



(51) МПК  
*C07D 311/66* (2006.01)  
*A61K 31/352* (2006.01)  
*A61P 9/00* (2006.01)  
*A61P 11/06* (2006.01)  
*A61P 17/06* (2006.01)  
*A61P 25/00* (2006.01)  
*A61P 29/00* (2006.01)

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(52) СПК  
*C07D 311/66 (2006.01); A61K 31/352 (2006.01)*

(21)(22) Заявка: 2015130602, 06.01.2014  
 (24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
 06.01.2014  
 Дата регистрации:  
 23.05.2018  
 Приоритет(ы):  
 (30) Конвенционный приоритет:  
 28.12.2012 US 61/746,945  
 (43) Дата публикации заявки: 03.02.2017 Бюл. № 4  
 (45) Опубликовано: 23.05.2018 Бюл. № 15  
 (85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
 национальной фазе: 28.07.2015  
 (86) Заявка РСТ:  
 JP 2014/000010 (06.01.2014)  
 (87) Публикация заявки РСТ:  
 WO 2014/104414 (03.07.2014)  
 Адрес для переписки:  
 129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО  
 "Юридическая фирма Городисский и Партнеры"

(72) Автор(ы):  
**ОКУМУРА Йосиюки (JP),  
 ИВАТА Ясухиро (JP),  
 НУМАТА Тойохару (JP),  
 СУДО Масаки (JP),  
 ОКУМУРА Такако (JP)**  
 (73) Патентообладатель(и):  
**АСКАТ ИНК. (JP)**  
 (56) Список документов, цитированных в отчете  
 о поиске: JP 2002511062 A, 09.04.2002. Berge  
 S.M., "Pharmaceutical Salts", J. Pharmaceutical  
 Sciences, 1977, v.66, no.1, p.1-19. WO 200677497  
 A1, 27.07.2006. WO 2006109836 A1, 19.10.2006.  
 SU 1212325 A, 15.02.1986.

**(54) СОЛИ И КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ****(57) Реферат:**

Изобретение относится к солям и кристаллическим формам (S)-6-хлор-7-(1,1-диметилэтил)-2-трифторметил-2Н-1-бензопиран-3-карбоновой кислоты, где соль выбрана из группы, состоящей из калевой соли и меглминовой соли, а также к фармацевтической композиции на основе этих соединений для лечения заболеваний, опосредованных

ингибитором циклооксигеназы-2, способу ее получения и ее применению. Эти соединения показывают хорошие свойства, такие как высокая растворимость в воде, хорошая истинная растворимость, хорошая степень кристалличности, хорошая термостабильность и низкая гигроскопичность. 6 н. и 5 з.п. ф-лы, 10 ил., 1 табл., 12 пр.



(51) Int. Cl.  
*C07D 311/66* (2006.01)  
*A61K 31/352* (2006.01)  
*A61P 9/00* (2006.01)  
*A61P 11/06* (2006.01)  
*A61P 17/06* (2006.01)  
*A61P 25/00* (2006.01)  
*A61P 29/00* (2006.01)

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

*C07D 311/66 (2006.01); A61K 31/352 (2006.01)*(21)(22) Application: **2015130602, 06.01.2014**(24) Effective date for property rights:  
**06.01.2014**Registration date:  
**23.05.2018**

Priority:

(30) Convention priority:  
**28.12.2012 US 61/746,945**(43) Application published: **03.02.2017** Bull. № 4(45) Date of publication: **23.05.2018** Bull. № 15(85) Commencement of national phase: **28.07.2015**(86) PCT application:  
**JP 2014/000010 (06.01.2014)**(87) PCT publication:  
**WO 2014/104414 (03.07.2014)**

Mail address:

**129090, Moskva, ul. B. Spasskaya, 25, str. 3, OOO  
"Yuridicheskaya firma Gorodisskij i Partnery"**

(72) Inventor(s):

**OKUMURA Josiyuki (JP),  
IVATA Yasukhiro (JP),  
NUMATA Tojokharu (JP),  
SUDO Masaki (JP),  
OKUMURA Takako (JP)**

(73) Proprietor(s):

**ASKAT INK. (JP)****(54) SALTS AND CRYSTALLINE FORMS**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to salts and crystalline forms of (S)-6-chloro-7-(1,1-dimethylethyl)-2-trifluoromethyl-2H-1-benzopyran-3-carboxylic acid, wherein the salt is selected from the group consisting of a potassium salt and a meglumine salt, as well as a pharmaceutical composition based on said compounds for the treatment of diseases mediated by a

cyclooxygenase-2 inhibitor, a method for preparation and use thereof.

EFFECT: said compounds show good formulation properties such as high aqueous solubility, good intrinsic dissolution, good crystallinity, good thermal stability or low hygroscopicity.

11 cl, 10 dwg, 1 tbl, 12 ex

Область техники

Настоящее изобретение относится к солям и кристаллическим формам (S)-6-хлор-7-(1,1-диметилэтил)-2-трифторметил-2Н-1-бензопиран-3-карбоновой кислоты, являющейся ингибитором циклооксигеназы-2, где в настоящем описании соединение может  
5 называться соединением А.

Уровень техники

Простагландины играют основную роль в воспалительном процессе, и ингибирование  
10 производства простагландина, в особенности производства PGG<sub>2</sub>, PGH<sub>2</sub> и PGE<sub>2</sub>, является общей целью исследования противовоспалительного лекарственного средства. Однако типичные нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), проявляющие  
активность по ослаблению простагландин-индуцированной боли и отека, связанного с воспалительным процессом, также играют активную роль в оказании воздействия на  
15 другие регулируемые простагландином процессы, не связанные с воспалительным процессом. Таким образом, использование высоких доз общеизвестных НПВС может вызвать тяжелые побочные эффекты, включая опасные для жизни язвы, что  
ограничивает их терапевтический потенциал. Альтернативой НПВС является использование кортикостероидов, которые оказывают еще более существенные  
побочные эффекты, в особенности при проведении длительной терапии.

НПВС предотвращают производство простагландинов посредством ингибирования  
20 ферментов в пути обмена арахидоновой кислоты/простагландина человека, включая фермент циклооксигеназы (COX). Экспрессия циклооксигеназы-2 (COX-2) в особенности индуцируется при патологических состояниях, таких как воспаление, боль и  
злокачественная опухоль, и участвует в образовании и поддержании этих условий. В соответствии с этим направлением была разработана серия лекарственных средств под  
25 названием коксибы, такие как целекоксиб, рофекоксиб, валдекоксиб, парекоксиб и эторикоксиб.

Соединение А описано в патентной литературе 1 и избирательно ингибирует  
циклооксигеназу-2, нежели циклооксигеназу-1. Соединение А обеспечивает более  
30 сильнодействующую анальгезию, чем ибупрофен, являющийся наиболее оптимальным из числа общепринятых лекарственных средств. Кроме того, в ходе доклинических исследований подтвердилось, что соединение А вызывает меньше проблем с почками, которые являются волнующим вопросом при использовании общепринятых ингибиторов  
COX-2 и НПВС.

Лекарственные средства коксибы пригодны для лечения заболеваний,  
35 опосредованных циклооксигеназой-2, таких как воспаление, боль, злокачественная опухоль, лихорадка, остеоартрит, ревматоидный артрит, мигрень, нейродегенеративные заболевания, сердечно-сосудистое заболевание, остеопороз, астма, волчанка и псориаз, дисменорея, преждевременные роды, глаукома, подагра, анкилозирующий спондилит, бурсит, термический ожог, растяжение связок и закрытая травма.

40 В основном, активные ингредиенты, включенные в состав коксибов, имеют сульфонамидную группу, в то время как соединение А имеет уникальную химическую структуру, в которой отсутствует как сульфонамидная группа, так и алкилсульфонильная группа, но в которой присутствует группа карбоновой кислоты. Далее в настоящем описании такие препараты-коксибы или соединения-коксибы, не имеющие ни сульфонамидной группы, ни алкилсульфонильной группы, но имеющие  
45 группу карбоновой кислоты, именуется препаратами-коксибами третьего поколения или соединениями-коксибами третьего поколения. Так как соединение А имеет в своей химической структуре группу карбоновой кислоты, его растворимость в среде с низким

уровнем рН ниже, чем в нейтральных или щелочных условиях. Таким образом, в зависимости от периода нахождения в желудке, проблема растворимости может вызвать осаждение соединения с последующей недостаточной абсорбцией, приводя к уменьшению концентрации в крови и биодоступности. Эти нежелательные явления наблюдают при общеизвестных препаратах-коксибах третьего поколения или соединениях-коксибах третьего поколения, указанных в настоящем описании.

Фактически, согласно полученным результатам клинических исследований, при введении соединения А по настоящему описанию в стандартной таблетированной форме, первоначальная концентрация в крови после введения была низкой по сравнению с введением в виде раствора (в форме порошка для приготовления раствора для перорального применения, в котором легко растворяется активный ингредиент).

Исходя из этих данных, было проведено исследование способа обеспечения фармацевтической композиции, содержащей ингибитор циклооксигеназы-2, при котором стабильность и/или растворимость повышаются. А именно, в патентной литературе 2 описана «новая инъекционная фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере один ингибитор СОХ-2 или НПВС или ингибитор СОХ/ЛОХ или его таутомерные формы, или его аналоги, изомеры, полиморфы, сольваты, пролекарственные средства или соли в качестве активного ингредиента, составляющего от 0,1% до 80% масс./об., и систему растворителей, содержащую смесь гликолей, составляющую от 1% до 80% об./об.; необязательно с другими фармацевтически приемлемыми эксципиентами», и также описана «композиция по п. 1, где указанная композиция дополнительно содержит по меньшей мере один подщелачивающий агент, составляющий от 0,2% до 60% об./об.». Однако этот фармацевтический состав представлен в качестве инъекционного лекарственного средства, и, следовательно, для решения этих задач необходимо эффективное средство в виде состава для перорального применения. Кроме того, также существует необходимость в других технологиях решения таких задач.

В качестве способа поддержания щелочности препаратов-коксибов третьего поколения испытывали способ добавления основания, такого как карбонат кальция, гидроксид кальция, карбонат магния, силикат магния и алюминат магния, в качестве эксципиента, но при добавлении такой основной соли щелочноземельного металла к соединению А не получили предпочтительных результатов.

Список ссылок

Патентная литература

{PL 1} Патент Японии № 4577534

{PL 2} Публикация нерассмотренной патентной заявки Японии (перевод заявки РСТ) № 2008-542260 в каталоге

Сущность изобретения

Задачи, подлежащие решению посредством изобретения

Целью настоящего изобретения является обеспечение соли соединения А, ее кристаллической формы и фармацевтической композиции, содержащей соль, проявляющей хорошие свойства при составлении, с недопущением при этом вышеуказанных недостатков. Кроме того, целью является способ получения указанной соли и ее фармацевтической композиции, и ее применение.

Средства решения задачи

Принимая во внимание вышеуказанные обстоятельства, после проведения исчерпывающего и тщательного исследования, цель которого заключалась в определении солей и/или сокристаллов соединения А с хорошими свойствами при составлении, такими как высокая растворимость в воде, хорошая степень

кристалличности, хорошая термостабильность или низкая гигроскопичность, неожиданным образом авторам настоящего изобретения удалось обнаружить меглюминовую соль и калиевую соль. Настоящее изобретение также относится к ее кристаллической форме, способу получения указанной соли и ее фармацевтической композиции и ее применению.

При проведении испытания различных противоположных оснований в отношении соединения А в качестве эксципиента, не получили предпочтительных результатов. Примеры противоположных оснований включают гидроксид натрия, карбонат кальция, гидроксид кальция, карбонат магния, силикат магния, алюминат магния, как указано в уровне техники. Кроме того, аммиак, L-аргинин, бензатин, бетаин, гидроксид кальция, гидроксид холина, диэтиламин, никотинамид, L-винная кислота и т.п. не являются ни подходящими для образования соли, ни подходящими для получения состава.

В настоящем изобретении две соли соединения А, меглюминовая соль и калиевая соль, являются в большей степени подходящими для получения состава, чем любая другая соль в отношении кристаллизации выбранных солей, испытаний, касающихся технологичности (стабильности при различных температурах и влажности, экспериментов шламообразования) или испытаний, касающихся биодоступности (растворимости и скорости растворения).

#### Меглюминовая соль

Меглюминовую соль легко получали посредством экспериментов по кристаллизации в этаноле и изопропанол. Твердые вещества выпадали в осадок сразу после добавления растворителей. Все проведенные испытания на стабильность при различной температуре и влажности, эксперименты порошковой рентгеновской дифракции, а также эксперименты по шламообразованию показали то, что меглюминовая соль стабильна как физически, так и химически, при этом ее хиральная чистота практически осталась без изменений. Таким образом, с точки зрения получения, меглюминовая соль является очень подходящей возможной солью, и из числа протестированных солей она показала наилучшие показатели.

С точки зрения растворимости/скорости растворения, растворимость и скорость растворения меглюминовой соли соединения А выше по сравнению со свободной кислотой соединения А. Таким образом, по вопросу, связанному с растворимостью/ скоростью растворения, меглюминовая соль является подходящей в качестве активного фармацевтического ингредиента фармацевтической композиции соединения А. С использованием меглюминовой соли повышается биодоступность соединения А.

Настоящее изобретение основывается на вышеизложенных неожиданных открытиях. Кроме того, по сравнению со случаем введения свободной карбоновой кислоты соединения А, в случае введения меглюминовой соли наблюдают более быстрое начало наступления эффекта и длительность действия при фармакокинетических исследованиях собак, как показано на фиг. 10.

#### Калиевая соль

Калиевую соль соединения А получали из смеси водных растворителей. Несмотря на легкость получения калиевой соли соединения А, представляет трудности получение стабильной и единичной кристаллической формы калиевой соли, так как в процессе кристаллизации содержание воды в смеси растворителей оказывает критическое влияние на кристаллообразование. Таким образом, контроль содержания воды имеет важное значение при получении стабильной и единичной кристаллической формы, и избыток воды необходимо удалять при азеотропных условиях с помощью подходящего растворителя, такого как толуол, этилацетат и этанол. Содержание воды составляет

от 1 до 1,5 эквивалента по отношению к свободной кислоте, предпочтительно, содержание воды составляет от 1 до 1,2 эквивалента, более предпочтительно содержание воды составляет от 1 до 1,1 эквивалента, наиболее предпочтительно содержание воды составляет от 1 до 1,05 эквивалента. Если содержание воды составляет более 1,5 эквивалента по отношению к свободной кислоте, получение целевой единичной кристаллической формы не представляется невозможным. Калиевая соль показала хорошую стабильность как химически, так и энантиомерно после проведения испытаний стабильности в твердом состоянии.

Растворимость калиевой соли составляет более 120 мг/мл в среде от нейтральной до щелочной. По скорости растворения калиевая соль полностью растворилась в нейтральной среде в течение 15 минут, в частности, растворилась в воде в течение 5 минут, в то время как свободная кислота соединения А показала крайне ограниченную растворимость. Настоящее изобретение основано на вышеизложенных неожиданных открытиях. Кроме того, по сравнению со случаем введения свободной карбоновой кислоты соединения А, в случае введения калиевой соли наблюдают более быстрое начало наступления эффекта, длительность действия и улучшенную биодоступность при фармакокинетических исследованиях собак, как показано на фиг. 10.

Более конкретно, в настоящем изобретении описаны:

[1] соль (S)-6-хлор-7-(1,1-диметилэтил)-2-трифторметил-2Н-1-бензопиран-3-карбоновой кислоты; где соль выбрана из группы, состоящей из меглюминовой соли и калиевой соли;

[2] соль в соответствии с [1], где калиевой солью является гидрат;

[3] соль в соответствии с [1], где калиевой солью является моногидрат;

[4] кристаллическая форма меглюминовой соли в соответствии с [1], которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой (PXRD), полученной с применением излучения Cu-K $\alpha$ , включающей основные пики при углах дифракции 2-тета 4,6, 8,9, 10,1, 13,8, 16,0, 16,7, 17,3, 18,0, 19,5, 22,4 и 23,2( $^{\circ}$ ), и допустимый предел погрешности каждого пика составляет +/- 0,2( $^{\circ}$ );

[5] кристаллическая форма калиевой соли в соответствии с [1]-[3], которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой (PXRD), полученной с применением излучения Cu-K $\alpha$ , включающей основные пики при углах дифракции 2-тета 3,8, 11,4, 12,7, 14,7, 15,8, 16,5, 17,4, 18,9, 19,5 и 21,8( $^{\circ}$ ), и допустимый предел погрешности каждого пика составляет +/- 0,2( $^{\circ}$ );

[6] фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и количество соли, как указано в любом из [1]-[5];

[7] способ получения фармацевтической композиции, где способ включает стадию сочетания соли, как указано в любом из [1]-[5] с фармацевтически приемлемым носителем;

[8] способ получения фармацевтической композиции в соответствии с [7], где способ включает сочетание соли, как указано в любом из [1]-[5] с по меньшей мере одним носителем; и подвергание этой комбинации измельчению или размолу, просеиванию, введению добавок, сушке или грануляции;

[9] способ в соответствии с [7] или [8], где способ дополнительно включает прессование фармацевтической композиции в твердую лекарственную форму;

[10] способ получения калиевой соли, как указано в любом из [1], [3], [4] и [5], где способ включает содержание воды менее 1,5 эквивалента в смеси растворителей для кристаллизации в отношении свободной (S)-6-хлор-7-(1,1-диметилэтил)-2-трифторметил-2Н-1-бензопиран-3-карбоновой кислоты;

[11] способ в соответствии с [10], где содержание воды выбрано из группы, состоящей из

- а) от 1 до 1,5,
- б) от 1 до 1,2,
- 5    с) от 1 до 1,1 и
- d) от 1 до 1,05;

[12] применение фармацевтической композиции, как указано в [6], для получения лекарственного средства для лечения и/или профилактики заболевания, опосредованного циклооксигеназой-2, у пациента; и

10    [13] применение в соответствии с [12], где заболеванием является одно или несколько из заболеваний, выбранных из группы, состоящей из воспаления, боли, злокачественной опухоли, лихорадки, остеоартрита, ревматоидного артрита, мигрени, нейродегенеративных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза, астмы, волчанки и псориаза, дисменореи, преждевременных родов, глаукомы, подагры, 15    анкилозирующего спондилита, бурсита, термического ожога, растяжения связок и закрытой травмы.

Эффект изобретения

Настоящее изобретение относится к соли соединения А, ее полиморфной форме, способу получения указанной соли и ее фармацевтической композиции, и ее применению.

20    Соли и/или сокристаллы соединения А по настоящему изобретению показывают хорошие свойства при составлении, такие как высокая растворимость в воде, хорошая истинная растворимость, хорошая степени кристалличности, хорошая термостабильность или низкая гигроскопичность.

Краткое описание чертежей

25    [Фиг.1] На фиг. 1 представлен спектр ЯМР меглюминовой соли (S)-6-хлор-7-(1,1-диметилэтил)-2-трифторметил-2Н-1-бензопиран-3-карбоновой кислоты.

[Фиг.2] На фиг. 2 представлена порошковая дифракционная картина меглюминовой соли (S)-6-хлор-7-(1,1-диметилэтил)-2-трифторметил-2Н-1-бензопиран-3-карбоновой кислоты.

30    [Фиг.3] На фиг. 3 представлен ИК-спектр на основе преобразования Фурье меглюминовой соли (S)-6-хлор-7-(1,1-диметилэтил)-2-трифторметил-2Н-1-бензопиран-3-карбоновой кислоты.

[Фиг.4] На фиг. 4 представлен спектр ЯМР калиевой соли (S)-6-хлор-7-(1,1-диметилэтил)-2-трифторметил-2Н-1-бензопиран-3-карбоновой кислоты.

35    [Фиг.5] На фиг. 5 представлена порошковая дифракционная картина калиевой соли (S)-6-хлор-7-(1,1-диметилэтил)-2-трифторметил-2Н-1-бензопиран-3-карбоновой кислоты.

[Фиг.6] На фиг. 6 представлен ИК-спектр на основе преобразования Фурье калиевой соли (S)-6-хлор-7-(1,1-диметилэтил)-2-трифторметил-2Н-1-бензопиран-3-карбоновой кислоты.

40    [Фиг.7] На фиг. 7 представлена растворимость солей.

[Фиг.8] На фиг. 8 представлена зависимость концентрации от времени всех твердых веществ, измеренных в буфере с уровнем рН 6,8.

[Фиг.9] На фиг. 9 представлена зависимость концентрации от времени всех твердых веществ, измеренных в воде.

45    [Фиг.10] На фиг. 10 представлена зависимость от времени средней концентрации в плазме после перорального введения капсулированного состава АРІ (свободной кислоты), калиевой соли и меглюминовой соли самцам собак породы бигль.

Подробное описание изобретения

(Соединение А)

Соединение А можно получать по существу известным способом.

Например, соединение А описано в патентной литературе 1, патенте Японии № 4577534 и т.д.

5 По настоящему изобретению конкретно не ограничено количество соли, содержащейся в фармацевтической композиции, для лечения сердечно-сосудистых заболеваний по настоящему изобретению, однако предпочтительно, чтобы доза была достаточной для лечения, улучшения состояния или ослабления симптомов, связанных с сердечно-сосудистым заболеванием. Дозировка фармацевтической композиции для  
10 лечения сердечно-сосудистых заболеваний по настоящему изобретению зависит от способа применения, возраста, пола и состояния пациента. Например, лекарственная форма может содержать от приблизительно 1 мг до 1000 мг соли по настоящему изобретению. Предпочтительно, содержание соли по настоящему изобретению может составлять от приблизительно 5 мг до 500 мг.

15 (Способ получения фармацевтической композиции)

Фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно получать посредством любого общепринятого способа, такого как, но не ограничиваясь им, влажная или сухая грануляция и прямое прессование.

Способ получения фармацевтической композиции по настоящему изобретению  
20 характеризуется тем, что включает процесс сочетания меглюмина или гидроксида калия с активным фармацевтическим ингредиентом, соединением А.

В процессе прямого прессования способ получения фармацевтической композиции включает сочетание соли по настоящему изобретению с по меньшей мере одним носителем, где носитель тщательно перемешан с солью по настоящему изобретению.  
25 Необязательно к фармацевтической композиции добавляют один или несколько других эксципиентов, и полученную в результате комбинацию прессуют в твердую фармацевтическую композицию, такую как таблетки, пилюли, гранулы и т.д. Предпочтительно, твердую фармацевтическую композицию прессуют в таблетку.

Аналогично способу прямого прессования, способ влажной грануляции включает  
30 добавление и смешивание соответствующего количества воды к фармацевтической композиции для составления, и прохождение дополнительного подходящего процесса. Гранулированную фармацевтическую композицию сушат при подходящих условиях и подвергают компрессионному формованию в таблетку и т.д. после установления размера частиц.

35 Затем аналогично способу прямого прессования, способ сухой грануляции включает компрессионное формование, которое включает прессование фармацевтической композиции для составления в форму пластины с подходящим компрессором, дробление полученной в результате пластины с помощью дробилки, последовательное регулирование размера частиц, а затем компрессионное формование в таблетку и т.д.

40 Вещества, такие как гидроксид натрия, гидроксид калия, карбонат кальция, гидроксид кальция, карбонат магния, силикат магния, алюминат магния, аммиак, L-аргинин, бензатин, бетаин, гидроксид кальция, гидроксид холина, диэтиламин, гидроксид калия, меглюмин, никотинамид и L-винная кислота, которые используют в настоящем описании, являются коммерчески доступными.

45 Соль по настоящему изобретению можно использовать в отдельности или в комбинации с одним или двумя или более видами солей соединения А. Вещество гидроксида меглюмина или калия добавляют в форме жидкости, твердого вещества или суспензии.

В фармацевтической композиции для перорального применения по настоящему изобретению содержание соли по настоящему изобретению, как правило, варьируется от приблизительно 1 до 60% (масс./масс.) в указанной композиции.

5 Фармацевтическая композиция по изобретению может принимать любую форму, но предпочтительно она является твердой композицией. Более предпочтительно, фармацевтическую композицию по изобретению прессуют в твердую композицию посредством формования (например, грануляции и опрессовки). Подходящие твердые лекарственные формы в качестве неограничивающих примеров включают таблетки, пилюли, гранулы, капсулы, порошки и саше и т.п. В особенности предпочтительными являются таблетки.

10 Когда фармацевтическая композиция представлена в твердой лекарственной форме, лекарственную форму можно получать посредством включения в состав соли по настоящему изобретению, с последующим формованием смеси. Включение в состав осуществляют посредством способа, который общепринято используют в области 15 фармацевтических препаратов, такого как смешивание, перемешивание, грануляция массы, просеивание, взбалтывание и т.п. Например, фармацевтически приемлемый носитель можно непосредственно смешивать с солью по настоящему изобретению (при добавлении в порошковом состоянии), или растворитель можно добавлять к смеси, с последующим общепринятым перемешиванием, грануляцией и сушкой. Альтернативно, 20 носитель растворяют в подходящем растворителе, затем раствор равномерно смешивают с активным ингредиентом, с последующим общепринятым перемешиванием, грануляцией и сушкой (при добавлении в жидком состоянии). В случае добавления в жидком состоянии можно использовать любой растворитель, не оказывающий необходимого воздействия на активный ингредиент, например, воду, диметилформамид, ацетон, 25 этанол, пропиловый спирт, изопропиловый спирт, бутиловый спирт, метилхлорид, трихлорэтан и т.д. После завершения смешивания материал подвергают общепринятому процессу формования под давлением для получения таблеток, содержащих активный ингредиент. Формование под давлением означает, что материал прессуют под давлением в необходимую форму, которая в большинстве случаев относится к таблетированию.

30 Также возможно добавление различных носителей, используемых для получения препарата, к фармацевтической композиции (например, твердых препаратов) по настоящему изобретению на соответствующей стадии. Примеры включают, но не ограничиваются ими, наполнители, разбавители, дезинтегранты, способствующие скольжению средства, эксципиенты, связывающие средства, смазочные средства, 35 краситель, ароматизаторы, средства, улучшающие аромат, средства для смачивания, и т.п.

Подходящие наполнители и разбавители в качестве неограничивающих примеров включают полученные из целлюлозы материалы, такие как порошковая целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза (например, Avicel (зарегистрированный товарный 40 знак)), микротонкая целлюлоза, метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, соли карбоксиметилцеллюлозы и другие замещенные и незамещенные целлюлозы; крахмал; пептизированный крахмал; лактоза; тальк; воск; сахара; сахарные спирты, такие как маннит и сорбит; акрилатные полимеры и сополимеры; декстраты; декстрин; 45 декстроза; мальтодекстрин; пектин; желатин; неорганические разбавители, такие как карбонат кальция, дигидрат гидрофосфата кальция, трикальцийфосфат, карбонат магния, оксид магния, хлорид натрия и другие разбавители, известные в фармацевтической промышленности.

Подходящие дезинтегранты в качестве неограничивающих примеров включают кроскармеллозу натрия (например, Ac Di Sol (зарегистрированный товарный знак), Primellose (зарегистрированный товарный знак)), кросповидон (например, Kollidon (зарегистрированный товарный знак), Polyplasdone (зарегистрированный товарный знак)), микрокристаллическую целлюлозу, полакрилин калия, порошковую целлюлозу, пептизированный крахмал, крахмалгликолят натрия (например, Explotab (зарегистрированный товарный знак), Primoljel (зарегистрированный товарный знак)) и крахмал и т.п.

Способствующие скольжению средства можно добавлять для улучшения текучести твердой композиции перед прессованием и для повышения точности дозирования, в особенности во время прессования и наполнения капсул. Эксципиенты, которые могут выполнять функцию способствующих скольжению средств, в качестве неограничивающих примеров включают коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, порошковую целлюлозу, тальк и т.п.

Подходящие эксципиенты, которые можно включать в состав, в качестве неограничивающих примеров включают микрокристаллическую целлюлозу (например, Avicel PH101, PH101 (производства Asahi Kasei Corporation)), карбоксиметилцеллюлозу кальция, кукурузный крахмал, пшеничный крахмал, лактозу, сахарозу, глюкозу, сульфат кальция, фосфат кальция, хлорид натрия и т.д. Кроме того, такие эксципиенты включают консерванты, поверхностно-активные вещества, антиоксиданты или любой другой эксципиент, широко используемый в фармацевтической промышленности.

Подходящие связывающие средства, которые можно включать в состав, в качестве неограничивающих примеров включают воду, этанол, пропанол, сахарный сироп, растворы глюкозы, крахмальные растворы, растворы желатина, гуммиарабик, желатин, альгинат натрия, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, шеллак, поливинилпирролидон, кросповидон, гидроксипропилцеллюлозу (которая далее в настоящем документе может быть обозначена как НРС), гидроксипропилметилцеллюлозу и т.п. Кроме того, такие связывающие средства включают другие связывающие средства, используемые при влажной или сухой грануляции и в процессах таблетирования прямым прессованием.

Подходящие смазочные средства, которые можно включать в состав, в качестве неограничивающих примеров включают стеарат магния, тальк, синтетический силикат алюминия, лаурилсульфат натрия, борную кислоту, оксид магния, парафин и т.п. Кроме того, можно добавлять краситель, ароматизаторы, средства, улучшающие запах, средства для смачивания, и т.п.

В частности, в случае использования кристаллического соединения с относительно малой удельной плотностью в качестве активного фармацевтического ингредиента, необходимо предварительное диспергирование соединения в густой жидкости, содержащей такое связывающее средство, как НРС и вода. Кроме того, твердую фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно получать в виде покрытых таблеток.

Покрытие можно наносить посредством по существу известного способа. В качестве покрывающих средств, общепринятые покрывающие средства (например, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, метилцеллюлоза, поливинилпирролидон и т.д.), и в качестве вспомогательных веществ для покрытия используют, например, полиэтиленгликоль 6000, полисорбат (например, Tween 80 и т.д.), оксид титана, и пигменты, такие как красный оксид железа и т.п.

В случае использования фармацевтической композиции по настоящему изобретению

для лечения заболеваний, опосредованных циклооксигеназой-2 у млекопитающих (например, человека, собаки, кролика или крысы), ее можно вводить перорально в виде таблеток и т.д. Дозировка варьируется от 0,0075 до 15 мгА/кг в сутки, предпочтительно от 0,07 до 7,2 мгА/кг в сутки в отношении активного фармацевтического ингредиента (где мгА означает массу в мг активного фармацевтического ингредиента с учетом свободной кислоты). Доза может быть увеличена или уменьшена в зависимости от заболевания или состояния.

Соединения по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с одним или несколькими другими лекарственными средствами в лечении, профилактике, контроле, улучшении состояния или уменьшения риска возникновения заболеваний или состояний, для которых могут быть пригодны соединения по настоящему изобретению или другие лекарственные средства, где комбинация взятых вместе лекарственных средств является более безопасной или более эффективной, чем лекарственное средство, используемое в отдельности. Такое(ие) другое(ие) лекарственное (ые) средство(а) можно вводить способом и в количестве, широко используемом таким образом, одновременно или последовательно с соединением по настоящему изобретению. При использовании соединения по настоящему изобретению одновременно с одним или несколькими другими лекарственными средствами предполагается фармацевтическая композиция в стандартной лекарственной форме, содержащей такие другие лекарственные средства и соединение по настоящему изобретению. Однако комбинированное лечение также может включать терапию, в которой соединение по настоящему изобретению и один или несколько других лекарственных средств вводят при различных совместно применяемых схемах. Также предусмотрено, что при использовании в комбинации с одним или несколькими другими активными ингредиентами соединения по настоящему изобретению и другие активные ингредиенты можно использовать в более низких дозах, чем при использовании каждого из них по отдельности.

Таким образом, фармацевтические композиции по настоящему изобретению включают те, которые содержат одно или несколько других активных ингредиентов, в дополнение к соединению по настоящему изобретению. Вышеуказанные комбинации включают комбинации соединения по настоящему изобретению не только с одним другим активным соединением, но также с двумя или более другими активными соединениями.

Аналогичным образом, соединения по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с другими лекарственными средствами, которые используют в профилактике, лечении, контроле, улучшении состояния или снижении риска возникновения заболеваний или состояний, для которых пригодны соединения по настоящему изобретению. Такие другие лекарственные средства можно вводить способом и в количестве, широко используемом таким образом, одновременно или последовательно с соединением по настоящему изобретению. При использовании соединения по настоящему изобретению одновременно с одним или несколькими другими лекарственными средствами предполагается фармацевтическая композиция, содержащая такие другие лекарственные средства в дополнение к соединению по настоящему изобретению. Таким образом, фармацевтические композиции по настоящему изобретению включают те, которые также содержат один или несколько других активных ингредиентов в дополнение к соединению по настоящему изобретению.

Массовое соотношение соединения по настоящему изобретению ко второму активному ингредиенту может варьироваться и зависит от эффективной дозы каждого

ингредиента. Как правило, используют эффективную дозу каждого. Таким образом, например, при сочетании соединения по настоящему изобретению с другим агентом массовое соотношение соединения по настоящему изобретению к другому агенту, как правило, варьируется от приблизительно 1000:1 до приблизительно 1:1000, включая от 5 приблизительно 200:1 до приблизительно 1:200. Комбинации соединения по настоящему изобретению и других активных ингредиентов, как правило, также находятся в пределах вышеуказанного диапазона, но в каждом случае следует использовать эффективную дозу каждого активного ингредиента. В таких комбинациях соединение по настоящему изобретению и другие активные средства можно вводить отдельно или совместно. 10 Кроме того, возможно введение одного элемента перед, одновременно с или после введения другого(их) агента(ов).

Соль или ее кристаллические формы, как определено выше, можно вводить одномоментно, последовательно или отдельно в комбинации с одним или несколькими агентами, выбранными из:

- 15 - опиоидного анальгетика, например, морфина, героина, гидроморфона, оксиморфона, леворфанолола, левалорфана, метадона, меперидина, фентанила, кокаина, кодеина, дигидрокодеина, оксикодона, гидрокодона, пропоксифена, налмефена, налорфина, налоксона, налтрексона, бупренорфина, буторфанолола, налбуфина или пентазоцина;
- нестероидного противовоспалительного средства (НПВС), например, аспирина, 20 диклофенака, дифлузинала, этодолака, фенбуфена, фенопрофена, флуфенизала, флурбипрофена, ибупрофена, индометацина, кетопрофена, кеторолака, меклофенамовой кислоты, меклофенамовой кислоты, мелоксикама, набуметона, напроксена, нимесулида, нитрофлурбипрофена, олсалазина, оксапрозина, фенилбутазона, пироксикама, сульфасалазина, сулиндака, толметина или зомегирака;
- 25 - барбитуратного седативного средства, например, амобарбитала, апробарбитала, бутабарбитала, бутабитала, мефобарбитала, метарбитала, метогекситала, пентобарбитала, фенобарбитала, секобарбитала, талбутала, теамилала или тиопентала;
- бензодиазепина, обладающего седативным действием, например, хлордиазепоксида, хлоразепата, диазепамы, флуразепамы, лоразепамы, оксазепамы, темазепамы или 30 триазоламы;
- N1-антагониста, обладающего седативным действием, например, дифенгидрамина, пириламиды, прометазина, хлорфенирамина или хлорциклизины;
- седативного средства, такого как глутетимид, мепробамат, метаквалон или дихлоралфеназон;
- 35 - миорелаксанта скелетных мышц, например баклофена, каризопродолы, хлорзоксазона, циклобензаприна, метокарбамола или орфренадина;
- антагониста NMDA-рецептора, например, декстрометорфана ((+)-3-гидрокси-N-метилморфинана) или его метаболита декстрофана ((+)-3-гидрокси-N-метилморфинана), кетамина, мемантина, пирролохинолинхины, цис-4-(фосфометил)-2- 40 пиперидинкарбоновой кислоты, будипина, EN-3231 (MorphiDex (зарегистрированный товарный знак), комбинированного препарата морфина и декстрометорфана), топирамата, нерамексана или перзинфотела, включая NR2B-антагониста, например, ифенпродил, траксопродил или (-)-(R)-6-{2-[4-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1-пиперидинил]-1-гидроксиэтил}-3,4-дигидро-2(1H)хинолинон;
- 45 - альфа-адренергического средства, например доксазозина, тамсулозина, клонидина, кванфацина, дексметатомидина, модафинила или 4-амино-6,7-диметокси-2-(5-метансульфонамидо-1,2,3,4-тетрагидроизохинол-2-ил)-5-(2-пиридил)хиназолина;
- трициклического антидепрессанта, например, дезипрамина, имипрамина,

амитриптилина или нортриптилина;

- противосудорожного средства, например, карбамазепина, ламотригина, топирамата или вальпроата;

- тахикининового (NK) антагониста, в частности антагониста NK-3, NK-2 или NK-1, например, альфаR,9R)-7-[3,5-бис(трифторметил)бензил]-8,9,10,11-тетрагидро-9-метил-5-(4-метилфенил)-7H-[1,4]диазоцино[2,1-g][1,7]нафтиридин-6-13-диона (ТАК-637), 5-[[2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-бис(трифторметил)фенил]этокси-3-(4-фторфенил)-4-морфолинилметил]-1,2-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-она (МК-869), апрепитанта, ланепитанта, дапитанта или 3-[[2-метокси-5-(трифторметокси)фенил]метиламино]-2-фенилпиперидина (2S,3S);

- мускаринового антагониста, например, оксibuтинина, толтероидина, пропиверина, хлорида тропсия, дарифенацина, солифенацина, темиверина и ипратропия;

- селективного ингибитора COX-2, например, целекоксиба, рофекоксиба, парекоксиба, валдекоксиба, деракоксиба, эторикоксиба или люмиракоксиба;

- анальгетика из каменноугольной смолы, в частности, парацетамола;

- нейролептического средства, такого как дроперидол, хлорпромазин, галоперидол, перфеназин, тиоридазин, мезоридазин, трифлуоперазин, флуфеназин, клозапин, оланзапин, рисперидон, зипрасидон, кветиапин, сертиндол, арипипразол, сонепипразол, блонансерин, илоперидон, пероспирон, раклоприд, зотепин, бифепрунокс, аzenапин, луразидон, амисульприд, балаперидон, палиндор, эпливансерин, осанетант, римонабант, меклинертант, Miraxion (зарегистрированный товарный знак) или саризотан;

- агониста (например, резинфератоксина) или антагониста (например, капсазепина) ванилоидного рецептора);

- агониста или антагониста подтипа катионных каналов с транзиторным рецепторным потенциалом (V1, V2, V3, V4, M8, M2, A1);

- бета-адренергического средства, такого как пропранолол;

- местного анестетика, такого как мексилетин;

- кортикостероида, такого как дексаметазон;

- агониста или антагониста 5-HT-рецептора, в частности, агониста 5-HT1B/1D, такого как элетриптан, суматриптан, наратриптан, золмитриптан или ризатриптан;

- антагониста рецептора 5-HT2A, такого как R(+)-альфа-(2,3-диметокси-фенил)-1-[2-(4-фторфенилэтил)]-4-пиперидинметанол (MDL-100907);

- холинергического (никотинового) анальгетика, такого как испрониклин (ТС-1734), (E)-N-метил-4-(3-пиридинил)-3-бутен-1-амин (RJR-2403), (R)-5-(2-азетидинилметокси)-2-хлорпиридин (АВТ-594) или никотин;

- Tramadol (зарегистрированный товарный знак);

- ингибитора PDEV, такого как 5-[2-этокси-5-(4-метил-1-пиперазинилсульфонил)фенил]-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он (силденафил), (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-гексагидро-2-метил-6-(3,4-метилendioксифенил)пиразино[2',1':6,1]пиридо[3,4-b]индол-1,4-дион (IC-351 или тадалафил), 2-[2-этокси-5-(4-этил-пиперазин-1-ил-сульфонил)фенил]-5-метил-7-пропил-3H-имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-он (варденафил), 5-(5-ацетил-2-бутокси-3-пиридинил)-3-этил-2-(1-этил-3-азетидинил)-2,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он, 5-(5-ацетил-2-пропокси-3-пиридинил)-3-этил-2-(1-изопропил-3-азетидинил)-2,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он, 5-[2-этокси-5-(4-этилпиперазин-1-илсульфонил)пиридин-3-ил]-3-этил-2-[2-метоксиэтил]-2,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он, 4-[(3-хлор-4-метоксибензил)амино]-2-[(2S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил]N-(пиримидин-2-илметил)пиримидин-5-карбоксамид, 3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-

5-ил)-N-[2-(1-метилпирролидин-2-ил)этил]-4-пропоксibenзолсульфонамид;

- альфа-2-дельта лиганда, такого как габапентин, прегабалин, 3-метилгабапентин, (3-(аминометил)бицикло[3.2.0]гепт-3-ил)уксусная кислота, (3S,5R)-3-(аминометил)-5-метилгептановая кислота, (3S,5R)-3-амино-5-метилгептановая кислота, (3S,5R)-3-амино-5-метилоктановая кислота, (2S,4S)-4-(3-хлорфенокси)пролин, (2S,4S)-4-(3-фторбензил)пролин, [(1R,5R,6S)-6-(аминометил)бицикло[3.2.0]гепт-6-ил]уксусная кислота, 3-((1-(аминометил)циклогексил)метил)-4Н-[1,2,4]оксадиазол-5-он, С-[1-((1Н-тетразол-5-ил)метил)циклогептил]метиламин, (3S,4S)-(1-(аминометил)-3,4-диметилциклопентил)уксусная кислота, (3S,5R)-3-(аминометил)-5-метилоктановая кислота, (3S,5R)-3-амино-5-метилнонановая кислота, (3S,5R)-3-амино-5-метилоктановая кислота, (3R,4R,5R)-3-амино-4,5-диметилгептановая кислота и (3R,4R,5R)-3-амино-4,5-диметилоктановая кислота;

- каннабиноида;

- антагонист метаботропных глутаматных рецепторов 1 подтипа (mGluR1);

- ингибитора обратного захвата серотонина, такого как сертралин, метаболит сертралина деметилсертралин, флуоксетин, норфлуоксетин (дезметилированный метаболит флуоксетина), флувоксамин, пароксетин, циталопрам, метаболит циталопрама дезметилциталопрам, эциталопрам, d,l-фенфлурамин, фемоксетин, ифоксетин, цианодотиепин, литоксетин, дапоксетин, нефазодон, церикламин и тразодон;

- ингибитора обратного захвата норадреналина (норэпинефрина), такого как мапротилин, лофепрамин, мirtазепин, оксапротилин, фезоламин, томоксетин, миансерин, бупроприон, метаболит бупроприона гидроксипроприон, номифензин и виллоксазин (Vivalan (зарегистрированный товарный знак)), в частности, селективного ингибитора обратного захвата норадреналина, такого как ребоксетин, в особенности (S,S)-ребоксетин;

- смешанного ингибитора обратного захвата серотонина-норадреналина, такого как венлафаксин, метаболит венлафаксина О-дезметилвенлафаксин, кломипрамин, метаболит кломипрамина дезметилкломипрамин, дулоксетин, милнаципран и имипрамин;

- ингибитора индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS), такого как S-[2-[(1-иминоэтил)амино]этил]-L-гомоцистеин, S-[2-[(1-иминоэтил)амино]этил]-4,4-диоксо-L-цистеин, S-[2-[(1-иминоэтил)амино]этил]-2-метил-L-цистеин, (2S,5Z)-2-амино-2-метил-7-[(1-иминоэтил)амино]-5-гептенная кислота, 2-[[[(1R,3S)-3-амино-4-гидрокси-1-(5-тиазолил)бутил]тио]-5-хлор-3-пиридинкарбонитрил]; 2-[[[(1R,3S)-3-амино-4-гидрокси-1-(5-тиазолил)бутил]тио]-4-хлорбензонитрил, (2S,4R)-2-амино-4-[[2-хлор-5-(трифторметил)фенил]тио]-5-тиазолбутанол, 2-[[[(1R,3S)-3-амино-4-гидрокси-1-(5-тиазолил)бутил]тио]-6-(трифторметил)-3 пиридинкарбонитрил, 2-[[[(1R,3S)-3-амино-4-гидрокси-1-(5-тиазолил)бутил]тио]-5-хлорбензонитрил, N-[4-[2-(3-хлорбензиламино)этил]фенил]тиофен-2-карбоксамидин или гуанидиноэтилдисульфид;

- ингибитора ацетилхолинэстеразы, такого как донепезил;

- антагониста простагландина E2 подтипа 4 (EP4), такого как N-[(2-[4-(2-этил-4,6-диметил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)фенил]этил)амино]карбонил]-4-метилбензолсульфонамид или 4-[(1S)-1-([5-хлор-2-(3-фторфенокси)пиридин-3-ил]карбонил)амино]этил]бензойная кислота;

- антагониста лейкотриена B4; , такого как 1-(3-бифенил-4-илметил-4-гидрокси-хроман-7-ил)циклопентанкарбоновая кислота (CP-105696), 5-[2-(2-карбоксиэтил)-3-[6-(4-метоксифенил)-5E-гексенил]оксифенокси]валериановая кислота (ONO-4057) или DPC-11870,

- 5-ингибитора липоксигеназы, такого как zileuton, 6-[(3-фтор-5-[4-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2H-пиран-4-ил])феноксиметил]-1-метил-2-хинолон (ZD-2138) или 2,3,5-триметил-6-(3-пиридилметил),1,4-бензохинон (CV-6504);

- блокатора натриевых каналов, такого как лидокаин;

5 - блокатора кальциевых каналов, такого как зиконотид, зонизамид, мибефрадил;

- 5-НТЗ-антагониста, такого как ондансетрон;

- химиотерапевтического лекарственного средство, такого как оксалиплатин, 5-фторурацил, лейковалин, паклитаксел;

- антагониста пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP);

10 - антагониста брадикинина (BK1 и BK2);

- блокатора потенциал-зависимых натриевых каналов (Nav1.3, Nav1.7, Nav1.8);

- блокатора потенциал-зависимого кальциевого канала (N-типа, T-типа);

- антагониста P2X (рецептора ионного канала типа АТФ);

- антагониста кислоты-чувствительного ионного канала (ASIC1a, ASIC3);

15 - антагониста ангиотензина AT2;

- антагониста рецептора хемокина CCR2B;

- ингибитора катепсина (B, S, K);

- агониста или антагониста рецептора сигма1;

и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов.

20 Такие комбинации обеспечивают значительные преимущества в терапии, включая синергетическую активность.

Фармацевтическая композиция по изобретению, которую можно получать посредством смешивания, соответственно при температуре окружающей среды и атмосферном давлении, как правило, приведена в соответствие для перорального,

25 парентерального или ректального введения и по существу может быть представлена в форме таблеток, капсул, жидких препаратов для перорального применения, порошков, гранул, таблеток-леденцов, восстанавливаемых порошков, инъекционных или инфузионных растворов или суспензий или суппозиторий. Перорально вводимые

композиции, как правило, являются предпочтительными. Таблетки и капсулы для

30 перорального введения могут быть представлены в стандартной лекарственной форме, и могут содержать общепринятые эксципиенты, такие как связывающие средства (например, прежелатинизированный кукурузный крахмал, поливинилпирролидон или гидроксипропилметилцеллюлоза); наполнители (например, лактоза,

микрористаллическая целлюлоза или гидрофосфат кальция); смазочные средства,

35 используемые в производстве таблеток (например, стеарат магния, тальк или диоксид кремния); дезинтегранты (например, картофельный крахмал или гликолат крахмала натрия); и приемлемые средства для смачивания (например, лаурилсульфат натрия).

Таблетки могут быть покрыты способами, хорошо известными в обычной фармацевтической практике.

40 Жидкие препараты для перорального применения могут быть представлены в форме, например, водной или масляной суспензии, растворов, эмульсий, сиропов или эликсиров

или могут быть представлены в форме сухого продукта для растворения в воде или другом подходящем носителе перед использованием. Такие жидкие препараты могут

содержать общепринятые добавки, такие как суспендирующие средства (например,

45 сорбитовый сироп, производные целлюлозы или гидрогенизированные пищевые жиры), эмульгаторы (например, лецитин или гуммиарабик), неводные носители (которые могут

включать пищевые масла, например, миндальное масло, жирные сложные эфиры,

этиловый спирт или фракционированные растительные масла), консерванты (например,

метил или пропил-п-гидроксibenзоаты или сорбиновая кислота), и при необходимости общепринятые ароматизаторы или красители, буферные соли и подсластители при необходимости. Препараты для перорального введения можно составлять соответствующим образом для получения контролируемого высвобождения активного соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

Для парентерального введения жидкие стандартные лекарственные формы получают с использованием соли соединения А по настоящему изобретению или его кристаллической формы и стерильного носителя. Составы для инъектирования могут быть представлены в стандартной лекарственной форме, например, в ампулах или в мультидозе, с использованием соли соединения А по настоящему изобретению или его кристаллической формы и стерильного носителя, необязательно с добавлением консерванта. Композиции могут принимать такие формы, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных носителях и могут содержать вспомогательные вещества, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие средства. Альтернативно, активный ингредиент может быть в порошковой форме для растворения в подходящем носителе, например, стерильной воде без пирогена, перед использованием. Соединение, в зависимости от используемого носителя и концентрации, может быть или суспендировано, или растворено в носителе. При получении растворов соединение может быть растворено для инъектирования и стерилизовано фильтрованием перед наполнением в подходящий флакон или ампулу и запаиванием. Предпочтительно, в носителе растворяют адьюванты, такие как местный анестетик, консерванты и буферные средства. Для повышения стабильности композицию можно замораживать после наполнения во флакон, и воду можно удалять в вакууме. Парентеральные суспензии получают по существу аналогичным образом, за исключением того, что соединение суспендируют в носителе вместо растворения, и стерилизация не может быть осуществлена посредством фильтрации. Соединение можно стерилизовать посредством воздействия оксида этилена перед суспендированием в стерильном носителе. Предпочтительно включение в композицию поверхностно-активного вещества или средства для смачивания для улучшения равномерного распределения соединения.

Лосьоны можно составлять с помощью водной или масляной основы, и, в основном, они также содержат один или несколько эмульгаторов, стабилизирующих средств, диспергирующих средств, суспендирующих средств, загустителей или красителей. Капли можно составлять на водной или безводной основе, также с включением одного или нескольких диспергирующих средств, стабилизирующих средств, солюбилизующих средств или суспендирующих средств. Они также могут содержать консервант.

Соль соединения А по настоящему изобретению или ее кристаллическая форма может быть также получена в композициях для ректального применения, таких как суппозитории или удерживающая клизма, например, с содержанием общепринятых суппозиторных основ, таких как масло какао или другие глицериды.

Соль соединения А по настоящему изобретению или ее кристаллическую форму можно также получать в виде депо-препаратов. Такие составы длительного действия можно вводить посредством имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или посредством внутримышечного инъектирования. Таким образом, например, соль соединения А по настоящему изобретению или ее кристаллическую форму можно получать с помощью подходящих полимерных или гидрофобных материалов (например, в виде эмульсии в подходящем масле) или ионообменных смол, или в виде умеренно растворимых производных, например, в виде умеренно растворимой соли.

Для интраназального введения соль соединения А по настоящему изобретению или

ее кристаллическую форму можно получать в виде растворов для введения посредством подходящего устройства отмеренных или однократных доз или альтернативно в виде порошковой смеси с подходящим носителем для введения с использованием подходящего средства доставки. Соль соединения А по настоящему изобретению или ее кристаллическую форму можно получать для перорального, буккального, парентерального, местного (включая офтальмологического и назального), депо или ректального введения или в форме подходящего для введения посредством ингаляции или инсуффляции (или через рот, или через нос). Соль соединения А по настоящему изобретению или ее кристаллическую форму можно получать для местного введения в форме мазей, кремов, гелей, лосьонов, пессариев, аэрозолей или капель (например, глазных, ушных или назальных капель). Мази и кремы можно, например, получать с помощью водной или масляной основы с добавлением подходящих загустителей и/или гелеобразующих средств. Мази для применения на глазных участках можно получать стерильным образом с использованием стерилизованных компонентов.

Когда лекарственной формой фармацевтической композиции является капсула, то капсула может содержать фармацевтическую композицию по изобретению в форме неспрессованных или спрессованных гранулятов или порошковых смесей и т.д. Капсулы могут быть покрыты или твердой, или мягкой оболочкой. Оболочки можно получать из, но не ограничиваясь им, желатина, и они необязательно содержат пластификатор, такой как глицерин и сорбит, и средство, снижающее прозрачность, или краситель.

Способы введения фармацевтической композиции для лечения заболеваний, опосредованных циклооксигеназой-2, в настоящем изобретении конкретно не ограничены, и можно вводить в различных препаратах в зависимости от возраста, пола и симптомов пациента. Подходящие способы введения фармацевтической композиции могут включать, но не ограничиваясь ими, пероральное, буккальное и ректальное введение. Несмотря на то, что большинство подходящих способов введения в любом указанном случае зависит от природы и степени тяжести лечимого состояния, наиболее предпочтительным способом введения по настоящему изобретению является пероральное. Доза может быть подходящим способом представлена в стандартной лекарственной форме и получена посредством любого из способов, общеизвестных в фармацевтической области.

После описания изобретения с указанием определенных предпочтительных вариантов осуществления изобретения другие варианты осуществления станут очевидными специалистам в данной области на основании описания. Далее следует более подробное описание изобретения на следующих примерах, но они являются исключительно примерами, и никоим образом не ограничивают настоящее изобретение. Специалистам в данной области очевидно, что можно осуществлять многие модификации, как относительно материалов, так и способов, без отступления от объема изобретения.

#### Примеры

Ниже следует более подробное описание настоящего изобретения на справочных примерах и примерах, которые не следует понимать как ограничивающие, но исключительно как типичные примеры.

Соединение А можно получать с использованием любого известного в данной области способа (например, патентной литературе 1, патенте Японии № 4577534).

#### ОПРЕДЕЛЕНИЯ И АББРЕВИАТУРЫ

Аббревиатуры растворителей и противоионов:

AcN: ацетонитрил

EtOH: этанол

EtOAc: этилацетат

IPA: изопропанол

MeOH: метанол

2-МТГФ: 2-метилтетрагидрофуран

5 МТВЭ: метил-трет-бутиловый эфир

ТФУ: трифторуксусная кислота

Другие аббревиатуры (в алфавитном порядке):

API: активный фармацевтический ингредиент, т.е. (S)-6-хлор-7-(1,1-диметилэтил)-2-трифторметил-2Н-1-бензопиран-3-карбоновая кислота

10 ДСК: дифференциальная сканирующая калориметрия

FTIR: ИК-спектроскопия с преобразованием Фурье

ВЭЖХ: высокоэффективная жидкостная хроматография

ЖХМС: жидкостная хроматография с масс-спектрометрией

МС: масс-спектрометрия

15 ОВ: относительная влажность

ХRPD: порошковая рентгеновская дифракция

### АНАЛИЗ

#### 1. Порошковая рентгеновская дифракция

Картины ХRPD получали с использованием высокопроизводительной установки

20 ХRPD - Crystallics T2. Планшеты помещали на дифрактометр Bruker GADDS, оснащенный детектором Hi-Star. Платформу ХRPD калибровали с использованием бегената серебра для длинных межatomных расстояний в ангстремах и корундах для коротких межatomных расстояний в ангстремах.

Сбор данных проводили при комнатной температуре с использованием  
25 монохроматического излучения Cu-K $\alpha$  (альфа) в области 2 $\theta$  от 1,5° до 41,5°, которая является наиболее отличительной частью картины ХRPD. Дифракционную картину каждой лунки собирали в двух диапазонах 2 $\theta$  (1,5° ≤ 2° ≤ 21,5° для первой рамки, и 19,5° ≤ 2° ≤ 41,5° для второй) при времени воздействия, составляющем 90 секунд для каждой рамки. К дифракционным картинам не применяли вычитание фона или  
30 сглаживание кривой. Материал-носитель, использованный во время анализа ХRPD, был прозрачным для рентгеновских лучей и лишь незначительно повлиял на фон.

#### 2. Порошковая рентгеновская дифракция высокого разрешения:

Картины порошковой рентгеновской дифракции высокого разрешения собирали на системе D8 Advance в геометрии по Бреггу-Брентано, оснащенной твердотельным  
35 детектором LynxEye. Для сбора данных применяли излучение Cu-K $\alpha$ 1 ( $\lambda=1,54056\text{\AA}$ ), монохроматизированное кристаллом германия. Картины собирали в диапазоне от 4 до 41,5°2 $\theta$ , со стадией в диапазоне 0,016°2 $\theta$  без дополнительной обработки. Все картины собирали при комнатной температуре, приблизительно 295К. Материал помещали в капиллярную трубку из боросиликатного стекла с диаметром 0,3 мм.

40 Для эксперимента с переменной влажностью и температурой использовали высокотемпературную камеру ANSYCO. Материал помещали на установленный держатель образца, помещенный внутри камеры. Влажность применяли местно и варьировали от 10 до 80% (температуры конденсации). Скорость изменения температуры составляла 10°С/минуту.

#### 45 3. Термический анализ

Показатели плавильных свойств получали из термограмм ДСК, полученных с помощью измерителя теплового потока DSC822e (Mettler-Toledo GmbH, Швейцария). DSC822e калибровали для температуры и энтальпии с помощью кусочка индия

(температура плавления = 156,6°C;  $\Delta H_f = 28,45 \text{ J.g}^{-1}$ ). Образцы герметизировали в стандартных 40 мкл алюминиевых ванночек, в которых образовали точечные отверстия, и нагревали в ДСК от 25°C до 300°C, при скорости нагревания 10°C мин<sup>-1</sup>. Сухой газ N<sub>2</sub> при скорости потока 50 мл мин<sup>-1</sup> использовали для очищения оборудования ДСК после измерения.

#### 4. Анализ динамической сорбции паров

Изотермы поглощения влаги маленьких образцов получали с использованием системы DVS-1 от Surface Measurement Systems (Лондон, Великобритания) с точностью 0,1 мкг. Относительная влажность проходила цикл от 45 до 95% ОВ (сорбция), от 95 до 0% ОВ (десорбция) и от 0 до 45% (сорбция) при постоянной температуре 25°C с временем выдержки, составляющим 60 минут, на стадию (стадию с 10% относительной влажностью). По завершению эксперимента по динамической сорбции паров образец измеряли посредством XRPD.

#### 5. FTIR

Спектры FTIR получали на ThermoFischer Scientific FT-IR: Nicolet 6700. Полученные значения округляли, и, таким образом, их следует считать приблизительными.

#### 6. ЯМР

Спектроскопию <sup>1</sup>H-ЯМР в DMSO-d<sub>6</sub> использовали для характеристики целостности соединения. Спектры получали при комнатной температуре на устройстве 500 МГц с использованием последовательностей стандартного пульса, если не указано иначе, в отношении тетраметилсилана (ТМС) в качестве внутреннего стандарта в миллионных долях (м.д.); использовали следующие общепринятые сокращения: с = синглет, д = дублет, т = триплет, кв. = квартет, м = мультиплет, ушир. = уширенный и т.д.

#### 7. Аналитический способ ВЭЖХ

Химическую чистоту получают с помощью системы Agilent 1200 с Agilent 1100 API-ES MSD VL-type с использованием следующих условий:

Колонка: Waters Sunfire C18 (100×4,6 мм; 3,5 мкм),

Элюент: 0,1% ТФУ/АсN = 35/65 - 5/95

УФ-детектирование: 235 нм,

МС-детектирование: положительное

Скорость потока: 1 мл/минуту и

Колонка температура: 40°C.

Хиральную чистоту получают с помощью системы Agilent 1200 с использованием следующих условий:

Колонка: Chiralpak AD-RH (4,6 мм × 150 мм; 5 мкм),

Элюент: EtOH/H<sub>2</sub>O/этансульфоновая кислота = 80/20/0,1

Детектирование: 235 нм,

Скорость потока: 0,5 мл/минуту и

Колонка температура: 40°C.

#### ПРИМЕР 1

API (253 мг) и меглюмин (166 мг) отмеряли в 8 мл флакон. Затем добавляли изопропанол (5 мл). Смесь помутнела, и осаждение возникло через несколько минут. Взвесь оставляли при перемешивании в течение 17 часов. Затем твердые вещества разделяли от жидкого вещества посредством центрифугирования. Жидкость удаляли пипеткой, и твердые вещества сушили в вакууме в течение 24 часов. 500 мкл воды добавляли к твердым веществам. Смесь встряхивали в течение 5 минут. Твердые вещества отделяли от растворителя после центрифугирования и удаления воды пипеткой,

и их сушили в вакууме в течение 24 часов для получения меглюминовой соли (404 мг, выход 96%).

ЯМР (фиг. 1):  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ) дельта: 7,16 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,72 (с, 1H), 5,64 (кв.,  $J=7,5$  Гц, 1H), 3,66-3,60 (м, 1H), 3,45-3,42 (м, 1H), 3,38-3,33 (м, 1H), 3,27-2,90 (м, 6H), 2,77-2,62 (м, 2H), 1,18 (с, 9H).

ХРРД (фиг. 2): основные пики при углах дифракции 2-тета 4,6, 8,9, 10,1, 13,8, 16,0, 16,7, 17,3, 18,0, 19,5, 22,4 и 23,2(°). Допустимый предел погрешности каждого пика составляет +/- 0,2(°).

FTIR (фиг. 3): 534, 549, 638, 647, 678, 765, 782, 852, 881, 929, 1033, 1053, 1089, 1115, 1139, 1174, 1338, 1356, 1377, 1477, 1560, 1649 и 2362  $\text{cm}^{-1}$ . Допустимый предел погрешности каждого пика составляет +/- 2  $\text{cm}^{-1}$ .

Температура плавления (пик ДСК): 186°C

Анализ ВЭЖХ показал, что как химическая, так и хиральная чистота составляет  $\geq 99,9\%$ .

Анализ динамической сорбции паров показал, что максимальное поглощение воды составило 2,0% при ОВ 95%. Картина ХРРД образца после изменения динамической сорбции паров не изменилась.

Меглюминовую соль также получали с использованием этанола вместо изопропанола.

#### ПРИМЕР 2

Измерения переменной температуры ХРРД (VT-ХРРД) меглюминовой соли проводили при температуре от 25°C до 160°C (нагреванием) и после этого снижали до 25°C (охлаждением). Меглюминовая соль оставалась без изменений на всем протяжении цикла нагревания-охлаждения.

#### ПРИМЕР 3

Измерения переменной влажности ХРРД (VH-ХРРД) меглюминовой соли проводили при влажности от 60 до 80% ОВ (1 сорбция), от 80 до 10% ОВ (десорбция) и от 10 до 50% (2 сорбция). Меглюминовая соль оставалась без изменений на всем протяжении цикла сорбции-десорбции.

#### ПРИМЕР 4

Проводили эксперименты по шламообразованию меглюминовой соли; материалы (15-30 мг) отмеряли в 1,8 мл флаконы с магнитной мешалкой и растворителем (этанолом, этилацетатом и н-гептаном), и шлам оставляли при 25°C при перемешивании. Через две недели шлам подвергали центрифугированию, и жидкость удаляли пипеткой.

Твердые вещества отбирали в качестве «влажных» образцов для ХРРД. Затем оставшиеся твердые вещества сушили при 200 мбар при комнатной температуре в течение 5 суток, и все твердые вещества анализировали как «сухие» посредством ХРРД.

Все «влажные» и «сухие» твердые вещества меглюминовой соли оставались физически стабильными спустя 2 недели во всех трех растворителях.

#### ПРИМЕР 5

API (753 мг) и гидроксид калия (161 мг) отмеряли в 40 мл флакон. Материал растворяли после добавления смеси (5 мл) воды/изопропанола 50/50 (об./об.). Раствор оставляли при перемешивании при температуре окружающей среды в течение 1 часа перед помещением в вакуум. Растворители медленно испаряли. Твердые вещества анализировали посредством ХРРД. Затем полученные твердые вещества смачивали с помощью 200 мкл воды, перемешивали в течение 15 минут и помещали под полный вакуум при условиях окружающей среды для получения калиевой соли (822 мг, выход 92%).

ЯМР (фиг. 4):  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ) дельта: 7,32 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,89 (кв.,  $J=7,7$  Гц, 1H), 1,41 (с, 9H).

ХРПД (фиг. 5). Основные пики при углах дифракции 2-тета 3,8, 11,4, 12,7, 14,7, 15,8, 16,5, 17,4, 18,9, 19,5 и 21,8(°). Допустимый предел погрешности каждого пика составляет +/- 0,2(°).

FTIR (фиг. 6): 480, 548, 581, 648, 669, 679, 708, 772, 848, 861, 882, 960, 1095, 1116, 1130, 1164, 1225, 1275, 1373, 1483, 1559, 1647, 2342 и 2361  $\text{cm}^{-1}$ . Допустимый предел погрешности каждого пика составляет +/- 2  $\text{cm}^{-1}$ .

Пик ДСК: 117°C

Анализ ВЭЖХ показал очень высокую степень как химической, так и хиральной чистоты ( $\geq 99,9\%$ ).

Подтвердили, что полученная соль представляла собой моногидрат согласно способу Карла-Фишера.

#### ПРИМЕР 6

Стабильность в твердом состоянии оценивали следующим образом: флаконы ВЭЖХ, содержащие приблизительно 5 мг материала, помещали в камеру для климатических испытаний при 40°C и относительной влажности 75%. Образцы анализировали посредством ХРПД и ВЭЖХ (как чистоты, так и хиральности) в моменты времени 1, 2, 3 и 4 недели. Для каждой недели получали отдельный флакон.

Меглюминовая соль оставалась физически и химически стабильной в течение этого периода. Ее энантиомерная чистота оставалась  $\geq 99,9\%$ .

Как химическая, так и энантиомерная чистота калиевой соли была очень высокой ( $\geq 99,9\%$ ).

#### ПРИМЕР 7

Количественный анализ растворимости Assessment проводили на свободной кислоте, меглюминовой соли и калиевой соли. Измерения проводили в фосфатном буфере с pH 6,8 (0,05M) и воде.

Стандартный 1,8 мл с завинчивающимся колпачком наполняли материалом, с каждым растворителем (средой) и магнитной мешалкой. Затем флаконы закрывали и давали отстояться при температуре окружающей среды в течение 24 часов при перемешивании.

Жидкую часть извлекали шприцом и фильтровали (фильтром на 0,5 микрон); выделенные маточные растворы разбавляли на два раствора, выбранных в соответствии с калибровочной кривой. Количество API в разбавленных растворах определяли с помощью анализа ВЭЖХ (с диодно-матричным детектором). Калибровочную кривую получали из двух независимо полученных исходных растворов API в 50% воде/50% ацетонитриле.

На следующей фиг. 7 показаны значения растворимости. Растворимость солей по настоящему изобретению намного превышает растворимость свободной кислоты.

#### ПРИМЕР 8

Испытания на действительную растворимость проводили на свободной кислоте, меглюминовой соли и калиевой соли. Измерения осуществляли в (0,05M) фосфатном буфере с pH 6,8 и воде.

Таблетировочный пресс, использованный для проведения измерений на действительную растворимость, представлял собой компрессионную систему mini-IDR (от pION/Heath Scientific). Приблизительно 11 мг материала прессовали в цилиндрическом отверстии мундштука из пассивированной нержавеющей стали до равномерной плоской поверхности, с экспонированной площадью 0,072  $\text{cm}^2$ . Применяли давление

приблизительно 50 бар в течение 3-5 минут. Заготовку образца вставляли во вращающийся тефлоновый дисковый носитель цилиндрической формы, содержащий встроенную магнитную мешалку у основания. Установку мундштука/мешалки помещали в плоскодонный стеклянный флакон, приготовленный для анализа растворимости.

5 Скорость растворения измеряли в 20 мл растворителя (среды) и длина пути УФ-излучения составляла 2 мм. Примененная скорость перемешивания во время измерения составляла 100 об./мин. Измерения проводили при 20°C.

На фиг. 8 показана зависимость концентрации от времени всех твердых веществ, измеренных в буфере с pH 6,8.

10 Концентрация свободной кислоты через один час достигла 27 мкг/мл. Концентрация последовательно увеличилась в пределах интервала измерения.

Концентрация меглюминовой соли последовательно увеличилась в первые 45 мин и остановилась на уровне приблизительно 250 мкг/мл. Отсутствие дальнейшего повышения связано с полным растворением таблетки, при этом концентрация остается  
15 без изменений.

Концентрация калиевой соли достигла значения 370 мкг/мл в течение 15 минут (полное растворение таблетки).

На фиг. 9 показана зависимость концентрации от времени всех твердых веществ, измеренных в воде.

20 Свободная кислота показывает очень плохую растворимость с концентрацией приблизительно 1 мкг/мл через один час.

Концентрация меглюминовой соли быстро увеличилась в первые 9 минут, достигнув значения приблизительно 210 мкг/мл, и после этого скорость растворения снизилась. Концентрация достигла окончательного значения 250 мкг/мл в течение приблизительно  
25 1 часа 25 минут. После этого не наблюдали изменения концентрации. Отсутствие дальнейшего повышения связано с полным растворением таблетки, при этом концентрация остается без изменений.

Концентрация калиевой соли достигала 400 мкг/мл в течение 5 минут (с полным растворением таблетки).

30 Скорость действительной растворимости меглюминовой соли и калиевой соли намного выше, чем у свободной кислоты. В частности, калиевая соль показала самую быструю растворимость во всех случаях.

#### ПРИМЕР 9

35 Круглодонную колбу, оснащенную магнитной мешалкой, заполняли API (2,0 г) и меглюмином (1,17 г, 1,0 экв.). Добавляли MeOH (30 мл), и полученную в результате смесь нагревали до 50°C с использованием колбонагревателя так, чтобы из смеси образовался прозрачный раствор. К раствору добавляли МТВЕ (30 мл) с помощью шприца с получением густой суспензии. Суспензию охлаждали до комнатной температуры (приблизительно 20°C) и оставляли при перемешивании в течение ночи  
40 при комнатной температуре. Суспензию фильтровали и первое фильтрованное твердое вещество сушили в вакууме при комнатной температуре для получения меглюминовой соли (2,443 г, выход 77%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): дельта: 7,38 (с, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,01 (с, 1H), 5,82 (кв., J=7,5 Гц, 1H),  
45 4,06-4,00 (м, 1H), 3,83-3,81 (м, 1H), 3,80-3,75 (м, 1H), 3,70-3,62 (м, 3H), 3,16-3,14 (м, 2H), 3,27 (с, 3H), 1,46 (с, 9H).

XRPD: Картина рентгеновской порошковой дифракции была идентична продукту примера 1.

Температура плавления (пик ДСК): 187,1°C

% площади по ВЭЖХ (химическая чистота):  $\geq 99,9\%$

% площади по ВЭЖХ (хиральная чистота):  $\geq 99,9\%$

#### ПРИМЕР 10

API (2,0 г) загружали в круглодонную колбу, оснащенную магнитной мешалкой. 2-МТГФ (20,0 мл) добавляли для растворения твердого вещества. К раствору 2-МТГФ добавляли раствор 2,0М гидроксида калия в MeOH (3,0 мл), и полученную в результате смесь перемешивали в течение приблизительно 5 минут. Раствор выпаривали досуха на роторном вакуумном испарителе. Затем добавляли МТБЭ (40 мл) для растворения сухого вещества, и раствор выпаривали досуха. Добавление МТБЭ и выпаривание досуха повторяли три раза для обеспечения полного удаления MeOH. Пенистый остаток растворяли в 2-МТГФ (8 мл) в круглодонной колбе, и раствор нагревали до 50°C с использованием колбонагревателя. Затем добавляли 160 мл н-гептана в 5 приемов, как описано ниже:

1. 10 мл н-гептана добавляли в качестве первой порции. В этот момент к раствору добавляли приблизительно 5 мг затравочного кристалла калиевой соли. Затравка не растворилась. Согласно наблюдениям, осаждение началось перед затравкой кристаллизации по стенкам круглодонной колбы возможно по причине испарения растворителя.

2. Дополнительно добавляли 10 мл н-гептана. Осаждение протекало быстро с получением в результате густой суспензии.

3. Третью порцию н-гептана (20 мл) добавляли для возможности перемешивания суспензии.

4. Четвертую порцию н-гептана (80 мл) добавляли и начинали охлаждение при скорости 20°C/ч до комнатной температуры.

5. При достижении температуры окружающей среды суспензии добавляли пятую порцию н-гептана (40 мл) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре.

Образец разделяли на аликвоты от суспензии, фильтровали и анализировали посредством XRPD. XRPD образца указала на низкую степень кристалличности и вероятное присутствие некоторой ангидридной формы. Добавляли затравочный кристалл калиевой соли (100,7 мг, 5% по массе; с картиной XRPD, аналогичной примеру 5), и смесь перемешивали в течение ночи. Образец разделяли на аликвоты на следующие сутки и анализировали посредством XRPD. XRPD не показало улучшений в степени кристалличности. Гипотетически предложили, что образованию гидрата препятствует недостаток влаги. Таким образом, к суспензии добавляли 80 мкл воды (4,0% по массе), и смесь перемешивали в течение ночи. XRPD аликвоты на следующие сутки соответствовала аутентичному образцу. Реакцию фильтровали и сушили в вакууме с получением калиевой соли (2,322 г, 98,7%) в виде белого твердого вещества.

ЯМР: спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР был идентичен продукту примера 5.

XRPD: картина рентгеновской порошковой дифракции была идентична продукту примера 5.

Температура плавления (пик ДСК): 291,3°C

% площади по ВЭЖХ (химическая чистота):  $\geq 99,9\%$

% площади по ВЭЖХ (хиральная чистота):  $\geq 99,9\%$

#### ПРИМЕР 11

Образование соли начали после процесса, описанного для примера 10. API (2,0 г) загружали в круглодонную колбу, оснащенную магнитной мешалкой. Для растворения твердого вещества добавляли 2-МТГФ (20,0 мл). Добавляли раствор 2,0М гидроксида калия в MeOH (3,0 мл), и полученную в результате смесь перемешивали в течение

приблизительно 5 минут. Растворитель выпаривали досуха на роторном вакуумном испарителе. Добавляли МТВЭ (40 мл) и выпаривали досуха на роторном вакуумном испарителе. Добавление МТВЭ и вакуумное выпаривание досуха повторяли три раза для обеспечения полного удаления MeOH. Пенистый остаток растворяли в 2-МТГФ (8

5 мл) в круглодонной колбе, и раствор нагревали до 50°C с использованием колбонагревателя. Затем добавляли 160 мл н-гептана в 5 приемов, как описано ниже:

1. 5,0 мл н-гептана добавляли в качестве первой порции. В этот момент раствор затравливали кристаллом калиевой соли. Затравочный кристалл визуально растворился. Осаждения не наблюдалось.

10 2. Через 5 минут добавляли дополнительно 5,0 мл н-гептана. Раствор стал мутным.

3. Осаждение происходило постепенно. Порцию 5,0 мл н-гептана добавляли через каждые 5 минут до полного введения 40 мл.

4. 80 мл н-гептана добавляли порциями по 20 мл в течение 20 минут. Суспензию охлаждали до комнатной температуры.

15 5. 40 мл н-гептана добавляли после охлаждения суспензии до комнатной температуры и оставляли при перемешивании в течение ночи при комнатной температуре.

Образец разделяли на аликвоты, фильтровали и анализировали посредством XRPD. XRPD образца соответствовала аутентичному образцу. Реакцию фильтровали и сушили в вакууме с получением калиевой соли (2,198 г, 97,4%) в виде белого твердого вещества.

20 ЯМР: спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР был идентичен продукту примера 5.

XRPD: картина рентгеновской порошковой дифракции была идентична продукту примера 5.

Температура плавления (пик ДСК): 291,4°C

% площади по ВЭЖХ (химическая чистота):  $\geq 99,9\%$

25 % площади по ВЭЖХ (хиральная чистота):  $\geq 99,9\%$

#### ПРИМЕР 12

In vivo фармакокинетическое исследование проводили на собаках породы бигль. (Способ)

30 Самцам собак породы бигль перорально вводили однократную дозу тестируемых препаратов в виде состава в желатиновой капсуле в дозе 5 мг/кг. Фактическую массу тестируемых препаратов в желатиновой капсуле для введения каждому животному рассчитывали с учетом массы тела, измеренной непосредственно перед введением.

35 После введения дозы кровь брали из яремной наружной вены животных в моменты времени 0, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168, 216, 216, 288 и 360 часов после введения. Приблизительно 1 мл крови собирали в пробирки, содержащие гепарин-  
Na.

В сутки введения животных кормили спустя 6 часов после взятия образца крови.

40 Концентрацию лекарственных средств в плазме собак определяли посредством выведенных биоаналитических процедур. ФК параметры определяли с помощью некомпартментного анализа.

(Результат)

45 На фиг. 10 показана зависимость от времени средней концентрации в плазме после перорального введения капсулированного состава API (свободной кислоты), калиевой соли и меглюминовой соли самцам собак породы бигль. Концентрация в плазме резко увеличилась после перорального введения дозы калиевой соли и меглюминовой соли по сравнению с API.

Как показано в таблице 1, значения  $C_{\text{max}}$  и  $\text{AUC}_{0-24 \text{ ч}}$  повысились после введения калиевой соли и меглюминовой соли по сравнению с API.

Уникальные характеристики калиевой соли и меглюминовой соли установили в ходе фармакокинетических исследований на собаках.

Таблица 1		
	$C_{\max}$ (нг/мл)	$FUC_{0-24}$ часа (нг·час/мл)
Свободная кислоты	19700	287000
Калиевая соль	28200	436000
Меглюминовая соль	28200	381000

(57) Формула изобретения

1. Соль (S)-6-хлор-7-(1,1-диметилэтил)-2-трифторметил-2Н-1-бензопиран-3-карбоновой кислоты, где соль выбрана из группы, состоящей из калиевой соли и меглюминовой соли.

2. Соль по п.1, где калиевой солью является гидрат.

3. Соль по п.1, где калиевой солью является моногидрат.

4. Кристаллическая форма меглюминовой соли по п.1, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой (PXRD), полученной с применением излучения Cu-K $\alpha$ , включающей основные пики при углах дифракции 2-тета 4,6, 8,9, 10,1, 13,8, 16,0, 16,7, 17,3, 18,0, 19,5, 22,4 и 23,2( $^{\circ}$ ), и допустимый предел погрешности каждого пика составляет +/- 0,2( $^{\circ}$ ).

5. Кристаллическая форма калиевой соли по пп.1-3, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой (PXRD), полученной с применением излучения Cu-K $\alpha$ , включающей основные пики при углах дифракции 2-тета 3,8, 11,4, 12,7, 14,7, 15,8, 16,5, 17,4, 18,9, 19,5 и 21,8( $^{\circ}$ ), и допустимый предел погрешности каждого пика составляет +/- 0,2( $^{\circ}$ ).

6. Фармацевтическая композиция для лечения заболеваний, опосредованных циклооксигеназой-2, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и количество соли по любому из пп.1-5.

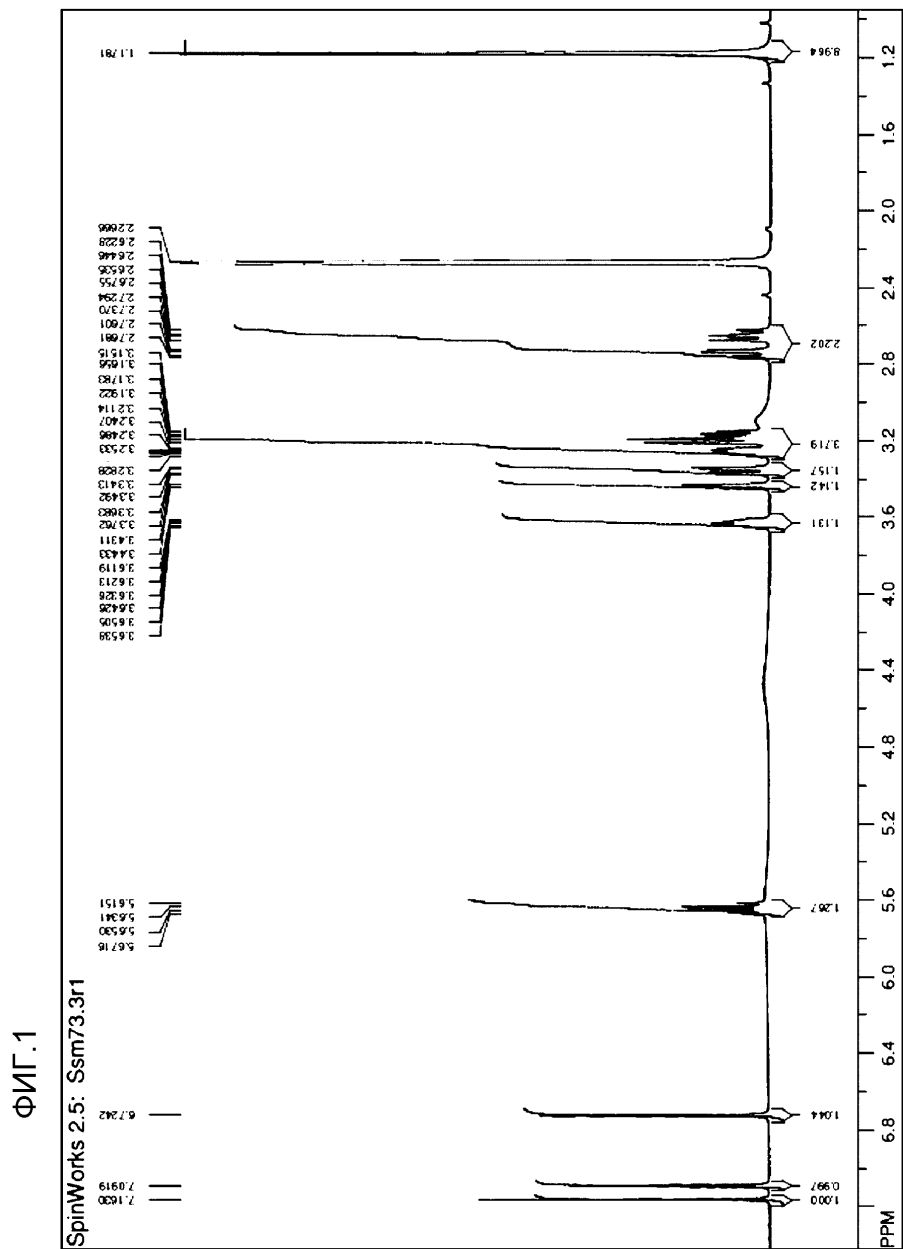
7. Способ получения фармацевтической композиции, включающий стадию сочетания соли по любому из пп.1-5, с фармацевтически приемлемым носителем.

8. Способ получения фармацевтической композиции по п.7, где способ включает сочетание соли по любому из пп.1-5 с по меньшей мере одним носителем; и подвержение этой комбинации измельчению или размолу, просеиванию, введению добавок, сушке или грануляции.

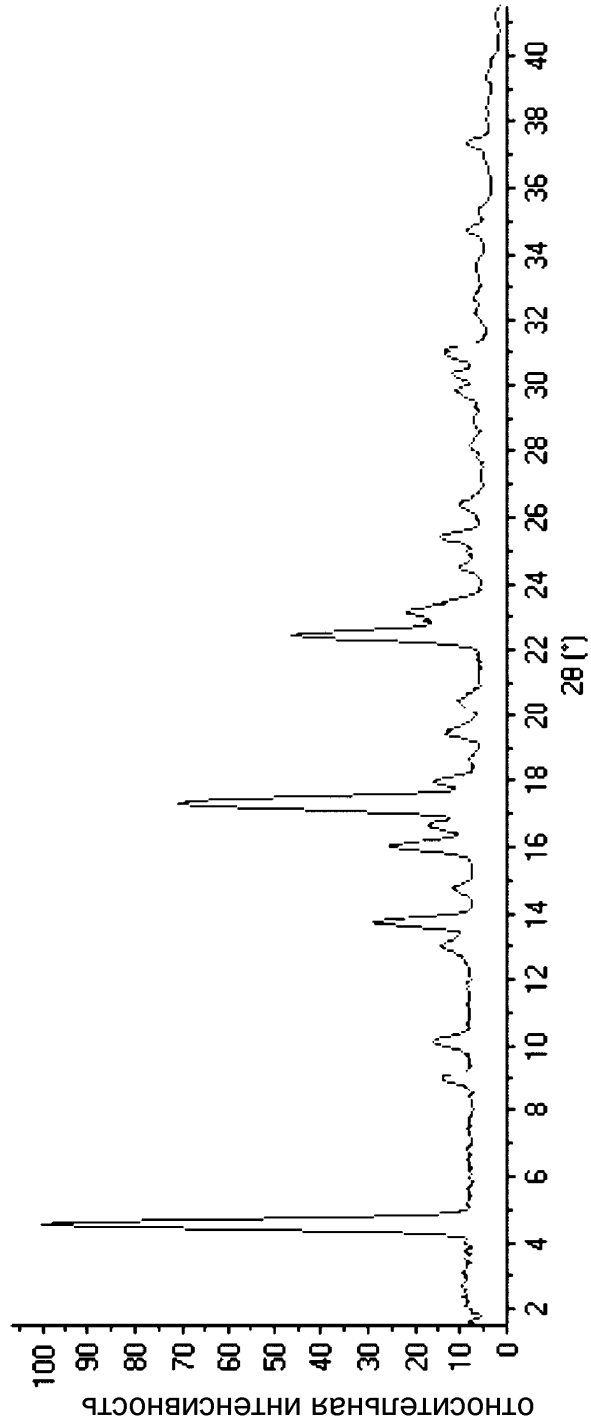
9. Способ по п.7 или 8, дополнительно включающий прессование фармацевтической композиции в твердую лекарственную форму.

10. Применение фармацевтической композиции по п.6 для получения лекарственного средства для лечения и/или профилактики заболевания, опосредованного циклооксигеназой-2, у пациента.

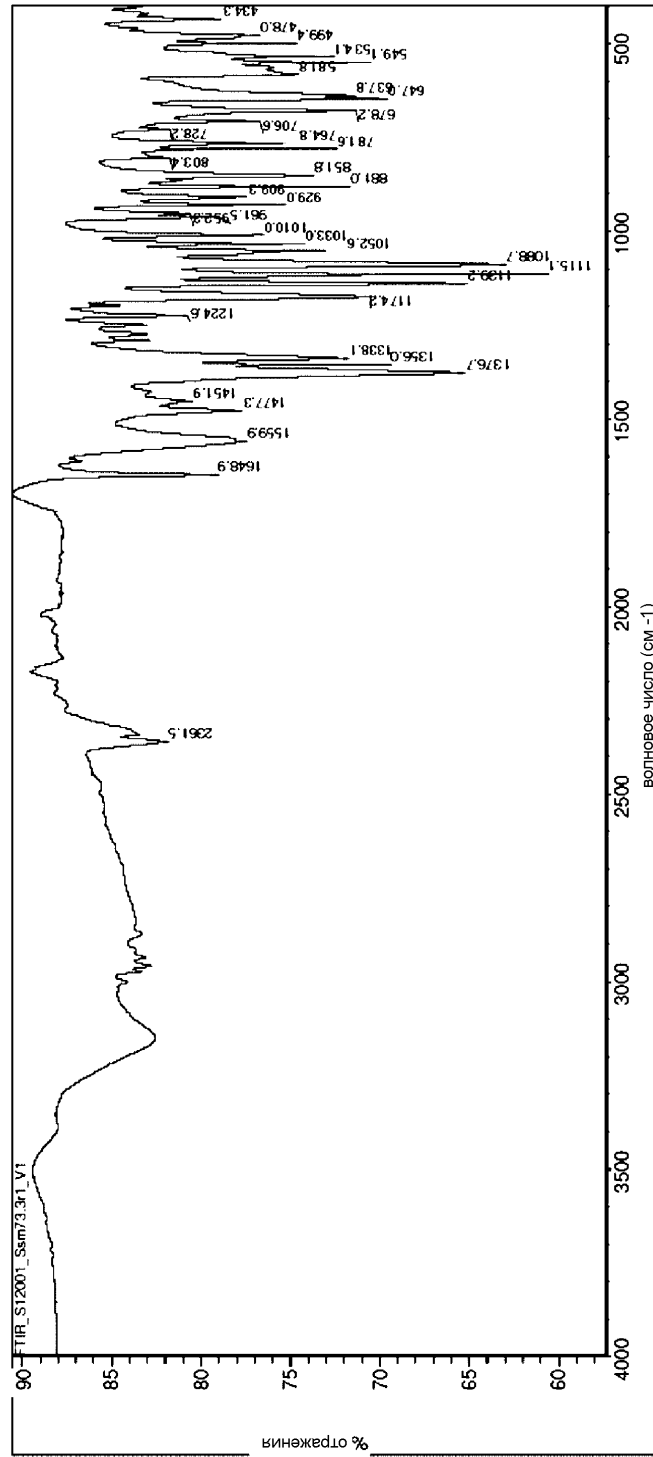
11. Применение по п.10, где заболевание является одним или несколькими заболеваниями, выбранными из группы, состоящей из воспаления, боли, злокачественной опухоли, лихорадки, остеоартрита, ревматоидного артрита, мигрени, нейродегенеративных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза, астмы, волчанки и псориаза, дисменореи, преждевременных родов, глаукомы, подагры, анкилозирующего спондилита, бурсита, термического ожога, растяжения связок и закрытой травмы.



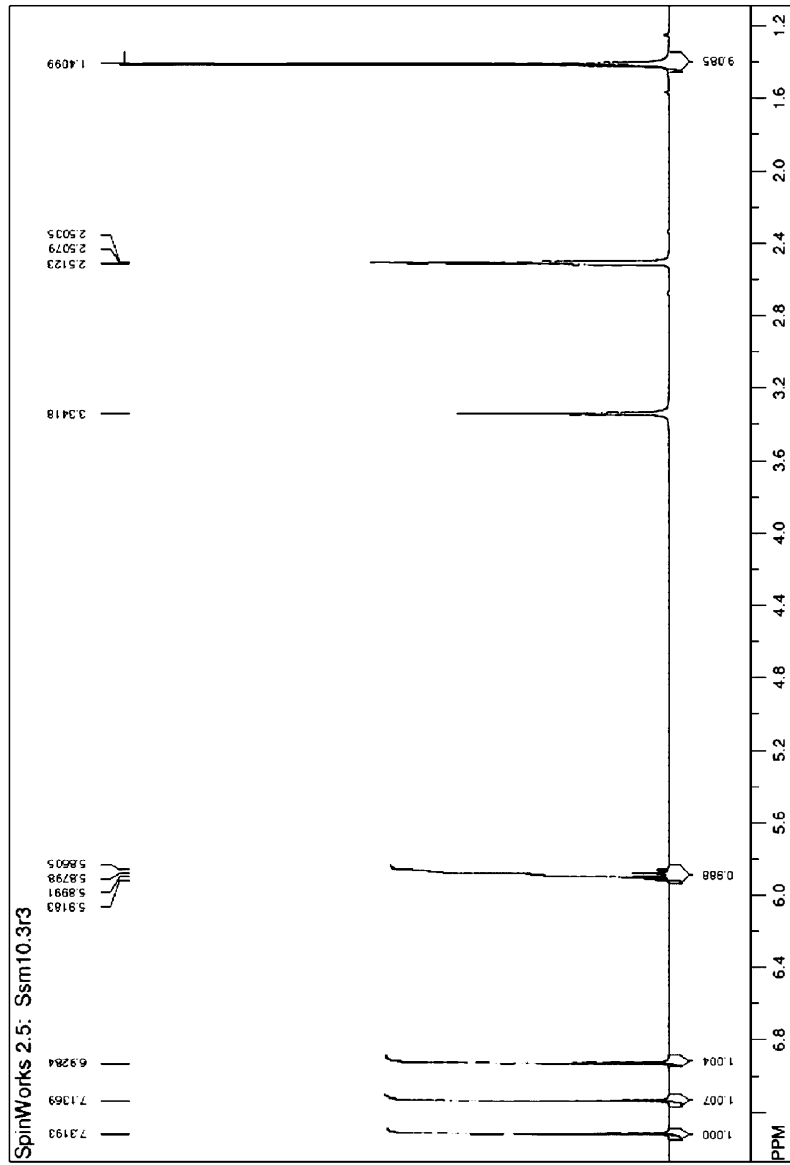
ФИГ.2



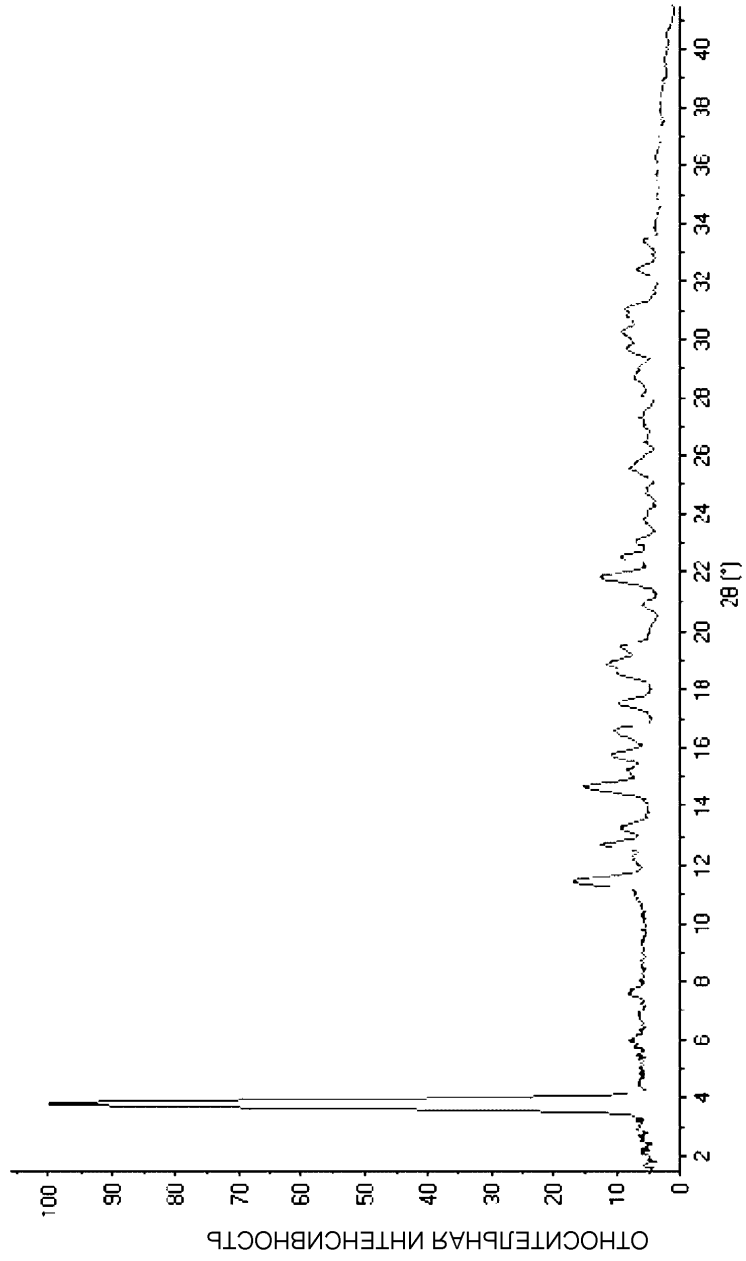
ФИГ.3



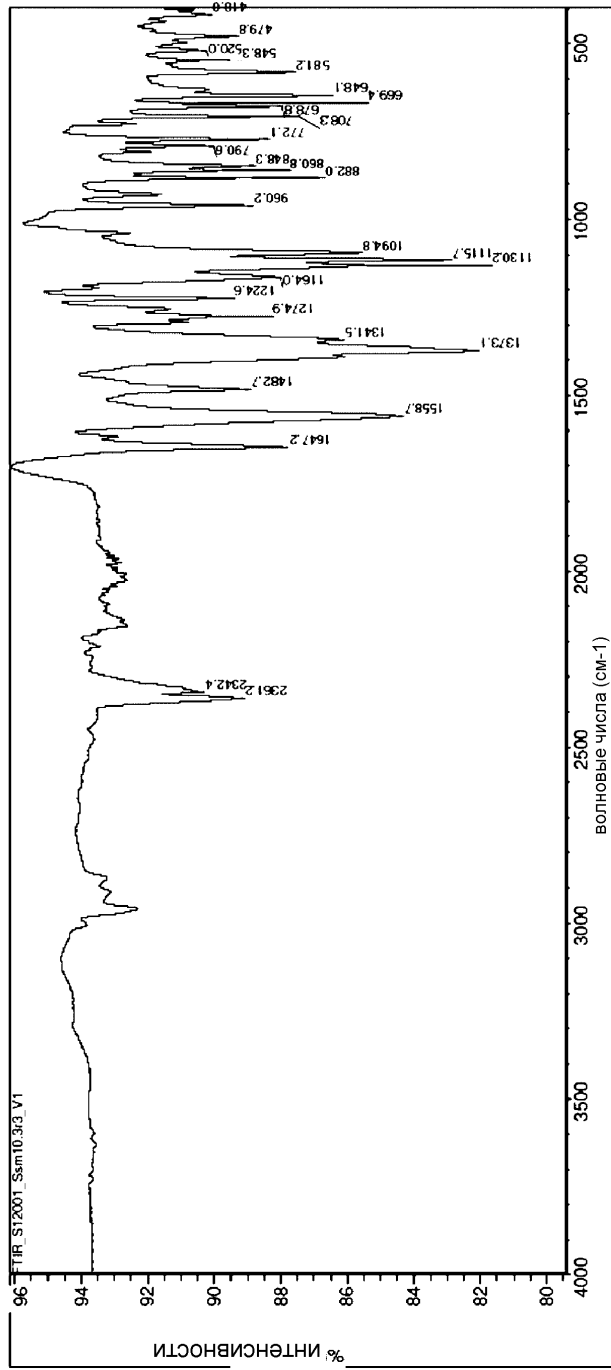
Фиг.4



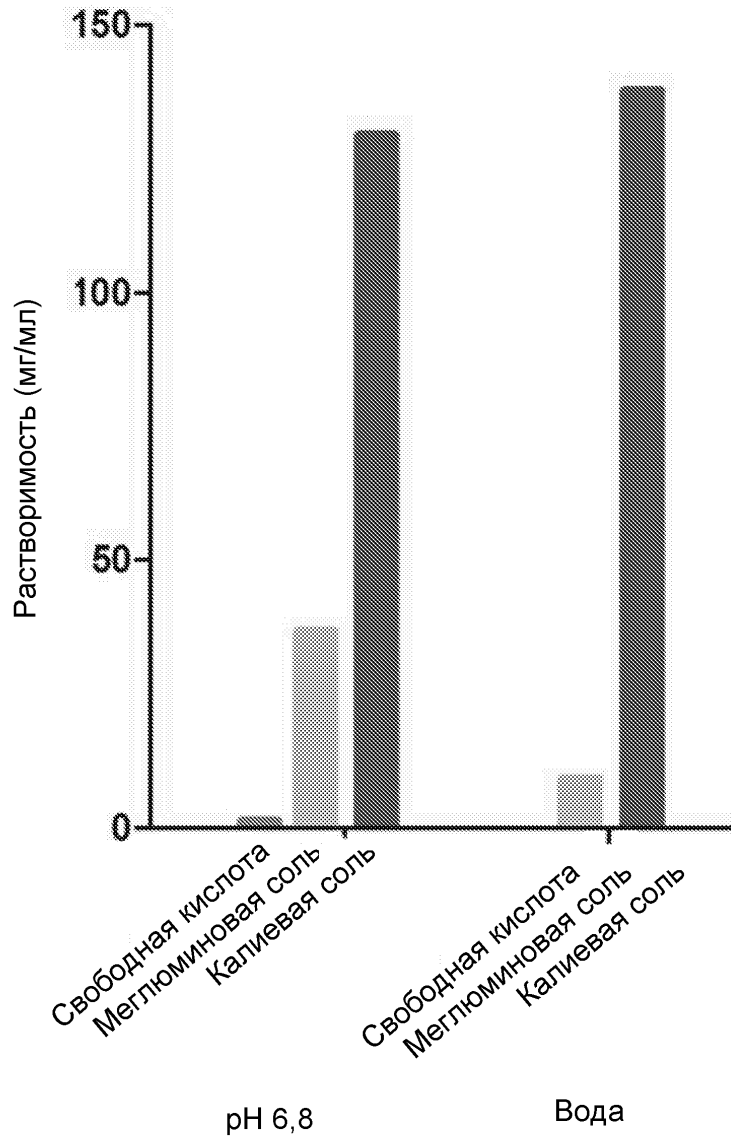
ФИГ.5



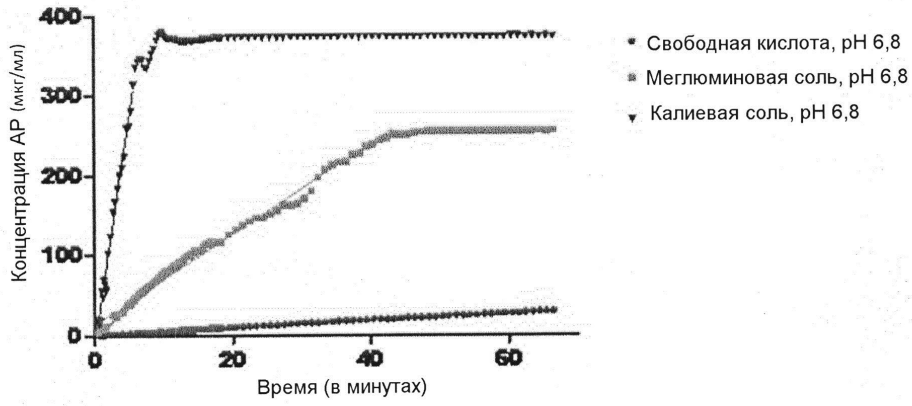
ФИГ. 6



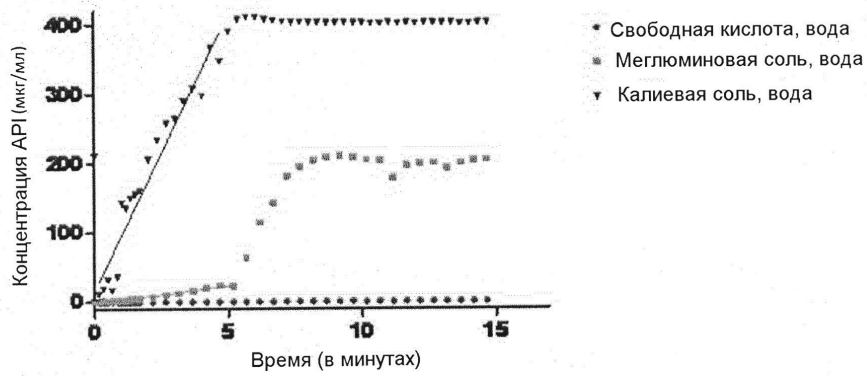
ФИГ. 7



ФИГ. 8



ФИГ. 9



ФИГ. 10

