



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **89657** (13) **C2**  
(51) МПК (2009)  
**C07D 417/12** (2006.01)  
**A61K 31/427**  
**A61P 29/00**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

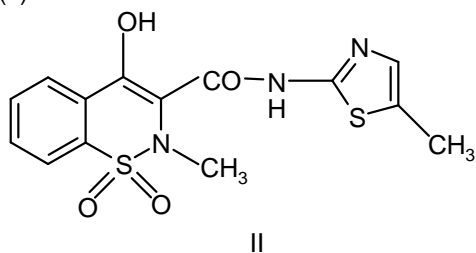
ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ВИСОКОЧИСТИХ МЕЛОКСИКАМУ І КАЛІЄВОЇ СОЛІ МЕЛОКСИКАМУ

1

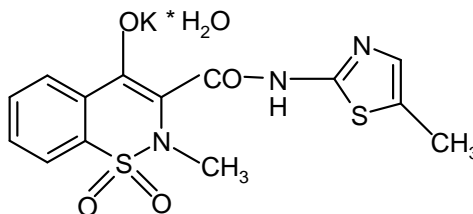
(21) a200708233  
(22) 16.12.2005  
(24) 25.02.2010  
(86) РСТ/HU2005/000136, 16.12.2005  
(31) P0402634  
(32) 18.12.2004  
(33) HU  
(46) 25.02.2010, Бюл.№ 4, 2010 р.  
(72) МЕСЕЙ ТІБОР, HU, СІМІГ ДЬЮЛА, HU, МОЛ-  
НАР ЕНІКО, HU, ЛУКАШ ДЬЮЛА, HU, ПОРЧ-  
МАККАЙ МАРТА, HU, ВОЛК БАЛАЖ, HU, ХОФ-  
МАННЕ ФЕКЕТЕ ВАЛЕРІЯ, HU, НАГІ КАЛМАН, HU,  
МЕСТЕРХАЗІ НОРБЕРТ, HU, КРАСНАЙ  
ДЬЙОРДЬ, HU, ВЕРЕЦКЕЙНЕ ДОНАТ ДЬЙОРДІ,  
HU, КЬОРТВЕЛЄССІ ДЬЮЛАНЕ, HU, ПЕЧІ ЄВА,  
HU  
(73) ЕГІШ ДЬЙОДЬСЕРДЬЯР НІРТ., HU  
(56) EP0002482 A; 27.06.1979  
US 2003109701 A1; 12.06.2003  
EP 0945134 A; 29.09.1999  
EP 1645559 A; 12.04.2006  
(57) 1. Спосіб одержання 4-гідрокси-2-метил-N-(5-  
метил-2-тіазоліл)-2Н-1,2-бензотіазин-3-  
карбоксамід-1,1-діоксиду (мелоксикаму) формули  
(II)



II

високого ступеня чистоти, при якому  
а) розчиняють моногідрат калієвої солі мелоксикаму формули (I)

2

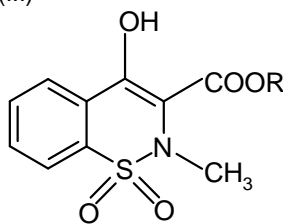


I

у воді або в суміші води і органічного розчинника, видаляють нерозчинні домішки і обробляють одержаний в результаті розчин органічною або неорганічною кислотою і кристалізують мелоксикам; або

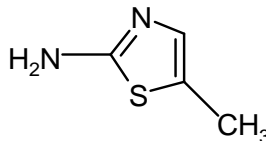
б) перетворюють сирий продукт мелоксикаму на кристалічний моногідрат калієвої солі мелоксикаму формули (I), розчиняють вказаний моногідрат калієвої солі мелоксикаму формули (I) у воді або в суміші води і органічного розчинника, видаляють нерозчинні домішки і обробляють розчинену калієву сіль мелоксикаму органічною або неорганічною кислотою з подальшою кристалізацією мелоксикаму формули (II); або

в) піддають взаємодії сполуки загальної формули (III)



III

де R є метилом, етилом або ізопропілом, з 2-аміно-5-метилтіазолом формули (IV)



IV

(13) **C2**

(11) **89657**

(19) **UA**

перетворюють одержаний в результаті мелоксикаму формули (II) на його калієву сіль, відокремлюють нерозчинні домішки від водного або водно-органічного розчину вказаної калієвої солі мелоксикаму, обробляють вказаний розчин органічною або неорганічною кислотою і кристалізують мелоксикам.

2. Спосіб відповідно до варіантів а), б) і в) п. 1, який **відрізняється** тим, що моногідрат калієвої солі мелоксикаму формули (I) одержують шляхом взаємодії мелоксикаму формули (II) з гідроксидом калію або карбонатом калію, розчиненим у воді або в суміші води і органічного розчинника, і, якщо бажано, кристалізують моногідрат калієвої солі мелоксикаму сполуки формули (I), одержаний у такий спосіб.

3. Спосіб одержання моногідрату калієвої солі мелоксикаму формули (I), при якому піддають взаємодії мелоксикам формули (II) з гідроксидом калію або карбонатом калію, розчиненим у воді або в суміші води і органічного розчинника, і, якщо бажано, кристалізують моногідрат калієвої солі мелоксикаму формули (I), одержаний у такий спосіб.

4. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що молярна кількість гідроксиду калію або карбонату калію складає 1-10 молярних еквівалентів, переважно 4-5 молярних еквівалентів молярної кількості мелоксикаму.

5. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як органічний розчинник застосовують спирт, що містить 1-4 атоми вуглецю, наприклад, метанол, етанол або ізопропанол, переважно етанол.

6. Спосіб відповідно до варіантів а), б) і в) п. 1, який **відрізняється** тим, що кислотну обробку розчину калієвої солі мелоксикаму у воді або в суміші води і органічного розчинника проводять шляхом змішування вказаного розчину з органічною або неорганічною кислотою, наприклад, сірчаною кислотою, соляною кислотою, фосфорною кислотою, винною кислотою, оцтовою кислотою, переважно з оцтовою кислотою або соляною кислотою.

7. Спосіб за п. 6, який **відрізняється** тим, що обробку кислотою продовжують до рН від 3 до 6, переважно до рН 6.

8. 4-Гідрокси-2-метил-N-(5-метил-2-тіазоліл)-2Н-1,2-бензотіазин-3-карбоксамід-1,1-діоксид (мелоксикам) формули (II), по суті вільний від 4-гідрокси-2-метил-N-алкіл-(5-метил-2-тіазоліл)-2Н-1,2-бензотіазин-3-карбоксамід-1,1-діоксиду формули (V), де алкільна група R формули (V) є метилом, етилом або ізопропілом.

9. Моногідрат калієвої солі мелоксикаму формули (I).

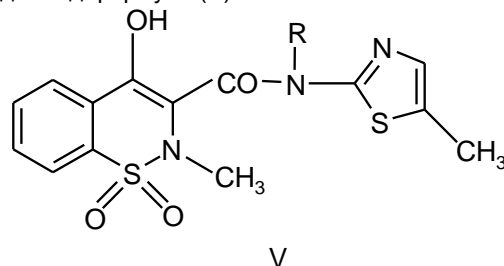
10. Моногідрат калієвої солі мелоксикаму формули (I), по суті вільний від 4-гідрокси-2-метил-N-алкіл-(5-метил-2-тіазоліл)-2Н-1,2-бензотіазин-3-карбоксамід-1,1-діоксиду формули (V), де алкіл (група R формули (V)) є метилом, етилом або ізопропілом.

11. Фармацевтичний препарат, що містить моногідрат калієвої солі мелоксикаму формули (I) за п. 9 і один або більше фармацевтично прийнятних наповнювачів або допоміжних агентів.

12. Фармацевтичний препарат, що містить високочистий мелоксикам формули (II) за п. 8 і один або

більше фармацевтично прийнятних наповнювачів або допоміжних агентів.

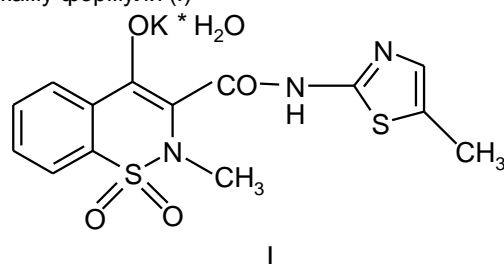
13. 4-Гідрокси-2-метил-N-алкіл-(5-метил-2-тіазоліл)-2Н-1,2-бензотіазин-3-карбоксамід-1,1-діоксид формули (V)



де алкіл (група R формули (V)) є метилом, етилом або ізопропілом.

14. 4-Гідрокси-2-метил-N-(5-метил-2-тіазоліл)-2Н-1,2-бензотіазин-3-карбоксамід-1,1-діоксид (мелоксикам) формули (II), по суті вільний від 4-гідрокси-2-метил-N-алкіл-(5-метил-2-тіазоліл)-2Н-1,2-бензотіазин-3-карбоксамід-1,1-діоксиду формули (V), де алкільна група R формули (V) є метилом, етилом або ізопропілом,

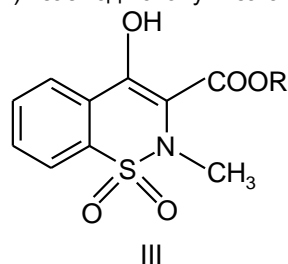
який може бути одержаний шляхом а) розчинення моногідрату калієвої солі мелоксикаму формули (I)



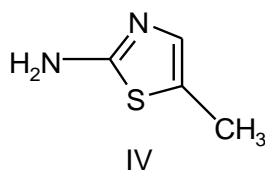
у воді або в суміші води і органічного розчинника, видалення нерозчинних домішок і обробки одержаного в результаті розчину органічною або неорганічною кислотою і кристалізації мелоксикаму; або

б) перетворення сирого продукту мелоксикаму на кристалічний моногідрат калієвої солі мелоксикаму формули (I), розчинення вказаного моногідрату калієвої солі мелоксикаму формули (I) у воді або в суміші води і органічного розчинника, видалення нерозчинних домішок і обробки розчиненої калієвої солі мелоксикаму органічною або неорганічною кислотою з подальшою кристалізацією мелоксикаму формули (II); або

в) взаємодії сполуки загальної формули (III)



де R є метилом, етилом або ізопропілом, з 2-аміно-5-метилтіазолом формули (IV)

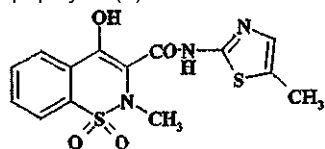


перетворення одержаного в результаті мелоксикаму формули (II) в його калієву сіль, відокремлення нерозчинних домішок від водного або вод-

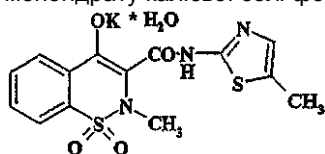
но-органічного розчину вказаної калієвої солі мелоксикаму, обробки вказаного розчину органічною або неорганічною кислотою і кристалізації мелоксикаму.

15. Фармацевтичний препарат, що містить високо-чистий мелоксикам формули (II) за п. 14 і один або більше фармацевтично прийнятних наповнювачів або допоміжних агентів.

Даний винахід відноситься до способу отримання 4-гідрокси-2-метил-N-(5-метил-2-тіазоліл)-2Н-1,2-бензотіазин-3-карбоксаміда-1,1-діоксиду формули (II)



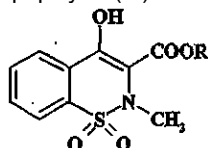
також відомого з Міжнародної непатентованої назви (МНН) мелоксикам, і його високочистого моногідрату калієвої солі формули (I)



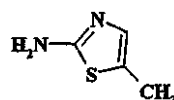
Попередній рівень техніки

Мелоксикам належить до групи нестероїдних протизапальних лікарських засобів. Він проявляє свій фармакологічний ефект за допомогою інгібування ферментної системи циклооксигенази (COX), яка грає значну роль в розвитку запальних процесів. Медичне значення мелоксикаму полягає в тому факті, що мелоксикам селективно інгібує фермент COX-2. Це явище приводить в результаті до менших побічних ефектів в період лікарської терапії. Було виявлено, що вірогідність розвитку шкідливих ефектів, пов'язаних з нирками або шлунково-кишковим трактом, значно нижча в процесі лікування із застосуванням мелоксикаму, ніж в тих випадках, коли вводили інші неселективні інгібітори COX.

Способи отримання мелоксикаму розкриті в Європейському патенті №2482. Відповідно до першого способу активовану форму 4-гідрокси-2-метил-2Н-1,2-бензотіазин-3-карбонової кислоти формули (III)



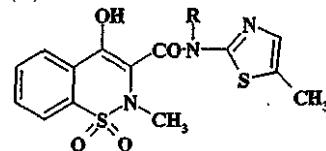
таку як її метиловий, етиловий або ізопропіловий ефір (де значенням групи R у формулі (III) є метил, етил або ізопропіл, відповідно) піддають взаємодії з 2-аміно-5-метил-тіазолом формули (IV)



при високій температурі. В процесі цієї взаємодії також утворюються побічні продукти з хімічною структурою, подібною мелоксикаму, і деяка кількість смоли, тому необхідне подальше очищення цього сирого продукту. Розчинниками, найчастіше використовуваними для перекристалізації сирого мелоксикаму, є дихлоретан і дихлорметан. Вищезазначений спосіб має недолік в тому, що використовуються токсичні і дорогі розчинники, які також шкідливі для навколишнього середовища. Під час подальшого висушування необхідно гарантувати, щоб концентрація залишкового розчинника в готовому активному інгредієнті не перевищувала порогову концентрацію, встановлену службами охорони здоров'я і фармакопείями. При температурі сушки також має місце термічне розкладання активного інгредієнта. Використання галогенованих органічних розчинників вимагає обширного аналітичного тестування, оскільки концентрація залишкового розчинника повинна бути визначена в дорогих аналітичних вимірюваннях.

При другому відомому способі атом азоту 2Н-1,2-бензотіазинового кільця метилують, використовуючи або дуже дорогий метилідрид, або дуже токсичний диметилсульфат. Внаслідок його низького виходу і високих виробничих витрат цей спосіб не застосовується в промисловому масштабі.

Було виявлено, що при використанні вищезазначених способів побічний продукт 4-гідрокси-2-метил-N-алкіл-(5-метил-2-тіазоліл)-2Н-1,2-бензотіазин-3-карбоксамід-1,1-діоксид формули (V)



де алкільна група відповідає ідентичній R групі у вихідній сполуці формули (III), тобто метилу, етилу або ізопропілу, утворюється в кількості 1-20% мас/мас. Сполуки формули (V) є кристалічними сполуками, що слабозчинні в органічних розчинниках і мають точку плавлення вище за 250°C. Домішки формули (V) можна частково видалити шляхом фільтрування гарячого розчину сирого продукту мелоксикаму. Проте розчинена частина

сполук формули (V) в кількості до декількох десятих відсотка кристалізується разом з мелоксикамом при охолодженні, отже, сполуки формули (V) опиняються в кінцевому фармацевтичному активному інгредієнті у вигляді домішки. Спостерігали, що сполуки формули (V) виробляються у великій кількості (10-20% мас/мас), якщо як початкову речовину використовують сполуку формули (III), де R є метилом. Найменша кількість сполуки формули (V) проводиться у разі, коли R є ізопропіл у вихідній сполуці формули (III). Відповідно до специфікацій фармакопеи порогова концентрація сполук формули (V) складає 0,1% мас/мас, яка може бути досягнута тільки після перекристалізації сирого продукту кілька разів з дихлорметану.

У патентній заявці США №20030109701 розкриті способи отримання декількох поліморфних форм мелоксикаму шляхом розчинення мелоксикаму в розчині гідроксиду натрію, приготуваному у воді або в суміші води і органічного розчинника, з подальшим підкисленням розчину натрієвої солі мелоксикаму, осаджуючи, таким чином, мелоксикам, вільний від його натрієвої солі. Таким чином, одержують різні кристалічні модифікації мелоксикаму залежно від умов, використовуваних в процесі розчинення і осадження. Потім поліморфну форму, одержану вищеописаним способом, перетворюють на фармацевтично прийнятну поліморфну форму I.

Короткий виклад суті винаходу

Задачею дослідження авторів винаходу стала розробка способу отримання високочистого мелоксикаму, придатного в якості фармацевтичного активного інгредієнта, причому вказаний високочистий мелоксикам по суті вільний від домішки 4-гідрокси-2-метил-N-алкіл-(5-метил-2-тіазоліл)-2H-1,2-бензотіазин-3-карбоксамід-1,1-діоксиду формули (V), де значенням алкілу є метил, етил або ізопропіл.

Вищезгадану задачу вирішено згідно даного винаходу.

Несподівано виявлено, що моногідрат калієвої солі мелоксикаму формули (I) можна кристалізувати з водного розчину при виключно високій чистоті, що, таким чином, дає можливість очищення сирого мелоксикаму.

Згідно аспекту даного винаходу запропонований спосіб отримання високочистого 4-гідрокси-2-метил-N-(5-метил-2-тіазоліл)-2H-1,2-бензотіазин-3-карбоксамід-1,1-діоксиду (мелоксикаму) формули (II), при якому:

а) розчиняють моногідрат калієвої солі мелоксикаму формули (I) у воді або в суміші води і органічного розчинника, видаляють нерозчинні домішки і обробляють одержаний в результаті розчин органічною або неорганічною кислотою і кристалізують мелоксикам; або

б) перетворюють сирий продукт мелоксикам на кристалічний моногідрат калієвої солі мелоксикаму формули (I), розчиняють вказаний моногідрат калієвої солі мелоксикаму формули (I) у воді або в суміші води і органічного розчинника, видаляють нерозчинні домішки і обробляють розчинену калієву сіль мелоксикаму органічною або неорганічною

кислотою з подальшою кристалізацією мелоксикаму формули (II); або

в) піддають взаємодії сполуку загальної формули (III), де R є метилом, етилом або ізопропілом, з 2-аміно-5-метил-тіазолом формули (IV), перетворюють одержаний в результаті мелоксикам формули (II) в його калієву сіль, відокремлюють нерозчинні домішки від водного або водно-органічного розчину вказаної калієвої солі мелоксикаму, обробляють вказаний розчин органічною або неорганічною кислотою і кристалізують мелоксикам.

Згідно наступного аспекту даного винаходу запропонований спосіб отримання калієвої солі мелоксикаму формули (I) шляхом обробки мелоксикаму формули (II) гідроксидом калію або карбонатом калію, розчиненим у воді або у суміші води і органічного розчинника і, якщо бажано, кристалізують моногідрат калієвої солі мелоксикаму сполуки формули (I), утворений у такий спосіб.

При вищезазначеному способі, направленому на отримання калієвої солі мелоксикаму формули (I) або її моногідрата, молярна кількість гідроксиду калію або карбонату калію складає 1-10 молярних еквівалентів, переважно 4-5 молярних еквівалентів молярної кількості мелоксикаму.

Якщо бажано, будь-який з цих способів можна здійснювати у воді або в суміші води і органічного розчинника. Як органічний розчинник можна використовувати спирт, що містить 1-4 атоми вуглецю, наприклад, метанол, етанол або ізопропанол, переважно етанол.

У варіантах вищезазначеного способу а)-в) мелоксикам формули (II) осаджують вільним від його калієвої солі, розчиненою у воді або в суміші води і органічного розчинника, шляхом обробки неорганічною або органічною кислотою. Таку кислотну обробку проводять шляхом змішування розчину калієвої солі мелоксикаму формули (I) концентрованою кислотою або її водним розчином. Придатні кислоти включають будь-які мінеральні або органічні кислоти, наприклад, сірчану кислоту, соляну кислоту, фосфорну кислоту, винну кислоту, оцтову кислоту.

Кислотну обробку можна переважно проводити під контролем кислотності (значення pH) розчину калієвої солі мелоксикаму формули (I). Кислотну обробку продовжують до досягнення pH від 3 до 6, переважно pH 6.

Згідно наступного аспекту даного винаходу запропонований 4-гідрокси-2-метил-N-(5-метил-2-тіазоліл)-2H-1,2-бензотіазин-3-карбоксамід-1,1-діоксид (мелоксикам) формули (II), по суті вільний від 4-гідрокси-2-метил-N-алкіл-(5-метил-2-тіазоліл)-2H-1,2-бензотіазин-3-карбоксамід-1,1-діоксиду формули (V), де алкільна група R формули (V) є метилом, етилом або ізопропілом.

Винахід, крім того, відноситься до моногідрата калієвої солі мелоксикаму формули (I), переважно в очищеному стані, де вказана сіль є по суті вільною від 4-гідрокси-2-метил-N-алкіл-(5-метил-2-тіазоліл)-2H-1,2-бензотіазин-3-карбоксамід-1,1-діоксиду формули (V), де алкіл (група R формули (V)) є метилом, етилом або ізопропілом.

Згідно ще одного наступного аспекту даного винаходу запропоновані фармацевтичні препарати, що містять моногідрат калієвої солі мелоксикаму формули (I) як активний інгредієнт і один або більше, ніж один фармацевтично прийнятний наповнювач або допоміжний агент, переважно в очищеному стані, де вказана сіль є по суті вільною від

4-гідрокси-2-метил-N-алкіл-(5-метил-2-тіазоліл)-2Н-1,2-бензотіазин-3-карбоксамід-1,1-діоксиду формули (V), де алкіл (група R формули (V)) є метилом, етилом або ізопропілом.

Винахід, крім того, відноситься до фармацевтичних препаратів, що містять високочистий мелоксикам формули (II) як активний інгредієнт і один або більше ніж один фармацевтично прийнятний наповнювач або допоміжний агент, переважно в очищеному стані, де активний інгредієнт мелоксикам є по суті вільним від 4-гідрокси-2-метил-N-алкіл-(5-метил-2-тіазоліл)-2Н-1,2-бензотіазин-3-карбоксамід-1,1-діоксиду формули (V), де алкіл (група R формули (V)) є метилом, етилом або ізопропілом.

Органічні кислоти і феноли утворюють сіль з металами, яка звичайно добре розчинна у воді. Це явище часто використовують для очищення вказаних сполук шляхом розчинення продукту в лужно-водному середовищі і видалення нерозчинних в лугу і у воді органічних домішок шляхом фільтрування або екстракції відповідним незмішуваним розчинником.

З рівня техніки відомо, що калієві солі кристалізуються важче і володіють вищою розчинністю у воді і в органічних розчинниках, ніж натрієві солі. Калієві солі можуть бути гігроскопічними, отже, вказані солі переважно виділяють з їхнього розчину в органічних розчинниках.

Отримання натрієвої солі мелоксикаму було розкрито в Прикладі 2 Європейського патенту №2482. Метанольний розчин мелоксикаму змішують приблизно з еквімолярною кількістю метилату натрію, реакційну суміш випаровують до сухості, натрієву сіль суспендують в суміші ацетон-ефір і фільтрують.

У патентній заявці США №20030109701 розкрито отримання натрієвої солі мелоксикаму шляхом розчинення мелоксикаму у водно-органічному розчині гідроксиду натрію.

Хоча, згідно рівня техніки, серед солей лужних металів мелоксикаму калієва сіль також згадується, відсутній доступний опис отримання калієвої солі мелоксикаму в твердій формі, і неможливо знайти даних відносно її стабільності, розчинності і чистоти. Відповідно до рівня техніки солі, одержані з мелоксикаму і органічних або неорганічних підстав, одержують виключно з метою підвищення розчинності мелоксикаму.

Відповідно до рівня техніки відсутній опис отримання мелоксикаму у високочистій формі або його очищення через його сіль, утворену з неорганічною або органічною основою.

Досить несподівано виявлено, що калієва сіль мелоксикаму формули (I) може бути легко виділена в особливо чистій формі моногідрата з розчину сирого продукту, одержаного з водою або, якщо бажано, з водно-органічними розчинниками, навіть

у разі, коли домішка формули (V) присутня в кількості приблизно 20% мас/мас.

Перевага отримання калієвої солі формули (I) полягає в тому факті, що таким шляхом домішки формули (V), а також інші нерозчинні в лугу забруднення можна повністю і дуже легко видалити із сирого продукту.

Не дивлячись на той факт, що сполуки формули (V) містять ароматичну гідрокси групу, вони не утворюють сіль з лужними металами, отже, вони нерозчинні у водному лужному розчині і можуть бути видалені з розчину калієвої солі мелоксикаму шляхом фільтрування. Невелику кількість домішки, присутню на поверхні твердого кристалічного моногідрата калієвої солі мелоксикаму формули (II), включаючи сліди сполук формули (V), можна видалити шляхом простого промивання відповідним розчинником, оскільки моногідрат калієвої солі мелоксикаму формули (I) практично нерозчиняється в органічних розчинниках, наприклад, в етилацетаті.

Згідно наступного аспекта даного винаходу запропонований спосіб отримання високочистого кристалічного моногідрата калієвої солі мелоксикаму формули (I). На першій стадії мелоксикам одержують, починаючи із сполуки формули (III), де значенням R є метил, яке піддають взаємодії із сполукою формули (IV). При даному способі побічний продукт формули (V), де значенням R є метил, виходить в кількості 10-15% мас/мас. Сирий продукт розчиняють у водному розчині гідроксиду калію або карбонату калію при температурі від 50 до 60°C, домішки, нерозчинні в лужно-водному розчиннику, видаляють шляхом фільтрування або центрифугування, прозорий розчин охолоджують, і кристалічний високочистий моногідрат калієвої солі мелоксикаму формули (I) виділяють шляхом фільтрування або центрифугування.

Згідно наступного аспекту даного винаходу запропонований спосіб перетворення моногідрата калієвої солі мелоксикаму формули (I) у високочистий мелоксикам. Моногідрат калієвої солі мелоксикаму формули (I) розчиняють у воді або в суміші води і органічного розчинника, цей розчин фільтрують, фільтрат підкислюють водним розчином кислоти і охолоджують. Потім кристалічний мелоксикам збирають, промивають і висушують.

Згідно іншого аспекту даного винаходу запропонований спосіб виготовлення високочистого мелоксикаму поліморфної форми I. Калієву сіль формули (I) розчиняють у воді при температурі між 50 і 60°C, цей водний розчин фільтрують, і жовтий розчин підкислюють до pH6, використовуючи концентрований розчин кислоти, цей розчин охолоджують, і кристалічну поліморфну форму I мелоксикаму, що випала в осад, виділяють центрифугуванням або фільтруванням.

Перевага способу згідно даного винаходу полягає в тому факті, що єдиним розчинником, використовуваним в процесі очищення, є вода, отже, немає необхідності у видаленні залишків органічного розчинника з продукту. При кислотності (значенні pH), приведеній вище, продукт майже нерозчинний у воді, тому вихід є майже кількісним. Під час вищеописаного процесу теплове навантажен-

ня на продукт і його термічне розкладання є мінімальним, що дозволяє одержати високочистий продукт. У вищеописаний спосіб не залучені шкідливі хімічні реагенти, отже, він володіє перевагою з погляду охорони навколишнього середовища. Використання вищеописаного способу також призводить в результаті до значного зниження витрат.

Вищеазначена винахідницька концепція згідно даного винаходу може бути застосована більш узагальнено. Серед ефірів формули (III) метиловий ефір є найдешевшим і проводиться в найширшому масштабі. Проте вказаний метиловий ефір (III), де R є метилом, має загальноприйнятту, але обмежену увагу в процесі виробництва мелоксикаму у зв'язку з тим фактом, що побічний продукт формули (V), де R є метилом, утворюється в процесі реакції амідування в значній кількості, приблизно 10-15% мас/мас, яке не може бути видалене шляхом кристалізації. При використанні способу згідно даного винаходу забруднені сирі продукти, що містять вищезгадані високі кількості сполуки формули (V), де R є метилом, можуть бути очищені. Таким чином, стало можливо використовувати дешевший метиловий ефір формули (III), де R є метилом, замість ізопропілового ефіру формули (III), де R є ізопропілом.

Отримання сирого мелоксикаму формули (II) здійснюють згідно рівня техніки шляхом взаємодії ефіру формули (III), де R є метилом, етилом або ізопропілом, і 2-аміно-5-метил-тіазолу формули (IV) в розчинниках, що мають високу точку кипіння, наприклад, в хлорбензолі, декаліні або ксилолі, переважно в ксилолі. Реакція має місце при точці кипіння реакційної суміші, при температурі між приблизно 130 і приблизно 170°C. Час реакції звичайно складає 12-24 години. Окрім продукту мелоксикаму, реакційна суміш містить значну кількість сполуки формули (V), що відповідає вихідній сполуці формули (III) відносно групи R, а також речовина, подібна смолі. Якщо бажано, реакцію можна проводити у присутності активованого вуглецю для зменшення кількості смоли. В процесі реакції мелоксикам і побічний продукт формули (V) кристалізуються і осідають з реакційної суміші і можуть бути видалені фільтруванням разом з активованим вуглецем, якщо він присутній.

Сирий мелоксикам, який може також містити активований вуглець, розчиняють в 20-50-кратній масовій кількості водного розчину гідроксиду калію при температурі між 50 і 80°C при перемішуванні. Якщо бажано, швидкість розчинення мелоксикаму можна підвищити шляхом додавання приблизно 3-5% об/об низькомолекулярного спирту, наприклад, метанолу, етанолу або ізопропанолу. Об'єм розчину гідроксиду калію визначають, враховуючи кількість і якість цього низькомолекулярного спирту.

Водно-лужний розчинник розчиняє тільки мелоксикам. Сполуку формули (V), яка є нерозчинною в лужному середовищі, фільтрують разом з активованим вуглецем, якщо він присутній. Прозорий жовтий фільтрат охолоджують, і при цьому має місце осадження кристалічного моногідрату калієвої солі мелоксикаму формули (I).

Кристалізацію моногідрата калієвої солі мелоксикаму можна підсилити шляхом висолювання. Для досягнення ефекту висолювання кількість гідроксиду калію або карбонату калію додають до розчину калієвої солі мелоксикаму у вигляді твердої речовини або у вигляді концентрованого водного розчину в надлишку до еквімолярної кількості, необхідному для утворення солі. Сумарна кількість іонів калію, присутніх в розчині, згідно даного винаходу може складати між 1-10 молярних еквівалентів, переважно 4-5 молярних еквівалентів щодо молярної кількості мелоксикаму.

Твердий кристалічний моногідрат калієвої солі мелоксикаму формули (I) виділяють, домішки, присутні на поверхні кристалів, відмивають, використовуючи холодну воду або органічний розчинник, або їхню суміш, наприклад, використовуючи етилацетат, етанол, метанол, ізопропанол як органічний розчинник.

Згідно спостережень авторів винаходу, використовуючи спосіб за даним винаходом, можна одержати моногідрат калієвої солі мелоксикаму при високій чистоті навіть в несприятливому випадку, коли реакційна суміш містить 15-20% сполуки формули (V) мас/мас.

Згідно даного винаходу запропонований спосіб отримання мелоксикаму поліморфної форми I формули (II) при високій чистоті, при якому розчиняють моногідрат калієвої солі мелоксикаму формули (I) у воді або в суміші води і 1-20% об/об низькомолекулярного спирту при температурі між 50 і 100°C, переважно при температурі між 60 і 70°C. Розчинник переважно містить 2-5% об/об етанолу у воді.

Розчин фільтрують, і прозорий жовтий фільтрат підкислюють до pH6, використовуючи мінеральну або органічну кислоту. Для підкислення можна використовувати будь-яку мінеральну або органічну кислоту, наприклад, соляну кислоту, сірчану кислоту або фосфорну кислоту, оцтову кислоту, винну кислоту. Кристалічний мелоксикам фільтрують і промивають водою і етанолом.

Згідно наступного аспекту даного винаходу запропоновані фармацевтичні препарати, що містять моногідрат калієвої солі мелоксикаму формули (I) в суміші з одним або більше ніж одним загальноприйнятим наповнювачем або допоміжним агентом, по суті вільні від домішки формули (V).

Інший наступний аспект даного винаходу відноситься до фармацевтичних препаратів, що містять мелоксикам формули (II) в суміші з одним або більше ніж одним загальноприйнятим наповнювачем або допоміжним агентом, по суті вільним від домішки формули (V).

Фармацевтичні композиції згідно даного винаходу містять, як правило, 0,1-95% мас/мас, переважно 1-50% мас/мас, зокрема, 5-30% мас/мас активного інгредієнта.

Фармацевтичні композиції за даним винаходом можуть бути придатні для перорального (наприклад, порошки, пігулки, пігулки з покриттям, капсули, мікрокапсули, пілюлі, розчини, суспензії або емульсії), парентерального (наприклад, ін'єкційні розчини для внутрішньовенного, внутрішньом'язового, підшкірного або внутрішньочеревинного

застосування), ректального (наприклад, супозиторії), черешкового (наприклад, пластирі) або місцевого (наприклад, мазі або пластирі) введення або для застосування у формі імплантатів. Тверді, м'які або рідкі фармацевтичні композиції за винаходом можна одержати способами, загальнозживаними у фармацевтичній промисловості.

Тверді фармацевтичні композиції для перорального введення, формули (I), що містять сполуки, можуть містити розбавлювачі, наповнювачі або носії (такі як лактоза, глюкоза, крохмаль, фосфат калію, мікрокристалічна целюлоза), зв'язуючі агенти (такі як желатин, сорбіт, полівінілпіролідон), розпушувачі (такі як кроскармелоза, Накарбоксиметилцелюлоза, кросповідон), допоміжні агенти для пігулок (такі як стеарат магнію, тальк, поліетиленгліколь, кремнієва кислота, діоксид кремнію) і поверхнево-активні агенти (наприклад, лаурилсульфат натрію).

Рідкі композиції, що містять калієву сіль мелоксикаму формули (I) в розчиненій формі, відомі згідно рівня техніки. Рідкі фармацевтичні препарати, придатні для перорального введення згідно даного винаходу, можуть бути суспензією або емульсією. Такі композиції можуть містити суспендуючі агенти (наприклад, желатин, карбоксиметилцелюлозу), емульгатори (наприклад, сорбітанмоноолеат), розчинники (наприклад, воду, масла, гліцерин, пропіленгліколь, етанол), буферні агенти (наприклад, ацетатні, фосфатні, цитратні буфери) або консерванти (наприклад, метил-4-гідроксибензоат).

М'які фармацевтичні композиції, що містять як активний інгредієнт сполуки загальної формули (I) або його фармацевтично прийнятну сіль приєднання кислоти, такі як супозиторії, містять активний інгредієнт, рівномірно диспергований в речовині основи супозиторію (наприклад, в поліетиленгліколі або в маслі какао).

Фармацевтичні композиції згідно даного винаходу можна готувати відомими способами фармацевтичної промисловості. Активний інгредієнт змішують з фармацевтично прийнятними твердими або рідкими носіями і/або допоміжними агентами, і цю суміш приводять в лікарську форму. Носії і допоміжні агенти разом із способами, які можна використовувати у фармацевтичній промисловості, розкриті в літературі (Remington's Pharmaceutical Sciences, Edition 18, Mack Publishing Co., Easton, USA, 1990).

Фармацевтичні композиції згідно даного винаходу містять, як правило, стандартну дозу.

Додаткові подробиці даного винаходу дані в приведених нижче прикладах без обмеження об'єму захисту вказаними прикладами.

#### Приклад 1

4-Гідрокси-2-метил-N-(5-метил-2-тіазоліл)-2Н-1,2-бензотіазин-3-карбоксамід-1,1-діоксиду калієвої солі моногідрат (сполуки формули I)

350мл ксилолу переносять в апарат, обладнаний насадкою Маркуссона і забезпечений засобами для продування інертним газом. Починають продування аргонном і додають 35,0г (130ммоль) 4-гідрокси-2-метил-2Н-1,2-бензотіазин-3-карбонової кислоти метилового ефіру формули (III) [де зна-

ченням R є метил], 15,0г (132ммоль) 2-аміно-5-метил-тіазолу формули (IV) і 6,0г активованого вуглецю при безперервному перемішуванні і продуванні аргонном.

Реакційну суміш нагрівають протягом 24 годин, використовуючи масляну баню, при температурі між 170 і 180°C. Нагрівання регулюють так, щоб тільки мінімальна кількість дистиляту (2-5мл/година) утворилася в насадці. Дистиляція метанолу припиняється до кінця реакції.

Реакційну суміш охолоджують до 25°C, сирий мелоксикам, що містить вуглець і приблизно 12% домішки формули (V), фільтрують і промивають на фільтрі ксилолом і етанолом. Сирий продукт, що містить вуглець, перемішують в 1200мл 0,5% водного розчину гідроксиду калію при температурі 50°C протягом однієї години, вуглець і домішка формули (V), нерозчинні в лужному розчині, фільтрують, і прозорий жовтий розчин при 25°C додають по краплях до розчину 30г гідроксиду калію в 100мл води. Калієва сіль мелоксикаму осідає у формі жовтих кристалів, які легко відокремлюються фільтруванням. Суспензію кристалів перемішують протягом двох годин при 10°C, фільтрують і промивають водою.

Вихід, 42,9г [81,0%, обчислений по кількості сполуки формули (III)]

Вміст (на підставі вмісту калію): 99,5%

Вода (метод Карла Фішера): 4,6%

Точка плавлення, 170-171°C

Елементний аналіз  $[C_{14}H_{12}KN_3O_4S_2 \cdot H_2O (407,5)]$ :

Обчислено	C: 41,26	H: 3,46	N: 10,31	S: 15,74
Виміряно	C: 41,20	H: 3,52	N: 10,21	S: 15,61

Чистота (ВЕРХ): 99,8%.

Термогравиметрія: продукт втрачає 4,75% води при 175-245°C

#### Приклад 2

4-Гідрокси-2-метил-N-(5-метил-2-тіазоліл)-2Н-1,2-бензотіазин-3-карбоксиамід-1,1-діоксиду (сполука формули (II), поліморфна форма I мелоксикаму

34,1г (83,7ммоль) моногідрата калієвої солі мелоксикаму розчиняють в суміші 1500мл 0,5% водного розчину гідроксиду калію і 25мл етанолу при температурі 40-45°C шляхом перемішування протягом 30 хвилин. До цього жовтого розчину додають 2,0г активованого вуглецю, і після перемішування протягом десяти хвилин вуглець фільтрують. До цієї суміші додають 100мл водного розчину соляної кислоти, приготовленого шляхом розведення 20мл (23,6г) концентрованої соляної кислоти до кінцевого об'єму 100мл, при 30°C за 30 хвилин (pH3-5). Суспензію перемішують протягом двох годин при температурі 10°C, фільтрують, і продукт промивають на фільтрі водою.

Вихід: 28,5г (97,1%, обчислений на основі маси моногідрата калієвої солі мелоксикаму як початкової сполуки).

Точка плавлення: 246-248°C

Елементний аналіз  $(C_{14}H_{13}N_3O_4S_2 (351,4))$

Обчислено	C: 47,85	H: 3,73	N: 11,96	S: 18,25
Виміряно	C: 47,80	H: 3,82	N: 11,87	S: 18,20

## Приклад 3

Моногідрат калієвої солі 4-гідрокси-2-метил-N-5-метил-2-тіазоліл)-2Н-1,2-бензотіазин-3-карбоксамід-1,1-діоксиду (сполука формули (I))

Одержують відповідно до Прикладу 1 з тією різницею, що замість метилового ефіру 1,2-бензотіазин-3-карбонової кислоти [сполука формули (III), є метил] використовують 36,83г (130ммоль) етилового ефіру 1,2-бензотіазин-3-карбонової кислоти [сполука формули (III), етил].

Вихід: 46,9г (88,5%, обчислений на основі маси вихідної сполуки метилового ефіру 1,2-бензотіазин-3-карбонової кислоти формули (III)).

Вміст (на підставі вмісту калію): 99,6%

Вода (метод Карла Фішера): 4,7%

Елементний аналіз  $[C_{14}H_{12}KN_3O_4S_2 \cdot H_2O]$  (407,5)]

Обчислено	C: 41,26	H: 3,46	N: 10,31	S: 15,74
Виміряно	C: 41,22	H: 3,38	N: 10,25	S: 15,69

Чистота (ВЕРХ): 99,8%.

## Приклад 4

Поліморфна форма I мелоксикаму

Одержують згідно Прикладу 2 з єдиною різницею, що розчин калієвої солі обробляють 6,0мл 96% оцтової кислоти замість соляної кислоти.

Вихід: 29,0г (98,5%, обчислений на підставі кількості моногідрата калієвої солі мелоксикаму формули (I), використовуюваного як вихідна сполука).

Точка плавлення: 246-248°C

Елементний аналіз  $(C_{14}H_{13}N_3O_4S_2)$  (351,4):

Обчислено	C: 47,85	H: 3,73	N: 11,96	S: 18,25
Виміряно	C: 47,89	H: 3,68	N: 11,91	S: 18,29

Чистота (ВЕРХ) 99,8%.