



(51) МПК  
*A61K 31/69* (2006.01)  
*A61P 17/06* (2006.01)  
*A61P 37/08* (2006.01)  
*C07F 5/02* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2018142490, 09.05.2017

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
 09.05.2016 CN 201610301832.6

(43) Дата публикации заявки: 10.06.2020 Бюл. № 16

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 10.12.2018

(86) Заявка РСТ:  
 CN 2017/083631 (09.05.2017)

(87) Публикация заявки РСТ:  
 WO 2017/193914 (16.11.2017)

Адрес для переписки:  
 129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, строение 3,  
 ООО "Юридическая фирма Городисский и  
 Партнеры"

(71) Заявитель(и):

АНАКОР ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.  
 (US)

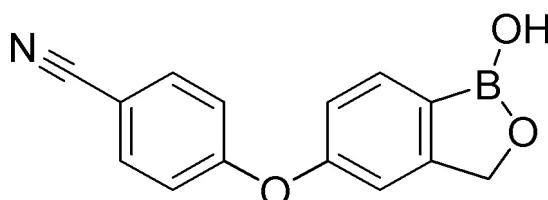
(72) Автор(ы):

ЧЭНЬ, Минхуа (CN),  
 ЧЖАН, Яньфэн (CN),  
 ЛУ, Фэй (CN),  
 СЯ, Нань (CN),  
 ЧЖАН, Сяою (CN)

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ КРИЗАБОРОЛА В СВОБОДНОЙ ФОРМЕ И СПОСОБ ИХ  
ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ

(57) Формула изобретения

1. Кристаллическая форма I кризаборола в свободной форме, имеющая следующую общую формулу:



отличающаяся тем, что, при использовании Си-Ка излучений, порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы I имеет характеристические пики при углах дифракции 2θ: 15,3°±0,2°, 26,1°±0,2°, 14,1°±0,2°.

2. Кристаллическая форма I кризаборола в свободной форме по п. 1, отличающаяся тем, что порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы I также имеет характеристические пики при углах дифракции 2θ: 18,1°±0,2°, 24,8°±0,2°, 16,0°±0,2°.

3. Кристаллическая форма I кризаборола в свободной форме по п. 1, отличающаяся тем, что порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы I также имеет характеристические пики при углах дифракции 2θ: 28,4°±0,2°, 21,4°±0,2°, 6,0°±0,2°.

4. Способ получения кристаллической формы I кризаборола в свободной форме по

RU 2018142490 A

RU 2018142490 A

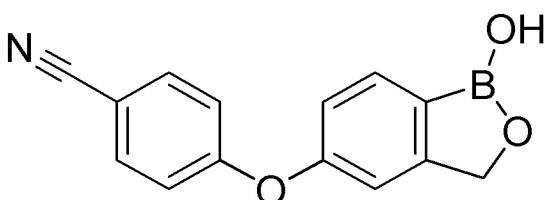
любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что способ осуществляют следующим образом:

1) твердые частицы кризаборола в свободной форме растворяют в простом летучем растворителе, пока полученная смесь не станет прозрачной, и полученная смесь осуществляет испарительную кристаллизацию, с образованием твердых частиц кристаллической формы I, где простой летучий растворитель выбран из алкилнитрилов, простых алкиловых эфиров, галогенированных углеводородов и сложных эфиров, или

2) твердые частицы кризаборола в свободной форме сусpendingируют в простом растворителе или смешанном растворителе с получением суспензии, и суспензию перемешивают, подвергают разделению и сушат с получением твердых частиц кристаллической формы I, где простой растворитель выбран из воды и ароматических углеводородов; смешанный растворитель представляет собой смешанный растворитель, состоящий из воды с дополнительным растворителем, выбранным из группы, состоящей из спиртов, алкилнитрилов, сложных эфиров, кетонов, амидов, циклических простых эфиров или диметилсульфоксида, где объемное отношение воды к дополнительному растворителю находится в диапазоне от 4:3 до 5:1, или смешанный растворитель представляет собой смешанный растворитель, состоящий из насыщенных жирных углеводородов с кетонами, сложными эфирами, циклическими простыми эфирами, галогенированными углеводородами или спиртами, или смешанный растворитель представляет собой смешанный растворитель, состоящий из ароматических углеводородов с галогенированными углеводородами.

5. Способ получения кристаллической формы I кризаборола в свободной форме по п. 4, отличающийся тем, что простой летучий растворитель выбран из группы, состоящей из ацетонитрила, метил трет-бутилового простого эфира, хлороформа, дихлорметана, этилацетата; смешанный растворитель представляет собой смешанный растворитель, состоящий из воды с метанолом, ацетонитрилом, изопропилацетатом, 1,4-диоксаном, ацетоном, диметилформамидом или диметилсульфоксидом, или смешанный растворитель представляет собой смешанный растворитель, состоящий из н-гептана с метилизобутилкетоном, этилацетатом, 2-метилтетрагидрофураном, хлороформом или этанолом, или смешанный растворитель представляет собой смешанный растворитель, состоящий из толуола с дихлорметаном.

6. Кристаллическая форма II кризаборола в свободной форме, имеющая следующую общую формулу:



отличающаяся тем, что, при использовании Си-К $\alpha$  излучений, порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы II имеет характеристические пики при углах дифракции 2 $\theta$ : 20,8°±0,2°, 16,6°±0,2°, 22,6°±0,2°.

7. Кристаллическая форма II кризаборола в свободной форме по п. 6, отличающаяся тем, что порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы II также имеет характеристические пики при углах дифракции 2 $\theta$ : 27,9°±0,2°, 21,8°±0,2°, 17,6°±0,2°.

8. Кристаллическая форма II кризаборола в свободной форме по п. 6, отличающаяся тем, что порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы II также имеет характеристические пики при углах дифракции 2 $\theta$ : 18,4°±0,2°, 21,4°±0,2°, 23,1°±0,2°.

9. Способ получения кристаллической формы II кризаборола в свободной форме по любому из пп. 6-8, отличающейся тем, что способ осуществляют следующим образом:

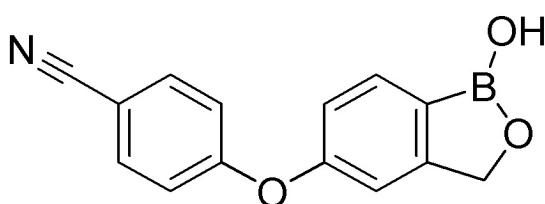
1) твердые частицы кризаборола в свободной форме сусpendingируют в смешанном

растворителе, состоящем из воды и спирта, с получением суспензии и суспензию перемешивают, подвергают разделению методом центрифугирования и сушат с получением твердых частиц кристаллической формы II, где объемное отношение воды к спирту составляет 1:1, или

2) твердые частицы кризаборола в свободной форме растворяют в прямом растворителе и затем к этому добавляют обратный растворитель; полученную смесь кристаллизуют при перемешивании, разделяют и сушат, с получением твердых частиц кристаллической формы II, где прямой растворитель выбран из группы, состоящей из спиртов, кетонов, циклических простых эфиров, амидов и диметилсульфоксида, и обратный растворитель представляет собой воду.

10. Способ получения кристаллической формы II кризаборола в свободной форме по п. 9, отличающийся тем, что прямой растворитель представляет собой растворитель, выбранный из группы, состоящей из изопропанола, ацетона, 1,4-диоксана, тетрагидрофурана и диметилформамида.

11. Кристаллическая форма III кризаборола в свободной форме, имеющая следующую общую формулу:



отличающаяся тем, что, при использовании Си-Ка излучений, порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы III имеет характеристические пики при углах дифракции  $2\theta$ :  $20,6^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $27,8^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $18,6^\circ \pm 0,2^\circ$ .

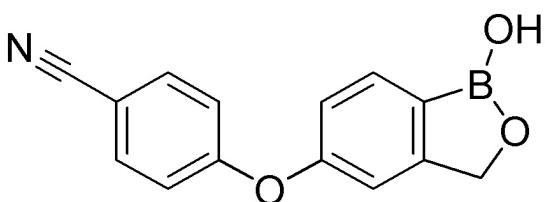
12. Кристаллическая форма III кризаборола в свободной форме по п. 11, отличающаяся тем, что порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы III также имеет характеристические пики при углах дифракции  $2\theta$ :  $13,6^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $19,5^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $21,7^\circ \pm 0,2^\circ$ .

13. Кристаллическая форма III кризаборола в свободной форме по п. 11, отличающаяся тем, что порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы III также имеет характеристические пики при углах дифракции  $2\theta$ :  $21,3^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $16,3^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $22,5^\circ \pm 0,2^\circ$ .

14. Способ получения кристаллической формы III кризаборола в свободной форме по любому из пп. 11-13, отличающийся тем, что способ включает следующие стадии: твердые частицы кризаборола в свободной форме растворяют в кетоновом растворителе, пока полученная смесь не станет прозрачной, и полученную смесь подвергают испарительной кристаллизации с получением твердых частиц кристаллической формы III.

15. Способ получения кристаллической формы III кризаборола в свободной форме по п. 14, отличающийся тем, что кетоновый растворитель представляет собой ацетон.

16. Кристаллическая форма IV кризаборола в свободной форме, имеющая следующую общую формулу:



отличающаяся тем, что, при использовании Си-Ка излучений, порошковая

рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы IV имеет характеристические пики при углах дифракции 2θ: 20,0°±0,2°, 18,6°±0,2°, 26,4°±0,2°.

17. Кристаллическая форма IV кризаборола в свободной форме по п. 16, отличающаяся тем, что порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы IV также имеет характеристические пики при углах дифракции 2θ: 5,3°±0,2°, 24,9°±0,2°, 23,2°±0,2°.

18. Кристаллическая форма IV кризаборола в свободной форме по п. 16, отличающаяся тем, что порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической формы IV также имеет характеристические пики при углах дифракции 2θ: 17,2°±0,2°, 21,4°±0,2°, 13,0°±0,2°.

19. Способ получения кристаллической формы IV кризаборола в свободной форме по любому из пп. 16-18, отличающийся тем, что способ включает следующие стадии: твердые частицы кризаборола в свободной форме, кристаллическую форму I по любому из пп. 1-3, кристаллическую форму II по любому из пп. 6-8 или кристаллическую форму III по любому из пп. 11-13 нагревают до температуры от 130°C до 145°C с получением твердых частиц кристаллической формы IV.

20. Фармацевтическая композиция, включающая терапевтически эффективную дозу и/или профилактически эффективную дозу одной или нескольких из кристаллической формы I кризаборола в свободной форме по любому из пп. 1-3 или кристаллической формы II кризаборола в свободной форме по любому из пп. 6-8 или кристаллической формы III кризаборола в свободной форме по любому из пп. 11-13 или кристаллической формы IV кризаборола в свободной форме по любому из пп. 16-18 или комбинации этих кристаллических форм и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель.

21. Применение кристаллической формы I кризаборола в свободной форме по любому из пп. 1-3 или кристаллической формы II кризаборола в свободной форме по любому из пп. 6-8 или кристаллической формы III кризаборола в свободной форме по любому из пп. 11-13 или кристаллической формы IV кризаборола в свободной форме по любому из пп. 16-18 или комбинации этих кристаллических форм для получения лекарственных препаратов для лечения псориаза и аллергического дерматита.