



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 09 537 T2** 2006.11.16

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 462 451 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 09 537.9**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/ES02/00539**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 785 450.4**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2003/057692**

(86) PCT-Anmeldetag: **19.11.2002**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **17.07.2003**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **29.09.2004**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **01.03.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **16.11.2006**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 417/12** (2006.01)

C07D 277/46 (2006.01)

C07D 279/02 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

200102743 11.12.2001 ES

(73) Patentinhaber:

Esteve Quimica, S.A., Barcelona, ES

(74) Vertreter:

HOFFMANN & EITLE, 81925 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR**

(72) Erfinder:

**COPPI, S.A., Laura, ESTEVE QUIMICA, E-08024
Barcelona, ES; BARTRA SANMARTI, Marti,
E-08024 Barcelona, ES; CLOSA CALVO, S.A.,
Montserrat, ESTEVE QUIMICA, E-08024 Barcelona,
ES**

(54) Bezeichnung: **NEUE KRISTALLINE FORMEN VON MELOXICAM, DEREN HERSTELLUNG UND VERFAHREN ZU
DEREN UMWANDLUNG INEINANDER**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

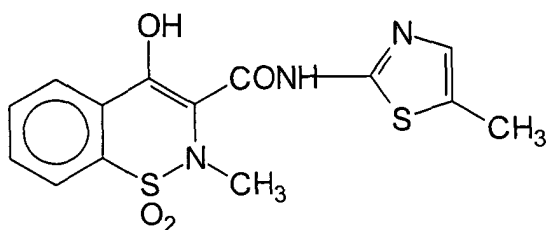
[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft die kristallinen Formen von Meloxicam und Verfahren zu ihrer Herstellung und Umwandlung. Insbesondere betrifft sie die neuen kristallinen Formen II, III und V von Meloxicam; Verfahren zum Erhalt der neuen kristallinen Formen II, III und V, und schliesslich Verfahren zur Umwandlung der Formen II, III, IV und V in die Form I.

STAND DER TECHNIK:

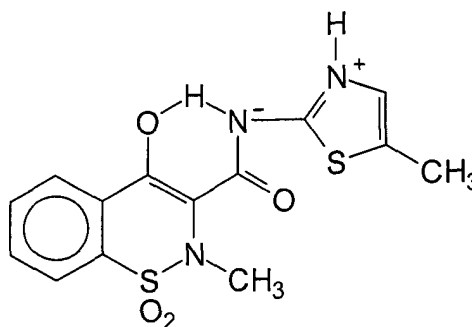
[0002] Meloxicam, 4-Hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid, ist als nicht-steroid antientzündliches Arzneimittel (NSAID) bekannt. Standard NSAID inhibiert sowohl das Isoform COX-1 der Cyclooxygenase, das konstitutiv in vielen Geweben exprimiert wird, als auch das Isoform COX-2, das als Reaktion auf entzündliche Mediatoren exprimiert wird. Obwohl gegenwärtige NSAIDs bestimmte Unterschiede im Hinblick auf ihre Potenz als Inhibitoren dieser beiden Enzyme präsentieren, inhibieren sie im allgemeinen beide. Von einem therapeutischen Standpunkt würde es daher zumindest vorteilhaft sein, selektiv COX-2 zu inhibieren (die Entzündung zu reduzieren), ohne COX-1 zu beeinflussen (wodurch dieses Enzym intakt bleibt und so mögliche Nieren- und Magenschäden reduziert werden). Die Wichtigkeit von Meloxicam auf dem pharmazeutischen Gebiet wird dadurch gegeben, dass diese Verbindung selektiv COX-2 im Hinblick auf COX-1 inhibiert. So zeigt Meloxicam eine Selektivität, die 75-fach grösser für COX-2 im Vergleich zu COX-1 ist, bei menschlichen rekombinanten Enzymen (L. Churchill, A. C. Graham, C. K. Shih et al., Selective inhibition of human cyclooxygenase-2 by meloxicam. *Inflammopharmacology*, 1996; 4: 125–135).

[0003] Es ist bekannt, dass Meloxicam einen Polymorphismus mit zwei unterschiedlichen bekannten kristallinen Formen zeigt: der zwitterionischen Form (hiernach als Form IV bezeichnet) und der Enolform oder Form I. Die kristalline Form I ist die, die für die Herstellung pharmazeutischer Produkte geeignet ist (P. Luger et al., *Eur. J. Pharm. Sci.*, 1996, 175).

[0004] Die Enolform oder Form I von Meloxicam (Formel (A)):



[0005] Die zwitterionische Form oder Form IV von Meloxicam (Formel (B)):



[0006] Im gegenwärtigen Stand der Technik wird Meloxicam durch Umsetzung von Isopropyl-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxylat-1,1-dioxid (oder anderen Derivaten von Carbonsäure) und 2-Amino-5-methylthiazol in Xylol bei Rückflusstemperatur unter Teildestillation erhalten. Das so erhaltene Meloxicam muss für eine geeignete Qualität gereinigt werden. Diese Reinigung wird durch Kristallisieren in organischen Lösungsmitteln, wie Dichlorethan oder 1,2-Dichlorbenzol durchgeführt (siehe DE 27 56 113). Der Artikel von P. Luger et al., *Eur. J. Pharm. Sci.*, 1996, 175, beschreibt die Herstellung von Meloxicam, gekennzeichnet als Form I, durch Umkristallisation in nicht-polaren Lösungsmitteln. Dasselbe Dokument beschreibt die Herstellung der Form IV oder der zwitterionischen Form durch Behandlung von Meloxicam in einem wässrigen Medium mit Natriumhydroxid, gefolgt von Essigsäure.

[0007] Die Verfahren zum Erhalt der Form I von Meloxicam haben den Nachteil, dass sie sich auf organische Lösungsmittel verlassen. Dies bedeutet, dass zusätzlich zu den hohen Kosten des Lösungsmittels dieses später entfernt und/oder wiedergewonnen werden muss. Ausserdem sind die Ausbeuten, die durch diese Kristallisierungsverfahren erhalten werden, moderat oder relativ niedrig (weniger als 75%).

[0008] Diese Dokumente diskutieren weder die Möglichkeit der Umwandlung der Form IV in die Form I, noch die Temperatur oder Zeit, die für die Kristallisationen verwendet wird. Sie beschreiben auch nicht die Möglichkeit, die Form I direkt in einem wässrigen Medium durch Behandlung mit Natriumhydroxid und Essigsäure zu erhalten.

[0009] Daher besteht ein Bedarf an einem Verfahren zur Herstellung der Form I von Meloxicam, das nicht an den Nachteilen der bekannten Verfahren leidet, wie auch neuer kristalliner Formen, die als Zwischenprodukte oder Ausgangsprodukte zur Herstellung der Form I von Meloxicam dienen, und schliesslich Verfahren zur Herstellung der kristallinen Formen.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG:

[0010] Durch intensive und arbeitsaufwendige Forschungen haben die Erfinder ein Verfahren entwickelt, durch das überraschend die Form I von Meloxicam mit ausgezeichneten Ausbeuten durch Kristallisierung von Meloxicam in einem wässrigen Medium erhalten werden kann, einem Medium, das bis jetzt zum Erhalt der Form IV beschrieben wurde. Dies legt einen Vorteil gegenüber vorherigen Verfahren nahe, da es die Verwendung organischer Lösungsmittel vermeidet, was einen Bedarf an zusätzlichen Installationen, wie auch eine Schädigung der Umwelt mit sich bringt. Dieses Verfahren stellt auch ein geeignetes Verfahren für die Reinigung von Meloxicam bereit. So ist ein Aspekt der vorliegenden Erfindung ein Verfahren zum Erhalt und der Reinigung der Form I von Meloxicam aus Meloxicam.

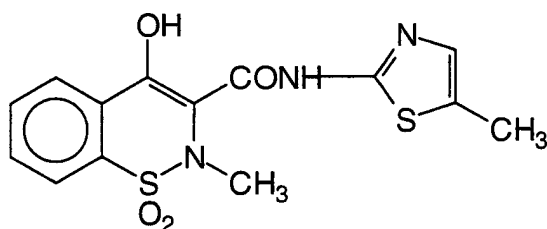
[0011] Ein zweiter Aspekt der Erfindung besteht aus neuen kristallinen Formen von Meloxicam, die als Formen II, III und V bezeichnet werden, wie auch Verfahren zu ihrer Herstellung. Diese kristallinen Formen können als Zwischenprodukte oder reine Ausgangsprodukte zur Herstellung der Form I dienen oder öffnen sogar Wege zur Herstellung neuer pharmazeutischer Formulierungen von Meloxicam.

[0012] Schliesslich haben die Erfinder Verfahren entwickelt, die es ermöglichen, die kristallinen Formen II, III, IV und V von Meloxicam in Form I umzuwandeln. Dies ist somit der dritte Aspekt der Erfindung. Diese Verfahren ermöglichen die Transformation der verschiedenen kristallinen Formen von Meloxicam in Form I, die diejenige Form ist, die gegenwärtig in den pharmazeutischen Zubereitungen von Meloxicam verwendet wird.

[0013] Die gegenwärtige Beschreibung hat 14 Figuren. Die [Fig. 1](#), [Fig. 2](#), [Fig. 3](#), [Fig. 4](#) und [Fig. 5](#) zeigen die Infrarotspektren der kristallinen Formen I, II, III, IV und V von Meloxicam. Die [Fig. 6](#), [Fig. 7](#), [Fig. 8](#), [Fig. 9](#) und [Fig. 10](#) zeigen die Röntgenbeugungen der kristallinen Formen I, II, III, IV und V von Meloxicam. Schliesslich zeigen die [Fig. 11](#), [Fig. 12](#), [Fig. 13](#) und [Fig. 14](#) die Ramanspektren der kristallinen Formen I, II, III, IV und V von Meloxicam.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG:

[0014] Wie oben erwähnt, besteht der erste Aspekt der vorliegenden Erfindung aus einem Verfahren zur Herstellung von Meloxicam Form I, repräsentiert durch Formel (A):



[0015] Der erste Aspekt der Erfindung besteht aus einem Verfahren zur Herstellung der kristallinen Form I von Meloxicam, involvierend das Lösen von Meloxicam in einer Mischung, bestehend aus Wasser und NaOH, und anschliessende Zugabe einer Säure zum Ausfällen der kristallinen Form I von Meloxicam, während der Vorgang durchwegs auf einer Temperatur zwischen 65°C und Rückflusstemperatur gehalten wird.

[0016] In der gegenwärtigen Anmeldung bezeichnet der Ausdruck "Meloxicam" das in irgendeiner der Reaktionen zur Herstellung der Verbindung, die im Stand der Technik bekannt sind, erhaltene Rohprodukt, z.B. durch Umsetzung von Isopropyl-4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxylat-1,1-dioxid (oder andere Derivate von Carbonsäure) und 2-Amino-5-methylthiazol in Xylol im Rückfluss mit Teildestillation.

[0017] Die in der Reaktion des ersten Aspekts der Erfindung verwendete Säure kann eine organische oder anorganische Säure sein, vorzugsweise Salzsäure, Essigsäure oder Methansulfonsäure, und besonders bevorzugt Essigsäure. Die Säure wird vorzugsweise zugefügt, bis ein pH von 3 bis 5,5 erreicht wird. Die Temperatur eines solchen Verfahrens, mit Ausnahme des Kristallisierungsschrittes, wird zwischen 65°C und Rückflusstemperatur, vorzugsweise zwischen 65 und 80°C, und noch bevorzugter bei 65, 80 oder 100°C gehalten. Die zugefügte NaOH-Menge liegt vorzugsweise bei 1 bis 1,5 Äquivalenten NaOH im Hinblick auf Meloxicam.

[0018] Im ersten Aspekt der Erfindung gibt es eine Variation des vorstehenden Verfahrens, worin das Meloxicam in einer Mischung aus Wasser, NaOH und einem organischen Lösungsmittel gelöst wird, gewählt aus: einem Alkohol, wie z.B. Ethanol, Xylol, Toluol und Dimethylformamid (DMF), und bei einer Temperatur, die während des Verfahrens zwischen 50°C und der Rückflusstemperatur gehalten wird.

[0019] Die verwendete Säure ist wie im vorherigen Verfahren eine organische oder anorganische Säure, vorzugsweise Salzsäure, Essigsäure oder Methansulfonsäure, und besonders bevorzugt Essigsäure. Die Säure wird vorzugsweise zugefügt bis ein pH von 3 bis 5,5 erreicht wird. Bevorzugte Mischungen aus Lösungsmitteln sind Wasser/Xylol 12,5:1 (V/V), Wasser/DMF (V/V) zwischen 1:1 und 8:1 und schliesslich Wasser/Ethanol (V/V) zwischen 10:1 und 1:1. Die

Verfahrenstemperatur liegt mit Ausnahme des Ausfallschrittes vorzugsweise zwischen 50 und 80°C, noch bevorzugter bei 50, 63 oder 70°C. Die zugefügte NaOH-Menge beträgt vorzugsweise 1 bis 1,5 Äquivalente NaOH im Hinblick auf Meloxicam.

[0020] Wie oben erwähnt betrifft der zweite Aspekt der Erfindung neue kristalline Formen von Meloxicam, die als Formen II, III und V bezeichnet werden, wie auch Verfahren zu ihrer Herstellung.

[0021] Die kristalline Form II von Meloxicam ist durch die folgenden Werte des Infrarotspektrums gekennzeichnet (siehe [Fig. 2](#)):

IR (KBr): ν 3104, 2974, 2927, 2880, 2858, 1620, 1603, 1549, 1523, 1455, 1417, 1403, 1349, 1303, 1289, 1270, 1240, 1221, 1182, 1156, 1127, 1119, 1066, 1042, 939, 856, 842, 807, 779, 762, 731, 693, 644, 609, 574, 565, 531, 504, 454 cm^{-1} ;

durch die folgenden Werte im Ramanspektrum (siehe [Fig. 11](#) bis [Fig. 14](#)):

20 (vs), 31 (s), 73 (m), 100 (s), 371 (m), 407 (s), 506 (m), 646 (m), 668 (m), 1121 (s), 1128 (sh), 1155 (s), 1161 (s), 1267 (s), 1310 (vs), 1333 (vs), 1347 (vs), 1359 (vs), 1438 (s), 1476 (s), 1538 (vs), 1557 (vs), 1595 (vs), 1611 (vs);

und das Röntgendiffraktogramm der [Fig. 7](#).

[0022] Das Verfahren zur Herstellung der kristallinen Form II von Meloxicam involviert die Durchführung der folgenden Schritte:

- Lösen von Meloxicam in einer Mischung aus Wasser und NaOH bei 45 bis 50°C mit einem Wasser/Meloxicam-Verhältnis (V(ml)/G(g)) von 30 bis 35,
- Zugeben einer Säure, bis ein pH von 3 bis 5,5 erzielt wird, während die Temperatur von Schritt (a) aufrecht erhalten wird,
- Halten der Suspension auf der Temperatur von Schritt (a) für 30 bis 90 Minuten, vorzugsweise 60 Minuten, und
- Kühlen und Isolieren des Niederschlags.

[0023] Die Mischung aus Wasser und NaOH, die im Schritt (a) des Verfahrens zur Herstellung der kristallinen Form II von Meloxicam verwendet wird, enthält vorzugsweise 1 bis 1,5 Äquivalente NaOH im Hinblick auf Meloxicam. Die im Schritt (b) zugefügte Säure ist vorzugsweise Essigsäure.

[0024] Die kristalline Form III von Meloxicam ist durch die folgenden Werte des Infrarotspektrums gekennzeichnet (siehe [Fig. 3](#)):

IR (KBr): ν 3128, 2979, 2944, 2921, 1615, 1595, 1552, 1518, 1457, 1396, 1348, 1324, 1301, 1285, 1264, 1237, 1220, 1181, 1152, 1140, 1130, 1118, 1064, 1043, 992, 937, 860, 840, 807, 781, 758, 730, 688, 641, 607, 573, 565, 533, 523, 502, 454 cm^{-1} ;

durch die folgenden Werte im Ramanspektrum (siehe [Fig. 11](#) bis [Fig. 14](#)):

27 (s), 37 (s), 48 (s), 63 (s), 97 (m), 407 (s), 1119 (m), 1159 (m), 1261 (m), 1309 (s), 1323 (vs), 1357 (s), 1540 (vs), 1595 (vs);

und durch das Röntgendiffraktogramm der [Fig. 8](#).

[0025] Das Verfahren zur Herstellung der kristallinen Form III von Meloxicam involviert die folgenden Schritte:

- Lösen von Meloxicam in einer Mischung aus Wasser, NaOH und Xylol bei 45 bis 50°C, wobei die Konzentration von Meloxicam 15 bis 20 ml Wasser/g Meloxicam ist und die Konzentration von Xylol 5 bis 10 Gew.-%, bezogen auf Meloxicam ist,
- Zugeben einer Säure für 30 bis 90 Minuten, bis ein pH von 3 bis 5,5 erhalten wird, Aufrechterhalten der Temperatur von Schritt (a), und
- Abkühlen und Isolieren des Niederschlags.

[0026] Die Mischung aus Wasser und NaOH und Xylol, die im Schritt (a) des Verfahrens zur Herstellung der kristallinen Form III von Meloxicam verwendet wird, enthält vorzugsweise 1 bis 1,5 Äquivalente NaOH im Hinblick auf Meloxicam. Die im Schritt (b) zugefügte Säure ist vorzugsweise Essigsäure.

[0027] Die kristalline Form V von Meloxicam ist durch die folgenden Werte des Infrarotspektrums gekennzeichnet (siehe [Fig. 5](#)):

IR (KBr): ν 3110, 2942, 2919, 2879, 2858, 1623, 1600, 1549, 1522, 1458, 1402, 1351, 1323, 1301, 1277, 1267, 1221, 1183, 1153, 1066, 1042, 985, 964, 939, 846, 804, 783, 763, 731, 697, 645, 609, 574, 566, 528, 503, 452 cm^{-1} ;

durch die folgenden Werte im Ramanspektrum (siehe [Fig. 11](#) bis [Fig. 14](#)):

16 (vs), 31 (sh), 47 (sh), 408 (m), 1119 (m), 1159 (m), 1261 (m), 1309 (s), 1323 (vs), 1357 (s), 1540 (vs), 1595 (vs);

und durch das Röntgendiffraktogramm der [Fig. 10](#).

[0028] Das Verfahren zur Herstellung der kristallinen Form V von Meloxicam involviert die Durchführung der folgenden Schritte:

- Lösen von Meloxicam in einer Mischung aus Wasser, NaOH bei 40 bis 45°C, mit einem Wasser/Meloxicam-Verhältnis (V(ml)/G(g)) unter 30 ml,
- Zugeben einer Säure für 30 bis 90 Minuten, bis ein pH von 3 bis 5,5 erhalten wird, Aufrechterhalten der Temperatur von Schritt (a),
- Abkühlen und Isolieren des Niederschlags, und
- Trocknen des Niederschlags in einem Vakuum bei einer Temperatur von 50 bis 70°C, vorzugsweise 55 bis 65°C, für 1 bis 24 Stunden, vorzugsweise 18 bis 22 Stunden.

[0029] Die Mischung aus Wasser und NaOH, die zur Herstellung der kristallinen Form V von Meloxicam

verwendet wird, enthält vorzugsweise 1 bis 1,5 Äquivalente NaOH im Hinblick auf Meloxicam. Die im Schritt (b) zugefügte Säure ist vorzugsweise Essigsäure.

[0030] Wie oben erwähnt, besteht der dritte Aspekt der Erfindung aus Verfahren zur Umwandlung der kristallinen Formen II, III, IV und V von Meloxicam in die Form I der Verbindung.

[0031] Das Verfahren zur Umwandlung der kristallinen Form II von Meloxicam in die Form I involviert die folgenden Schritte:

- (a) Herstellen einer Suspension der Form II von Meloxicam in Wasser,
- (b) Erwärmen der Suspension auf eine Temperatur zwischen 50°C und Rückflusstemperatur und Rühren bei dieser Temperatur für 1 bis 12 Stunden, und
- (c) Abkühlen und Isolieren des Niederschlags.

[0032] Es wurden zwei Verfahren entwickelt, um die kristalline Form III von Meloxicam in die Form I umzuwandeln. Das erste von diesen involviert die folgenden Schritte:

- (a) Herstellen einer Suspension der Form III von Meloxicam in Wasser,
- (b) Erwärmen der Suspension auf eine Temperatur zwischen 65°C und Rückflusstemperatur, vorzugsweise 70°C, und Rühren bei dieser Temperatur für 12 bis 24 Stunden, und
- (c) Abkühlen und Isolieren des Niederschlags.

[0033] Das zweite Verfahren zur Umwandlung der kristallinen Form III von Meloxicam in die Form I involviert die folgenden Schritte:

- (a) Herstellen einer Suspension der Form III von Meloxicam in einem Alkohol, vorzugsweise Methanol, Ethanol oder Isopropanol,
- (b) Erwärmen zum Rückfluss für 1 bis 24 Stunden, vorzugsweise 4 bis 12 Stunden, und
- (c) Isolieren des Niederschlags.

[0034] Das Verfahren zur Umwandlung der kristallinen Form IV von Meloxicam in die Form I involviert die folgenden Schritte:

- (a) Herstellen einer Suspension der Form IV von Meloxicam in Wasser,
- (b) Erwärmen der Suspension auf eine Temperatur zwischen 50°C und Rückflusstemperatur und Rühren bei dieser Temperatur für 1 bis 24 Stunden und
- (c) Abkühlen und Isolieren des Niederschlags.

[0035] Schliesslich involviert das Verfahren zur Umwandlung der kristallinen Form V von Meloxicam in die Form I die folgenden Schritte:

- (a) Herstellen einer Suspension der Form V von Meloxicam in Wasser oder einem organischen Lösungsmittel, wobei das organische Lösungsmittel

vorzugsweise ein Alkohol, wie Isopropanol, Toluol oder Tetrahydrofuran ist,

(b) Erwärmen der Suspension auf eine Temperatur zwischen 50°C und Rückflusstemperatur und Rühren bei dieser Temperatur für 1 bis 12 Stunden, und

(c) Abkühlen und Isolieren des Niederschlags.

[0036] Die folgenden Beispiele werden nur zum Zweck der Illustration der vorliegenden Erfindung bereitgestellt.

BEISPIEL 1

Herstellung der Form I bei 65°C:

[0037] In einen Glasreaktor mit einem Volumen von 700 ml, versehen mit einer mechanischen Rührvorrichtung durch Teflonpaddel, einem Rückflusskühlsystem, einem Thermometer und einem Zugabetrichter, werden 450 ml Wasser, 2,04 g (1,2 Äq) NaOH-Flocken und 15 g Meloxicam gegeben. Die Mischung wird auf 65°C unter Verwendung eines mit einem Thermostaten versehenen Bades erwärmt. Dann werden während 1 Stunde 4,8 g 80%-iger Essigsäure (1,5 Äq) zu 100 ml behandeltem Wasser zugefügt. Wenn die Zugabe abgeschlossen ist, wird auf Raumtemperatur abgekühlt. Der Niederschlag wird filtriert und mit 2 × 15 ml Wasser gewaschen. 14,52 g Meloxicam werden erhalten (Ausbeute: 96,8%). Das isolierte Produkt korrespondiert zu Form I.

BEISPIEL 2

Herstellung der Form I bei 80°C:

[0038] In einen Glasreaktor mit einem Volumen von 500 ml, versehen mit einer mechanischen Rührvorrichtung durch Teflonpaddel, einem Rückflusskühlsystem, einem Thermometer und einem Zugabetrichter mit einem Volumen von 10 ml, werden 250 ml Wasser, 2,04 g (1,2 Äq) NaOH-Flocken und 15 g Meloxicam gegeben. Die Mischung wird auf 80°C unter Verwendung eines mit einem Thermostaten versehenen Bades erwärmt, bis sich das ganze Produkt gelöst hat. Dann werden während 1 Stunde 4,8 g 80%-ige Essigsäure (1,5 Äq) zugefügt. Dies wird für 45 Minuten bis 1 Stunde bei 80°C gehalten und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Es wird filtriert und mit 2 × 20 ml Wasser gewaschen. 14,93 g Meloxicam werden erhalten (Ausbeute: 99,5%). Das isolierte Produkt korrespondiert zu Form I.

BEISPIEL 3

Herstellung der Form I bei 100°C:

[0039] In einen Glasreaktor mit einem Volumen von 700 ml, versehen mit einer mechanischen Rührvorrichtung durch Teflonpaddel, einem Rückflusskühl-

system, einem Thermometer und einem Zugabetrichter, werden 450 ml Wasser, 2,04 g (1,2 Äq) NaOH-Flocken und 15 g Meloxicam gegeben. Die Mischung wird auf 100°C unter Verwendung eines mit einem Thermostaten versehenen Bades erwärmt. Dann werden während 1 Stunde 4,8 g 80%-ige Essigsäure (1,5 Äq) zugefügt. Wenn die Zugabe abgeschlossen ist, wird auf Raumtemperatur abgekühlt. Der Niederschlag wird filtriert und mit 2 × 15 ml Wasser gewaschen. 14,44 g Meloxicam werden erhalten (Ausbeute: 96,3%). Das isolierte Produkt korrespondiert zu Form I.

BEISPIEL 4

Herstellung der Form I bei 80°C mit 35% Salzsäure:

[0040] In einen Glasreaktor mit einem Volumen von 700 ml, versehen mit einer mechanischen Rührvorrichtung durch Teflonpaddel, einem Rückflussskühlsystem, einem Thermometer und einem Zugabetrichter, werden 450 ml Wasser, 2,04 g (1,2 Äq) NaOH-Flocken und 15 g Meloxicam gegeben. Die Mischung wird auf 80°C unter Verwendung eines mit einem Thermostaten versehenen Bades erwärmt. Dann werden während 1 Stunde 5,34 g 35%-ige Salzsäure (1,2 Äq) zugefügt. Wenn die Zugabe abgeschlossen ist (pH = 5,5), wird die Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt. Der Niederschlag wird filtriert und mit 2 × 15 ml Wasser gewaschen. 14,42 g Meloxicam werden erhalten (Ausbeute: 96%). Das isolierte Produkt korrespondiert zu Form I.

BEISPIEL 5

Herstellung der Form I bei 80°C mit Methansulfonsäure:

[0041] In einen Glasreaktor mit einem Volumen von 700 ml, versehen mit einer mechanischen Rührvorrichtung durch Teflonpaddel, einem Rückflussskühlsystem, einem Thermometer und einem Zugabetrichter, werden 450 ml Wasser, 2,05 g (1,2 Äq) NaOH-Flocken und 15 g Meloxicam gegeben. Die Mischung wird auf 80°C unter Verwendung eines mit einem Thermostaten versehenen Bades erwärmt. Dann wird während 1 Stunde eine Lösung von 4,92 g Methansulfonsäure (1,2 Äq) in 10 ml Wasser zugefügt. Wenn die Zugabe abgeschlossen ist (pH = 5,0), wird die Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt. Der Niederschlag wird filtriert und mit 2 × 15 ml Wasser gewaschen. 14,32 g Meloxicam werden erhalten (Ausbeute: 95%). Das isolierte Produkt korrespondiert zu Form I.

BEISPIEL 6

Herstellung der Form I bei 70°C in einer 10:1 Wasser/Ethanol-Mischung:

[0042] In einen Glasreaktor mit einem Volumen von 700 ml, versehen mit einer mechanischen Rührvorrichtung durch Teflonpaddel, einem Rückflussskühlsystem, einem Thermometer und einem Zugabetrichter, werden 250 ml Wasser, 2,04 g (1,2 Äq) NaOH-Flocken und 15 g Meloxicam gegeben. Die Mischung wird auf 70°C unter Verwendung eines mit einem Thermostaten versehenen Bades erwärmt und 25 ml Ethanol werden zugefügt. Dann werden während 1 Stunde 4,8 g 80%-ige Essigsäure (1,5 Äq) zugefügt. Wenn die Zugabe abgeschlossen ist, wird auf Raumtemperatur abgekühlt. Der Niederschlag wird filtriert und mit 2 × 15 ml Wasser gewaschen. 14,24 g Meloxicam werden erhalten (Ausbeute: 95%). Das isolierte Produkt korrespondiert zu Form I.

BEISPIEL 7

Herstellung der Form I bei 50°C in einer 1:1 Ethanol/Wasser-Mischung:

[0043] In einen Glasreaktor mit einem Volumen von 700 ml, versehen mit einer mechanischen Rührvorrichtung durch Teflonpaddel, einem Rückflussskühlsystem, einem Thermometer und einem Zugabetrichter, werden 200 ml Wasser, 2,04 g (1,2 Äq) NaOH-Flocken, 15 g Meloxicam und 200 ml Ethanol gegeben. Die Mischung wird auf 50°C unter Verwendung eines mit einem Thermostaten versehenen Bades erwärmt. Dann werden während 1 Stunde 4,8 g 80%-ige Essigsäure (1,5 Äq) zugefügt. Wenn die Zugabe abgeschlossen ist, wird auf 0/5°C abgekühlt. Der Niederschlag wird filtriert und mit 2 × 15 ml behandeltem Wasser gewaschen. 14,16 g Meloxicam werden erhalten (Ausbeute: 94%). Das isolierte Produkt korrespondiert zu Form I.

BEISPIEL 8

Herstellung der Form I bei 63°C in einer 1:1 DMF/Wasser-Mischung:

[0044] In einen Glasreaktor mit einem Volumen von 700 ml, versehen mit einer mechanischen Rührvorrichtung durch Teflonpaddel, einem Rückflussskühlsystem, einem Thermometer und einem Zugabetrichter, werden 184 ml Wasser, 2,04 g (1,2 Äq) NaOH-Flocken, 15 g Meloxicam und 184 ml DMF gegeben. Die Mischung wird auf 63°C unter Verwendung eines mit einem Thermostaten versehenen Bades erwärmt. Dann werden während 1 Stunde 4,8 g 80%-ige Essigsäure (1,5 Äq) zugefügt. Wenn die Zugabe abgeschlossen ist, wird die Mischung bei 63°C für 1 Stunde gehalten und dann auf 0/5°C abgekühlt. Der Niederschlag wird filtriert und mit 2 × 15 ml Was-

ser gewaschen. 13,12 g Meloxicam werden erhalten (Ausbeute: 87%). Das isolierte Produkt korrespondiert zu Form I.

BEISPIEL 9

Herstellung der Form I bei 50°C in einer 8:1 Wasser/DMF-Mischung:

[0045] In einen Glasreaktor mit einem Volumen von 500 ml, versehen mit einer mechanischen Rührvorrichtung durch Teflonpaddel, einem Rückflussskühlsystem, einem Thermometer und einem Zugabetrichter, werden 250 ml Wasser, 2,04 g (1,2 Äq) NaOH-Flocken, 15 g Meloxicam und 30 ml Dimethylformamid (DMF) gegeben. Die Mischung wird auf 50°C unter Verwendung eines mit einem Thermostaten versehenen Bades erwärmt. Dann werden während 1 Stunde 4,8 g 80%-iger Essigsäure (1,5 Äq) zu 50 ml behandeltem Wasser zugefügt. Wenn die Zugabe abgeschlossen ist, wird die Mischung unter Rühren 2 Stunden gehalten. Sie wird auf Raumtemperatur abgekühlt. Der Niederschlag wird filtriert und mit 2 × 15 ml Wasser gewaschen. 14,53 g Meloxicam werden erhalten (Ausbeute: 97%). Das isolierte Produkt korrespondiert zu Form I.

BEISPIEL 10

Herstellung der kristallinen Form II:

[0046] In einen Glasreaktor mit einem Volumen von 10 l, versehen mit einer mechanischen Rührvorrichtung durch rostfreie Paddel, sowie einem Thermometer, werden 9 l Wasser und 41 g (1,2 Äq) NaOH-Flocken geladen, woraufhin 300 g Meloxicam zugefügt werden. Die Mischung wird auf 50°C erwärmt und 3 g DAB-VI-Kohlenstoff werden zugefügt, und nach 20 Minuten wird dies filtriert und mit 1 l behandeltem Wasser gewaschen. Unter Beibehaltung der Filtrattemperatur zwischen 45 und 50°C wird eine Lösung aus 192 g 80%-iger Essigsäure (3 Äq) in 3 l Wasser zugefügt. Wenn die Zugabe abgeschlossen ist, wird die Suspension 1 Stunde bei 45 bis 50°C gehalten und danach auf Raumtemperatur abgekühlt. Es wird filtriert, mit 3 l Wasser gewaschen und getrocknet. 288,6 g Meloxicam werden erhalten (Ausbeute: 96%). Das isolierte Produkt korrespondiert zu der kristallinen Form II.

BEISPIEL 11

Herstellung der kristallinen Form III:

[0047] In einen Glasreaktor mit einem Volumen von 500 ml, versehen mit einer mechanischen Rührvorrichtung durch Teflonpaddel, einem Rückflussskühlsystem, einem Thermometer und einem Zugabetrichter mit einem Volumen von 10 ml, werden 250 ml Wasser, 2,04 g (1,2 Äq) NaOH-Flocken, 15 g Meloxi-

cam und 2 ml Xylol (ca. 10% G/G) gegeben. Die Suspension wird auf 50°C unter Verwendung eines mit einem Thermostaten versehenen Bades erwärmt bis sich das ganze Produkt gelöst hat. Dann werden während 1 Stunde 4,8 g 80%-ige Essigsäure (1,5 Äq) zugefügt. Wenn die Zugabe abgeschlossen ist, wird die Suspension auf Raumtemperatur abgekühlt und der erhaltene Feststoff wird filtriert und mit 2 × 20 ml Wasser gewaschen. 14,71 g Meloxicam werden erhalten (Ausbeute: 98%). Das isolierte Produkt korrespondiert zu Form III.

BEISPIEL 12

Herstellung der kristallinen Form V:

[0048] In einen Glasreaktor mit einem Volumen von 500 ml, versehen mit einer mechanischen Rührvorrichtung durch Teflonpaddel, einem Rückflussskühlsystem, einem Thermometer und einem Zugabetrichter, werden 300 ml Wasser, 1,35 g (1,2 Äq) NaOH-Flocken und 10 g Meloxicam gegeben. Die Mischung wird auf 50°C unter Verwendung eines mit einem Thermostaten versehenen Bades erwärmt. Dann werden während 1 Stunde 3,5 g 80%-iger Essigsäure (1,5 Äq) in 7 ml Wasser zugefügt. Wenn die Zugabe abgeschlossen ist, wird auf Raumtemperatur abgekühlt. Der Niederschlag wird filtriert und mit 70 ml behandeltem Wasser gewaschen. Der erhaltene Feststoff wird bei 60°C im Vakuum getrocknet. Nach 21 Stunden werden 9,43 g Meloxicam erhalten (Ausbeute: 94%). Das isolierte Produkt korrespondiert zu Form V.

BEISPIEL 13

Umwandlung der Form II in die Form I durch Verdau mit Wasser bei 50°C:

[0049] In einen Glasreaktor mit einem Volumen von 500 ml, versehen mit einer mechanischen Rührvorrichtung durch rostfreie Paddel, einem Rückflussskühlsystem und einem Thermometer, werden 250 ml Wasser und 50 g Meloxicam Form II geladen. Die Suspension wird auf 50°C erwärmt. Nach 1,5 Stunden wird abgekühlt, filtriert und mit 50 ml Wasser gewaschen. Es wird bei 60°C im Vakuum getrocknet, wodurch 48,17 g (Ausbeute: 96%) Meloxicam Form I zur Verfügung gestellt werden.

BEISPIEL 14

Umwandlung der Form III in die Form I in Wasser:

[0050] In einen Glasreaktor mit einem Volumen von 50 ml, mit einer magnetischen Rührvorrichtung und einem Rückflussskühlsystem, werden 5 g Meloxicam Form III und 25 ml Wasser geladen. Es wird auf 70°C erwärmt und diese Temperatur wird über Nacht gehalten. Dann wird auf Raumtemperatur abgekühlt, fil-

triert und bei 60°C im Vakuum getrocknet, um 3,68 g (Ausbeute: 74%) Meloxicam Form I zu erhalten.

BEISPIEL 15

Umwandlung der Form III in die Form I durch Verdau in Methanol:

[0051] In einen Glasreaktor mit einem Volumen von 50 ml, mit einer magnetischen Rührvorrichtung und einem Rückflussskühlsystem, werden 5 g Meloxicam Form III und 25 ml Methanol geladen. Es wird auf Rückfluss (wobei es sich teilweise löst) für etwa 1,5 Stunden erwärmt; es wird dann auf Raumtemperatur abgekühlt, filtriert und mit 5 ml Methanol gewaschen. Dies wird bei 60°C im Vakuum getrocknet, um 4,65 g (Ausbeute: 93%) Meloxicam Form I zu erhalten.

BEISPIEL 16

Umwandlung der Form III in die Form I durch Verdau in IPA:

[0052] In einen Glasreaktor mit einem Volumen von 100 ml, mit einer magnetischen Rührvorrichtung und einem Rückflussskühlsystem, werden 5 g Meloxicam Form III und 50 ml Isopropanol geladen. Es wird im Rückfluss erwärmt und bei dieser Temperatur 1 Stunde gehalten. Dann wird abgekühlt, filtriert und mit 5 ml IPA gewaschen. Es wird bei 60°C im Vakuum getrocknet, um 4,86 g (Ausbeute: 97%) Meloxicam Form I zu erhalten.

Umwandlung der kristallinen Form IV in die Form I:

[0053] In einen Glasreaktor mit einem Volumen von 100 ml, mit einer magnetischen Rührvorrichtung und einem Rückflussskühlsystem, werden 5 g Meloxicam Form IV und 50 ml Wasser geladen. Es wird erwärmt und 1/2 Stunde bei 50°C und 1 Stunde bei 60°C gehalten. Danach wird auf Raumtemperatur abgekühlt und filtriert. Der erhaltene Feststoff wird bei 60°C im Vakuum getrocknet, um 4,22 g (Ausbeute: 84%) Meloxicam Form I zu erhalten.

BEISPIEL 18

Umwandlung der kristallinen Form V in die Form I in Isopropanol:

[0054] In einen Glasreaktor mit einem Volumen von 50 ml, mit einer magnetischen Rührvorrichtung und einem Rückflussskühlsystem, werden 5 g Meloxicam Form V und 25 ml Isopropanol geladen. Es wird für etwa 1 Stunde auf 50°C erwärmt, dann auf Raumtemperatur abgekühlt, filtriert und mit 5 ml Isopropanol gewaschen. Es wird bei 60°C im Vakuum getrocknet, um 4,53 g (Ausbeute: 91%) Meloxicam Form I zu erhalten.

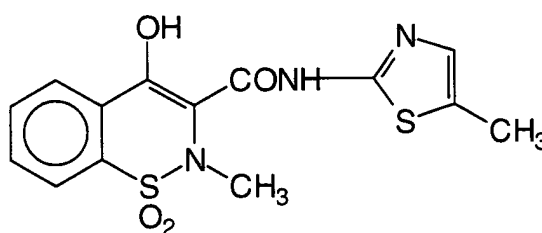
BEISPIEL 19

Umwandlung der kristallinen Form V in die Form I in Wasser:

[0055] In einen Glasreaktor mit einem Volumen von 50 ml, mit einer magnetischen Rührvorrichtung und einem Rückflussskühlsystem, werden 5 g Meloxicam Form V und 25 ml Wasser geladen. Es wird für etwa 2 Stunden auf 50°C erwärmt, dann auf Raumtemperatur abgekühlt, filtriert und mit 5 ml Wasser gewaschen. Es wird bei 60°C im Vakuum getrocknet, um 4,3 g (Ausbeute: 86%) Meloxicam Form I zu erhalten.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung der kristallinen Form I von Meloxicam, dargestellt durch Formel (A):



das umfasst: Lösen von Meloxicam in einer Mischung, bestehend aus Wasser und NaOH, und anschließende Zugabe einer Säure zum Ausfällen der kristallinen Form I von Meloxicam, während der Vorgang durchwegs auf einer Temperatur zwischen 65°C und Rückflusstemperatur gehalten wird.

2. Verfahren zur Herstellung der kristallinen Form I von Meloxicam gemäß Anspruch 1, worin das Meloxicam in einer Mischung gelöst wird, bestehend aus Wasser, NaOH und einem organischen Lösungsmittel, ausgewählt aus einem Alkohol, Xylol, Toluol und Dimethylformamid (DMF), und worin die Temperatur, auf der der Vorgang durchwegs gehalten wird, zwischen 50°C und Rückflusstemperatur ist.

3. Verfahren zur Herstellung der kristallinen Form I von Meloxicam gemäß Anspruch 1, umfassend die folgenden Schritte:

- (a) Lösen von Meloxicam in einer Mischung, bestehend aus Wasser und NaOH, bei einer Temperatur zwischen 65°C und Rückflusstemperatur,
- (b) Zugabe einer Säure, bis ein pH von 3 bis 5,5 erhalten wird, und
- (c) Abkühlen und Isolieren des Niederschlags.

4. Verfahren zur Herstellung der kristallinen Form I von Meloxicam gemäß Anspruch 2, umfassend die folgenden Schritte:

- (a) Lösen von Meloxicam in einer Mischung, bestehend aus Wasser, NaOH und einem organischen Lösungsmittel, ausgewählt aus einem Alkohol, Xylol, Toluol und Dimethylformamid (DMF), bei einer Temperatur zwischen 50°C und Rückflusstemperatur,

- (b) Zugabe einer Säure, bis ein pH von 3 bis 5,5 erhalten wird, und
(c) Abkühlen und Isolieren des Niederschlags.

5. Verfahren zur Herstellung der kristallinen Form I von Meloxicam gemäss Ansprüchen 1 und 3, worin die Temperatur des Vorgangs zwischen 65 und 80°C ist.

6. Verfahren zur Herstellung der kristallinen Form I von Meloxicam gemäss Ansprüchen 2 und 4, worin die Temperatur des Vorgangs zwischen 50 und 80°C ist.

7. Verfahren zur Herstellung der kristallinen Form I von Meloxicam gemäss Ansprüchen 2 und 4, worin das verwendete organische Lösungsmittel Xylol in einem Wasser/Xylol-Verhältnis von 12,5:1 (V/V) ist.

8. Verfahren zur Herstellung der kristallinen Form I von Meloxicam gemäss Ansprüchen 2 und 4, worin das verwendete organische Lösungsmittel Dimethylformamid in einem Wasser/Dimethylformamid-Verhältnis von 1:1 bis 8:1 (v/v) ist.

9. Verfahren zur Herstellung der kristallinen Form I von Meloxicam gemäss Ansprüchen 2 und 4, worin der verwendete Alkohol Ethanol in einem Wasser/Ethanol-Verhältnis von 1:1 bis 10:1 (V/V) ist.

10. Verfahren zur Herstellung der kristallinen Form I von Meloxicam gemäss Ansprüchen 1 bis 9, worin die zugegebene Säure Essigsäure ist.

11. Kristalline Form II von Meloxicam, gekennzeichnet durch die folgenden Werte im Infrarotspektrum:

IR (KBr): ν 3104, 2974, 2927, 2880, 2858, 1620, 1603, 1549, 1523, 1455, 1417, 1403, 1349, 1303, 1289, 1270, 1240, 1221, 1182, 1156, 1127, 1119, 1066, 1042, 939, 856, 842, 807, 779, 762, 731, 693, 644, 609, 574, 565, 531, 504, 454 cm^{-1} ;

die folgenden Werte im Ramanspektrum:

20 (vs), 31 (s), 73 (m), 100 (s), 371 (m), 407 (s), 506 (m), 646 (m), 668 (m), 1121 (s), 1128 (sh), 1155 (s), 1161 (s), 1267 (s), 1310 (vs), 1347 (vs), 1359 (vs), 1438 (s), 1476 (s), 1538 (vs), 1557 (vs), 1595 (vs), 1611 (vs);

und mit dem Röntgendiffraktogramm der [Fig. 7](#).

12. Kristalline Form III von Meloxicam, gekennzeichnet durch die folgenden Werte im Infrarotspektrum:

IR (KBr): ν 3128, 2979, 2944, 2921, 1615, 1595, 1552, 1518, 1457, 1396, 1348, 1324, 1301, 1285, 1264, 1237, 1220, 1181, 1152, 1140, 1130, 1118, 1064, 1043, 992, 937, 860, 840, 807, 781, 758, 730, 688, 641, 607, 573, 565, 533, 523, 502, 454 cm^{-1} ;

die folgenden Werte im Ramanspektrum: 28 (s), 37 (s), 48 (s), 63 (s), 97 (m), 407 (s), 1119 (m), 1159 (m),

1261 (m), 1309 (s), 1323 (vs), 1357 (s), 1540 (vs), 1595 (vs);

und mit dem Röntgendiffraktogramm der [Fig. 8](#).

13. Kristalline Form V von Meloxicam, gekennzeichnet durch die folgenden Werte im Infrarotspektrum:

IR (KBr): ν 3110, 2942, 2919, 2879, 2858, 1623, 1600, 1549, 1522, 1458, 1402, 1351, 1323, 1301, 1277, 1267, 1221, 1183, 1153, 1066, 1042, 985, 964, 939, 846, 804, 782, 763, 731, 697, 645, 609, 574, 566, 528, 503, 452 cm^{-1} ;

die folgenden Werte im Ramanspektrum:

16 (vs), 31 (sh), 47 (sh), 408 (m), 1119 (m), 1159 (m), 1261 (m), 1309 (s), 1323 (vs), 1357 (s), 1540 (vs), 1595 (vs);

und mit dem Röntgendiffraktogramm der [Fig. 10](#).

14. Verfahren zur Herstellung der kristallinen Form II von Meloxicam, das die Durchführung der folgenden Schritte umfasst:

(a) Lösen von Meloxicam in einer Mischung aus Wasser und NaOH bei 45 bis 50°C mit einem Wasser/Meloxicam-Verhältnis (V(ml)/G(g)) von 30 bis 35,
(b) Zugabe einer Säure, bis ein pH von 3 bis 5,5 erzielt wird, während die Temperatur von Schritt (a) aufrecht erhalten wird,

(c) Halten der Suspension auf der Temperatur von Schritt (a) für 30 bis 90 Minuten, und

(d) Kühlen und Isolieren des Niederschlags.

15. Verfahren zur Herstellung der kristallinen Form II von Meloxicam gemäss Anspruch 14, worin die zugegebene Säure Essigsäure ist.

16. Verfahren zur Herstellung der kristallinen Form III von Meloxicam, das die Durchführung der folgenden Schritte umfasst:

(a) Lösen von Meloxicam in einer Mischung aus Wasser, NaOH und Xylol bei 45 bis 50°C, wobei die Konzentration von Meloxicam 15 bis 20 ml Wasser/g Meloxicam ist und die Konzentration von Xylol 5 bis 10 Gew.-%, bezogen auf Meloxicam ist,

(b) Zugabe einer Säure für 30 bis 90 Minuten, bis ein pH von 3 bis 5,5 erhalten wird, Aufrechterhalten der Temperatur von Schritt (a), und

(c) Abkühlen und Isolieren des Niederschlags.

17. Verfahren zur Herstellung der kristallinen Form III von Meloxicam gemäss Anspruch 16, worin die zugegebene Säure Essigsäure ist.

18. Verfahren zur Herstellung der kristallinen Form V von Meloxicam, das die Durchführung der folgenden Schritte umfasst:

(a) Lösen von Meloxicam in einer Mischung aus Wasser, NaOH bei 40 bis 45°C, mit einem Wasser/Meloxicam-Verhältnis (V(ml)/G(g)) unter 30 ml,

(b) Zugabe einer Säure für 30 bis 90 Minuten, bis ein pH von 3 bis 5,5 erhalten wird, Aufrechterhalten

der Temperatur von Schritt (a),
(c) Abkühlen und Isolieren des Niederschlags, und
(d) Trocknen des Niederschlags in einem Vakuum bei einer Temperatur von 50 bis 70°C für 1 bis 24 Stunden.

19. Verfahren zur Herstellung der kristallinen Form V von Meloxicam gemäss Anspruch 18, worin die zugegebene Säure Essigsäure ist.

20. Verfahren zum Umwandeln der kristallinen Form II von Meloxicam in die Form I, das die Durchführung der folgenden Schritte umfasst:

- (a) Herstellen einer Suspension der Form II von Meloxicam in Wasser,
- (b) Erwärmen der Suspension auf eine Temperatur zwischen 50°C und Rückflusstemperatur und Rühren bei dieser Temperatur für 1 bis 12 Stunden, und
- (c) Abkühlen und Isolieren des Niederschlags.

21. Verfahren zum Umwandeln der kristallinen Form III von Meloxicam in die Form I, das die Durchführung der folgenden Schritte umfasst:

- (a) Herstellen einer Suspension der Form III von Meloxicam in Wasser,
- (b) Erwärmen der Suspension auf eine Temperatur zwischen 65°C und Rückflusstemperatur und Rühren bei dieser Temperatur für 12 bis 24 Stunden, und
- (c) Abkühlen und Isolieren des Niederschlags.

22. Verfahren zum Umwandeln der kristallinen Form III von Meloxicam in die Form I, das die Durchführung der folgenden Schritte umfasst:

- (a) Herstellen einer Suspension der Form III von Meloxicam in einem Alkohol,
- (b) Erwärmen zum Rückfluss für 1 bis 12 Stunden und
- (c) Abkühlen und Isolieren des Niederschlags.

23. Verfahren zum Umwandeln der kristallinen Form III von Meloxicam in die Form I gemäss Anspruch 22, worin der verwendete Alkohol Methanol, Ethanol oder Isopropanol ist.

24. Verfahren zum Umwandeln der kristallinen Form IV von Meloxicam in die Form I, das die Durchführung der folgenden Schritte umfasst:

- (a) Herstellen einer Suspension der Form IV von Meloxicam in Wasser,
- (b) Erwärmen der Suspension auf eine Temperatur zwischen 50°C und Rückflusstemperatur und Rühren bei dieser Temperatur für 1 bis 24 Stunden und
- (c) Abkühlen und Isolieren des Niederschlags.

25. Verfahren zum Umwandeln der kristallinen Form V von Meloxicam in die Form I, das die Durchführung der folgenden Schritte umfasst:

- (a) Herstellen einer Suspension der Form V von Meloxicam in Wasser oder einem organischen Lösungsmittel,

- (b) Erwärmen der Suspension auf eine Temperatur zwischen 50°C und Rückflusstemperatur und Rühren bei dieser Temperatur für 1 bis 12 Stunden, und
- (c) Isolieren des Niederschlags.

26. Verfahren zum Umwandeln der kristallinen Form V von Meloxicam in die Form I gemäss Anspruch 25, worin das organische Lösungsmittel Isopropanol ist.

27. Verfahren zum Umwandeln der kristallinen Form V von Meloxicam in die Form I gemäss Anspruch 25, worin das organische Lösungsmittel Toluol ist.

28. Verfahren zum Umwandeln der kristallinen Form V von Meloxicam in die Form I gemäss Anspruch 25, worin das organische Lösungsmittel Tetrahydrofuran (THF) ist.

Es folgen 14 Blatt Zeichnungen

FIG.1

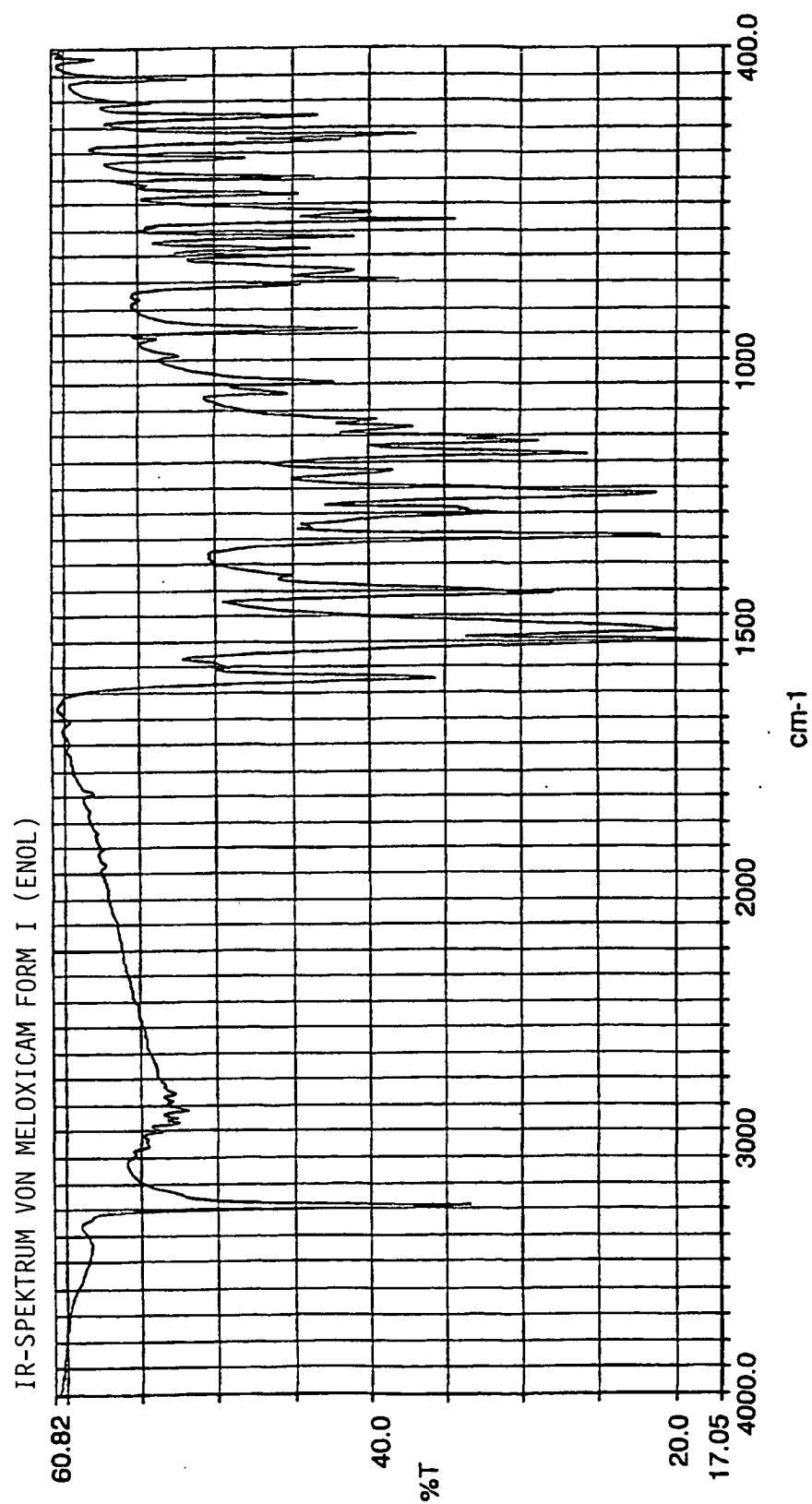


FIG.2

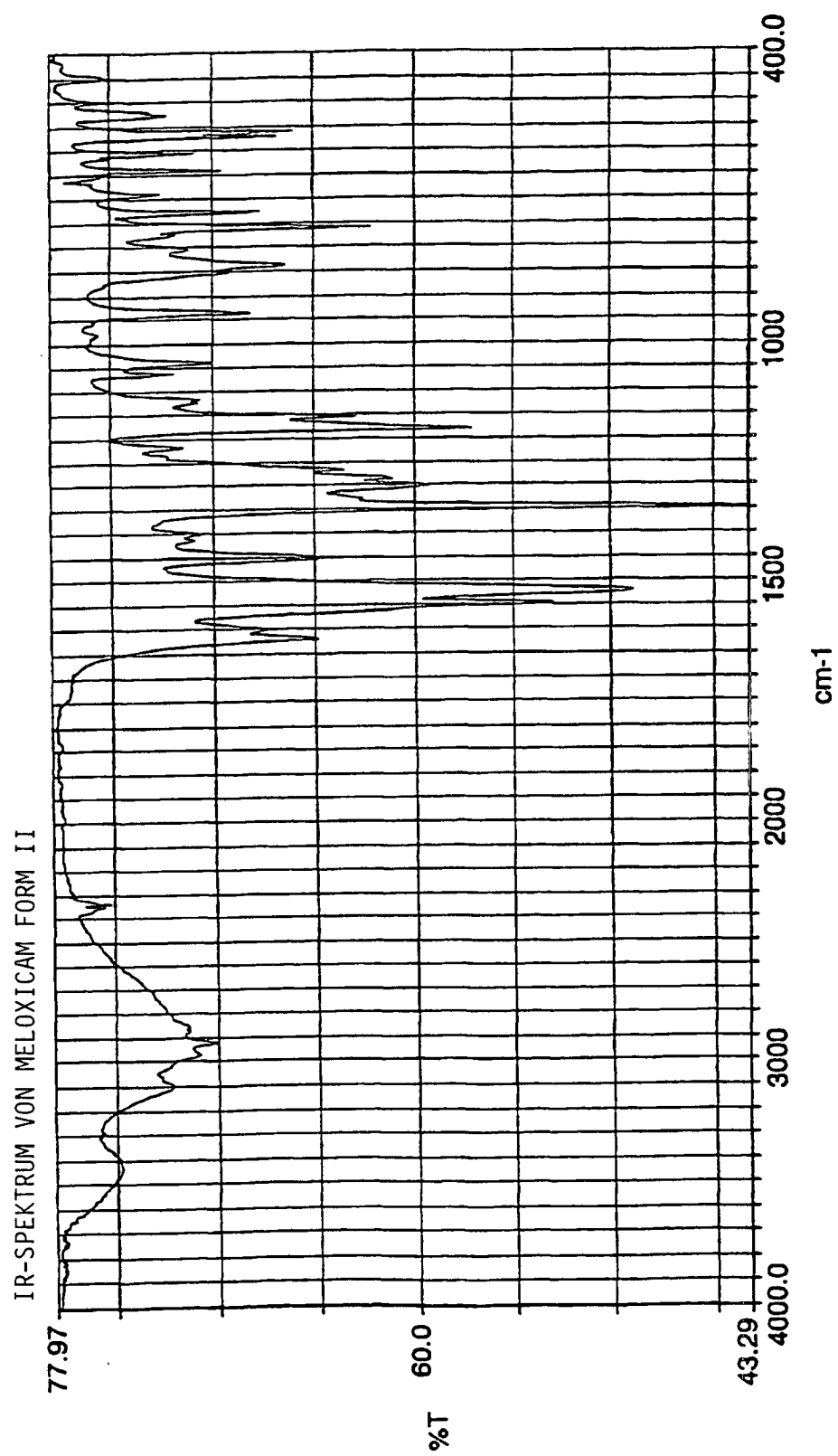


FIG.3

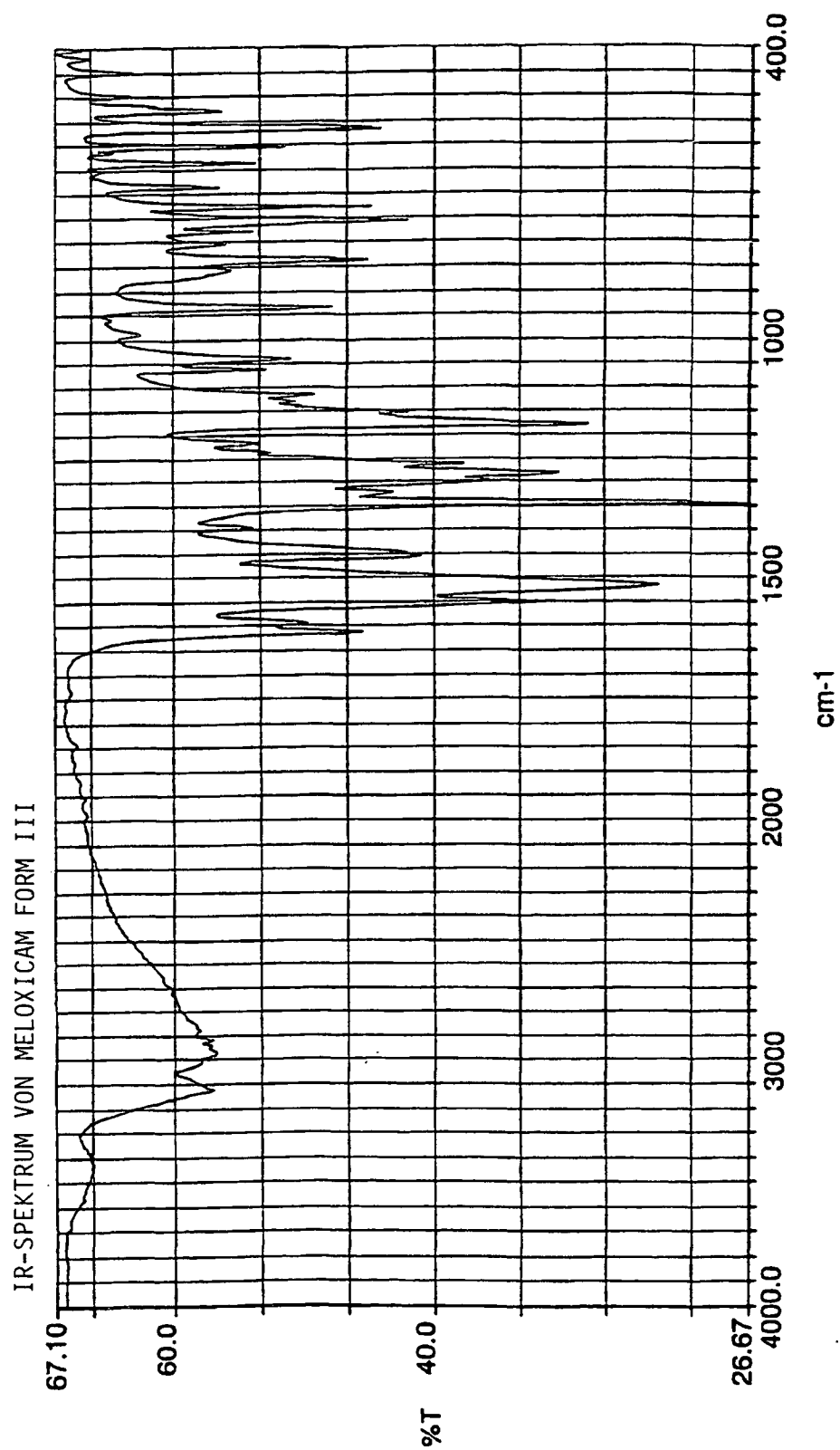


FIG.4

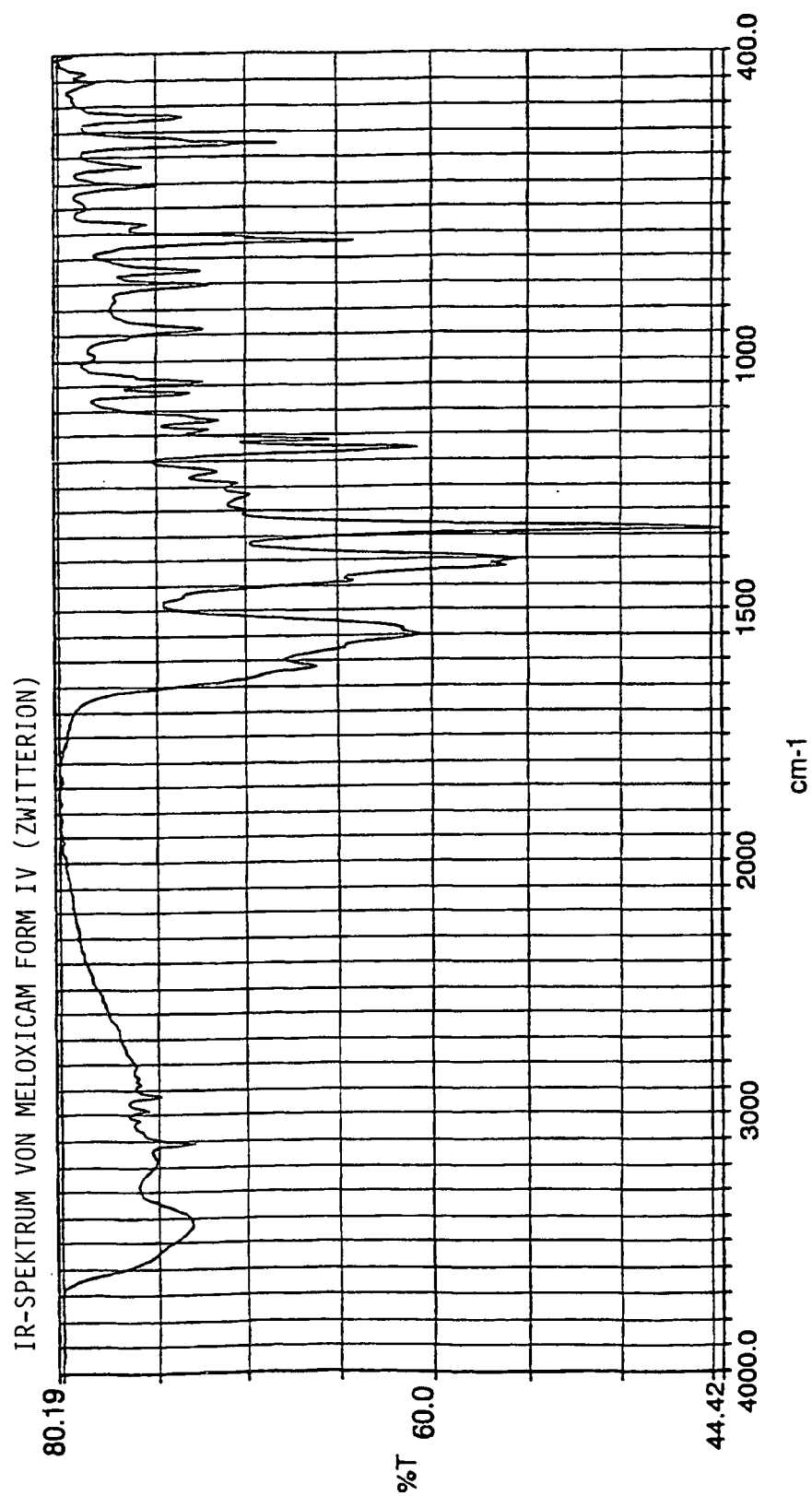


FIG.5

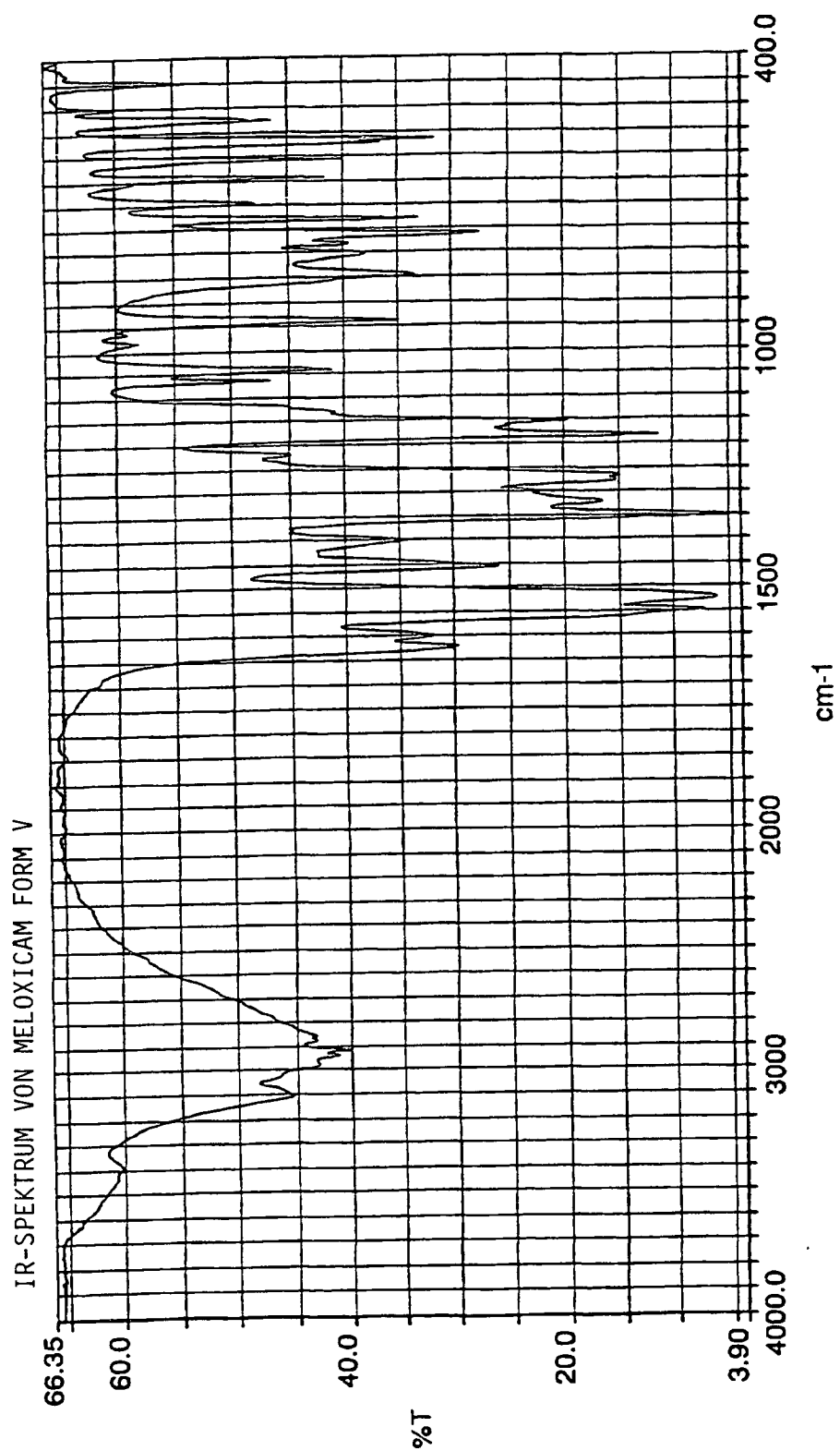


FIG.6

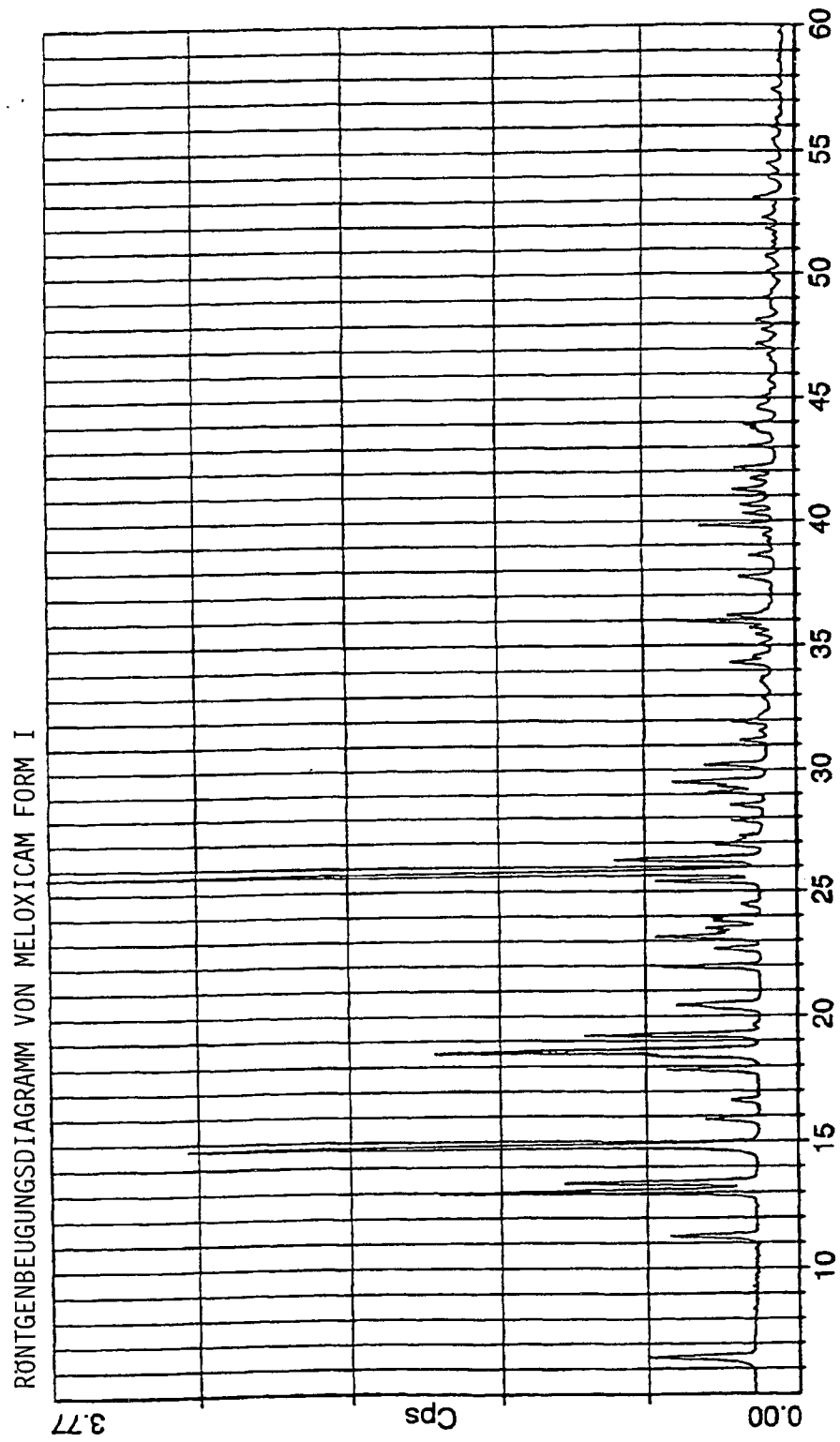


FIG.7

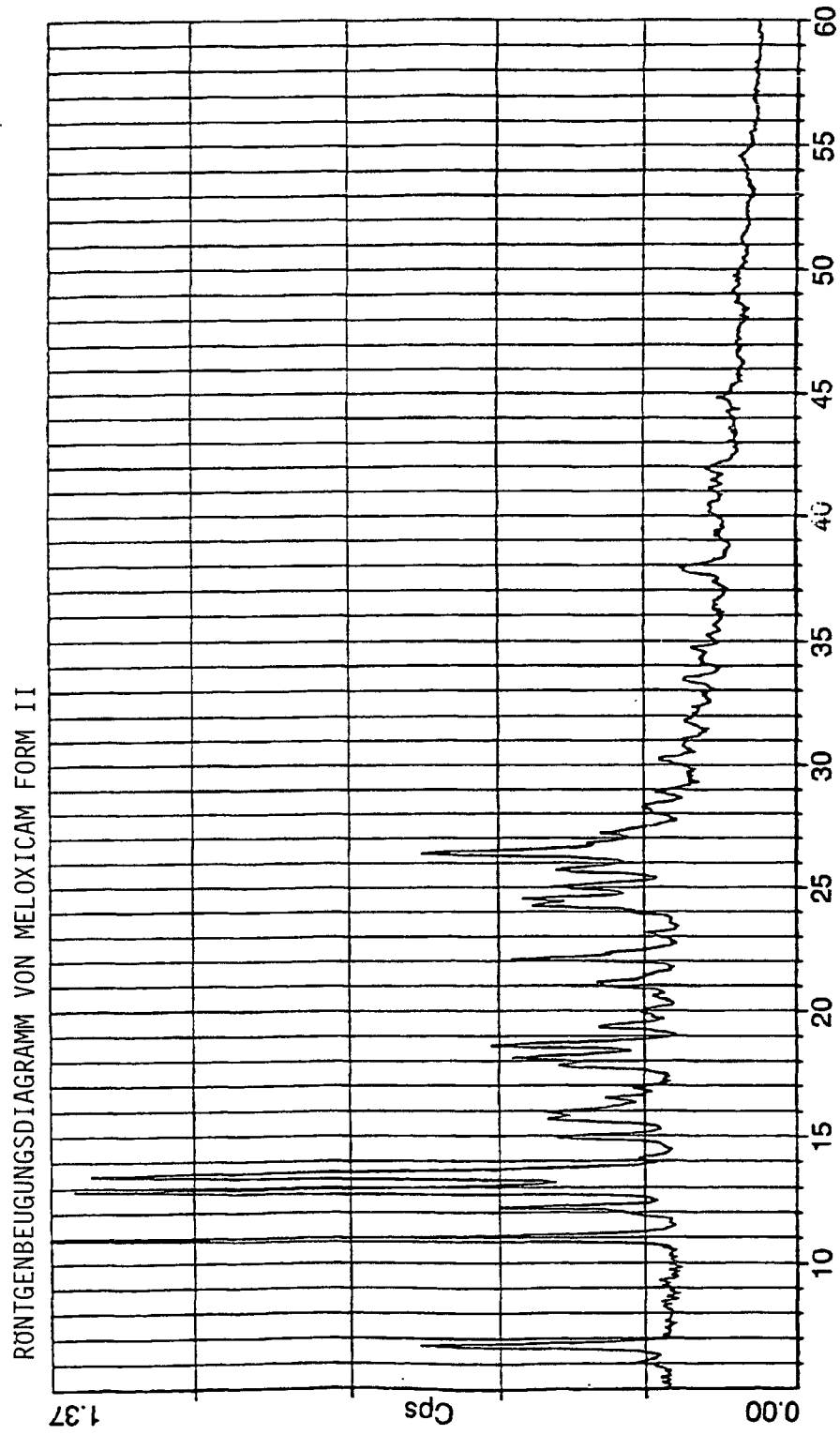


FIG.8

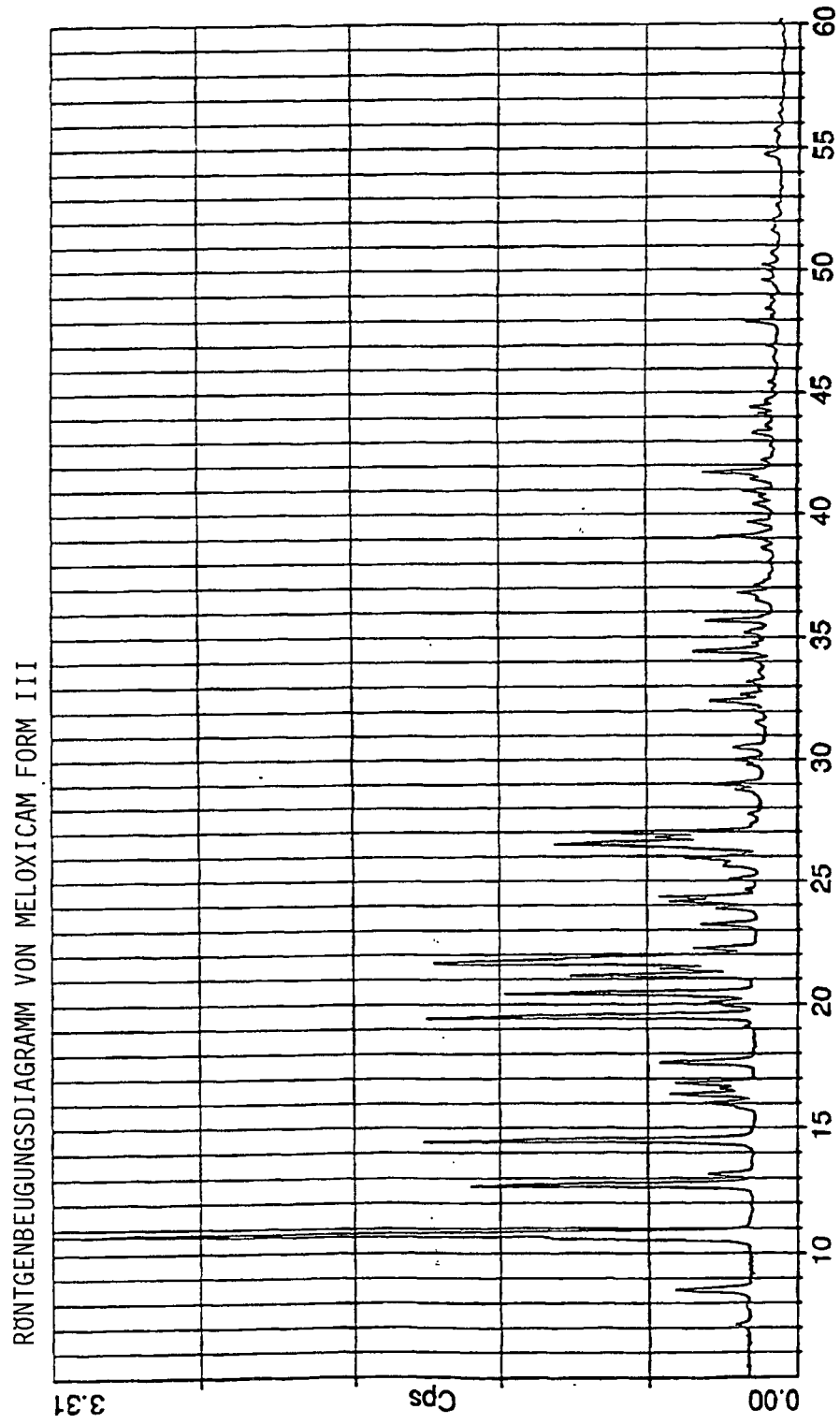


FIG.9

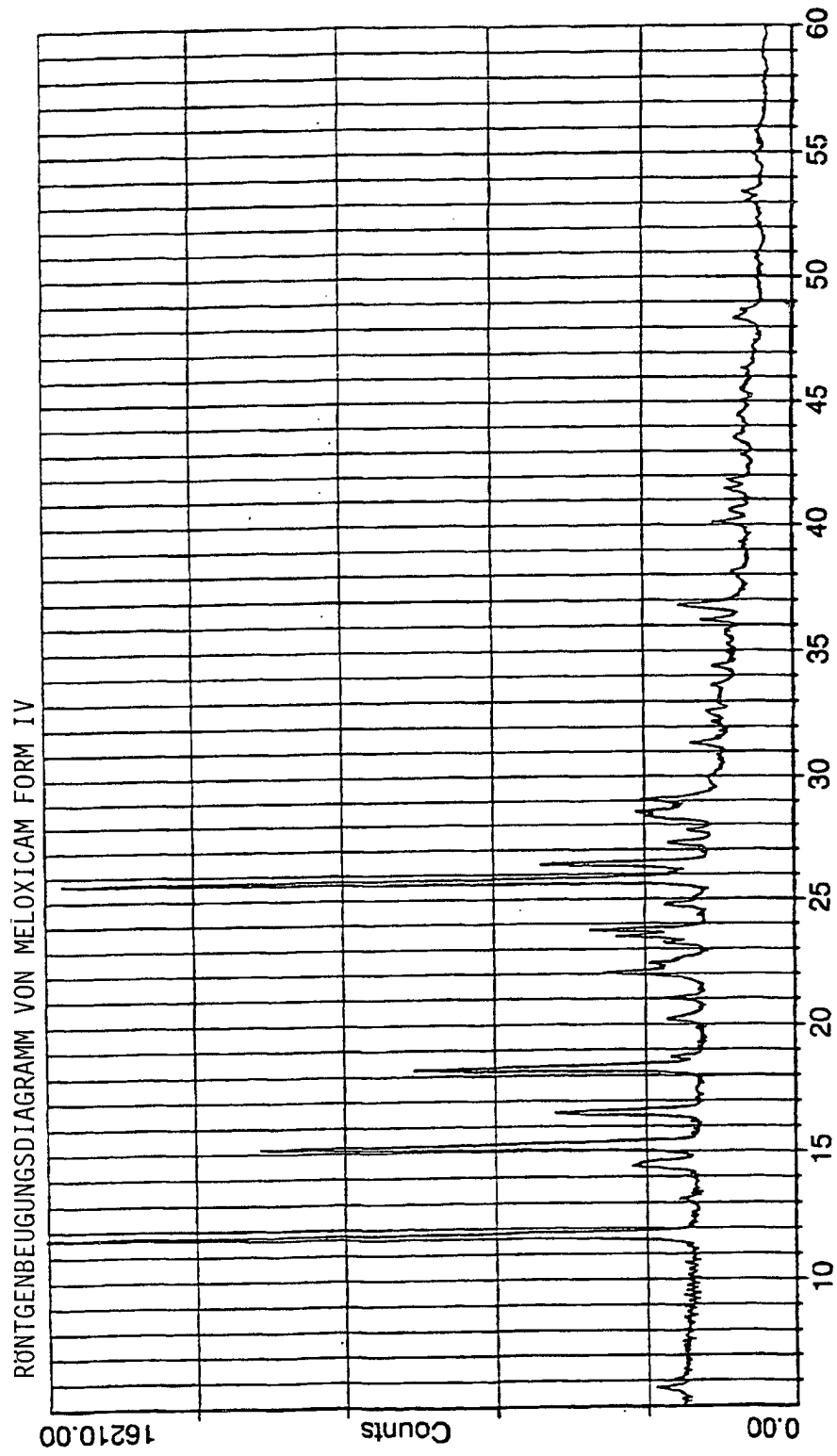


FIG.10

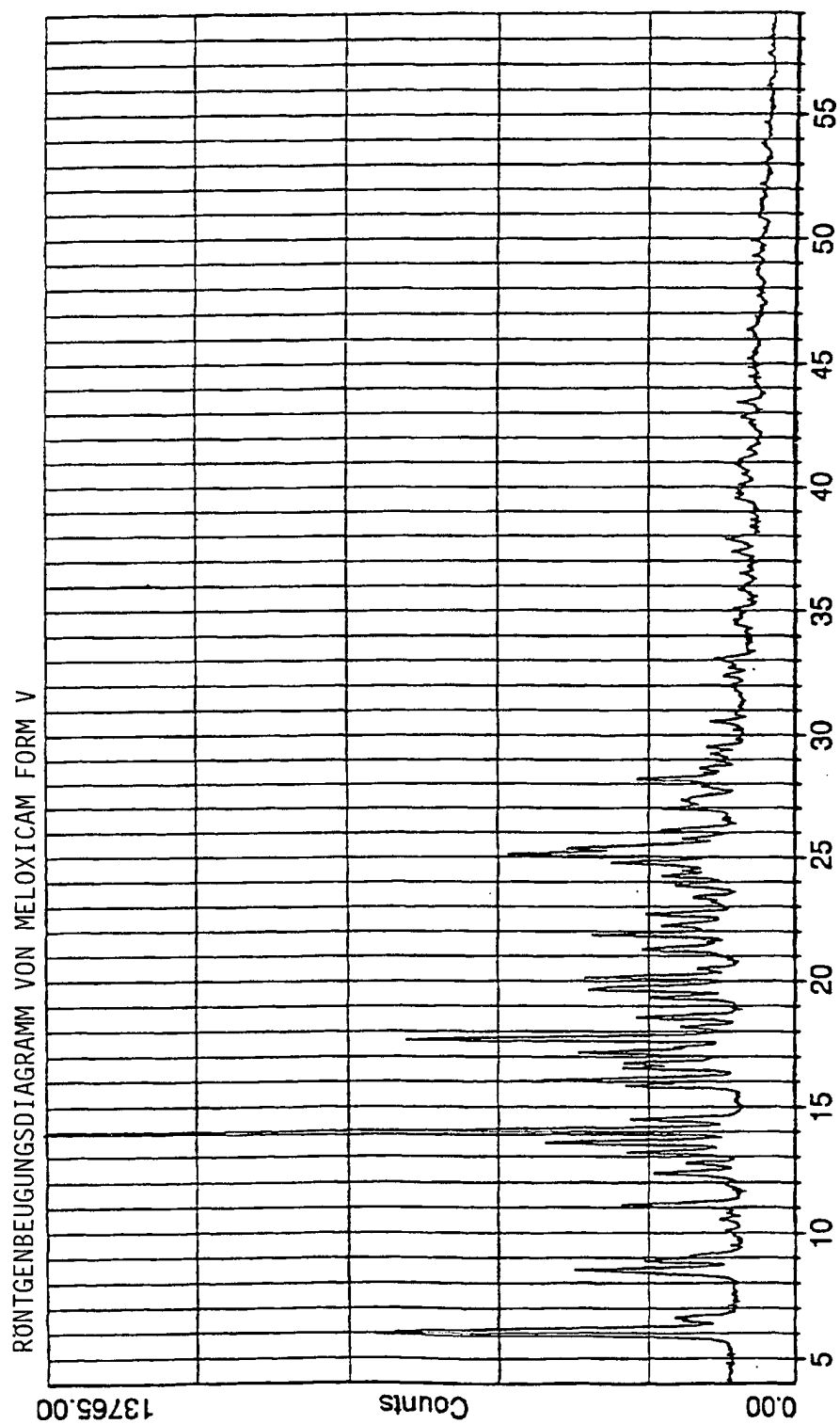


FIG.11

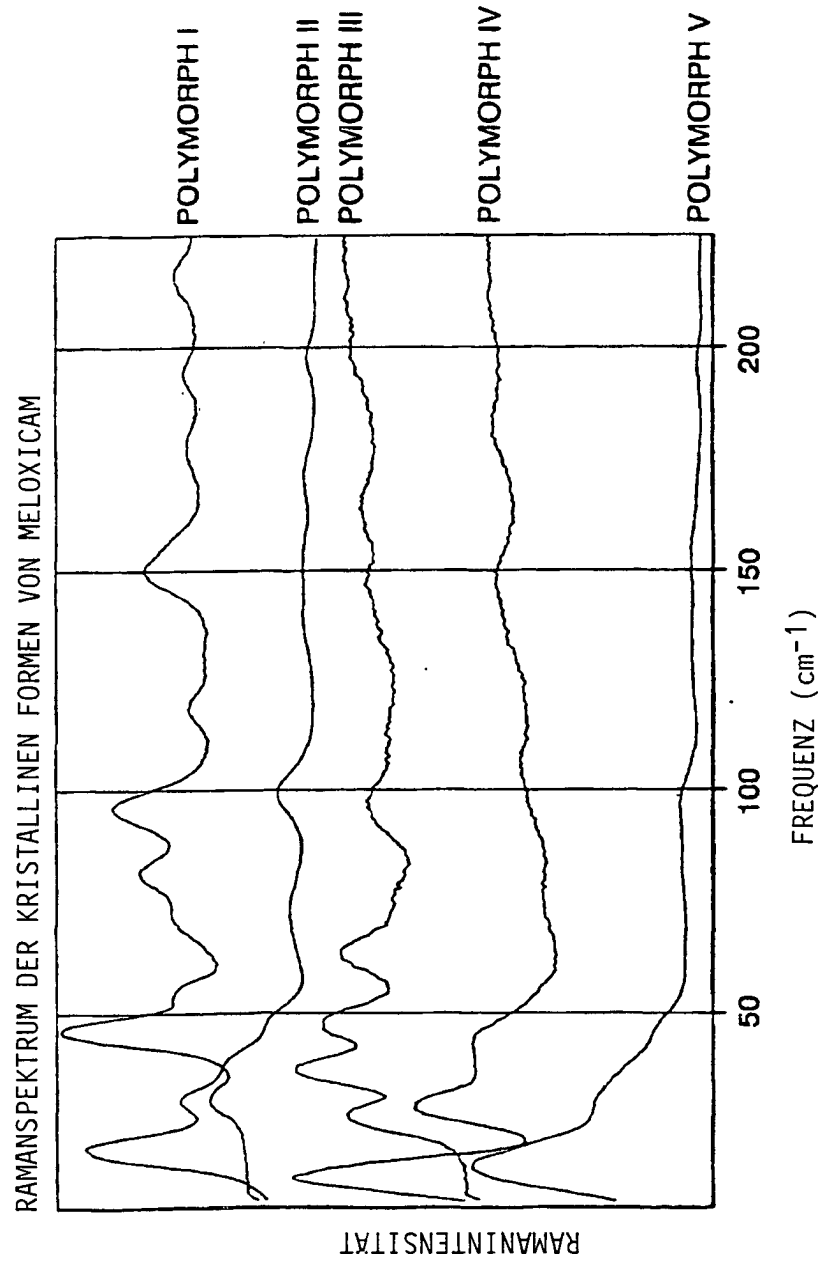


FIG.12

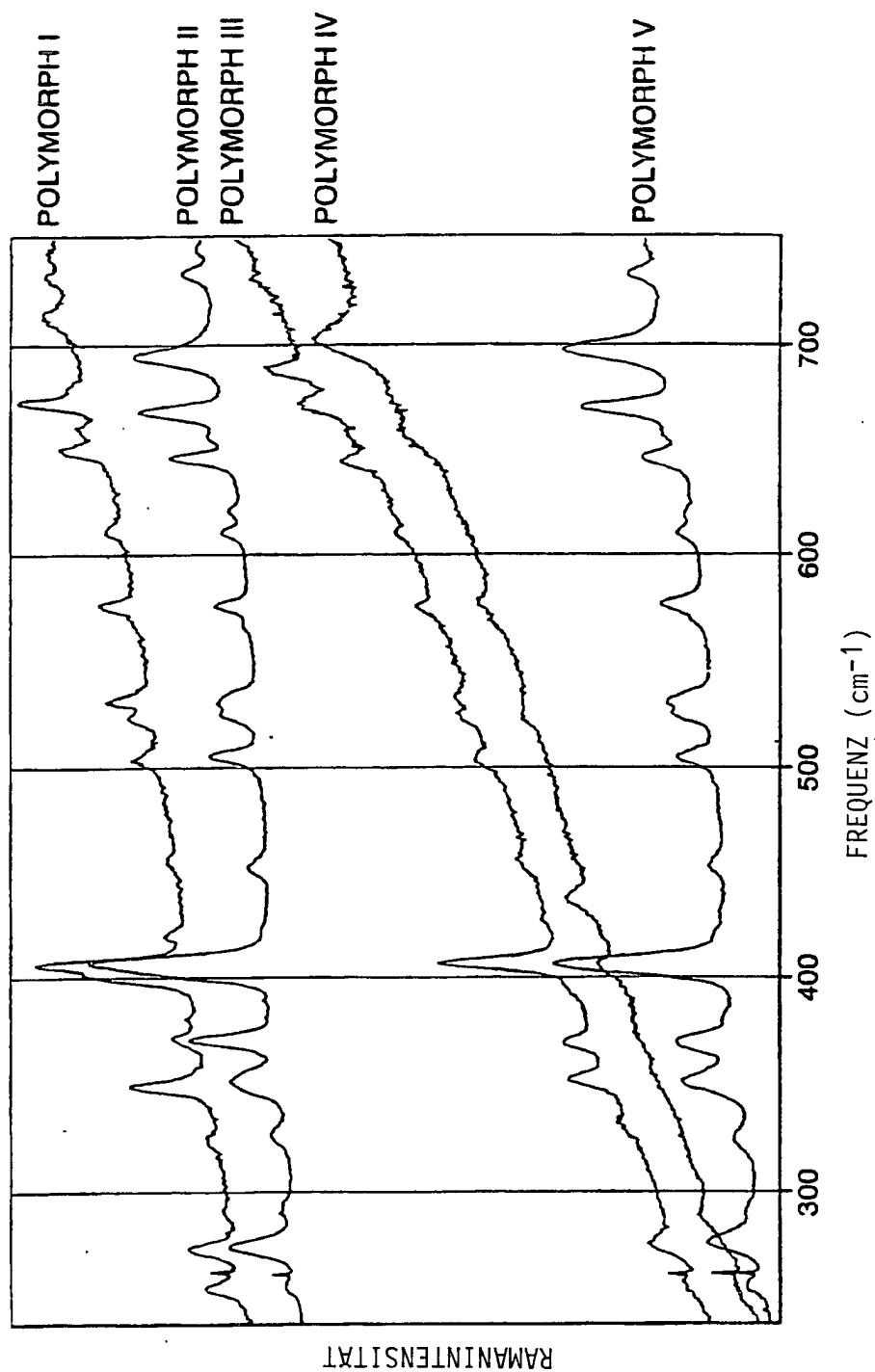


FIG.13

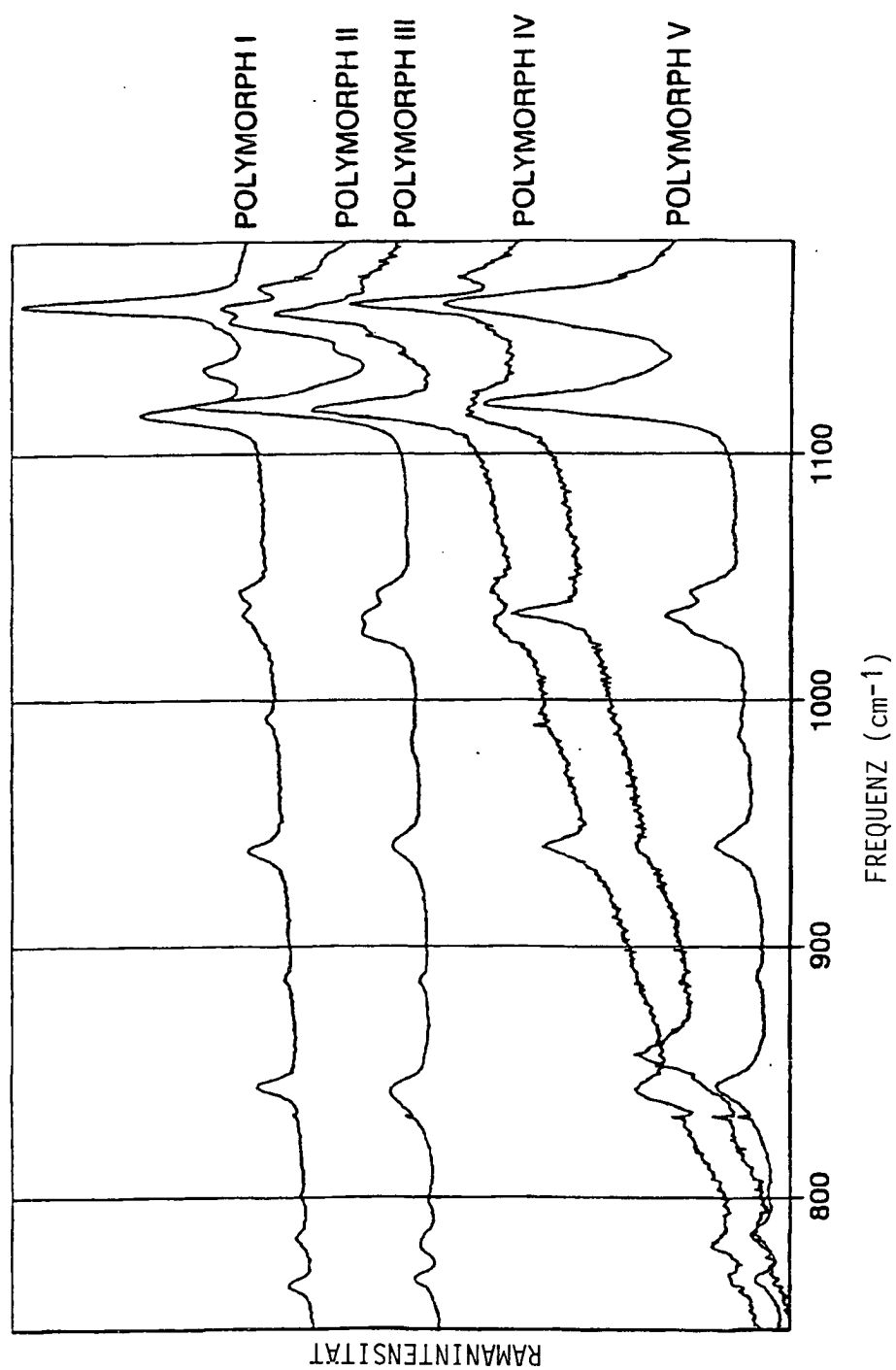


FIG.14

