорметана с получе-

нием суспензии. Полученную суспензию профильтровали и продукт поместили в вакуумную сушилку при 22°C и 500 мбар (50000 Па). Получили 0,07 г продукта. Полученный продукт был полиморфной формой D2.

Пример 10.

1,01 г робенакоксиба загрузили в круглодонную колбу объемом 5 мл и добавили 4 мл ацетона с получением раствора при комнатной температуре. Тем временем 6 мл воды загрузили в круглодонную колбу объемом 25 мл и охладили до 5°C. Раствор робенакоксиба в ацетоне медленно по каплям добавили к охлажденной воде и перемешивали в течение 4 часов при температуре, равной 5°C. Затем суспензию профильтровали и промыли 5 мл охлажденной воды. Продукт поместили в вакуумную сушилку при 22°C и 500 мбар (50000 Па). Получили 0,88 г продукта. Полученный продукт был полиморфной формой D2.

Пример 11.

1,01 г робенакоксиба загрузили в круглодонную колбу объемом 25 мл и добавили 4 мл ацетона с получением раствора при комнатной температуре. Тем временем 6 мл воды загрузили в круглодонную колбу объемом 10 мл и охладили до 5°C. Затем охлажденную воду медленно по каплям добавили к раствору и перемешивали в течение 4 часов при температуре, равной 5°C. Затем суспензию профильтровали и промыли 5 мл охлажденной воды. Продукт поместили в вакуумную сушилку при 22°C и 500 мбар (50000 Па). Получили 0,84 г продукта. Полученный продукт был полиморфной формой D2.

Пример 12.

12,03 г робенакоксиба загрузили в круглодонную колбу объемом 100 мл и добавили 48 мл ацетона с получением раствора при комнатной температуре. После полного растворения робенакоксиба раствор загрузили в реактор. Затем к раствору медленно добавили 72 мл воды, охлажденной до 5°C. После завершения добавления суспензию охладили до 0°C и перемешивали в течение ночи. Затем суспензию профильтровали и промыли 10 мл охлажденной воды. Продукт поместили в вакуумную сушилку при 22°C и 500 мбар (50000 Па). Получили 11,69 г продукта. Полученный продукт был полиморфной формой D2, средний размер частиц был равен примерно 45 мкм, по результатам определения посредством сканирующей электронной микроскопии.

Способ получения полиморфной формы D2, отличающийся от способа с использованием системы растворитель/антирастворитель.

Пример 13.

0,5 г робенакоксиба в полиморфной форме D1 и 5 мл толуола добавили в стеклянный реактор. Затем суспензию нагрели до 40°C и перемешивали в течение 8 часов при указанной температуре, после чего охладили суспензию до комнатной температуры и перемешивали в течение следующих 5 часов. Полученный продукт выделили посредством фильтрования с отсасыванием с использованием воронки Бюхнера. Выделенный продукт высушили в вакуумной сушилке при пониженном давлении (500 мбар (50000 Па)) и температуре, равной 25°C, в течение ночи. Получили 370 мг материала. Полученный продукт был полиморфной формой D2.

Пример 14.

0,72 г робенакоксиба растворили в 5 мл метанола в стеклянном реакторе. Раствор нагрели до 40°C и затем медленно охладили до -10°C. Материал начал кристаллизоваться между 0°C и -10°C. Полученный продукт выделили посредством фильтрования с отсасыванием с использованием воронки Бюхнера. Выделенный продукт высушили в вакуумной сушилке при пониженном давлении (500 мбар (50000 Па)) и температуре, равной 25°C, в течение ночи. Получили 110 мг материала. Полученный продукт был полиморфной формой D2.

Пример 15.

В стеклянном реакторе 0,51 г робенакоксиба в полиморфной форме D1 суспендировали в 5 мл толуола при комнатной температуре и быстро охладили до 5°C. Суспензию перемешивали при указанной температуре в течение ночи. Полученный продукт выделили посредством фильтрования с отсасыванием с использованием воронки Бюхнера. Выделенный продукт высушили в вакуумной сушилке при пониженном давлении (500 мбар (50000 Па)) и температуре, равной 25°C, в течение ночи. Получили 460 мг материала. Полученный продукт был полиморфной формой D2.

Пример 16.

В стеклянном реакторе 0,58 г робенакоксиба растворили в 5 мл 2-пропанола при комнатной температуре. Затем раствор быстро охладили до 5°C и перемешивали при указанной температуре в течение ночи. Полученный продукт выделили посредством фильтрования с отсасыванием с использованием воронки Бюхнера. Выделенный продукт высушили в вакуумной сушилке при пониженном давлении (500 мбар (50000 Па)) и температуре, равной 25°C, в течение ночи. Получили 150 мг материала. Полученный продукт был полиморфной формой D2.

Пример 17.

0,50 г робенакоксиба загрузили в круглодонную колбу объемом 25 мл и добавили 10 мл ацетонитрила с получением раствора при комнатной температуре. Затем раствор охладили до 5°C с получением

суспензии и перемешивали в течение 1 часа. Полученную суспензию профильтровали и продукт поместили в вакуумную сушилку при 22°C и 500 мбар (50000 Па). Получили 0,07 г продукта. Полученный продукт был полиморфной формой D2.

Пример 18.

0,53 г робенакоксиба загрузили в круглодонную колбу объемом 25 мл и добавили 1,85 мл ацетона с получением раствора при комнатной температуре. Затем раствор охладили до 5°C. После этого к раствору медленно по каплям добавили 3,7 мл толуола. Поскольку раствор оставался прозрачным даже после добавления 6-кратного количества антирастворителя (всего 22,2 мл), растворитель медленно (частично) выпарили в атмосфере азота. Продукт поместили в вакуумную сушилку при 22°C и 500 мбар (50000 Па). Получили 0,24 г продукта. Полученный продукт был полиморфной формой D2.

Пример 19.

10,03 г робенакоксиба и 100 мл толуола загрузили в реактор объемом 100 мл с получением суспензии при комнатной температуре. Затем суспензию охладили до 5°C и перемешивали в течение ночи. После этого суспензию профильтровали и продукт поместили в вакуумную сушилку при 22°C и 500 мбар (50000 Па). Получили 9,16 г продукта. Полученный продукт был полиморфной формой D2, средний размер частиц был равен примерно 109 мкм, по результатам определения посредством сканирующей электронной микроскопии.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения кристаллографически по существу чистой полиморфной формы D2 робенакоксиба, включающий стадии, на которых:

(i) растворяют робенакоксиб в подходящей системе А растворителей при температуре в диапазоне от 0°C до температуры рефлюкса указанной системы органических растворителей;

(ii) затем

a. добавляют антирастворитель В к смеси для кристаллизации для инициации осаждения при температуре кристаллизации в диапазоне от 50°C до 0°C или от 40°C до -10°C, или

b. добавляют смесь для кристаллизации к антирастворителю В для инициации осаждения при температуре кристаллизации в диапазоне от 50°C до 0°C или от 40°C до -10°C,

(iii) выделяют и сушат кристаллизованную полиморфную форму D2 робенакоксиба;

где система А растворителей выбрана из группы, состоящей из:

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> спиртов, выбранных из группы, состоящей из метанола, этанола, 1-пропанола, 2-пропанола, 1-бутанола, амилового спирта и 1-гексанола, кетонов, выбранных из группы, состоящей из ацетона, метилэтилкетона и метилизобутилкетона, нитрилов, выбранных из группы, состоящей из ацетонитрила, амидов, выбранных из группы, состоящей из диметилформамида (DMF), сульфоксидов, выбранных из группы, состоящей из диметилсульфоксида, и их смесей;

где антирастворитель В выбран из группы, состоящей из:

воды,

простых эфиров, выбранных из группы, состоящей из диоксана, диизопропилового эфира и тетрагидрофурана (THF),

сложных эфиров, выбранных из группы, состоящей из метилацетата, этилацетата, изопропилацетата и бутилацетата,

C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub> алифатических или циклических углеводородов, выбранных из группы, состоящей из гексана, n-гептана и циклогексана,

галогенированных углеводородов, выбранных из группы, состоящей из дихлорметана,

ароматических углеводородов, выбранных из группы, состоящей из толуола и ксилола, и

их смесей;

где термин "кристаллографически по существу чистая" означает, что полиморфная форма содержит менее 30 мас.% других полиморфных форм, аморфной формы или сольватов, где полиморфную чистоту определяют посредством рентгеновской порошковой дифрактометрии, и где полиморфная форма D2 робенакоксиба характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, полученной с использованием CuK $\alpha$ -излучения и содержащей сигналы с положениями пиков при следующих значениях 2 $\theta$ : 6,0°, 10,1°, 17,0°, 22,5° и 29,1°.

2. Способ по п.1, где система А растворителей представляет собой ацетон, а антирастворитель В представляет собой воду.

3. Способ по п.1 или 2, где температура кристаллизации находится в диапазоне от 30°C до 0°C.

4. Способ получения кристаллографически по существу чистой полиморфной формы D2 робенакоксиба, включающий стадии, на которых:

(i) растворяют или суспендируют робенакоксиб в подходящей системе растворителей при температуре в диапазоне от 0°C до температуры рефлюкса смеси для кристаллизации;

(ii) выдерживают смесь для кристаллизации в течение времени выдерживания при температуре

кристаллизации, и

(iii) выделяют и сушат кристаллизованную полиморфную форму D2 робенакоксиба;

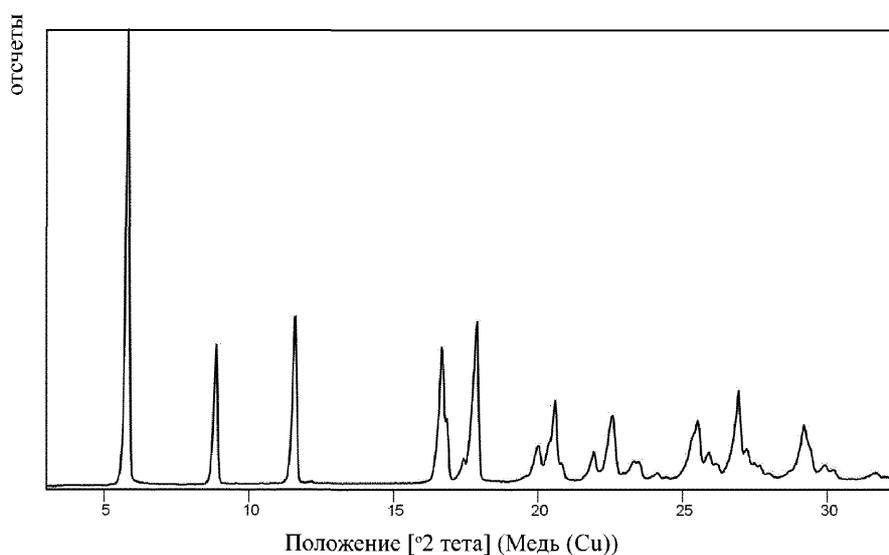
где система растворителей выбрана из группы, состоящей из:

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> спиртов, выбранных из группы, состоящей из метанола, 1-пропанола и 2-пропанола, ароматических углеводородов, выбранных из группы, состоящей из толуола и ксилола, и нитрилов, выбранных из группы, состоящей из ацетонитрила;

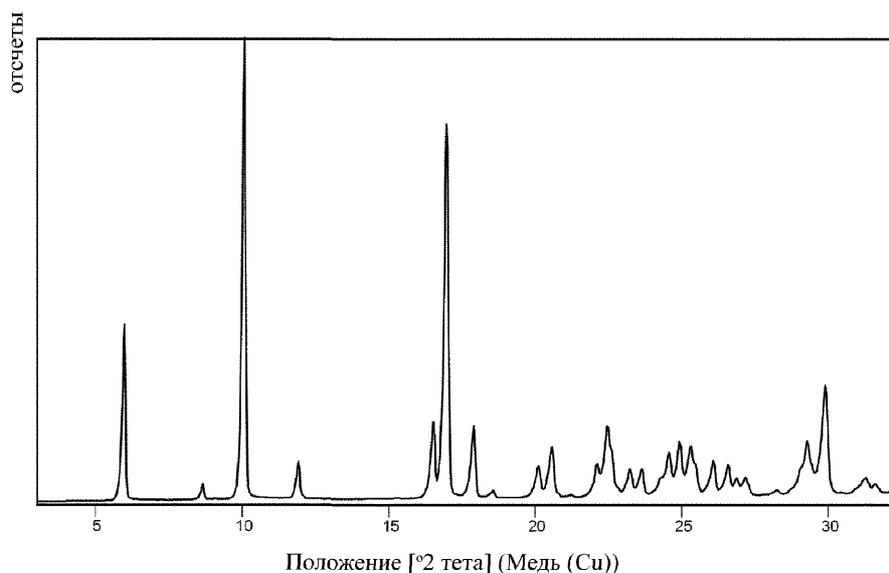
где термин "кристаллографически по существу чистая" означает, что полиморфная форма содержит менее 30 мас.% других полиморфных форм, аморфной формы или сольватов, где полиморфную чистоту определяют посредством рентгеновской порошковой дифрактометрии, и где полиморфная форма D2 робенакоксиба характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной с использованием CuK $\alpha$ -излучения и содержащей сигналы с положениями пиков при следующих значениях 2 $\theta$ : 6,0°, 10,1°, 17,0°, 22,5° и 29,1°.

5. Способ по п.4, где система растворителей представляет собой толуол.

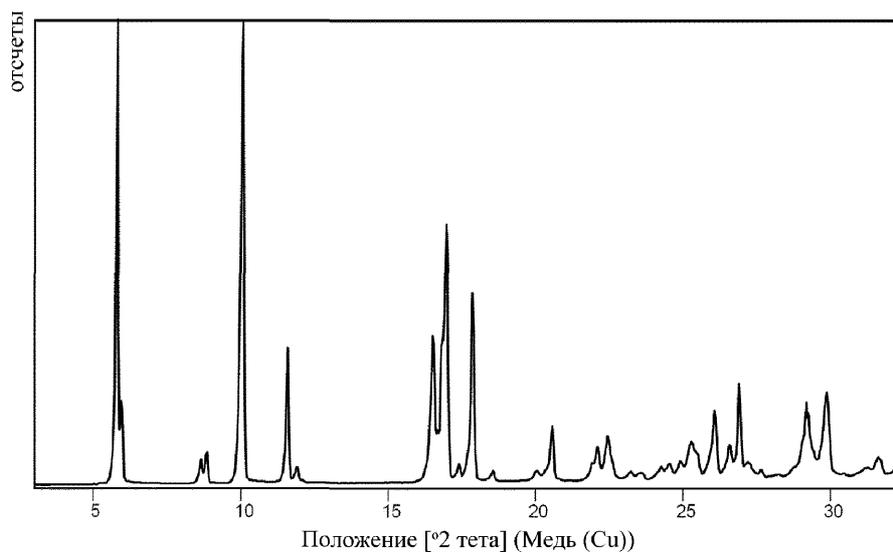
6. Способ по любому из пп.1-5, дополнительно включающий стадию объединения кристаллизованной полиморфной формы D2 робенакоксиба с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами с получением фармацевтической композиции.



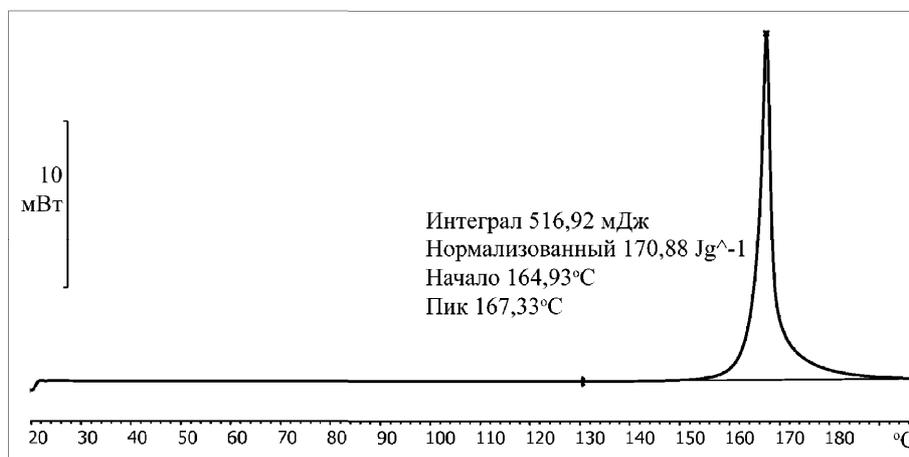
Фиг. 1



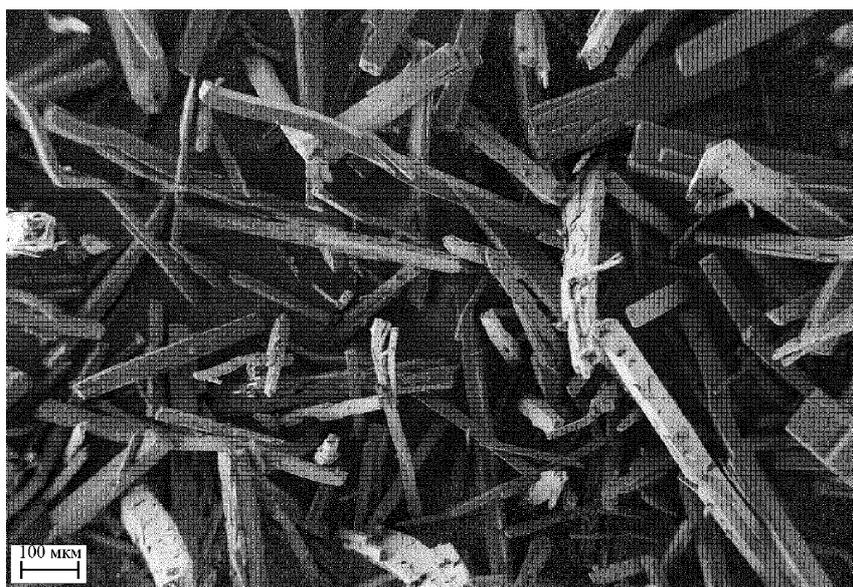
Фиг. 2



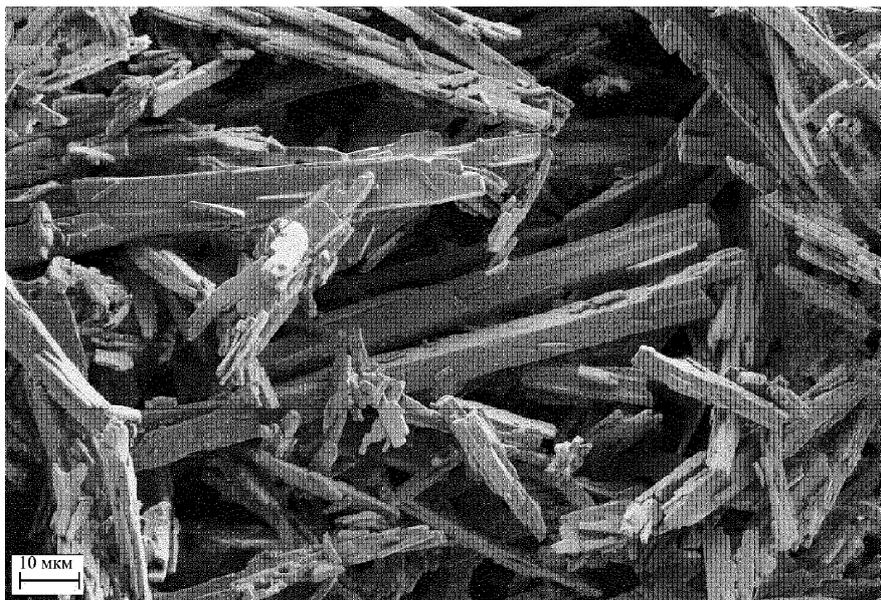
Фиг. 3



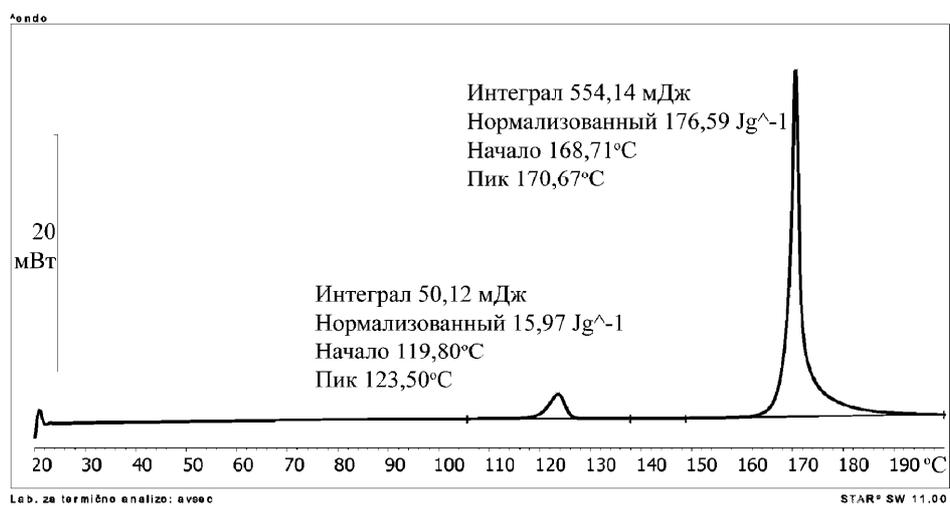
Фиг. 4



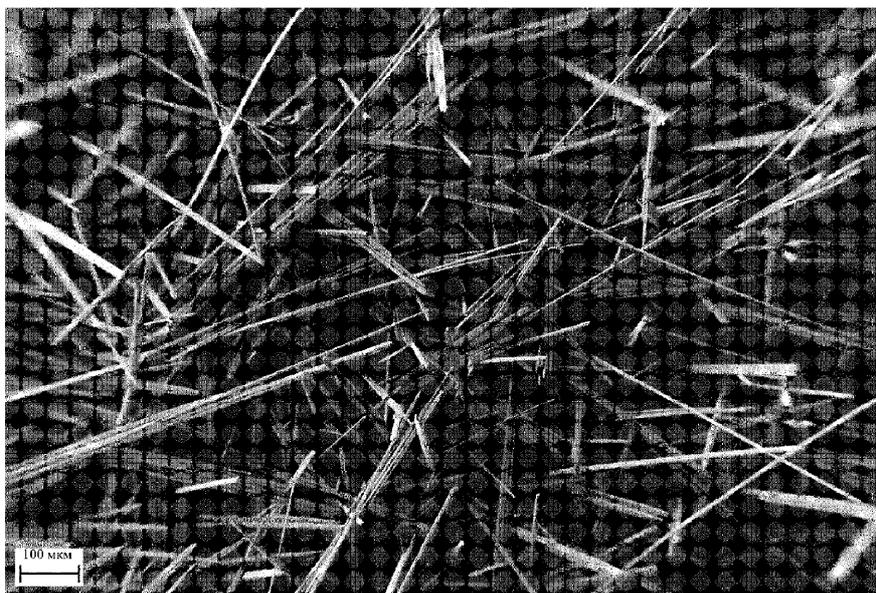
Фиг. 5



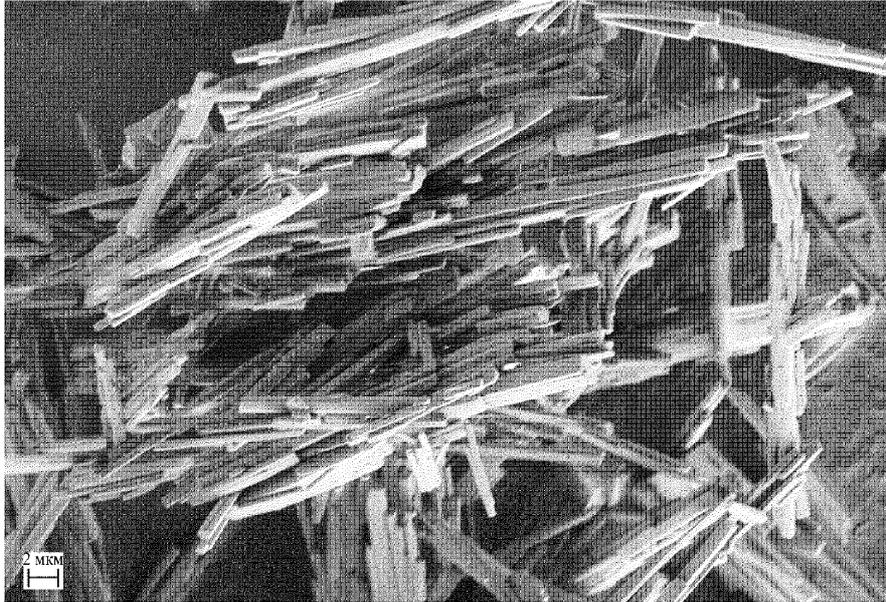
Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 8



Фиг. 9

