



УКРАЇНА

(19) UA (11) 76776 (13) C2  
(51) МПК  
C07D 231/14 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОЛІМОРФНА ФОРМА РИМОНАБАНТУ, СПОСІБ ЇЇ ОТРИМАННЯ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО ЇЇ МІСТИТЬ

1

- (21) 20040402974  
(22) 04.11.2002  
(24) 15.09.2006  
(86) PCT/FR02/03765, 04.11.2002  
(31) 01/14579  
(32) 08.11.2001  
(33) FR  
(46) 15.09.2006, Бюл. № 9, 2006 р.  
(72) Алькад Ален, FR, Анн-Аршар Жій, FR, Ґаворі Корінн, FR, Мон'є Олів'є, FR  
(73) САНОФІ-АВЕНТИС, FR  
(56) US 5624941 A, 29.04.1997  
EP 0656354 A, 07.06.1995  
(57) 1. Кристалічний поліморф римонабанту (форма II), який **відрізняється** описаними нижче смугами поглинання інфрачервоного спектра:

$\lambda$ (см <sup>-1</sup> )	$\lambda$ (см <sup>-1</sup> )
3311,30	1484,80
2787,23	986,57
1683,48	922,58
1526,55	781,02

2. Кристалічний поліморф римонабанту, який **відрізняється** описаними нижче лініями порошкової рентгенодифрактограми:

Пік ° Å	Кут 2-Тета°
d=17,41664	5,070
d=8,70963	10,148
d=8,19062	10,793
d=5,82785	15,191
d=4,63425	19,136
d=3,49212	25,486

3. Спосіб отримання сполуки за будь-яким з пп.1, 2, який **відрізняється** тим, що:  
а) римонабант розчиняють в гарячому стані у розчиннику, вибраному з групи:  
- чистий метилциклогексан або з вмістом 1-10% води за об'ємом,  
- ацетонітріл,  
- 4-метил-2-пентанон,  
ацетон,

2

або суміш цих розчинників;  
б) за необхідності, середовище охолоджують до температури 5-25°C,  
с) утворені кристали фільтрують при температурі 5-25°C.  
4. Спосіб за п.3, який **відрізняється** тим, що після етапу а) середовище затравлюють римонабантом кристалічної форми II.  
5. Спосіб за п.3, який **відрізняється** тим, що:  
а) римонабант розчиняють при концентрації 150-220г/л, нагріваючи до температури перегонки розчинника, який складається з метилциклогексану, що містить 1-10% води, а тоді здійснюють будь-який з описаних нижче етапів б), с) та d), або без посередньо етапи с) та d);  
б) середовище охолоджують до температури 40-50°C, а тоді середовище нагрівають до температури 60-75°C і підтримують протягом 2 годин;  
с) температуру знижують із швидкістю охолодження від 15°C до 20°C на годину до температури 5-20°C;  
d) утворені кристали фільтрують при температурі 5-20°C.  
6. Спосіб за п.5, який **відрізняється** тим, що:  
- на етапі а) сполуку розчиняють при концентрації 200 г/л у розчиннику, який складається з метилциклогексану, що містить 1-5% води, нагріваючи до температури перегонки розчинника;  
- на етапі б) середовище охолоджують до 45°C протягом 30хв., а тоді середовище нагрівають до 70°C±2°C і температуру підтримують протягом 2 годин;  
- на етапі с) температуру знижують із швидкістю охолодження від 15°C до 20°C на годину до температури 15-20°C.  
7. Спосіб за п.3, який **відрізняється** тим, що:  
а) римонабант розчиняють при концентрації 50-250 г/л у розчиннику, який складається з чистого метилциклогексану або з вмістом 1-10% води;  
б) середовище охолоджують до температури 65-75°C і витримують протягом 2 годин при цій температурі;  
с) середовище затравлюють додаванням 1-5% за масою римонабанту кристалічної форми II;  
d) температуру знижують із швидкістю охолодження від 15°C до 20°C на годину до температури 10-20°C;

(13) C2

(11) 76776

(19) UA

е) утворені кристали фільтрують при температурі 10-20°C.

8. Спосіб за п.7, який **відрізняється** тим, що:

- на етапі а) концентрація римонабанту складає 120-150г/л;

на етапі б) суміш охолоджують до 70°C;

на етапі с) кристалізацію ініціюють 2% за масою римонабанту кристалічної форми II.

9. Спосіб за п.3, який **відрізняється** тим, що:

а) римонабант розчиняють при концентрації 200-250г/л, нагріваючи до температури розчинника, який складається з метилциклогексану, метилізо-бутилкетону чи ацетону, або з суміші цих розчинників;

б) температуру знижують із швидкістю охолодження від 10°C до 20°C на годину, поки не розпочнеться зароджування кристалів, як варіант, температуру зароджування кристалів підтримують протягом 1 години;

с) температуру знову знижують із швидкістю охолодження від 10°C до 20°C на годину, поки не отримують температуру 10-20°C;

д) кристали фільтрують при температурі 10-20°C.

10. Спосіб за п.3, який **відрізняється** тим, що:

а) римонабант розчиняють при концентрації 120-250 г/л, нагріваючи при температурі перегонки розчинника, яким є метилциклогексан;

б) суміш охолоджують до температури 80-90°C;

с) середовище затравлюють додаванням 1-5% за масою римонабанту кристалічної форми II у суспензії в метилциклогексані, і температуру підтримують протягом години 80-90°C;

д) температуру знижують із швидкістю охолодження від 15°C до 20°C на годину до температури 10-20°C;

е) утворені кристали фільтрують при температурі 10-20°C.

11. Спосіб за п.10, який **відрізняється** тим, що:

- на етапі а) римонабант розчиняють при концентрації 200 г/л у розчиннику;

- на етапі б) суміш охолоджують до 85°C±2°C;

- на етапі с) суміш затравлюють 2% за масою римонабанту форми II, а тоді температуру середовища підтримують протягом години при 85°C±2°C.

12. Спосіб отримання сполук за будь-яким з пп.1, 2, який **відрізняється** тим, що:

а) римонабант при концентрації 150-300г/л в метилциклогексані нагрівають до температури 85-95°C;

б) середовище затравлюють 1-5% за масою римонабанту кристалічної форми II і температуру підтримують 85-95°C протягом декількох годин, поки не зникне форма I;

с) температуру знижують із швидкістю охолодження від 10°C до 20°C на годину до температури 10-20°C;

д) утворені кристали фільтрують при температурі 10-20°C.

13. Спосіб за п.12, який **відрізняється** тим, що на етапі а) отримують концентрацію римонабанту в метилциклогексані 150-300г/л обробкою 5-(4-хлорфеніл)-1-(2,4-дихлорфеніл)-4-метилпіразол-3-карбонової кислоти хлориду в метилциклогексані 1-амінопіперидином у суміші метилциклогексану та тетрагідрофурану у присутності триетиламіну.

14. Фармацевтична композиція, що містить як активний інгредієнт кристалічний поліморф римонабанту (форма II) за будь-яким з пп.1, 2, у комбінації з щонайменше одним фармацевтичним ексципієнтом.

15. Медикамент, який **відрізняється** тим, що містить сполуку за будь-яким з пп.1, 2.

Цей винахід стосується нового поліморфу N-піперидино-5-(4-хлорфеніл)-1-(2,4-дихлорфеніл)-4-метил-3-піразолкарбоксаміду та способу його отримання. Зокрема, винахід стосується способу отримання цього поліморфу, що має назву форма II, та фармацевтичних композицій, що його містять.

N-Піперидино-5-(4-хлорфеніл)-1-(2,4-дихлорфеніл)-4-метил-3-піразолкарбоксамід, міжнародна непатентована назва якого римонабант, є антагоністом канабіноїдних рецепторів CB<sub>1</sub>, який вперше було описано [в патенті EP 0 656 354]. Спосіб, заявлений у цьому патенті, дозволяє отримувати римонабант в кристалічній формі, яка матиме назву форма I. Зараз було виявлено, що римонабант може існувати у різних поліморфних кристалічних формах, що відрізняються одна від одної своєю стійкістю, фізичними властивостями, спектральними характеристиками та способом отримання.

Таким чином, предметом даного винаходу є нова поліморфна форма римонабанту, форма II, а також винахід стосується способів отримання римонабанту в його поліморфній формі II, та фарма-

цевтичних композицій, що містять зазначену форму II.

[В патенті EP 0 656 354] немає жодних посилань на існування специфічних поліморфних форм римонабанту. У цьому патенті описується, що сполуку виділяють звичайними способами, а саме, згідно з описаними в прикладах втіленнями винаходу, продукт отримують після кристалізації з ізопропілового етеру або охолодженням середовища, що містить цей продукт в метилциклогексані.

Зараз було виявлено, що, застосовуючи певні умови кристалізації, отримують нову стійку кристалічну форму, форму II.

Кристалічну форму II римонабанту характеризували та порівнювали з кристалічною формою I, описаною раніше.

Інфрачервоні (I.C.) спектри 2 кристалічних форм римонабанту записували на спектрофотометрах Perkin Elmer System 2000 FT-IR, між 400cm<sup>-1</sup> та 4000cm<sup>-1</sup>, з розширенням 4cm<sup>-1</sup>, в гранулі броміду калію, концентрація тест-сполуки складала 0.5% за масою.

Ці спектри відрізняються смугами поглинання, представленими в наступних таблицях 1 та 2.

Таблиця 1

І.Ч. спектр, форма I

$\lambda$ (см <sup>-1</sup> )
3265.53
1667.78
901.57
761.61

Таблиця 2

І.Ч. спектр, форма II

$\lambda$ (см <sup>-1</sup> )	$\lambda$ (см <sup>-1</sup> )
3311.30	1484.80
2787.23	986.57
1683.48	922.58
1526.55	781.02

Відповідні спектри відображено на фігурах 1 та 2.

Записували порошкові рентгенодифрактограми для кристалічних форм I та II. Профіль рентгенодифракції порошку (кут дифракції) визначали на дифрактометрі Siemens D500TT (тета/тета), Bragg-Brentano типу,  $\text{CuK}\alpha_1$  джерело,  $\lambda=1.5406\text{\AA}$ ; зона сканування  $2\text{--}40^\circ$  при  $1^\circ$  за хв., Bragg 2 тета.

Характеристичні лінії дифрактограм 2 сполук представлено в наступних таблицях:

Таблиця 3

Порошкова рентгенодифрактограма, форма I

Пік ° Å	Кут 2-Тета°
d=9.65570	9.151
d=7.58833	11.652
d=7.17682	12.323
d=5.51204	16.067
d=5.38190	16.458
d=5.25349	16.863
d=4.82130	18.387
d=4.56563	19.426
d=4.28517	20.712
d=4.16860	21.297
d=3.87660	22.922
d=3.27222	27.231

Таблиця 4

Порошкова рентгенодифрактограма, форма II

Пік ° Å	Кут 2-Тета°
d=17.41664	5.070
d=8.70963	10.148
d=8.19062	10.793
d=5.82785	15.191
d=4.63425	19.136
d=3.49212	25.486

Відповідні дифрактограми відображено на фігурах 3 та 4.

Кристалічна форма II римонабанту також відрізняється своєю кристалічною структурою, для якої визначали параметри решітки рентгенодифракцією одиничного кристалу.

Таблиця 5

Параметри решітки, форма II

Молекулярна формула	C13N4OC22H21
Молекулярна маса	463.78
Структура решітки	Моноклінна
Просторова група	P21/C
Елементи симетрії	'x, y, z'
	'-x, y+1/2, -z+1/2'
	'-x, -y, -z'
	'x, -y-1/2, z-1/2'
Параметр a решітки	17.4670(7)Å
Параметр b решітки	9.2820(9)Å
Параметр c решітки	13.9450(14)Å
Параметр $\alpha$ решітки	90.00°
Параметр $\beta$ решітки	91.994(5)°
Параметр $\gamma$ решітки	90.00°
Об'єм решітки	2259.5(3)Å <sup>3</sup>
Кількість молекул на комірку: Z	4

З одиничного кристалу форми II римонабанту отримували імітовану порошкову дифрактограму (теоретичну дифрактограму), яку порівнювали з отриманою експериментально. На Фіг.5 показано порівняння отриманих дифрактограм.

Дуже висока подібність, яку спостерігали, вказує на те, що структура, яка міститься в порошку, відповідає тій, яку визначали в одиничному кристалі, а також на те, що ця структура є унікальною, тобто не має жодної іншої поліморфної форми, змішаної з формою II римонабанту.

Диференційний ентальпиметричний аналіз 2 кристалічних форм проводили в однакових умовах на пристрої MDSC 2920, TA Instruments SARL (Париж), в атмосфері азоту, при початковій температурі  $30^\circ\text{C}$ , яку підвищували зі швидкістю  $10^\circ\text{C}/\text{хв}$ .

Для кожної сполуки, пік плавлення і різницю в ентальпії речовини ( $\Delta H$ ) визначали до і після плавлення у Дж/г матеріалу.

Форма I має пік плавлення при  $156\pm 2^\circ\text{C}$  з  $\Delta H=65\pm 2\text{Дж/г}$ .

Форма II має пік плавлення при  $157\pm 2^\circ\text{C}$  з  $\Delta H=66\pm 2\text{Дж/г}$ .

Таким чином, цей винахід стосується кристалічного поліморфу римонабанту (форма II), який відрізняється смугами поглинання І.Ч. спектру, описаними в Таблиці 2.

Цей поліморф також відрізняється характеристичними лініями порошкової рентгенодифрактограми, описаними в Таблиці 4.

Крім того, кристалічний поліморф відрізняється піком плавлення при  $157\pm 2^\circ\text{C}$  з  $\Delta H=66\pm 2\text{Дж/г}$ .

Також вимірювали розчинність 2 кристалічних форм римонабанту в одному й тому ж розчиннику. Використовуваний спосіб [описано в роботі "Measurement of Solubility" J.W. Mullin.

Crystallization: 3rd edition, Ipswich (GB): Butterworth - Heinemann, 1993, p.105].

Вимірювання проводили для кожної кристалічної форми у розчині в метилциклогексані при температурі, що варіювалася у межах 10-70°C. У стані рівноваги, для кожної температури, нерозчинена кристалічна форма характеризується інфрачервоною спектрографією, зокрема своїми основними смугами. 2 досліді, які проводили для кожної кристалічної форми, представлено у нижченаведеній таблиці:

Таблиця 6

Розчинність

Температура °C	Концентрація в г/л	
	Форма I	Форма II
10.00	4.86	4.50
20.00	6.92	6.60
30.00	9.30	9.20
40.00	13.70	12.60
50.00	20.40	19.00
60.00	31.20	29.20
70.00	52.40	42.00

При цьому спостерігали, що форма II римонабанту є менш розчинною при усіх температурах у межах 10-70°C, що свідчить про те, що форма II римонабанту з точки зору термодинаміки більш стійка, ніж форма I римонабанту.

Згідно з цим винаходом, спосіб отримання кристалічної форми II римонабанту відрізняється тим, що:

а) римонабант розчиняють в гарячому стані у розчиннику, вибраному з групи:

- чистий метилциклогексан або із вмістом 1-10% води за об'ємом,
- ацетонітрил,
- 4-метил-2-пентанон,
- ацетон,
- або суміш цих розчинників;

б) за необхідності, середовище охолоджують до температури 5-25°C,

с) утворені кристали фільтрують при температурі 5-25°C.

Згідно з певним втіленням, що є предметом цього винаходу, по завершенні етапу а), середовище затравлюють римонабантом кристалічної форми II.

Римонабант, який розчиняють на етапі а), є римонабантом кристалічної форми I, отриманим згідно [з патентом EP 0 656 354], або римонабантом форми II, або їх сумішшю. Також можна отримати римонабант кристалічної форми I безпосередньо з 5-(4-хлорфеніл)-1-(2,4-дихлорфеніл)-4-метилпіразол-3-карбонової кислоти, за способом, [описаним в EP 0 656 354]; кислоту перетворюють в її хлорид кислоти дією тіонілхлориду, а тоді 1-амінопіперидин спричиняє реакцію у присутності триетиламіну.

Цей винахід має декілька певних втілень.

Згідно з одним втіленням, спосіб відрізняється тим, що:

а) римонабант розчиняють при концентрації 150-220г/л, нагріваючи до температури перегонки

розчинника, який складається з метилциклогексану, що містить 1-10% води, а тоді здійснюють будь-який з етапів b), c) та d), або безпосередньо етапи c) та d);

б) середовище охолоджують до температури 40-50°C, а тоді середовище нагрівають до температури 60-75°C і підтримують протягом 2 годин;

с) температуру знижують із швидкістю охолодження від -15°C до -20°C на годину до температури 5-20°C;

д) утворені кристали фільтрують при температурі 5-20°C. Переважно, цей спосіб відрізняється тим, що:

- на етапі а), сполуку розчиняють при концентрації 200 г/л у розчиннику, який складається з метилциклогексану, що містить 1-5% води, нагріваючи до температури перегонки розчинника;

- на етапі b), середовище охолоджують до 45°C протягом 30хв., а тоді середовище нагрівають до 70°C±2°C і температуру підтримують протягом 2 годин;

- на етапі c), температуру знижують із швидкістю охолодження від -15°C до -20°C на годину до температури 15-20°C.

Згідно з одним варіантом способу за винаходом:

а) римонабант розчиняють при концентрації 50-250г/л у розчиннику, який складається з чистого метилциклогексану або з вмістом 1-10% води;

б) середовище охолоджують до температури 65-75°C і витримують протягом 2 годин при цій температурі;

с) середовище затравлюють додаванням 1-5% за масою римонабанту кристалічної форми II;

д) температуру знижують із швидкістю охолодження від -15°C до -20°C на годину до температури 10-20°C;

е) утворені кристали фільтрують при температурі 10-20°C.

Переважно, цей спосіб відрізняється тим, що:

- на етапі а), концентрація римонабанту складає 120-150 г/л;

- на етапі b), суміш охолоджують до 70°C;

- на етапі c), кристалізацію ініціюють 2% за масою римонабанту кристалічної форми II.

Згідно з іншим способом отримання:

а) римонабант розчиняють при концентрації 200-250г/л, нагріваючи до температури розчинника, який складається з метилциклогексану або з метилізобутилкетону, або з ацетону, або з суміші цих розчинників;

б) температуру знижують із швидкістю охолодження від -10°C до -20°C на годину, поки не розпочнеться зароджування кристалів, як варіант, температуру зароджування кристалів підтримують протягом 1 години;

с) температуру знову знижують із швидкістю охолодження від -10°C до -20°C на годину, поки не отримують температуру 10-20°C;

д) кристали фільтрують при температурі 10-20°C.

Згідно з іншим втіленням, спосіб за винаходом відрізняється тим, що:

а) римонабант розчиняють при концентрації 120-250г/л, нагріваючи при температурі перегонки розчинника, яким є метилциклогексан;

b) суміш охолоджують до температури 80-90°C;

c) середовище затравлюють додаванням 1-5% за масою римонабанту кристалічної форми II у суспензії в метил циклогексані, і температуру підтримують протягом 1 години 80-90°C;

d) температуру знижують із швидкістю охолодження від -15°C до -20°C на годину до температури 10-20°C;

e) утворені кристали фільтрують при температурі 10-20°C.

Переважно, цей спосіб відрізняється тим, що:

- на етапі a), римонабант розчиняють при концентрації 200г/л у розчиннику;

- на етапі b), суміш охолоджують до 85°C±2°C;

- на етапі c), суміш затравлюють 2% за масою римонабанту форми II, а тоді температуру середовища підтримують протягом 1 години 85°C±2°C.

Інший спосіб отримання згідно з винаходом відрізняється тим, що:

a) римонабант розчиняють при кімнатній температурі в ацетонітрилі до насичення;

a) суміш залишають випаровуватися при кімнатній температурі;

c) утворені кристали виділяють.

Згідно з іншим втіленням, можна використовувати розчинник, який є не дуже полярним, як-то чистий метилциклогексан, та отримувати римонабант форми II, який використовують як затравку для кристалізації.

Цей спосіб отримання сполуки згідно з винаходом відрізняється тим, що:

a) римонабант при концентрації 150-300г/л в метилциклогексані нагрівають до температури 85-95°C;

b) середовище затравлюють 1-5% за масою римонабанту кристалічної форми II і температуру підтримують 85-95°C протягом декількох годин, поки не зникне форма I;

c) температуру знижують із швидкістю охолодження від -10°C до -20°C на годину до температури 10-20°C;

d) утворені кристали фільтрують при температурі 10-20°C.

Згідно з певним втіленням, на етапі a), отримують концентрацію римонабанту в метилциклогексані 150-300г/л обробкою 5-(4-хлорфеніл)-1-(2,4-дихлорфеніл)-4-метилпіразол-3-карбонової кислоти хлориду 1-амінопіридином в суміші метилциклогексану та тетрагідрофурану у присутності триетиламіну.

Кристалічна форма II римонабанту має більшу стабільність, ніж та, яку має вищеописана форма I. Крім того, кристалічну форму II римонабанту можна отримати специфічним способом за допомоги способу згідно з винаходом; що свідчить про перевагу промислового виготовлення кристалічної форми II римонабанту.

Таким чином, кристалічна форма II римонабанту є, зокрема, придатною для виготовлення фармацевтичних композицій, корисних для лікування будь-якого захворювання, до якого залучено антагоніст канабіноїдних рецепторів CB<sub>1</sub>.

Згідно з одним з аспектів, об'єктом винаходу є фармацевтичні композиції, що містять, як активний інгредієнт, римонабант кристалічної форми II.

У фармацевтичних композиціях, згідно з цим винаходом, для введення пероральним, під'язиковим, підшкірним, внутрішньом'язовим, внутрішньовенним способами, через шкіру або місцевим шляхом, активний інгредієнт, окремо або у комбінації з іншим активним інгредієнтом, можна вводити однодозовими формами, як суміш зі звичайними фармацевтичними наповнювачами, тваринам та людям. Відповідні однодозові форми містять форми для перорального введення, як-то таблетки, желатинові капсули, пілюлі, порошки, гранули та розчини або суспензії для перорального введення, форми для під'язикового та букального введення, аерозолі, імпланти, форми для місцевого, трансдермального, підшкірного, внутрішньом'язового, внутрішньовенного, інтраназального введення або введення крізь око.

У фармацевтичних композиціях згідно з винаходом, активний інгредієнт або активні інгредієнти взагалі формують як дозовані одиниці, що містять 0.5-300мг, переважно 5-60мг, бажано 5-40мг на дозовану одиницю, для добового введення, один або декілька разів на добу.

Хоча всі ці дози є прикладами середніх ситуацій, все ж таки можуть бути окремі випадки, де придатними є вищі або нижчі дози; ці дози також становлять частину винаходу. За звичною практикою, вибір придатної дози для кожного пацієнта визначає лікар в залежності від способу введення та віку, маси та реакції пацієнта.

Коли тверду композицію отримують у формі таблеток або желатинових капсул, суміш фармацевтичних ексципієнтів додають до тонкоподрібнених або неподрібнених активних інгредієнтів, при чому суміш може складатися з таких розріджувачів, як, наприклад, лактоза, маніт, мікрокристалічна целюлоза, крохмаль або дикальцій-фосфат, з таких зв'язуючих, як, наприклад, полівінілпіролідон або гідроксипропілметилцелюлоза, таких дисциплінацій, як, зшитий полівінілпіролідон або зшита карбоксиметилцелюлоза, натрій-кроскармелоза, з таких ковзних засоби, як, діоксид силіцію або тальк, або з таких змащувачів, як стеарат магнію, стеаринова кислота, гліцерилтрибегенат або стеарилфумарат натрію.

Такі зволожувачі або ПАР, як лаурилсульфат натрію, полісорбіт 80 або поллоксамер 188, можна додавати до композиції.

Таблетки можна отримувати різними способами: безпосереднім таблетуванням, сухим гранулюванням, вологим гранулюванням або плавленням при нагріванні.

Таблетки можуть бути без оболонки або покриті цукром (наприклад сахарозою), або покриті різними полімерами або іншими відповідними матеріалами.

Таблетки можуть мати миттєве, затримане або уповільнене вивільнення, з. отриманням полімерних матриць або з використанням специфічних полімерів, при утворенні тонкої плівки.

Желатинові капсули можуть бути м'якими або твердими, і можуть бути покриті або не покриті тонкою плівкою, щоб мати миттєву, уповільнену та затриману дію (наприклад, через форму з ентесоліюбильним покриттям). Вони можуть містити не тільки тверду композицію, що входить до складу

таблеток, але також рідинні або напівтверді композиції.

Препарат у формі сиропу або еліксиру може містити активний інгредієнт або активні інгредієнти у суміші з підсолоджувачем, переважно безкалорійний підсолоджувач, з метилпарабеном та пропілпарабеном, як антисептик, а також з ароматизатором та відповідним барвником.

Водо-дисперсивні порошки або гранули, можуть містити активний інгредієнт або активні інгредієнти як суміш з диспергаторами, зволожувачами або суспензуючими засобами, як-то полівінілпіролідон або полівідон, а також з підсолоджувачами або із засобами, що коригують смак.

Для ректального введення, можна застосовувати супозиторії, які отримують із зв'язуючими, що плавляться при ректальній температурі, наприклад масло какао або поліетиленгліколі.

Для парентерального, інтраназального або внутрішньочного введення, можна застосовувати водні суспензії, ізотонічні соляні розчини або стерильні розчини та розчини для вприскування, що містять фармакологічно сумісні диспергатори та/або солюбілізатори, наприклад пропіленгліколь або бутіленгліколь.

Таким чином, для отримання водного розчину, який можна уводити внутрішньовенним шляхом, можна застосовувати співрозчинник, як-то, наприклад, спирт, як-то етанол, або гліколь, як-то поліетиленгліколь або пропіленгліколь, та гідрофілну ПАР, як-то полісорбіт 80 або поллоксамер 188. Для отримання масляного розчину, який можна уводити внутрішньовенним шляхом, активний інгредієнт можна розчинити з тригліцеридом або з гліцериновим естером.

Для місцевого введення, можна застосовувати креми, мазі, гелі, примочки для очей або розчини для розпилення.

Для трансдермального введення, можна застосовувати пластирі в багатошаровій формі або в емності, в якій активний інгредієнт може бути в спиртовому розчині.

Для інгаляційного введення, можна використовувати аерозоль, який містить, наприклад, сорбітриолеат або олеїнову кислоту та трихлорфлуоретан, дихлорфлуоретан, дихлортетрафлуоретан, замісники фреону або будь-який інший біологічно сумісний газувати пропелент; можна використовувати систему, що містить активний інгредієнт, окремо або у комбінації з ексципієнтом, у порошковій формі.

Активний інгредієнт або активні інгредієнти можуть також бути у формі комплексу з циклодекстрином, наприклад  $\alpha$ -,  $\beta$ - або  $\gamma$ -циклодекстрин або 2-гідроксипропіл- $\beta$ -циклодекстрин або метил- $\beta$ -циклодекстрин.

Активний інгредієнт або активні інгредієнти можуть також бути у формі мікрокапсул або мікросфер, як варіант, з одним або більше носіями або добавками.

При лікуванні хронічних захворювань можна застосовувати імпланти, що існують серед застосовуваних форм уповільненого вивільнення. Такі імпланти можна отримувати у формі масляної суспензії або у формі суспензії з мікросфер в ізотонічному середовищі.

Переважно, римонабант у кристалічній формі II уводять перорально одиничною дозою на добу.

Згідно з іншим з його аспектів, винахід також стосується способу, який полягає в введенні терапевтично ефективної кількості кристалічної форми II римонабанту.

#### ПРИКЛАД 1:

Отримання форми II без затравки в метилциклогексані, що містить 1.64% води

40г N-піперидино-5-(4-хлорфеніл)-1-(2,4-дихлорфеніл)-4-метилпіразол-3-карбоксаміду розчиняють, при кімнатній температурі, у 80мл тетрагідрофурану та 240мл метилциклогексану. Тетрагідрофуран виводять дистиляцією при атмосферному тиску. Потім нагрівання призупиняють і, коли температура становить  $80^{\circ}\text{C}\pm 58^{\circ}\text{C}$ , додають 4мл деіонізованої води. Після охолодження до  $45^{\circ}\text{C}\pm 3^{\circ}\text{C}$  і підтримання протягом щонайменше 30хв., продукт викристалізовується. Тоді неоднорідне середовище знову нагрівають при  $70^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$  протягом щонайменше 2 годин. Кристалізацію форми II завершують охолодженням до  $20^{\circ}\text{C}\pm 3^{\circ}\text{C}$ . Утворені кристали фільтрують, промивають метилциклогексаном і висушують у вакуумі при  $75^{\circ}\text{C}$ .

У цьому досліді отримують 38г форми II римонабанту.

#### ПРИКЛАД 2:

Отримання форми II у метилциклогексані, що містить 1.42% води із затравкою 2% форми II

350мл метилциклогексану та 5мл деіонізованої води додають до 50г N-піперидино-5-(4-хлорфеніл)-1-(2,4-дихлорфеніл)-4-метилпіразол-3-карбоксаміду.

Реакційне середовище нагрівають до температури перегонки, а потім нагрівання призупиняють. При  $70^{\circ}\text{C}\pm 3^{\circ}\text{C}$ , починають кристалізацію додаванням 1г речовини форми II. Таким чином, суміш перемішують протягом 2 годин при  $70^{\circ}\text{C}$ , а тоді охолоджують до  $20^{\circ}\text{C}\pm 3^{\circ}\text{C}$ . Утворені кристали фільтрують, промивають метилциклогексаном та висушують у вакуумі при  $75^{\circ}\text{C}$ .

У цьому досліді отримують 47.6г форми II римонабанту.

#### ПРИКЛАД 3:

Отримання форми II у чистому 4-метил-2-пентаноні

50мл 4-метил-2-пентанону додають до 10г N-піперидино-5-(4-хлорфеніл)-1-(2,4-дихлорфеніл)-4-метилпіразол-3-карбоксаміду.

Реакційне середовище нагрівають до температури перегонки для отримання однорідності, а тоді охолоджують до  $20^{\circ}\text{C}\pm 3^{\circ}\text{C}$ . Очікуваний продукт викристалізовується. Утворені кристали фільтрують, промивають мінімально необхідним об'ємом 4-метил-2-пентанону і висушують у вакуумі при  $60^{\circ}\text{C}$ .

У цьому досліді отримують 4г форми II римонабанту.

#### ПРИКЛАД 4:

Отримання форми II у суміші 20% 4-метил-2-пентанону та 80% метилциклогексану

10мл 4-метил-2-пентанону та 40мл метилциклогексану додають до 10г N-піперидино-5-(4-хлорфеніл)-1-(2,4-дихлорфеніл)-4-метилпіразол-3-карбоксаміду.

Реакційне середовище нагрівають до температури перегонки для отримання однорідності. Нагрівання призупиняють, а тоді спостерігають кристалізацію очікуваного продукту при приблизно 40°C, потім суміш продовжують перемішувати при 20°C±30°C. Утворені кристали фільтрують, відсмоктують і висушують у вакуумі при 60°C.

У цьому досліді отримують 7.9г форми II римоабанту.

#### ПРИКЛАД 5:

Отримання форма II у суміші 60% 4-метил-2-пентанону та 40% метилциклогексану

30мл 4-метил-2-пентанону та 20мл метилциклогексану додають до 10г N-піперидино-5-(4-хлорфеніл)-1-(2,4-дихлорфеніл)-4-метилпіразол-3-карбоксаміду.

Реакційне середовище нагрівають до температури перегонки, отримуючи таким чином однорідність середовища. Тоді нагрівання призупиняють, а суміш охолоджують до 20°C±3°C. Очікуваний продукт викристалізовується. Утворені кристали фільтрують, відсмоктують, а тоді висушують у вакуумі при 60°C.

У цьому досліді, отримують 4.8г форми II римоабанту.

#### ПРИКЛАД 6:

Отримання форми II у суміші 80% 4-метил-2-пентанону та 20% метилциклогексану

40мл метил-4-пентанону та 10мл метил циклогексану додають до 10г N-піперидино-5-(4-хлорфеніл)-1-(2,4-дихлорфеніл)-4-метилпіразол-3-карбоксаміду.

Однорідність реакційного середовища отримують при температурі перегонки розчинника. Тоді нагрівання призупиняють і середовищу дозволяють повернутися до температури 20°C±3°C. Очікуваний продукт викристалізовується. Утворені кристали фільтрують, відсмоктують і висушують у вакуумі при 60°C.

У цьому досліді отримують 4 г форми II римоабанту.

#### ПРИКЛАД 7:

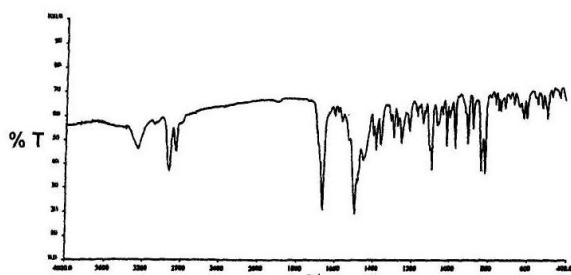
Отримання форма II із затравкою 2% форми II з 5-(4-хлорфеніл)-1-(2,4-дихлорфеніл)-4-метилпіразол-3-карбонової кислоти, в метилциклогексані

Розчин 72.2г тіонілхлориду в 60мл метилциклогексану, після нагрівання до 83°C±3°C, в атмосфері азоту, додають до суспензії 190.80г 5-(4-хлорфеніл)-1-(2,4-дихлорфеніл)-4-метилпіразол-3-карбонової кислоти в 940мл метилциклогексану.

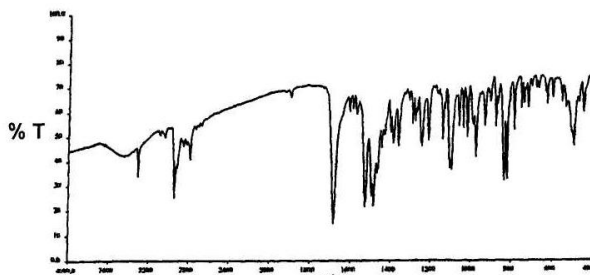
Суміш перемішують протягом 2 годин при 33°C±3°C, а тоді температуру реакційного середовища підвищують через годину до температури перегонки метилциклогексану, виділяючи в той час надлишок тіонілхлориду дистиляцією. Реакційне середовище охолоджують до кімнатної температури і додають розчин 7мл триетиламіну в 382мл тетрагідрофурану.

Отриманий розчин додають через 15хв. при 12°C±3°C до середовища, яке складається з 50.08г триетиламіну, 55.10г 1-амінопіперидину та 460мл метилциклогексану. Температуру підвищують до 20°C±5°C, а тоді органічну фазу послідовно промивають при 70°C±3°C деіонізованою водою та оцтовою кислотою при 4% у воді. Промивання органічної фази при 70°C±3°C завершують 1.5% розчином NaOH, а тоді деіонізованою водою та тетрагідрофураном, воду виводять азеотропною дистиляцією при атмосферному тиску. Тоді нагрівання призупиняють, і, коли температура становить 85°C, кристалізацію очікуваних продуктів починають додаванням 4г речовини форми II. Таким чином суміш перемішують протягом 1 години при 85°C±3°C, а тоді охолоджують до 10°C±3°C протягом 5 годин і утримують протягом 2 годин при 10°C. Утворені кристали фільтрують, промивають метилциклогексаном і висушують у вакуумі при 60°C.

У цьому досліді отримують 217г форми II римоабанту.



ФІГ. 1: Інфрачервоний спектр



ФІГ. 2: Інфрачервоний спектр

