

- (11) Patent numeris: **4551** (51) Int. Cl.⁶: **C07D 261/08**
A61K 31/24
- (21) Paraiškos numeris: **99-024**
- (22) Paraiškos padavimo data: **1999 03 10**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **1999 07 26**
- (45) Patent paskelbimo data: **1999 10 25**
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US97/15126**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1997 08 12**
- (85) Nacionalinės procedūros pradžia: **1999 03 10**
- (31, 32, 33) Prioritetas: **024378, 1996 08 14, US**
- (72) Išradėjas:
John J. Talley, US
John R. Medich, US
Kathleen T. McLaughlin, US
Henry T. Gaud, US
Edward E. Yonan, US
- (73) Patent savininkas:
G.D. SEARLE & CO., Corporate Patent Dept.,
P.O. Box 5110, Chicago, IL 60680-5110, US
- (74) Patentinis patikėtinis:
Liudmila Gerasimovič, 9, J. Basanavičiaus g. 16/5-41, 2009 Vilnius, LT
-

(54) Pavadinimas:
4-[5-Metil-3-fenilizoksazol-4-il]benzensulfonamido kristalinė forma

(57) Referatas:

Aprašoma stabili kristalinė 4-[5-metil-3-fenilizoksazol-4-il]benzensulfonamido forma. Ši kristalinė struktūra, pavadinta Forma B, pasižymi didesniu stabilumu, geresnėmis laikymo ir priežiūros savybėmis ir apibūdinama savo lydymosi temperatūra, rentgeno spindulių ir kitomis fizikinėmis charakteristikomis.

Išradimas susijęs su priešūždegiminiais farmaciniais agentais, konkrečiai apima kristalinį 4-[5-metil-3-fenilizoksazol-4-il]benzensulfonamidą, jo kristalinės formos gavimo būdus, farmacines kompozicijas ir susirgimų, susijusių su ciklooksigenaze-2 (COX-2), įskaitant uždegimą, gydymo priemones.

Prostaglandinai atlieka svarbų vaidmenį uždegiminiame procese, todėl jų, ypač PGG₂, PGH₂ ir PGE₂, produkavimo slopinimas yra bendras priešūždegimininių vaistų tikslas. Tačiau įprasti nesteroidiniai priešūždegiminiai vaistai (NSAID_s), kurie aktyviai mažina prostaglandinų indukuotą skausmą ir patinimą, susijusių su uždegiminiu procesu, taip pat yra aktyvūs, veikdami ir kitus prostaglandiniais reguliuojamus procesus, nesusijusius su uždegiminiu procesu. Tokiu būdu, vartojant labiausiai paplitusius NSAID_s didelėmis dozėmis, galima sukelti sunkius pašalinius efektus, įskaitant gyvybei pavojingas opas, o tai riboja jų terapines galimybes. NSAID_s alternatyva yra kortikosteroidai, tačiau jų vartojimas, ypač užsitęsęs gydymui, sukelia dar rimtesnius pašalinius efektus. Aukščiau buvo pastebėta, kad NSAID_s stabdo prostaglandinų gaminimąsi slopinant fermentus, įskaitant fermentą ciklooksigenazę (COX), žmogaus arachidono rūgšties/prostaglandino kanaluose. Pastarųjų metų indukcinio fermento, susijusio su uždegimu (pavadinto "ciklooksigenaze-2 (COX-2)" arba "prostaglandino G/H sintaze II"), atradimas pateikia gyvybingą slopinimo taikinį, kuris efektyviau mažina uždegimą ir sukelia mažiau pašalinių efektų (ir mažiau drastiškų), susijusių su ciklooksigenazės-1 (COX-1) slopinimu. JAV patente 5633272 (Talley ir kt.) ir tarptautinėje paraiškoje WO96/25405 aprašyta modifikuotų izoksazolų grupė. Junginiai pateikiami kaip galintys būti naudingi uždegimų ir su uždegimais susijusių susirgimų gydymui. Parodoma, jog 4-[5-metil-3-fenilizoksazol-4-

il]benzensulfonamidas yra potencialiai selektyvesnis COX-2 inhibitorius, negu COX-1.

Visuose farmaciniuose junginiuose ir kompozicijose cheminis ir fizikinis vaistinio junginio stabilumas yra svarbus komerciniam vaistinės medžiagos likimui. Šis stabilumas apima atsparumą aplinkos sąlygoms, ypač drėgmei ir laikymo (sandėliavimo) sąlygoms. Padidintas stabilumas yra būtinas, numatant komercinio produkto įvairias galimas sandėliavimo aplinkybes. Stabiliam vaistui nereikalingos ypatingos laikymo sąlygos bei dažnas inventoriaus pakeitimas. Vaistinis junginys taip pat turi būti stabilus gamybos proceso metu, kur dažnai reikalingas vaisto smulkinimas norint gauti vaistinę medžiagą su vienodo dydžio dalelėmis ir vientisu paviršiaus plotu. Nestabilias medžiagas dažnai ištinka polimorfiniai pokyčiai. Todėl bet kokia vaistinės substancijos modifikacija, kuri padidina jos stabilumą, suteikia reikšmingą privalumą, lyginant su mažiau stabiliomis substancijomis.

Šiuo metu yra nustatyta, jog 4-[5-metil-3-fenilizoksazol-4-il]benzensulfonamidas gali būti gaunamas skirtingose kristalinėse formose. Ankstesnė medžiaga (Forma "A") po mechaninio malimo (smulkinimo) tampa nestabili, be to ji yra termiškai nestabili. Nustatyta, kad neseniai atrasta kristalinė forma (Forma "B") yra stabilesnė ir pasižymi pagerintomis fizikinėmis savybėmis.

Trumpas brėžinių aprašymas

1 Fig. parodytas 4-[5-metil-3-fenilizoksazol-4-il]benzensulfonamido Formos A diferencinės skleidžiamosios kalorimetrijos (DSC) vaizdas.

2 Fig. parodytas 4-[5-metil-3-fenilizoksazol-4-il]benzensulfonamido Formos B diferencinės skleidžiamosios kalorimetrijos (DSC) vaizdas.

3a Fig. parodytas 4-[5-metil-3-fenilizoksazol-4-il]benzensulfonamido Formos B infraraudonasis spektras.

3b Fig. parodytas 4-[5-metil-3-fenilizoksazol-4-il]benzensulfonamido Formos A infraraudonasis spektras.

4 Fig. parodytas 4-[5-metil-3-fenilizoksazol-4-il]benzensulfonamido Formos A rentgeno spindulių difrakcijos vaizdas.

5 Fig. parodytas 4-[5-metil-3-fenilizoksazol-4-il]benzensulfonamido Formos B rentgeno spindulių difrakcijos vaizdas.

10 Išradime nustatyta, jog 4-[5-metil-3-fenilizoksazol-4-il]benzensulfonamidas gali būti gaunamas kristalinėje formoje, žymimoje "Forma B". Forma B gali būti apibūdinama žemiau aprašytais metodais.

15 Lydymosi temperatūra

Lydymosi temperatūros buvo nustatomos Thomas Hoover arba Mettler FP900 Thermosystem lydymosi temperatūrų aparatais. Lydymosi intervalai buvo nustatomi 20 diferencinės skleidžiamosios kalorimetrijos TA Diferencinio Skleidžiamojo Kalorimetro Prietaiso (Modelis 2100-kontrolierius, Modelis 912-dvigubas kalorimetras), pagalba. Pavyzdys (1-2 mg) patalpinamas į neužlydytą aliuminio kaušelių ir kaitinamas 10°C/min. greičiu.

25

Forma A pradeda lydytis 160,2°C temperatūroje ir dėl kristalų persigrupavimo pasižymi egzoterma 170,9°C temperatūroje (žr. 1 Fig.). Forma B pradeda lydytis 170,9°C temperatūroje (pikas 172,5°C). Formos B DSC 30 pavyzdys parodytas 2 Fig.

Infraraudonoji spektroskopija

Infraraudonasis spektras gaunamas naudojantis Nicolet 35 DRIFT (performuoja išsklaidytą atspindžio infraraudonąją pluoštą) Magna System 550 spektrofotometru. Naudojama Spektra-Tech Collector sistema ir 3 mm pavyzdžio indelis.

Pavyzdžiai (2%) analizuojami kalio bromide ir skleidžiami nuo 400 iki 4000 cm^{-1} . Formos B infraraudonosios absorbcijos spektro pavyzdys parodytas 3a Fig., o Formos A - 3b Fig. Y-ašis atitinka pakoreguotą atspindį Kubella-Munk vienetais.

Infraraudonasis Formos B spektras pasižymi 3377, 1170, 1151, 925, 844, 745, 729 ir 534 cm^{-1} absorbcijomis, kurios skiriasi nuo Formos A spektro. Infraraudonasis Formos A spektras dalinai charakterizuojamas absorbcija prie apytiksliai 723 cm^{-1} , kuri skiriasi nuo stebimos Formos B spektre. Formos B kristalai paprastai rodo iš esmės tokį infraraudonąjį spektrą, koks parodytas 3a Fig.

15 Miltelių rentgeno spindulių difrakcija

Analizė atliekama Siemens D5000 miltelių difraktometru. Pirminiai duomenys išmatuojami 20-čiai taškų, pradedant nuo 2 iki 50, su 0,020 intervalais ir 2 sek. intervalų periodais.

1 lentelėje pateikiami Formos B 20-ties taškų pagrindinių pikų svarbiausi parametrai ir intensyvumai. Formos A rentgeno spindulių difrakcijos vaizdas parodytas 4 Fig. Formos B rentgeno spindulių difrakcijos vaizdas parodytas 5 Fig. Ryškūs skirtumai tarp Formos A ir Formos B yra akivaizdūs prie 12,221, 15,447, 17,081, 19,798 ir 23,861.

1 lentelė

Piko Nr.	Kampas-2 θ (lps)	D išbarstymas	Pikas Cps	I/I max (%)
a	b	c	d	e
1	12,221	7,2361	502,38	63,29
2	13,693	6,4617	38,03	4,79
3	14,227	6,2203	51,46	6,48
4	15,447	5,7314	599,94	75,58

a	b	c	d	e
5	15,801	5,6039	793,79	100,00
6	16,678	5,3110	239,95	30,23
7	17,081	5,1868	331,31	41,74
8	18,165	4,8796	270,21	34,04
9	19,066	4,6510	73,16	9,22
10	19,400	4,5717	200,13	25,21
11	19,798	4,4807	789,23	99,43
12	20,578	4,3126	209,43	26,38
13	22,008	4,0354	691,33	87,09
14	22,540	3,9414	71,87	9,05
15	22,975	3,8678	137,23	17,29
16	23,580	3,7699	394,27	49,67
17	23,861	3,7261	602,27	75,87
18	24,553	3,6226	397,23	50,04
19	25,206	3,5302	192,44	24,24
20	25,560	3,4822	77,74	9,79
21	25,940	3,4320	31,47	3,96
22	26,200	3,3985	20,87	2,63
23	27,295	3,2646	151,54	19,09
24	28,595	3,1191	207,74	26,17
25	29,124	3,0636	161,44	20,34
26	29,656	3,0099	73,94	9,32

Forma B gali būti gaunama perkristalinant 4-[5-metil-3-fenilizoksazol-4-il]benzensulfonamidą iš atitinkamo tirpiklio. Norint gauti Formą B, 4-[5-metil-3-fenilizoksazol-4-il]benzensulfonamidas ištirpinamas tirpiklyje ir šaldomas, kol susidaro kristalai. Gerai, kai junginys dedamas į tirpiklį, kurio temperatūra siekia bent 25°C. Geriau, kai tirpiklio temperatūra yra tarp 30°C ir tirpiklio virimo temperatūros. Dar geriau, kai tirpiklio temperatūra yra 65-75°C.

Alternatyviai, galima pilti karštą tirpiklį ant junginio ir mišinį šaldyti tol, kol susiformuoja kristalai. Optimalu, kai tirpiklio temperatūra yra bent 25°C. Geriau,

kai tirpiklio temperatūra yra 50-80°C. Dar optimaliau, kai tirpiklio temperatūra yra 65-75°C.

Pageidautina, kad junginys būtų sumaišomas su 3 kartus didesniu už junginio masę tirpiklio kiekiu. Dar geriau, kai tirpiklio ir junginio santykis yra nuo 7 iki 10 kartų.

Nusodinant Formą B, tirpalas turi būti atšaldomas lėtai. Gerai, kai tirpalas atšaldomas mažesniu negu 0,5°C/min. greičiu. Dar geriau, kai tirpalas atšaldomas 0,3°C/min. arba dar lėtesniu greičiu.

Tinkamas tirpiklis arba tirpiklių mišinys yra toks, kuris aukštesnėje temperatūroje ištirpina junginį ir bet kokias priemaišas, bet šaldant išsodina tik Formą B. Tinkamu tirpikliu gali būti alkoholis, metil-*tret*-butileteris, metiletilketonas ir tirpiklių mišinys, susidedantis iš tirpiklių, atrinktų iš alkoholio, metil-*tret*-butileterio, acetonitrilo, vandens, acetono, tetrahidrofurano ir metiletilketono. Pirmenybė atiduodama alkoholiui arba alkoholio vandeniniam tirpalui. Geresnis variantas, kai tirpiklis atrenkamas iš metanolio, metanolio vandeninio tirpalo, etanolio, etanolio vandeninio tirpalo, izopropilo alkoholio ir izopropilo alkoholio vandeninio tirpalo. Ypač tinkami yra: metanolio vandeninis tirpalas, metanolis, etanolis 3A, etanolio vandeninis tirpalas ir izopropanolio/metanolio mišinys.

Alternatyviai, junginys ištirpinamas viename tirpiklyje ir pridedama bendro tirpiklio, kuris padeda išsikristalizuotis reikalingai formai.

Taip susiformavę Formos B kristalai nuo tirpiklio yra atskiriami, pvz., filtruojant arba centrifuguojant. Kristalai yra džiovinami, pageidautina, 30-100°C temperatūroje. Bet geriausia, kai kristalai yra džiovinami vakuume.

Alternatyviai, Forma B gali būti gaunama kaitinant Formą A temperatūroje, tinkamoje pastarąją konvertuoti į Formą B. Optimali Formos A kaitinimo temperatūra yra 50-140°C intervale.

Gavimas

Sekantys pavyzdžiai pateikia Formos B gavimo būdų aprašymus. Šie detalizuoti aprašymai yra išradimo aprašymo dalis ir jį iliustruoja. Jie iliustruoja išradimo tikslus ir neriboja išradimo apimtį. Jeigu nenurodyta kitaip, visos dalys išreikštos masės dalimis, o temperatūros nurodytos Celsijaus skalės laipsniais.

4-[5-Metil-3-fenilizoksazol-4-il]benzensulfonamidas yra gaunamas žemiau aprašomu būdu, kur etanolis 3A yra etanolio mišinys su vandeniu (5% vandens), denatūruotas metanolio:

1 pavyzdys

1 stadija. Dezoksibenzoinoksimas gavimas

5 1 kolboje su mechaniniu maišytuvu, grįžtamuoju šaldytuvu ir termometru natrio acetato trihidratas (152,5 g, 1,12 mol, 1,1 ekv.) sudedamas į dezoksibenzoiną (200 g, 1,02 mol) ir ištirpinama etanolio (3A, 0,8 l) ir vandens (0,24 l) mišinyje. Maišant tirpalas pašildomas iki $70 \pm 1^{\circ}\text{C}$. Į atskirą 500 ml kolbą su hidroksilamino

25 hidrochloridu (78,0 g, 1,12 mol, 1,1 ekv.) maišant pripilama vandens (0,1 l). Hidroksilamino hidrochlorido tirpalas supilamas į dezoksibenzoino tirpalą, reakcijos mišinį išlaikant 70°C temperatūroje. Mišinys pakaitinamas iki virimo (apytiksliai 84°C) ir šioje temperatūroje

30 išlaikomas 40 min. Mišinys 2 val. laikotarpyje atvėsinaamas iki 40°C ir į jį pripilama vandens (10,5 l). Maišant dar vieną valandą reakcijos mišinys atvėsinaamas iki 20°C . Susidaro gryno oksimo kristalai, kurie nufiltruojami (Biuchnerio piltuvas, Vatmano filtro popierius Nr. 1), naudojant vakuumą, po to perplaunami 50

35 ml 3A etanolio ir 100 ml vandens mišiniu bei 1 l vandens.

Kieta medžiaga 2 val. džiovinama vakuume ir 12 val. 55°C temperatūroje po vakuuminio gaubtu, gaunant gryną dezoksibenzoinoksimą (213,2 g, 99%).

5 2 stadija. 5-hidroksi-5-metil-3,4-difenilizoksazolino gavimas

Azoto atmosferoje bevandeniame THF (565 ml) ištirpinamas dezoksibenzoinoksimas (1 stadija). Tirpalas atšaldomas iki -20°C. Tirpalas apdorojamas ličio diizopropilamidu (2
10 M, 800 ml, 1,60 mol), leidžiant reakcijos temperatūrai pakilti iki 10-15°C. Reakcijos mišinys atšaldomas iki -10-(-20) °C ir į tirpalą pridedama bevandenio etilacetato (218 ml), leidžiant reakcijos temperatūrai maksimaliai pakilti iki 25°C ir ši temperatūra išlaikoma 30 min.
15 Reakcijos mišinys atšaldomas iki 0°C. Atskirai pripilama vandens į reakcijos stabdymo kolbą ir atšaldoma iki 0-5°C. Iš anksto atšaldytas reakcijos mišinys perkeliamas į reakcijos stabdymo kolbą, palaikant atvėsinto mišinio temperatūrą žemiau 25°C. Stabdant reakciją mišinys
20 atšaldomas iki 0-5°C. Į mišinį pridedama druskos rūgšties (12 M), išlaikant pridėjimo metu temperatūrą žemiau 25°C (tai pasiekama kontroliuojant pridėjimo greitį), ir maišoma, kol ištirpsta kietos dalelės (~5 min.). Maišomo mišinio pH turi būti lygus 3-4. Atskiriami sluoksniai, ir
25 organinis sluoksnis nupilamas. Maišant ant organinio sluoksnio supilamas heptanas. Organinis sluoksnis distiliuojamas, kol rezervuaro temperatūra pasiekia 90-91°C. Tirpalas atšaldomas iki 5°C ir filtruojamas. Kieta medžiaga perplaunama dviem 300 ml etilacetato-heptano
30 (20/80) porcijomis, atšaldytomis iki 5°C. Kietas produktas džiovinamas ant piltuvo keletą valandų, po to, naudojant vakuumą su azoto dujų srove, džiovinamas kambario temperatūroje visą savaitgalį, gaunant izoksazoliną (108,75 g, 57,7%).

3 stadija. 4-[(5-metil-3-fenil)-4-izoksazolil]benzensulfonamido gavimas

3 l apvaliadugnėje kolboje, turinčioje šildomą apvalkalą, mechaninį maišytuvą, vandens šaldytuvą, J-KEM temperatūros reguliatorių ir termoporą, ištirpinamas dichlormetane (568 ml) 5-hidroksi-5-metil-3,4-difenilizoksazolinai (142 g, 0,56 mol) (2 stadija), susidarant suspensijai. Suspensija maišoma ir atšaldoma iki $<10^{\circ}\text{C}$. Į suspensiją sudedama chlorsulforūgštis (335 ml, 586,3 g, 5,04 mol), kontroliuojant jos pridėjimo greitį, idant palaikyti kolbos temperatūrą žemiau 20°C . Mišinys 5 val. kaitinamas su grįžtamuoju šaldytuvu (apytikriai 40°C), po to atšaldomas iki $0-5^{\circ}\text{C}$. Atšaldytas reakcijos tirpalas, aktyviai maišant ir palaikant rezervuaro temperatūrą žemiau 10°C , lėtai perpilamas į 3 l 3-kaklę apvaliadugnę kolbą (mechaninis maišytuvas ir termopora), kurioje yra 1000 ml iš anksto iki $0-5^{\circ}\text{C}$ atšaldyto vandens.

Mišinys papildomai maišomas 5 min. Sluoksniai atskiriami. Kitoje 3 l kolboje (mechaninis maišytuvas, išorinė ledo/druskos vonia, termopora) atšaldomas 28% amonio hidroksidas (700 ml) iki $0-5^{\circ}\text{C}$. Į maišomą amonio hidroksido tirpalą, palaikant temperatūrą žemiau 10°C , perpilamas dichlormetano tirpalas. Mišinys 60 min. maišomas kambario temperatūroje. Gauta suspensija filtruojama ir kieta medžiaga perplaunama vandeniu (200 ml) bei džiovinama, gaunant 4-[(5-metil-3-fenil)-4-izoksazolil]benzensulfo-namidą baltos kietos medžiagos pavidale (94,3 g, 53,5%).

30

4 stadija. 4-[(5-metil-3-fenil)-4-izoksazolil]benzen-sulfonamido rekristalizacija

4-[(5-metil-3-fenil)-4-izoksazolil]benzensulfonamidas (iš 3 stadijos) ištirpinamas 300 ml verdančio metiletilketono (2-butanono) ir praskiedžiamas 300 ml 10% izopropilo alkoholio vandeninio tirpalo (270 ml bevandenio izopropilo alkoholio ir 30 ml vandens). Medžiaga

atšaldoma iki kambario temperatūros, tada susiformuoja kristalai. Kristalai nufiltruojami ir džiovinami vakuuminėje džiovykloje (10 mm Hg, 100°C), gaunant gryną Formą B (112,95 g, 6%): lydymosi temp. 172-173°C.

5

2 pavyzdys

3 g 4-[5-Metil-3-fenilizoksazol-4-il]benzensulfonamido (1 pavyzdys, 3 stadija) sumaišoma su 9 ml 80% etanolio 3 A /20% vandens ir šildoma, kol ištirpsta kietos dalelės. 10 Kolba atvėsinama tekančio vandens vonioje ir išlaikoma joje 1 val., kad susidarytų nuosėdos. Kieta medžiaga nufiltruojama ir praplaunama etanolio 3 A. Medžiaga džiovinama vakuuminėje džiovykloje (50-60°C, 20 mm Hg). Susidariusi medžiaga identifikuojama kaip Forma B.

15

3 pavyzdys

10 g 4-[5-Metil-3-fenilizoksazol-4-il]benzensulfonamido (1 pavyzdys, 3 stadija) sumaišoma su 100 ml etanolio 3 A ir šildoma, kol ištirpsta kietos dalelės (apytikriai 20 70°C). Kolba per 1,5 val. atšaldoma iki 20-25°C ir išlaikoma 30 min., kad susidarytų nuosėdos. Kieta medžiaga nufiltruojama (Vatmano filtro popierius Nr. 1) ir praplaunama vandeniu. Medžiaga džiovinama vakuuminėje džiovykloje (90°C, 50-100 mm Hg). Susidariusi medžiaga 25 identifikuojama kaip Forma B.

4 pavyzdys

9,8 g 4-[5-Metil-3-fenilizoksazol-4-il]benzensulfoamido (1 pavyzdys, 3 stadija), 73,5 ml metanolio ir 24,5 ml 30 vandens sumaišoma ir kaitinama iki 65-70°C. Tirpalas išlaikomas apie 10 min. ir filtruojamas karštas, kad būtų pašalinta bet kokia smulki medžiaga. Tirpalas lėtai atvėsinamas iki 50°C (apytiksliai 0,3°C/min.) ir 1 val. išlaikomas 50°C temperatūroje (kristalizacija prasideda 35 išlaikymo metu). Vėliau tirpalas atšaldomas iki 5°C (apytiksliai 0,3°C/min.) ir 1 val. išlaikomas šioje temperatūroje. Produktas nufiltruojamas ir perplaunamas

10 ml atšaldyto metanolio/vandens (75/25). Produktas 4 val. džiovinamas 95-100°C temperatūroje, gaunant 8,55 g Formos B.

5 5 pavyzdys

120 ml metanolio/izopropanolio (80/20) sumaišoma su 25 g 4-[5-metil-3-fenilizoksazol-4-il]benzensulfoamido (1 pavyzdys, 3 stadija) ir pakaitinama iki ~68°C. Tirpalas išlaikomas 15 min. ir karštas filtruojamas per stiklinį filtravimo piltuvą, kad būtų pašalintos bet kokios smulkios dalelės. Tirpalas per 3,3 val. lėtai atšaldomas iki 5°C (apytiksliai 0,3°C/min.) ir 2 val. išlaikomas šioje temperatūroje. Produktas nufiltruojamas ir praplaunamas 10 ml atšaldyto metanolio/izopropanolio (80/20). Produktas 3 val. džiovinamas 95-100°C temperatūroje, gaunant 11 g Formos B.

Palyginamasis 6 pavyzdys

10 g 4-[5-metil-3-fenilizoksazol-4-il]benzensulfoamido (1 pavyzdys, 3 stadija) sumaišoma su 20 ml vandens: metanolio (25:75) mišinio ir šildoma, kol ištirpsta kietos dalelės. Kolba su tirpalu patalpinama į ledą ir mišinys staigiai atšaldomas iki <10°C, šaldymo metu nevykstant kristalizacijai. Keletas kristalų susiformuoja ant kolbos dugno ir netrukus staigiai prasideda kristalizacija. Palaukiama 10 min. Kieta medžiaga nufiltruojama ir praplaunama 75% metanolio vandeniniu tirpalu. Medžiaga džiovinama vakuuminėje džiovykloje su azoto dujų prapūtimu (50-60°C, 20 mm Hg). Susidariusi medžiaga identifikuojama kaip Forma A.

Šis išradimas taip pat apima su ciklooksigenaze-2 susijusio susirgimo, pvz., uždegimo, gydymo arba profilaktikos būdą. Būdą sudaro asmens, sergančio uždegimu arba linkusio susirgti uždegimu, gydymas

terapiškai efektyviu 4-[5-metil-3-fenilizoksazol-4-il]benzensulfonamido Formos B kiekiu.

4-[5-Metil-3-fenilizoksazol-4-il]benzensulfonamido Forma B gali būti naudojama, neapsiribojant žmogaus uždegiminių procesų ir kitų su ciklooksigenoze-2 susijusių sutrikimų gydymu, (neapribojant vien tik minėtais sutrikimais) pvz., kaip analgetikas, gydant skausmą ir galvos skausmus, arba kaip antipiretikas, gydant karštinę. Pavyzdžiui, Forma B gali būti naudojama artrito gydymui, apimant, bet neapsiribojant, reumatoidinę artritą, spondiloartropatijas, podagrinių artritą, osteoartritą, sisteminę raudonąją vilkligę ir jaunatvinę artritą. Forma B gali būti vartojama gydant astmą, bronchitą, menstruacinius spazmus, priešlaikinį gimdymą, sausgyslės uždegimą, tepalinio maišelio uždegimą, kepenų ligas, įskaitant hepatitą, odos susirgimus, pvz., psoriazė, egzema, nudegimus ir dermatitus, bei pooperacinius uždegimus, įskaitant ir kilusius po akių chirurgijos, pvz., kataraktos chirurgijos, bei lūžio chirurgijos uždegimus. Forma B taip pat gali būti naudojama virškinamojo trakto sutrikimų, pvz., uždegiminės žarnų ligos, Krono ligos, gastrito, dirglių žarnų sindromo bei išopėjusio kolito, gydymui. Formą B galima naudoti vėžio, pvz., gaubiamosios-tiesiosios žarnų vėžio, pieno liaukų, plaučių, prostatos, šlapimo pūslės, gimdos kaklelio ir odos vėžio profilaktikai bei gydymui.

Forma B gali būti naudojama glaukomos, angiogenezės ir retinopatijos gydymui. Formą B galima vartoti gydant uždegimą, esant tokiems susirgimams, kaip vaskuliariniai susirgimai, įskaitant aterosklerozę, migreniniai galvos skausmai, mazginis periarteritas, tiroiditas, aplastinė anemija, Hodžkino liga, sklerodemija, reumatinė karštinė, I tipo diabetai, nervų-raumenų jungties liga, įskaitant sunkiąją miasteniją, baltosios smegenų medžiagos susirgimas, įskaitant išsėtinę sklerozę, sarkadozė, nefrotinis sindromas, Behceto sindromas, polimiozitas, dantenų uždegimas, inkstų uždegimas, padidintas

jautrumas, patinimas po sužalojimo, miokardinė išemija bei pan. Formą B taip pat galima vartoti gydant akių ligas, pvz., retinitą, konjunktyvitą, retinopatiją, uveitą, akių šviesos fobiją bei ūmų akies audinio

5 pažeidimą (traumą). Formą B galima vartoti gydant plaučių uždegimą, pvz., uždegimą, susijusį su virusinėmis infekcijomis, bei cistinę fibrozę. Formą B galima naudoti gydant kai kuriuos centrines nervų sistemos sutrikimus, pvz., kortikalinę silpnaprotystę, įskaitant Alzheimerio

10 ligą, bei centrines nervų sistemos pakenkimus, atsiradusius dėl apopleksijos, išemijos, priepuolių ir traumų. Formą B galima vartoti kaip prieš uždegiminius agentus, pvz., gydant artritą, ji turi papildomą privalumą - žymiai sumažėja kenksmingų pašalinių efektų.

15 Forma B taip pat gali būti vartojama alerginio rinito, apsunkinto kvėpavimo sindromo, endotoksinų šoko sindromo, osteoporozės gydymui bei kaulų rezorbcijos slopinimui. Forma B taip pat gali būti naudinga gydant skausmą, bet neapsiriboja pooperaciniu skausmu, dantų skausmu, raumenų

20 skausmu bei vėžio sukeltu skausmu. Formą B galima vartoti širdies-kraujagyslių susirgimo, pvz., aterosklerozės, kepenų ligos ir silpnaprotystės, pvz., Alzheimerio ligos, profilaktikai.

Ši forma naudinga gydant ne tik žmones, bet taip pat yra

25 tinkama ir naminių ir egzotiškų gyvūnų ir gyvulių, įskaitant žinduolius, graužikus ir pan., veterinariniam gydymui. Labiausiai tinka arkliams, šunims bei katėms.

Forma B taip pat gali būti naudojama kombinuotose terapijose, dalinai arba pilnai, vietoje kitų įprastų

30 prieš uždegiminių preparatų, pvz., kartu su steroidais, NSAID_s, 5-lipoksgenazės inhibitoriais, LTB₄ receptoriaus antagonistais ir LTA₄ hidrolazės inhibitoriais.

Tinkami LTA₄ hidrolazės inhibitoriai apima RP-64966, (S,S-3-amino-4-(4-benziloksifenil)-2-hidroksisviesto rūgšties

35 benzilo esterį (Scripps Res. Inst.), N-(2(R)-(cikloheksilmetil)-3-(hidroksikarbamoil)propionil)-L-alaniną (Searle), 7-(4-(4-ureidobenzil)fenil)heptanoinę

rūgštį (Rhone-Poulenc Rorer) ir 3-(3-(1E,3E-tetradekadienil)-2-oksiranil)benzoinės rūgšties ličio druską (Searle).

- Be kitų, tinkami LTB₄ receptoriaus antagonistai apima
5 ebseleną, linazolastą, ontazolastą, Bayer Bay-x-1005, Ciba Geigy produktą CGS-25019C, Leo Denmark produktą ETH-615, Merck produktą MAFP, Terumo produktą TMK-688, Tanabe produktą T-0757, Lilly produktus LY-213024, LY-210073, LY-223982, LY-233469 ir LY-255283, LY-293111, 264086 ir
10 292728, ONO produktus ONO-LB 457, ONO-4057 ir ONO-LB-448, Shionogi produktą S-2474, kalcitrolą, Lilly produktus, Searle produktus SC-53228, SC-41930, SC-50605 ir SC-51146, Warner Lambert produktą BPC 15, SmithKline Beecham produktą SB-209247 ir SK&F produktą SKF-104493. Optimalu,
15 kai LTB₄ receptoriaus antagonistai yra atrenkami iš kalcitrolo, ebseleno, Bayer Bay-x-1005, Ciba Geigy produkto CGS-25019C, Leo Denmark produkto ETH-615, Lilly produkto LY-293111, ONO produkto ONO-4057 ir Terumo produkto TMK-688.
- 20 Be kitų, tinkami 5-LO inhibitoriai apima, Abbott produktus A-76745, 78773 ir ABT 761, Bayer Bay-x-1005, Cytomed CMI-392, Eisai E-3040, Scotia Pharmaceutica EF-40, Fujirebio F-1322, Merckle ML-3000, Purdue Frederick PF-5901, 3M Pharmaceuticals R-840, rilopiroksą,
25 flobufeną, linasolastą, lonapoleną, masoprokolą, ontasolastą, tenidapą, zileutoną, pranlukastą, tepoksaliną, rilopiroksą, flezelastino hidrochloridą, enazadremo fosfatą ir bunaprolastą.
- Ši forma taip pat gali būti naudojama kombinuotose
30 terapijose su opiatais bei kitais analgetikais, įskaitant narkotinius analgetikus, Mu receptoriaus antagonistus, Kappa receptoriaus antagonistus, nenarkotinius (t. y., neiššaukiančius priklausomumo) analgetikus, monoaminų apykaitos inhibitorius, adenoziną reguliuojančius
35 agentus, kannabinoido darinius, P Substancijos antagonistus, neurokinino-1 receptoriaus antagonistus ir natrio kanalo blokatorius. Labiau tinkami turėtų būti

deriniai su junginiais, atrinktais iš morfino, meperidino, kodeino, pentazocino, buprenorfino, butorfanolo, dezocino, meptazinolo, hidrokodeono, oksikodono, metadono, Tramadolo [(+)-enantiomero], DuP 5 747, Dynorfino A, Enadolino, RP-60180, HN-11608, E-2078, ICI-204448, acetominofeno (paracetamolio), propoksifeno, nalbufino, E-4018, filenadolo, mirfentanilo, amitriptylino, DuP 631, Tramadolo [(-)-enantiomero], GP-531, akadezino, AKI-1, AKI-2, GP-1683, GP-3269, 4030W92, 10 tramadolo racemato, Dynorfino A, E-2078, AXC 3742, SNX-111, ADL2-1294, ICI-204448, CT-3, CP-99,994 ir CP-99,994. Šis išradimas aprašo farmacinę kompoziciją, turinčią terapiškai efektyvų 4-[5-metil-3-fenilizoksazol-4-il]benzensulfonamido kristalinės Formos B kiekį, 15 asocijuotą su bent vienu farmacijoje priimtinu nešikliu, adjuvantu arba skiedikliu.

Taip pat išradime pateikiama grupė farmacinių kompozicijų, savo sudėtyje turinčių kristalinę formą B, asocijuotą su vienu arba keletu netoksinių farmacijoje 20 priimtinių nešiklių ir/arba tirpiklių ir/arba adjuvantų (bendrai čia toliau vadinamų medžiagomis - "nešikliais"), ir, jei pageidaujama, kitus aktyvius ingredientus. Forma B pagal išradimą gali būti skiriama bet koku tinkamu būdu, optimalu, kad farmacinės kompozicijos būtų 25 adaptuotos tokiam būdui ir dozė būtų efektyvi paskirtam gydymui. Aktyvi Forma B ir kompozicijos gali būti skiriamos, pvz., peroraliniu intravaskuliariu būdu, į pilvaplėvės ertmės vidų, po oda, į raumenis arba būti vietinio pobūdžio.

30 Farmacinė kompozicija, skirta peroraliniam vartojimui, gali būti, pvz., tabletės, kapsulės, suspensijos arba skysčio pavidale. Pageidautina, kad farmacinė kompozicija būtų pateikiama dozės, turinčios atitinkamą aktyvaus ingrediento kiekį, formoje. Tokių dozių vienetų 35 pavyzdžiai yra tabletės arba kapsulės. Aktyvus ingredientas taip pat gali būti skiriamas kaip kompozicija injekcijų pavidalu, kur, pvz., atitinkamu

nešikliu gali būti naudojamas fiziologinis tirpalas, dekstrozė arba vanduo.

Terapiškai aktyvaus junginio kiekio paskyrimas bei dozavimo režimas, gydant susirgimą išradimo junginiu ir/arba kompozicijomis, priklauso nuo daugybės faktorių, įskaitant pacientų amžių, svorį, lytį ir medicininių stovi, susirgimo sunkumą, vartojimo būdą ir dažnumą bei naudojamą individualų junginį, todėl gali kisti labai plačiose ribose. Farmacinės kompozicijos gali turėti nuo 0,1 iki 2000 mg aktyvių ingredientų, optimalu - nuo 0,5 iki 500 mg, optimaliausia - nuo 1 iki 100 mg. Gali būti skiriama 0,01-100 mg/kg kūno svorio, optimaliau - 0,5-20 mg/kg kūno svorio, optimaliausia - 0,1-10 mg/kg kūno svorio dienos dozė. Dienos dozė gali būti dalijama į 1-4 dalis.

Psoriazės ir kitų odos susirgimų atveju gali būti optimalu Formos B preparatą taikyti kaip vietinį agentą, veikiant plotą 2-4 kartus per dieną.

Akių arba išorinių audinių, pvz., burnos bei odos uždegimų atveju, formuluotes geriau naudoti vietinio tepalo arba kremo, arba žvakių, turinčių, pvz., nuo 0,075 iki 30% m/m, optimalu - nuo 0,2 iki 20% m/m, optimaliausia - nuo 0,4 iki 15% m/m bendro aktyvių ingredientų kiekio, pavidale. Kada formuluotė yra tepalo pavidale, aktyvūs ingredientai gali būti įvesti parafino pagrindu arba lengvai su vandeniu besimaišančio tepalo pagrindu. Alternatyviai, kreme aktyvūs ingredientai gali būti formuluojami vandeninio aliejinio kremo ("aliejus vandenyje") pagrindu. Jei pageidaujama, į kremo vandeningą fazę gali įeiti, pvz., mažiausiai 30% m/m polihidrinio alkoholio, pvz., propandiolio, butan-1,3-diolio, manito, sorbito, glicerino, polietilenglikolio bei jų mišinio. Kompozicija vietiniam taikymui savo sudėtyje gali turėti junginį, kuris pagerintų aktyvaus ingrediento absorbciją arba išsiskverbimą per odą arba kitas veikiamas zonas. Tokių gerinančių prasiskverbimą per odą medžiagų

pavyzdžiai apima dimetilsulfoksidą ir su juo susijusius analogus.

- Forma B taip pat gali būti įvedama transderminės priemonės pagalba. Optimalu, kai vietinis įvedimas
- 5 atliekamas naudojant pleistrą talpos su akyta membrana tipo arba su įvairiomis kietomis matricomis. Bet kuriuo atveju aktyvus agentas nepertraukiamai teikiamas iš talpos arba mikrokapsulių per membraną ant aktyvų agentą praleidžiančio adhezyvo, kuris kontaktuoja su recipientu
- 10 oda arba gleivine. Jei aktyvus agentas absorbuojamas per odą, recipientas gauna tam tikrą ir kontroliuojamą aktyvaus agento srautą. Mikrokapsulių atveju kapsulės dengiantis agentas gali veikti taip pat, kaip ir membrana.
- 15 Išradimo emulsijų aliejinė fazė gali būti sudaryta iš žinomų ingredientų įprastu būdu. Nors fazę gali sudaryti tiksliai emulsiklis, ji savo sudėtyje gali turėti bent vieno emulsiklio ir riebalų arba aliejaus, arba kartu riebalų ir aliejaus mišinį. Optimalu, kai hidrofilinis
- 20 emulsiklis yra įterptas kartu su lipofiliniu emulsikliu, kuris veikia stabilizuojančiai. Taip pat pageidautina, jog fazė turėtų ir aliejų, ir riebalus. Emulsiklis(ai) su stabilizatoriumi(iais) arba be jo(jų) kartu sudaro taip vadinamąjį emulsuojantį vašką, o vaškas kartu su
- 25 aliejumi ir riebalais sudaro taip vadinamąjį emulsuojančio tepalo pagrindą, kuris sudaro kremo sudėčių aliejinę dispersinę fazę. Šio išradimo kompozicijoms tinkami emulsikliai ir emulsijos stabilizatoriai, be kitų, apima Tween 60, Span 80, cetostearilo alkoholį,
- 30 miristilo alkoholį, glicerilmonostearatą bei natrio laurilsulfatą.
- Atitinkamų aliejų arba riebalų, skirtų kompozicijoms, pasirinkimas remiasi pageidaujamų kosmetinių savybių išgavimu, kadangi aktyvaus junginio tirpumas daugelyje
- 35 aliejų, kurie gali būti naudojami farmacinių emulsijų kompozicijose, yra labai žemas. Pageidautina, jog kremas būtų neriebus, nepalieikantis dėmių ir išplaunamas

produktas, turintis atitinkamą konsistenciją, kad neištekėtų iš tūbelės arba kitų talpų. Gali būti naudojami nešakotų arba šakotų grandinių mono- arba dibaziniai alkilo esteriai, pvz., di-izoadipatas, izocetilo stearatas, kokoso riebalų rūgščių propandioliidieris, izopropilo miristatas, decilo oleatas, izopropilo palmitatas, butilo stearatas, 2-etilheksilo palmitatas arba šakotų grandinių esterių mišinys. Jie gali būti naudojami po vieną arba derinyje, priklausomai nuo norimų savybių. Alternatyviai, gali būti naudojami aukštą lydymosi temperatūrą turintys lipidai, pvz., baltas minkštasis parafinas ir/arba skystasis parafinas arba kitos mineralinės alyvos.

Tinkančios vietiniam taikymui akims kompozicijos apima taip pat akių lašus, kurių aktyvūs ingredientai yra ištirpinti arba suspenduoti atitinkamame nešiklyje, ypač vandeniniame tirpiklyje, skirtame aktyviems ingredientams. Priešuždegiminiai aktyvūs ingredientai tokiose kompozicijose optimaliai sudaro 0,5-20%, geriau - 0,5-10%, geriausiai - 1,5% m/m.

Terapiniams tikslams Forma B paprastai derinama su vienu arba keliais adjuvantais, tinkamais nurodytam skyrimo būdui. Jei skiriama peroraliniu būdu, junginys gali būti sumaišomas su laktoze, sacharoze, krakmolo milteliais, alkano rūgščių celiuliozės esteriais, celiuliozės alkilo esteriais, talku, stearino rūgštimi, magnio stearatu, magnio oksidu, fosforo ir sieros rūgščių natrio ir kalcio druskomis, želatina, akacijos derva, natrio alginatu, polivinilpirolidonu ir/arba polivinilalkoholiu ir po to tabletuojamas arba įkapsuliuojamas, ruošiant įprastam skyrimui. Tokios kapsulės arba tabletės gali turėti kontroliuojamai atlaisvinamą sudėtį, tai gali būti numatyta disperguojant aktyvų junginį hidroksipropilmetilceliuliozėje. Kompozicijos, skirtos parenteraliniam vartojimui, gali būti vandeninių arba nevandeninių izotoninių sterilių injekcinių tirpalų arba suspensijų formoje. Šie tirpalai ir suspensijos gali būti

gaminami iš sterilių miltelių arba granulių, turinčių vieną arba keletą nešiklių arba tirpiklių, kurie paminėti kaip tinkantys peroraliniam vartojimui. Kristalinė Forma B gali būti ištirpinta vandenyje, polietilenglikolyje, propandiole, etanole, kukurūzų aliejuje, medvilnės sėklų aliejuje, žemės riešutų aliejuje, sezamo aliejuje, benzilo alkoholyje, natrio chloride ir/arba įvairiuose buferiuose. Kiti adjuvantai ir vartojimo būdai farmacijoje yra gerai ir plačiai žinomi.

10 Visos paminėtos nuorodos yra šio aprašymo neatskiriama dalis.

Nors šis išradimas aprašytas su konkrečiais variantais, šių variantų detalizavimas išradimo neapriboja.

15

20

25

30

35

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. 4-[5-Metil-3-fenilizoksazol-4-il]benzensulfonamido forma,
5 b e s i s k i r i a n t i tuo, kad jos lydymosi temperatūra
yra 170-174°C.
2. Forma pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad
jos infraraudonasis spektras turi šiuos pikus: 1170, 925,
10 844 ir 729 cm^{-1} .
3. Forma pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad
jos infraraudonasis spektras neturi ryškaus piko,
atitinkančio 723 cm^{-1} .
- 15 4. Forma pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad
jos miltelių rentgeno spindulių difrakcijos vaizdas iš esmės
yra toks, kaip parodyta 5 Fig.
- 20 5. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad
savo sudėtyje turi 4-[5-metil-3-fenilizoksazol-4-il]-
benzensulfonamido kristalinės Formos B terapiškai efektyvų
kiekį derinyje su bent vienu farmacijoje priimtinu nešikliu,
adjuvantu arba skiedikliu.
- 25 6. 4-[5-Metil-3-fenilizoksazol-4-il]-benzensulfonamido
kristalinės Formos B panaudojimas medikamento, skirto
susijusių su ciklooksigenaze-2 asmenų sutrikimų gydymui ir
profilaktikai, gamybai.
- 30 7. Panaudojimas pagal 6 punktą, skirtas uždegimų gydymui.
8. Panaudojimas pagal 6 punktą, skirtas artrito gydymui.
- 35 9. Panaudojimas pagal 6 punktą, skirtas skausmo gydymui.
10. Panaudojimas pagal 6 punktą, skirtas karštinės gydymui.

11. Formos pagal 1 punktą kristalų gavimo būdas, b e s i-
s k i r i a n t i s tuo, kad jį sudaro 4-[5-metil-3-
fenilizoksazol-4-il]benzensulfonamido perkristalinimas,
5 naudojant tirpiklių sistemą alkoholio pagrindu.
12. Būdas pagal 11 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo,
kad tirpiklių sistemą sudaro vienas arba keletas tirpiklių,
atrinktų iš metanolio, izopropanolio, metanolio vandeninio
10 tirpalo ir etanolio vandeninio tirpalo.
13. Būdas pagal 11 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo,
kad kristalai yra perkristalinami iš izopropanolio ir
metanolio mišinio.

FIG. 1

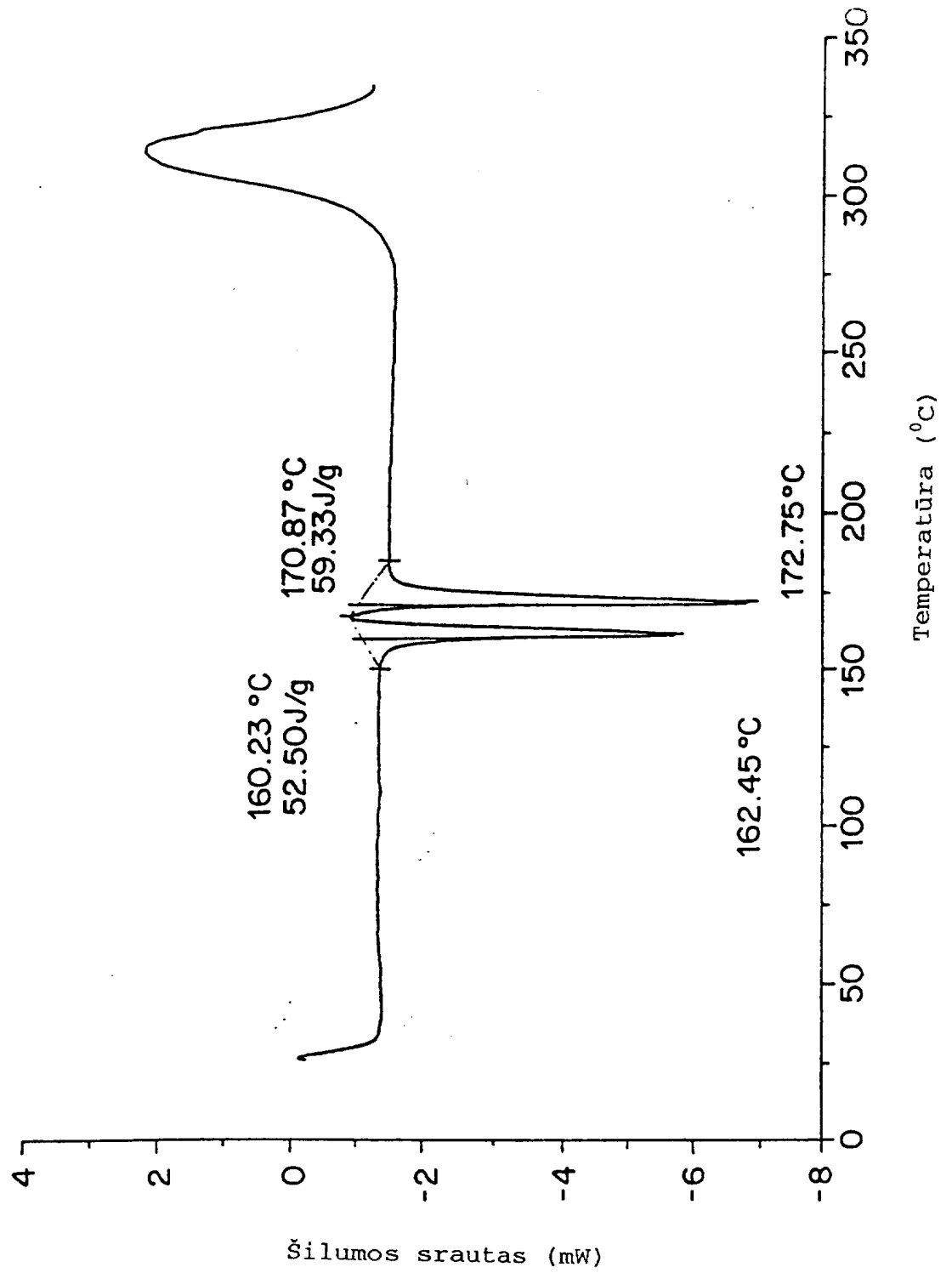
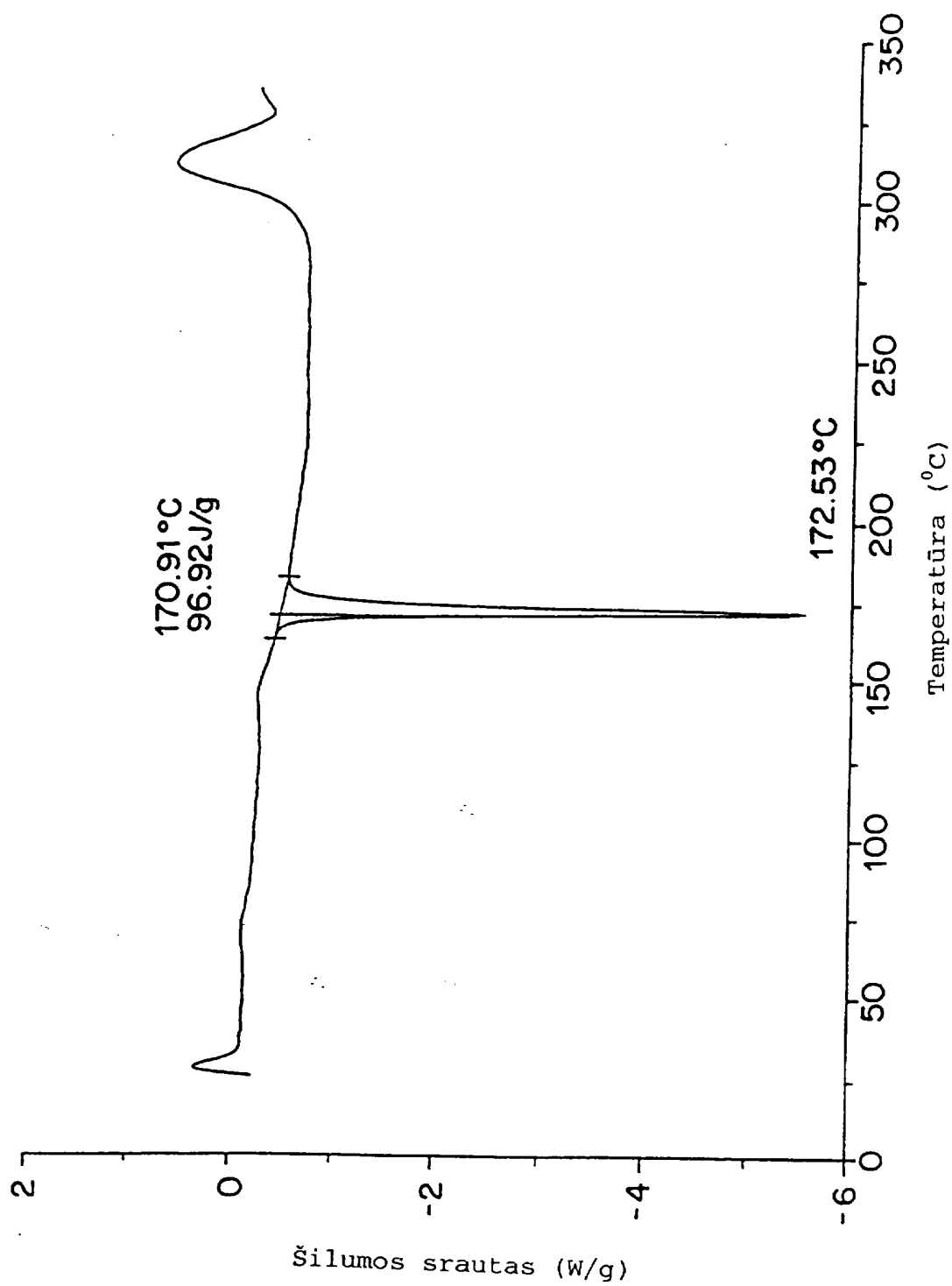


FIG. 2



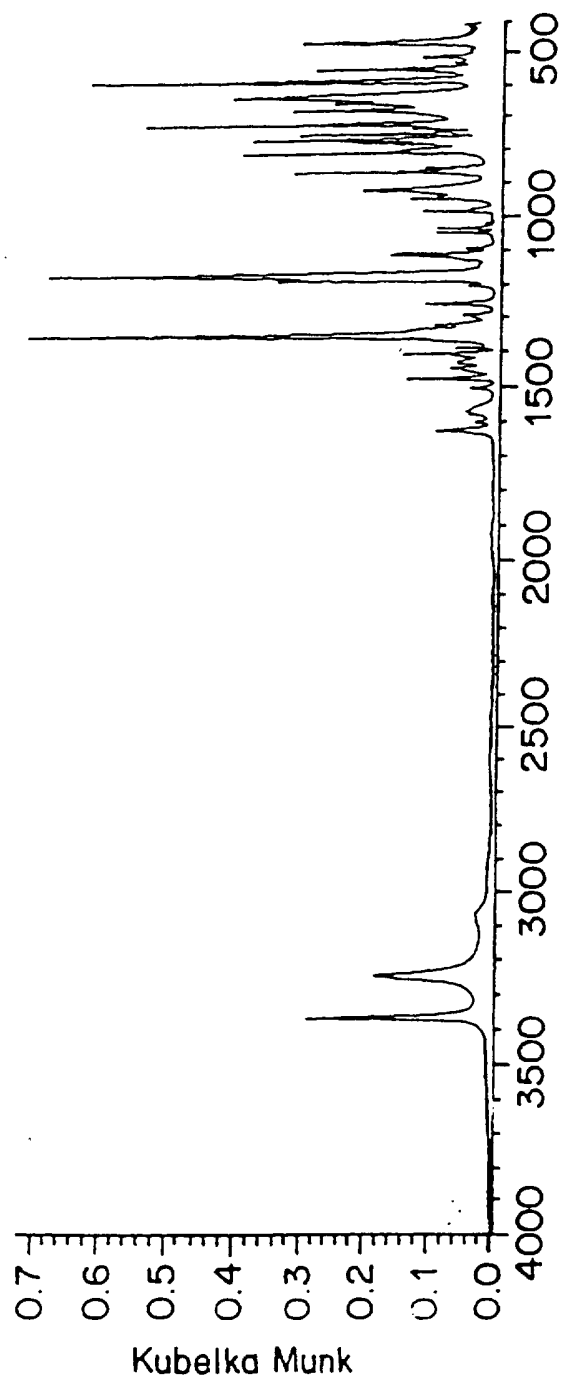


FIG. 3A

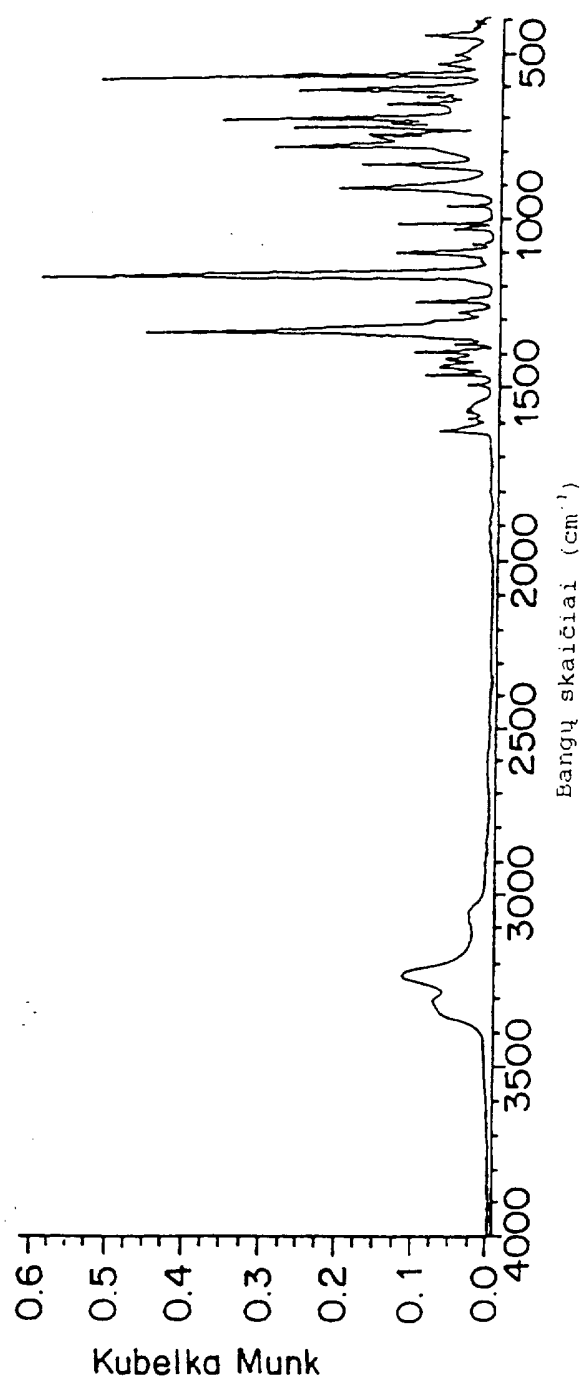


FIG. 3B

FIG. 4

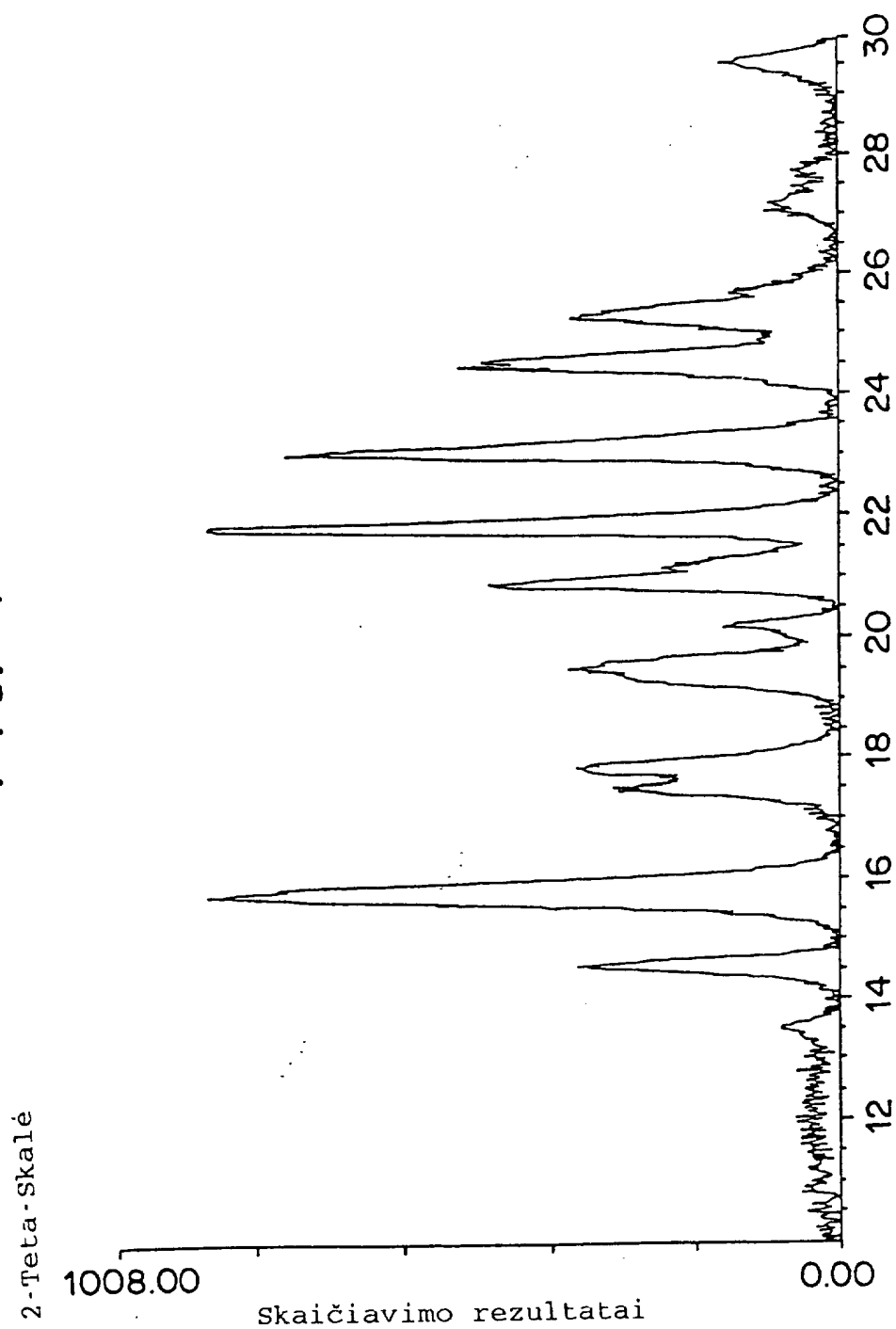


FIG. 5

