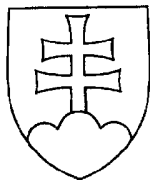


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD  
PRIEMYSELNÉHO  
VLASTNÍCTVA  
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

## ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: **16. 12. 2005**  
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **P 0402634**  
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **18. 12. 2004**  
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **HU**  
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **5. 3. 2008**  
Vestník ÚPV SR č.: **3/2008**  
(62) Číslo pôvodnej prihlášky  
v prípade vylúčenej prihlášky:  
(67) Číslo pôvodnej prihlášky úžitkového vzoru  
v prípade odbočenia:  
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky  
podľa PCT: **PCT/HU2005/000136**  
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky  
podľa PCT: **WO2006/064298**  
(96) Číslo európskej patentovej prihlášky:

(11), (21) Číslo dokumentu:

**5093-2007**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. (2006):

**C07D 417/00**  
**A61K 31/427**

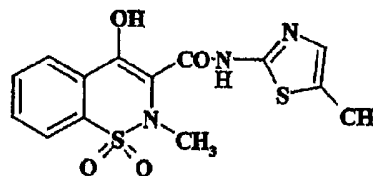
(71) Prihlasovateľ: **EGIS GYÓGYSZERGYÁR, Nyilvánosan Működő Részvénytársaság, H-1106 Budapest, HU;**

(72) Pôvodca: **Mezei Tibor, Budapest, HU;**  
**Simig Gyula, Budapest, HU;**  
**Molnár Enikő, Érd, HU;**  
**Lukács Gyula, Budapest, HU;**  
**Porcs-Makkay Marta, Pomáz, HU;**  
**Volk Balázs, Budapest, HU;**  
**Hofmanné Fekete Valéria, Budapest, HU;**  
**Nagy Kálmán, Budapest, HU;**  
**Mesterházy Norbert, Szombathely, HU;**  
**Krasznai György, Budapest, HU;**  
**Vereczkeyné Donáth György, Budapest, HU;**  
**Körtvélyessy Gyuláné, Budapest, HU;**  
**Pécsi Éva, Budapest, HU;**

(74) Zástupca: **Rott, Růžička & Guttman, Patentová, známková a právná kancelária, v. o. s., Bratislava 3, SK;**

(54) Názov **Spôsob prípravy vysokočistého meloxikamu a draselnej soli meloxikamu**

(57) Anotácia:  
Opisujú sa spôsoby prípravy 4-hydroxy-2-metyl-*N*-(5-metyl-2-tiazolyl)-2*H*-1,2-benzotiazín-3-karboxamid-1,1-dioxidu, t. j. meloxikamu, s použitím draselnej soli meloxikamu, spôsob prípravy monohydrátu draselnej soli meloxikamu, medziprodukty a nečistoty vznikajúce pri ich príprave a farmaceutické prípravky obsahujúce meloxikam alebo monohydrát draselnej soli meloxikamu.

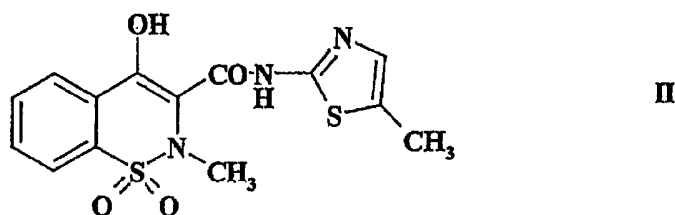


II

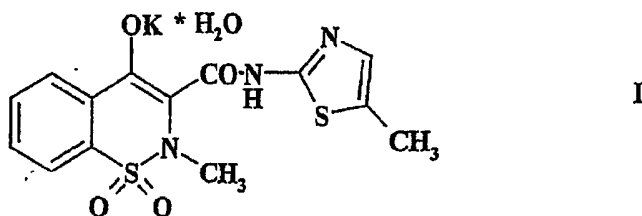
## Spôsob prípravy vysoko čistého meloxikamu a draselnej soli meloxikamu

### Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka spôsobu prípravy 4-hydroxy-2-metyl-*N*-(5-metyl-2-tiazolyl)-2*H*-1,2-benzotiazín-3-karboxamid-1,1-dioxidu vzorca (II),



ktorý je tiež známy pod medzinárodným generickým názvom (INN) meloxikam a jeho draselnej soli monohydrátu vzorca (I)

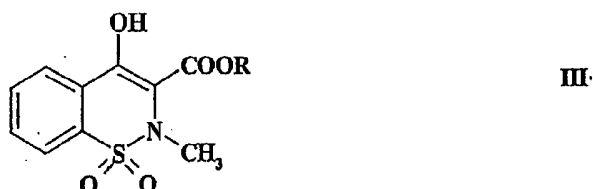


vo vysokej čistote.

### Doterajší stav techniky

Meloxikam patrí do skupiny nestereoidných protizápalových liečiv. Jeho farmakologický účinok spočíva v inhibícii cyklooxygenázového (COX) enzymatického systému, ktorý hrá dôležitú úlohu pri vzniku zápalových procesov. Dôležitosť meloxikamu v medicíne vyplýva z faktu, že meloxikam selektívne inhibuje COX-2 enzým. Vďaka tomu dochádza menej k vedľajším účinkom v priebehu liečby. Zistilo sa, že pravdepodobnosť vzniku vedľajších účinkov na obličky alebo gastrointestinálny systém je signifikantne nižšia počas liečby meloxikamom než v prípadoch, keď sú podávané iné, neselektívne inhibítory COX.

Spôsoby prípravy meloxikamu boli opísané v európskom patente č. 2482. Podľa prvého spôsobu sa aktivovaná forma 4-hydroxy-2-metyl-2*H*-1,2-benzotiazín-3-karboxylovej kyseliny vzorca (III),



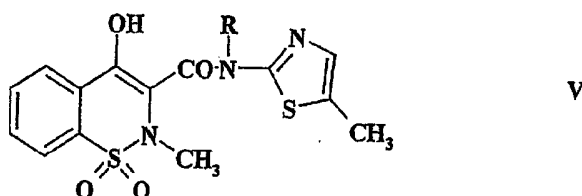
napr. jeho metyl-, etyl- alebo izopropylester (kde skupina R vo vzorci (III) znamená metyl, resp. etyl alebo izopropyl) nechá reagovať s 2-amino-5-metyl-tiazolom vzorca (IV)



pri vysokej teplote. Počas tejto reakcie vznikajú vedľajšie produkty, ktoré majú podobnú chemickú štruktúru ako meloxikam a určité množstvo dechtu. Preto je potrebná ďalšia purifikácia surového produktu. Najčastejšie používané rozpúšťadlá na rekryštalizáciu surového meloxikamu zahŕňajú dichlóretán a dichlórmetán. Hore uvedený proces má nevýhodu spočívajúcu v tom, že sú používané toxické a drahé rozpúšťadlá, ktoré sú tiež škodlivé voči prostrediu. Počas následného sušenia musí byť zaistené, že koncentrácia zvyšného rozpúšťadla vo výslednej aktívnej zložke neprekročí určitú hranicu stanovenú zdravotnými úradmi a liekopismi. Pri teplote sušenia dochádza taktiež k tepelnému rozkladu aktívnej zložky. Použitie halogénovaných organických rozpúšťadiel vyžaduje náročné analytické testovanie, pretože koncentrácia zvyšného rozpúšťadla musí byť stanovená drahými analytickými meraniami.

V druhom známom procese je atóm dusíka 2*H*-1,2-benzotiazínového kruhu metylovaný pomocou buď veľmi drahého metyljodidu alebo extrémne toxického dimetylsulfátu. V dôsledku nízkeho výťažku a vysokých nákladov na výrobu nie je tento spôsob prípravy používaný v priemyselnom meradle.

Zistilo sa, že pri uskutočňovaní hore uvedených spôsobov prípravy vzniká vedľajší produkt 4-hydroxy-2-metyl-*N*-alkyl-(5-metyl-2-tiazolyl)-2*H*-1,2-benzotiazín-3-karboxamid-1,1-dioxid vzorca (V),



kde alkylová skupina je rovnaká ako skupina R vo východiskovej zlúčenine vzorca (III), t.j. metyl, etyl alebo izopropyl, v množstve 1 – 20 % hmotn. Zlúčeniny vzorca (V) sú kryštalické zlúčeniny, ktoré sú zle rozpustné v organických rozpúšťadlách a majú teploty topenia nad 250 °C. Nečistoty vzorca (V) môžu byť odstránené čiastočne filtráciou horúceho roztoku surového meloxicamu. Avšak rozpustená časť zlúčenín vzorca (V) v množstve okolo 10 % po ochladení kryštalizuje spoločne s meloxicamom, teda sa zlúčeniny vzorca (V) objavujú vo finálnej aktívnej zložke ako nečistoty. Pozorovalo sa, že zlúčeniny vzorca (V) sú pripravené v najväčších množstvách (10 – 20 % hmotn.) v prípade, keď je zlúčenina vzorca (III), kde R je metyl, používaná ako východisková látka. Najmenšie množstvo zlúčeniny vzorca (V) je pripravované v prípade, keď R je vo východiskovej zlúčenine vzorca (III) izopropyl. Podľa opisov v liekopisoch je úroveň koncentrácie zlúčenín vzorca (V) 0,1 % hmotn. a tá môže byť dosiahnutá iba niekoľkonásobnou rekryštalizáciou surového produktu z dichlórmetánu.

V patentovej prihláške US č. 20030109701 je opísaný spôsob prípravy niekoľkých polymorfných foriem meloxicamu rozpustením meloxicamu v roztoku hydroxidu sodného pripraveného vo vode alebo v zmesi vody a organického rozpúšťadla, následným okyslením roztoku sodnej soli meloxicamu, a tým aj uvoľnením voľnej formy meloxicamu zo svojej sodnej soli. Týmto spôsobom je možné v závislosti od použitých podmienok počas rozpúšťania a precipitácie získať rôzne kryštalické modifikácie meloxicamu. Následne je polymorfná forma získaná hore opísaným spôsobom prípravy prevedená na farmaceuticky prijateľnú polymorfnú formu I.

### Podstata vynálezu

Predmetom nášho výskumu bolo vyvinúť spôsob prípravy vysoko čistého meloxicamu vhodného ako farmaceuticky aktívna zložka, kde uvedený, vysoko čistý meloxicam, je v podstate bez nečistoty 4-hydroxy-2-metyl-*N*-alkyl-(5-metyl-2-tiazolyl)-2*H*-1,2-benzotiazín-3-karboxamid-1,1-dioxidu vzorca (V), kde alkyl znamená metyl, etyl alebo izopropyl.

Hore uvedený zámer je vyriešený spôsobom podľa predloženého vynálezu.

Prekvapivo sa zistilo, že draselná soľ monohydrátu meloxicamu vzorca (I) môže byť kryštalizovaná z vodného roztoku vo výnimočne vysokej čistote, čím je možné purifikovať surový meloxicam.

V rámci jedného uskutočnenia poskytuje predložený vynález spôsob prípravy 4-hydroxy-2-metyl-*N*-(5-metyl-2-tiazolyl)-2*H*-1,2-benzotiazín-3-karboxamid-1,1-dioxidu (meloxicam) vzorca (II) s vysokou čistotou, ktorý zahŕňa

- (a) rozpustenie monohydrátu draselnej soli meloxicamu vzorca (I) vo vode alebo v zmesi vody a organického rozpúšťadla, odstránenie nerozpustných nečistôt a reakciu výsledného roztoku s organickou alebo anorganickou kyselinou a kryštalizáciu meloxicamu; alebo
- (b) transformovanie surového meloxicamu na kryštalický monohydrát draselnej soli meloxicamu vzorca (I), rozpustenie uvedenej draselnej soli monohydrátu meloxicamu vzorca (I) vo vode alebo v zmesi vody a organického rozpúšťadla, odstránenie nerozpustných nečistôt a reakciu rozpusteného monohydrátu draselnej soli meloxicamu s organickou alebo anorganickou kyselinou, potom kryštalizáciu meloxicamu vzorca (II); alebo
- (c) reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca (III), kde R je metyl, etyl alebo izopropyl s 2-amino-5-metyl-tiazolom vzorca (IV), prevedenie výsledného meloxicamu vzorca (II) na jeho draselnú soľ, separáciu nerozpustných nečistôt z vodného alebo vodno-organického roztoku uvedenej draselnej soli meloxicamu, reakciu uvedeného roztoku s organickou alebo anorganickou kyselinou a kryštalizáciu meloxicamu.

V rámci ďalšieho uskutočnenia poskytuje vynález spôsob prípravy draselnej soli meloxicamu vzorca (I) reakciou meloxicamu vzorca (II) s hydroxidom draselným alebo uhličitanom draselným rozpusteným vo vode alebo v zmesi vody a

organického rozpúšťadla, a pokiaľ je to potrebné, kryštalizáciu takto vzniknutého monohydrátu draselnej soli meloxicamu vzorca (I).

V hore uvedenom spôsobe prípravy draselnej soli meloxicamu vzorca (I) alebo jeho monohydrátu je molárne množstvo hydroxidu draselného alebo uhličitanu draselného 1 - 10 molárnych ekvivalentov, výhodne 4 - 5 molárnych ekvivalentov molárneho množstva meloxicamu.

Pokiaľ je to potrebné, ktorýkoľvek zo spôsobov prípravy môže byť uskutočňovaný vo vode alebo v zmesi vody a organického rozpúšťadla. Ako organické rozpúšťadlo môže byť používaný alkohol obsahujúci 1 - 4 atómy uhlíka, napr. metanol, etanol alebo izopropanol, výhodne etanol.

V hore uvedených variantoch a) až c) spôsobu prípravy je meloxicam vzorca (II) uvoľnený zo svojej draselnej soli rozpustenej vo vode alebo v zmesi vody a organického rozpúšťadla reakciou s anorganickou alebo organickou kyselinou. Uvedená reakcia s kyselinou sa uskutočňuje zmiešaním roztoku draselnej soli meloxicamu vzorca (I) s koncentrovanou kyselinou alebo jeho vodným roztokom. Vhodné kyseliny zahŕňajú akúkoľvek minerálnu alebo organickú kyselinu, napr. kyselinu sírovú, kyselinu chlorovodíkovú, kyselinu fosforečnú, kyselinu vínnu, kyselinu octovú.

Reakcia s kyselinou sa môže výhodne uskutočňovať za kontroly kyslosti (hodnoty pH) roztoku draselnej soli meloxicamu vzorca (I). Reakcia s kyselinou sa uskutočňuje dovtedy, dokiaľ nie je dosiahnutá hodnota pH v rozmedzí od 3 do 6, výhodne pH 6.

V rámci ďalšieho uskutočnenia poskytuje predložený vynález 4-hydroxy-2-metyl-*N*-(5-metyl-2-tiazolyl)-2*H*-1,2-benzotiazín-3-karboxamid-1,1-dioxid (meloxicam) vzorca (II) v podstate bez 4-hydroxy-2-metyl-*N*-alkyl-(5-metyl-2-tiazolyl)-2*H*-1,2-benzotiazín-3-karboxamid-1,1-dioxidu vzorca (V), kde R alkylová skupina vzorca (V) je metyl, etyl alebo izopropyl.

Vynález sa ďalej týka monohydrátu draselnej soli meloxicamu vzorca (I), výhodne v purifikovanom stave, kde uvedená soľ je v podstate bez 4-hydroxy-2-

metyl-*N*-alkyl-(5-metyl-2-tiazolyl)-2*H*-1,2-benzotiazín-3-karboxamid-1,1-dioxidu vzorca (V), kde alkyl (skupina R vo vzorci (V)) je metyl, etyl alebo izopropyl.

V rámci ďalšieho uskutočnenia poskytuje vynález farmaceutické prípravky obsahujúce monohydrát draselnej soli meloxicamu vzorca (I) ako aktívnu zložku a jeden alebo viac farmaceuticky prijateľných nosičov alebo pomocných látok, výhodne v purifikovanom stave, kde uvedená soľ je v podstate bez 4-hydroxy-2-metyl-*N*-alkyl-(5-metyl-2-tiazolyl)-2*H*-1,2-benzotiazín-3-karboxamid-1,1-dioxidu vzorca (V), kde alkyl (skupina R vo vzorci (V)) je metyl, etyl alebo izopropyl.

Ďalej sa vynález týka farmaceutických prípravkov obsahujúcich vysoko čistý meloxicam vzorca (II) ako aktívnu zložku a jeden alebo viacej farmaceuticky prijateľných nosičov alebo pomocných látok, kde aktívna zložka meloxicam je v podstate bez 4-hydroxy-2-metyl-*N*-alkyl-(5-metyl-2-tiazolyl)-2*H*-1,2-benzotiazín-3-karboxamid-1,1-dioxidu vzorca (V), kde alkyl (skupina R vo vzorci (V)) je metyl, etyl alebo izopropyl.

#### Detailný opis vynálezu

Organické kyseliny a fenoly vytvárajú soli s kovmi, ktoré sú obvykle dobre rozpustné vo vode. Tento fenomén je často využívaný na purifikáciu uvedených zlúčenín rozpustením produktu v alkalicko-vodnom médiu a odstránením organických nečistôt nerozpustných v bázach a vode filtráciou alebo extrakciou s vhodným nemiešateľným rozpúšťadlom.

Z doterajšieho stavu techniky je známe, že draselné soli kryštalizujú horšie a majú väčšiu rozpustnosť vo vode a v organických rozpúšťadlách než sodné soli. Draselné soli môžu byť hygroskopické, teda sú uvedené soli výhodne izolované zo svojho roztoku v organických rozpúšťadlách.

Príprava sodnej soli meloxicamu bola publikovaná v príklade 2 európskeho patentu č. 2482. Metanolický roztok meloxicamu je zmiešaný s približne ekvimolárnym množstvom metylátu sodného, reakčná zmes je zahustená do sucha, sodná soľ je suspendovaná v zmesi acetónu a éteru a filtrovaná.

US patentová prihláška č. 20030109701 publikuje prípravu sodnej soli meloxikamu rozpustením meloxikamu vo vodno-organickom roztoku hydroxidu sodného.

Hoci podľa doterajšieho stavu techniky je medzi soľami alkalických kovov meloxikamu draselná soľ tiež spomenutá, nie je tu uvedený žiadny opis prípravy draselnej soli meloxikamu v pevnej forme a nie sú tu uvedené žiadne dáta týkajúce sa jej stability, rozpustnosti a čistoty. Podľa doterajšieho stavu techniky sú soli pripravené z meloxikamu a anorganickej alebo organickej bázy pripravené výlučne na zvýšenie rozpustnosti meloxikamu.

Podľa doterajšieho stavu techniky neexistuje žiadny opis prípravy meloxikamu s vysokou čistotou alebo jeho purifikácie pomocou tvorby jeho soli s anorganickou alebo organickou bázou.

Prekvapivo sa zistilo, že draselná soľ meloxikamu vzorca (I) môže byť ľahko izolovaná vo forme veľmi čistého monohydrátu z roztoku surového produktu pripraveného s vodou alebo, pokiaľ je to potrebné, s vodno-organickým rozpúšťadlom, aj v prípade, keď je prítomná nečistota vzorca (V) v množstve približne 20 % hmotn..

Výhoda prípravy draselnej soli vzorca (I) spočíva vo fakte, že týmto spôsobom môžu byť nečistoty vzorca (V), ako aj ďalšie kontaminanty nerozpustné v bázach, celkom a veľmi ľahko odstránené zo surového produktu.

Navzdory faktu, že zlúčeniny vzorca (V) obsahujú aromatickú hydroxy-skupinu, nevytvárajú soľ s alkalickými kovmi, teda sú nerozpustné v alkalicko-vodnom roztoku a môžu byť odstránené z roztoku draselnej soli meloxikamu filtráciou. Malé množstvo nečistôt prítomných na povrchu pevného kryštalického monohydrátu draselnej soli meloxikamu (II), vrátane stôp zlúčenín vzorca (V), môže byť odstránené jednoduchým premytím vhodným rozpúšťadlom, pretože monohydrát draselnej soli meloxikamu vzorca (I) je prakticky nerozpustný v organických rozpúšťadlách, napr. v etylacetáte.

V rámci ďalšieho uskutočnenia poskytuje predložený vynález spôsob prípravy kryštalického monohydrátu draselnej soli meloxikamu vzorca (I) s vysokou čistotou.

V prvom kroku je zo zlúčeniny vzorca (III), kde R znamená metyl, pripravený meloxikam, ktorý sa potom nechá reagovať so zlúčeninou vzorca (IV). V tomto postupe vzniká vedľajší produkt vzorca (V), kde R znamená metyl, v množstve 10 – 15 % hmotn. Surový produkt je rozpustený vo vodnom roztoku hydroxidu draselného alebo uhličitanu draselného pri teplote 50 až 60 °C, nečistoty nerozpustné v alkalicko-vodnom rozpúšťadle sú odstránené filtráciou alebo centrifugáciou, číry roztok je ochladený a kryštalický monohydrát draselnej soli meloxikamu (I) s vysokou čistotou je izolovaný filtráciou alebo centrifugáciou.

V rámci ďalšieho uskutočnenia poskytuje predložený vynález spôsob prevedenia monohydrátu draselnej soli meloxikamu vzorca (I) na meloxikam s vysokou čistotou. Monohydrát draselnej soli meloxikamu vzorca (I) je rozpustený vo vode alebo v zmesi vody a organického rozpúšťadla, roztok je filtrovaný, filtrát je okyslený vodným roztokom kyseliny a ochladený. Následne je kryštalický meloxikam izolovaný, premývaný a sušený.

V rámci ďalšieho uskutočnenia poskytuje predložený vynález spôsob prípravy polymorfnnej formy I meloxikamu s vysokou čistotou. Draselná soľ vzorca (I) je rozpustená vo vode pri teplote v rozmedzí od 50 do 60 °C, vodný roztok je filtrovaný a žltý roztok okyslený na pH 6 pomocou koncentrovaného roztoku kyseliny, potom je roztok ochladený a precipitovaná kryštalická polymorfná forma I meloxikamu je izolovaná centrifugáciou alebo filtráciou.

Výhoda spôsobu podľa predloženého vynálezu spočíva v tom, že jediným rozpúšťadlom používaným počas postupu purifikácie je voda, teda nie je nevyhnutné odstraňovať reziduá organických rozpúšťadiel z produktu. Pri hore uvedenej kyslosti (hodnota pH) je produkt takmer nerozpustný vo vode, a teda výťažok je takmer kvantitatívny. Počas hore uvedeného postupu je tepelné pnutie produktu a jeho tepelný rozklad minimálny, čo umožňuje prípravu vysoko čistého produktu. Hore uvedený postup nezahŕňa použitie nebezpečných chemikálií, teda je z ekologického pohľadu výhodný. Použitie hore uvedeného postupu vedie k významnému zníženiu nákladov.

Hore uvedené nové uskutočnenie podľa nášho vynálezu môže byť aplikované všeobecne. Z esterov vzorca (III) je metylester najlacnejší a je pripravovaný v

najväčšom meradle. Avšak uvedenému metylesteru vzorca (III), kde R je metyl, bola venovaná len obmedzená pozornosť počas výroby meloxikamu v dôsledku toho, že počas amidácie vznikal vedľajší produkt vzorca (V), kde R je metyl, v signifikantnom množstve asi 10 – 15 % hmotn., pričom nebolo možné ho odstrániť kryštalizáciou. Použitím spôsobu podľa predloženého vynálezu môžu byť purifikované surové produkty, ktoré sú kontaminované hore uvedenými vysokými množstvami zlúčeniny vzorca (V), kde R je metyl. Týmto spôsobom je teraz možné použiť lacnejší metylester vzorca (III), kde R je metyl, namiesto izopropylesteru vzorca (III), kde R je izopropyl.

Príprava surového meloxikamu vzorca (II) je uskutočňovaná podľa doterajšieho stavu techniky reakciou esteru vzorca (III), kde R je metyl, etyl alebo izopropyl, a 2-amino-5-metyl-tiazolu vzorca (IV) v rozpúšťadlách s vysokým bodom varu, napr. v chlórbenzéne, dekalíne alebo xyléne, výhodne v xyléne. Reakcia prebieha pri bode varu reakčnej zmesi pri teplote v rozmedzí od asi 130 do asi 170 °C. Reakčný čas je obvykle 12 - 24 hodín. Okrem meloxikamu ako produktu obsahuje reakčná zmes signifikantné množstvo zlúčeniny vzorca (V) zodpovedajúcej východiskovej zlúčenine vzorca (III) vzhľadom na skupinu R a tiež na látku podobnú dechtu. Pokiaľ je to potrebné, reakcia môže byť uskutočňovaná v prítomnosti aktívneho uhlia na zníženie množstva dechtu. Počas reakcie kryštalizuje a precipituje meloxikam a vedľajší produkt vzorca (V) z reakčnej zmesi a môže byť odstránený filtráciou spoločne s aktívnym uhlím, pokiaľ je prítomné.

Surový meloxikam, ktorý môže tiež obsahovať aktívne uhlie, je za miešania rozpustený v 20- až 50-násobku množstva vodného roztoku hydroxidu draselného pri teplote v rozmedzí od 50 do 80 °C. Pokiaľ je to potrebné, rýchlosť rozpúšťania meloxikamu môže byť zvýšená pridaním asi 3 – 5 % obj. nízkomolekulárneho alkoholu, napr. metanolu, etanolu alebo izopropanolu. Objem roztoku hydroxidu draselného je stanovený vzhľadom na kvalitu a kvantitu nízkomolekulárneho alkoholu.

Meloxikam rozpúšťa iba vodno-bázické rozpúšťadlo. Zlúčenina vzorca (V), ktorá je nerozpustná v bázičkom prostredí, je filtrovaná spoločne s aktívnym uhlím, pokiaľ je prítomné. Číry žltý filtrát je ochladzovaný za precipitácie kryštalického monohydrátu draselnej soli meloxikamu vzorca (I).

Kryštalizácia monohydrátu draselnej soli meloxikamu môže byť zvýšená vysolením. Na dosiahnutie efektu vysolenia je pridané určité množstvo hydroxidu draselného alebo uhličitanu draselného do roztoku draselnej soli meloxikamu ako pevného alebo ako koncentrovaného vodného roztoku v prebytku voči ekvimolárnemu množstvu potrebnému na tvorbu soli. Celkové množstvo draselných iónov v roztoku podľa predloženého vynálezu môže byť v rozmedzí 1 - 10 molárnych ekvivalentov, výhodne 4 - 5 molárnych ekvivalentov vzhľadom na molárne množstvo meloxikamu.

Pevný kryštalický monohydrát draselnej soli meloxikamu vzorca (I) je izolovaný, nečistoty prítomné na povrchu kryštálov sú odstránené prepláchnutím studenou vodou alebo organickým rozpúšťadlom alebo ich zmesou, ako organické rozpúšťadlo sa použije napr. etylacetát, etanol, metanol, izopropanol.

Podľa našich pozorovaní môže byť použitím spôsobu podľa predloženého vynálezu získaný monohydrát draselnej soli meloxikamu s vysokou čistotou aj pri nepriaznivom stave, keď reakčná zmes obsahuje 15 – 20 % hmotn. zlúčeniny vzorca (V).

Predložený vynález poskytuje spôsob prípravy polymorfnej formy I meloxikamu vzorca (II) s vysokou čistotou, ktorý zahŕňa rozpustenie monohydrátu draselnej soli meloxikamu vzorca (I) vo vode alebo v zmesi vody a 1 – 20 % obj. nízkomolekulárneho alkoholu pri teplote v rozmedzí od 50 do 100 °C, výhodne pri teplote v rozmedzí od 60 do 70 °C. Rozpúšťadlo výhodne obsahuje 2 – 5 % obj. etanolu vo vode.

Roztok je filtrovaný a číry žltý filtrát je okyslený na pH 6 minerálnou alebo organickou kyselinou. Na okyslenie je možné použiť ktorúkoľvek minerálnu alebo organickú kyselinu, napr. kyselinu chlorovodíkovú, sírovú alebo fosforečnú, octovú, vínnu. Kryštalický meloxikam je odfiltrovaný a premývaný vodou a etanolom.

V rámci ďalšieho uskutočnenia poskytuje predložený vynález farmaceutické prípravky obsahujúce monohydrát draselnej soli meloxikamu vzorca (I) v zmesi s jedným alebo viacerými štandardnými nosičmi alebo pomocnými látkami v podstate bez nečistoty vzorca (V).

V rámci ďalšieho uskutočnenia poskytuje predložený vynález farmaceutické prípravky obsahujúce meloxicam vzorca (II) v zmesi s jedným alebo viacerými štandardnými nosičmi alebo pomocnými látkami v podstate bez nečistoty vzorca (V).

Farmaceutické kompozície podľa predloženého vynálezu obsahujú všeobecne 0,1 – 95 % hmotn., výhodne 1 – 50 % hmotn., najmä 5 – 30 % hmotn. aktívnej zložky.

Farmaceutické kompozície podľa predloženého vynálezu môžu byť vhodné na perorálne (napr. prášky, tablety, potiahnuté tablety, kapsuly, mikrokapsuly, pilulky, roztoky, suspenzie alebo emulzie), parenterálne (napr. injekčné roztoky na intravenózne, intramuskulárne, subkutánne alebo intraperitoneálne použitie), rektálne (napr. čapíky), transdermálne (napr. náplasti) alebo miestne (napr. masti alebo náplasti) podanie alebo aplikáciu vo forme implantátov. Pevné, mäkké alebo tekuté farmaceutické kompozície podľa vynálezu môžu byť vyrábané metódami, ktoré sú bežne aplikované vo farmaceutickom priemysle.

Pevné farmaceutické kompozície na perorálne podanie obsahujúce zlúčeninu vzorca (I) môžu zahŕňať vehikulum, plnivá alebo nosiče (napr. laktózu, glukózu, škrob, fosforečnan draselný, mikrokryštalickú celulózu), spojivá (napr. želatínu, sorbit, polyvinylpyrolidón), dezintegračné prostriedky (napr. kroskarmelózu, Na-karboxymetylcelulózu, kros повідón), pomocné látky pri tabletovaní (napr. stearát horečnatý, mastenec, polyetylén glykol, kyselinu kremičitú, oxid kremičitý) a povrchovo aktívne látky (napr. sodná soľ laurylsulfátu).

Tekuté kompozície obsahujúce draselnú soľ meloxicamu vzorca (I) v rozpustenej forme sú známe z doterajšieho stavu techniky. Tekuté farmaceutické prípravky vhodné na perorálne podanie podľa predloženého vynálezu môžu byť suspenzie alebo emulzie. Takéto kompozície môžu obsahovať suspendačné prostriedky (napr. želatínu, karboxymetylcelulózu), emulgátory (napr. monooleát sorbitanu, rozpúšťadlá (napr. vodu, oleje, glycerol, propylén glykol, etanol), pufrovacie prostriedky (napr. acetátové, fosfátové, citrátové pufry) alebo konzervačné prostriedky (napr. metyl-4-hydroxybenzoát).

Mäkké farmaceutické kompozície obsahujúce ako aktívnu zložku zlúčeninu všeobecného vzorca (I) alebo jej farmaceuticky prijateľnú adičnú soľ s kyselinou,

napr. čapíky, obsahujú aktívnu zložku rovnomerne dispergovanú v základnej látke čapíka (napr. v polyetylén glykole alebo kakaovom masle).

Farmaceutické kompozície podľa predloženého vynálezu môžu byť pripravené metódami, ktoré sú známe z farmaceutického priemyslu. Aktívna zložka je zmiešaná s farmaceuticky prijateľnými pevnými alebo tekutými nosičmi a/alebo pomocnými prostriedkami a zmes je uvedená do galenickej formy. Nosiče a pomocné prostriedky spoločne s metódami, ktoré môžu byť používané vo farmaceutickom priemysle, sú opísané v literatúre (Remington's Pharmaceutical Sciences, Edition 18, Mack Publishing Co., Easton, USA, 1990).

Farmaceutické kompozície podľa predloženého vynálezu všeobecne obsahujú dávkovú jednotku.

Ďalšie detaily predloženého vynálezu sú uvedené v nasledujúcich príkladoch, ktoré nijako nelimitujú rozsah ochrany.

### Príklady uskutočnenia vynálezu

#### Príklad 1

Monohydrát draselnej soli 4-hydroxy-2-metyl-*N*-(5-metyl-2-tiazolyl)-2*H*-1,2-benzotiazín-3-karboxamid-1,1-dioxidu (zlúčenina vzorca I)

350 ml xylénu sa previedlo do aparatury vybavenej Marcussonovou hlavou a vstupom pre inertný plyn. Potom sa za kontinuálneho miešania a pod atmosférou argónu pridalo 35,0 g (130 mmol) metylesteru 4-hydroxy-2-metyl-2*H*-1,2-benzotiazín-3-karboxylovej kyseliny vzorca (III) [kde R znamená metyl], 15,0 g (132 mmol) 2-amino-5-metyl-tiazolu vzorca (IV) a 6,0 g aktívneho uhlia. Reakčná zmes bola zahrievaná počas 24 hodín v olejovom kúpeli pri teplote v rozmedzí od 170 do 180 °C. Zahrievanie bolo nastavené tak, aby v hlave zostávalo iba minimálne množstvo destilátu (2 - 5 ml/hodinu). Destilácia metanolu bola na konci reakcie skončená.

Reakčná zmes bola ochladená na teplotu 25 °C, surový meloxicam obsahujúci uhlie a približne 12 % nečistôt vzorca (V) bol odfiltrovaný a premývaný na filtri

xylénom a etanolom. Surový produkt obsahujúci uhlie bol miešaný v 1200 ml 0,5 % vodného roztoku hydroxidu draselného pri teplote 50 °C počas 1 hodiny, potom bolo uhlie a nečistoty vzorca (V) nerozpustné v bázičkom roztoku odfiltrované a číry žltý roztok bol pri teplote 25 °C po kvapkách pridávaný do 30 g hydroxidu draselného v 100 ml vody. Draselná soľ meloxicamu bola precipitovaná vo forme žltých kryštálov, ktoré boli ľahko separovateľné filtráciou. Kryštalická suspenzia bola miešaná počas 2 hodín pri teplote 10 °C, filtrovaná a premývaná vodou.

Výťažok činil 42,9 g [81,0 %, vypočítané na množstvo zlúčeniny vzorca (III)]

Obsah (na základe množstva draslíka): 99,5 %

Množstvo vody (zmerané metódou Karla Fischera): 4,6 %

Teplota topenia: 170 - 171 °C

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

|            |         |        |         |         |
|------------|---------|--------|---------|---------|
| Vypočítané | C:41,26 | H:3,46 | N:10,31 | S:15,74 |
|------------|---------|--------|---------|---------|

|         |         |        |         |         |
|---------|---------|--------|---------|---------|
| Nájdené | C:41,20 | H:3,52 | N:10,21 | S:15,61 |
|---------|---------|--------|---------|---------|

Čistota (HPLC): 99,8 %.

Termogravimetria: produkt stráca 4,15 % vody pri teplote 175 - 245 °C.

## Príklad 2

4-hydroxy-2-metyl-*N*-(5-metyl-2-tiazolyl)-2*H*-1,2-benzotiazín-3-karboxamid-1,1-dioxid (zlúčenina vzorca (II), polymorfná forma I meloxicamu)

34,1 g (83,7 mmol) monohydrátu draselnej soli meloxicamu sa rozpustilo v zmesi 1500 ml 0,5 % vodného roztoku hydroxidu draselného a 25 ml etanolu pri teplote 40 - 45 °C za miešania počas 30 minút. Do žltého roztoku sa pridalo 2,0 g aktívneho uhlia a po 10 minútovom miešaní bolo uhlie odfiltrované. K filtrátu sa pridalo 100 ml vodného roztoku kyseliny chlorovodíkovej pripravenej zriedením 20 ml (23,6 g) koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej na 100 ml finálneho objemu pri teplote 30 °C počas 30 minút (pH 3 - 5). Suspenzia bola miešaná počas 2 hodín pri teplote 10 °C, filtrovaná a produkt bol premývaný na filtri vodou.

Výťažok činil 28,5 g (97,1 % vypočítané na hmotnosť monohydrátu draselnej soli meloxicamu ako východiskovej látky).

Teplota topenia: 246 - 248 °C

Elementárna analýza ( $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$  (351,4))

Vypočítané      C:47,85      H:3,73      N:11,96      S:18,25

Nájdene        C:47,80      H:3,82      N:11,87      S:18,20

Čistota (HPLC): 99,8 %.

### Príklad 3

Monohydrát draselnej soli 4-hydroxy-2-metyl-*N*-(5-metyl-2-tiazolyl)-2*H*-1,2-benzotiazín-3-karboxamid-1,1-dioxidu (zlúčenina vzorca (I))

Bol použitý postup podľa príkladu 1 s tým rozdielom, že namiesto metylesteru 4-hydroxy-2-metyl-2*H*-1,2-benzotiazín-3-karboxylovej kyseliny [zlúčenina vzorca (III), kde R je metyl)] sa použilo 36,83 g (130 mmol) etylesteru 4-hydroxy-2-metyl-2*H*-1,2-benzotiazín-3-karboxylovej kyseliny [zlúčenina vzorca (III), kde R je etyl].

Výťažok činil 46,9 g (88,5 % vypočítané na hmotnosť východiskovej zlúčeniny metylesteru 4-hydroxy-2-metyl-2*H*-1,2-benzotiazín-3-karboxylovej kyseliny vzorca (III)).

Obsah (na základe obsahu draslíka): 99,6 %

Množstvo vody (zmerané metódou Karla Fischera): 4,7 %

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

Vypočítané      C:41,26      H:3,46      N:10,31      S:15,74

Nájdene        C:41,22      H:3,38      N:10,25      S:15,69

Čistota (HPLC): 99,8 %.

### Príklad 4

Polymorfná forma I meloxicamu

Bol použitý postup podľa príkladu 2 iba s tým rozdielom, že roztok draselnej soli sa nechal reagovať s 6,0 ml 96 % kyseliny octovej namiesto s kyselinou chlorovodíkovou.

Výťažok činil 29,0 g (98,5 % vypočítané na základe množstva monohydrátu draselnej soli meloxicamu vzorca (I) použitej ako východiskovej látky).

Teplota topenia: 246 - 248 °C

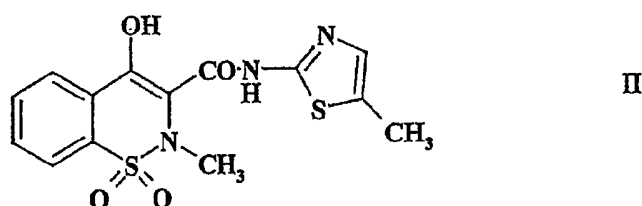
Elementárna analýza ( $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$  (351,4):

|            |         |        |         |         |
|------------|---------|--------|---------|---------|
| Vypočítané | C:47,85 | H:3,73 | N:11,96 | S:18,25 |
| Nájdene    | C:47,89 | H:3,68 | N:11,91 | S:18,29 |

Čistota (HPLC) 99,8%.

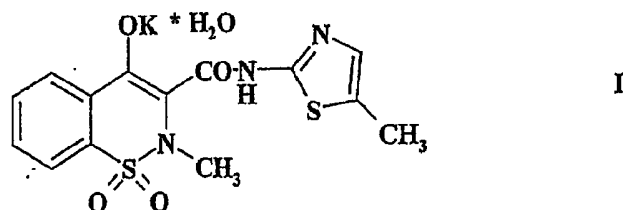
## PATENTOVÉ NÁROKY

1. Spôsob prípravy 4-hydroxy-2-metyl-*N*-(5-metyl-2-tiazolyl)-2*H*-1,2-benzotiazín-3-karboxamid-1,1-dioxidu (meloxikam) vzorca (II) s vysokou čistotou,



vyznačujúci sa tým, že zahŕňa

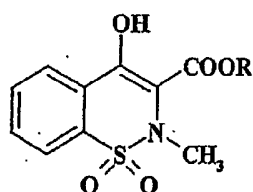
- (a) rozpustenie monohydrátu draselnej soli meloxikamu vzorca (I)



vo vode alebo v zmesi vody a organického rozpúšťadla, odstránenie nerozpustných nečistôt a reakciu výsledného roztoku s organickou alebo anorganickou kyselinou a kryštalizáciu meloxikamu; alebo

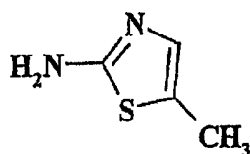
(b) prevedenie surového meloxikamu na kryštalický monohydrát draselnej soli meloxikamu vzorca (I), rozpustenie uvedeného monohydrátu draselnej soli meloxikamu vzorca (I) vo vode alebo v zmesi vody a organického rozpúšťadla, odstránenie nerozpustných nečistôt a reakciu rozpustenej draselnej soli meloxikamu s organickou alebo anorganickou kyselinou, potom kryštalizáciu meloxikamu vzorca (II); alebo

(c) reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca (III)



III

kde R je metyl, etyl alebo izopropyl s 2-amino-5-metyl-tiazolom vzorca (IV)



IV

prevedenie výsledného meloxikamu vzorca (II) na jeho draselnú soľ, separáciu nerozpustných nečistôt z vodného alebo vodno-organického roztoku uvedenej draselnej soli meloxikamu, reakciu uvedeného roztoku s organickou alebo anorganickou kyselinou a kryštalizáciu meloxikamu.

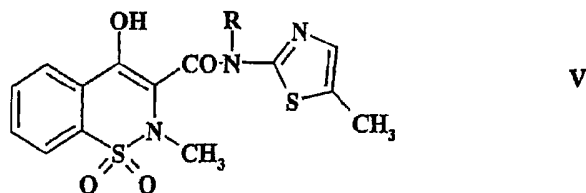
2. Spôsob podľa variantov a), b) a c) podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým, že** monohydrát draselnej soli meloxikamu vzorca (I) je pripraven reakci meloxikamu vzorca (II) s hydroxidom draselným alebo uhličitanom draselným vo vode alebo v zmesi vody a organického rozpúšťadla, a pokiaľ je to potrebné, kryštalizáciu takto vzniknutého monohydrátu draselnej soli meloxikamu zlúčeniny vzorca (I).

3. Spôsob prípravy monohydrátu draselnej soli meloxikamu vzorca (I), **vyznačujúci sa tým, že** zahŕňa reakciu meloxikamu vzorca (II) s hydroxidom draselným alebo uhličitanom draselným rozpusteným vo vode alebo v zmesi vody a organického rozpúšťadla, a pokiaľ je to potrebné, kryštalizáciu takto vzniknutého monohydrátu draselnej soli meloxikamu zlúčeniny vzorca (I).

4. Spôsob podľa nároku 2, **vyznačujúci sa tým, že** molárne množstvo hydroxidu draselného alebo uhličitanu draselného je 1 - 10 molárnych ekvivalentov, výhodne 4 - 5 molárnych ekvivalentov molárneho množstva meloxikamu.

5. Spôsob podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že ako organické rozpúšťadlo je používaný alkohol obsahujúci 1 - 4 atómy uhlíka, napr. metanol, etanol alebo izopropanol, výhodne etanol.
6. Spôsob podľa variantov a), b) alebo c) podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že reakcia roztoku draselnej soli meloxicamu za kyslých podmienok vo vode alebo v zmesi vody a organického rozpúšťadla sa uskutočňuje zmiešaním uvedeného roztoku s organickou alebo anorganickou kyselinou, napr. kyselinou sírovou, chlorovodíkovou, fosforečnou, vínou, octovou, výhodne s kyselinou octovou alebo chlorovodíkovou.
7. Spôsob podľa nároku 6, **vyznačujúci sa tým**, že v reakcii s kyselinou sa pokračuje do dosiahnutia hodnoty pH 3 až 6, výhodne do dosiahnutia hodnoty pH 6.
8. 4-Hydroxy-2-metyl-*N*-(5-metyl-2-tiazolyl)-2*H*-1,2-benzotiazín-3-karboxamid-1,1-dioxid (meloxicam) vzorca (II) v podstate bez 4-hydroxy-2-metyl-*N*-alkyl-(5-metyl-2-tiazolyl)-2*H*-1,2-benzotiazín-3-karboxamid-1,1-dioxidu vzorca (V), kde R alkylová skupina vzorca (V) je metyl, etyl alebo izopropyl.
9. Monohydrát draselnej soli meloxicamu vzorca (I).
10. Monohydrát draselnej soli meloxicamu vzorca (I) v podstate bez 4-hydroxy-2-metyl-*N*-alkyl-(5-metyl-2-tiazolyl)-2*H*-1,2-benzotiazín-3-karboxamid-1,1-dioxidu vzorca (V), kde alkyl (skupina R vo vzorci (V)) je metyl, etyl alebo izopropyl.
11. Farmaceutické prípravky, **vyznačujúce sa tým**, že obsahujú monohydrát draselnej soli meloxicamu vzorca (I) podľa nároku 9 a jeden alebo viacej farmaceuticky prijateľných nosičov alebo pomocných látok.
12. Farmaceutické prípravky, **vyznačujúce sa tým**, že zahŕňajú meloxicam vzorca (II) s vysokou čistotou podľa nároku 8 a jeden alebo viacej farmaceuticky prijateľných nosičov alebo pomocných látok.

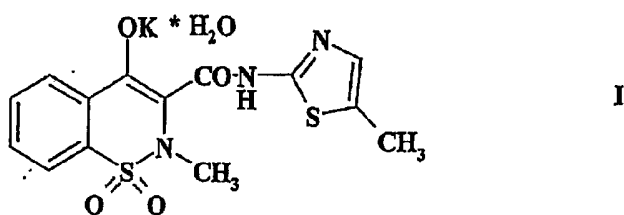
13. 4-Hydroxy-2-metyl-*N*-alkyl-(5-metyl-2-tiazolyl)-2*H*-1,2-benzotiazín-3-karboxamid-1,1-dioxid vzorca (V)



kde alkyl (skupina R vo vzorci (V)) je metyl,etyl alebo izopropyl.

14. 4-Hydroxy-2-metyl-*N*-(5-metyl-2-tiazolyl)-2*H*-1,2-benzotiazín-3-karboxamid-1,1-dioxid (meloxikam) vzorca (II) v podstate bez 4-hydroxy-2-metyl-*N*-alkyl-(5-metyl-2-tiazolyl)-2*H*-1,2-benzotiazín-3-karboxamid-1,1-dioxidu vzorca (V), kde R alkylová skupina vzorca (V) je metyl, etyl alebo izopropyl pripraviteľný

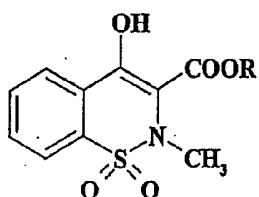
(a) rozpustením monohydrátu draselnej soli meloxikamu vzorca (I)



vo vode alebo v zmesi vody a organického rozpúšťadla, odstránením nerozpustných nečistôt a reakciou výsledného roztoku s organickou alebo anorganickou kyselinou a kryštalizáciou meloxikamu; alebo

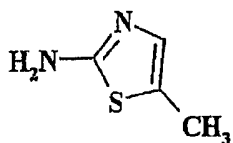
(b) prevedením surového meloxikamu na kryštalický monohydrát draselnej soli meloxikamu vzorca (I), rozpustením uvedeného monohydrátu draselnej soli meloxikamu vzorca (I) vo vode alebo v zmesi vody a organického rozpúšťadla, odstránením nerozpustných nečistôt a reakciou rozpustenej draselnej soli meloxikamu s organickou alebo anorganickou kyselinou, potom kryštalizáciou meloxikamu vzorca (II); alebo

(c) reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca (III)



III

kde R je metyl, etyl alebo izopropyl s 2-amino-5-metyl-tiazolom vzorca (IV)



IV

prevedením výsledného meloxikamu vzorca (II) na jeho draselnú soľ, separáciou nerozpustných nečistôt z vodného alebo vodno-organického roztoku uvedenej draselnej soli meloxikamu, reakciou uvedeného roztoku s organickou alebo anorganickou kyselinou a kryštalizáciou meloxikamu.

15. Farmaceutické prípravky, **vyznačujúce sa tým, že** zahŕňajú meloxikam vzorca (II) s vysokou čistotou podľa nároku 14 a jeden alebo viacej farmaceuticky prijateľných nosičov alebo pomocných látok.