

(19)



URZĄD  
PATENTOWY  
RZECZYPOSPOLITEJ  
POLSKIEJ

(10) **PL 244577 B1**

(12)

## Opis patentowy

(21) Numer zgłoszenia: **439870**

(22) Data zgłoszenia: **2021.12.16**

(43) Data publikacji o zgłoszeniu: **2023.06.19 BUP 25/2023**

(45) Data publikacji o udzieleniu patentu: **2024.02.12 WUP 07/2024**

(51) MKP:

**C07C 211/63** (2006.01)

**C07C 209/20** (2006.01)

**C07C 311/48** (2006.01)

**C07C 303/40** (2006.01)

(73) Uprawniony z patentu:

**UNIWERSYTET GDAŃSKI, Gdańsk, PL**

(72) Twórca(-y) wynalazku:

**ARTUR SIKORSKI, Juszkowo, PL**

**MAŁGORZATA RYBCZYŃSKA, Malbork, PL**

(54) Tytuł:

**Sole nimesulidu i sposób otrzymywania kryształów soli nimesulidu**

**PL 244577 B1**

## Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku są nowe substancje: nowe sole nimesulidu i sposób ich otrzymywania w postaci kryształów.

Nimesulid – nazwa systematyczna: (2-fenoksy-4-nitro)metanosulfoanilid – jest lekiem zaliczanym do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), dostępnym w aptekach na receptę. Posiada właściwości przeciwgorączkowe, przeciwbólowe oraz przeciwzapalne, co opisano m.in. w Kress, H. G.; Baltov, A.; Basiński, A.; Berghea, F.; Castellsague, J.; Codreanu, C.; Copaciu, E.; Giamberardino, M. A.; Hakl, M.; Hrazdira, L.; Kokavec, M.; Lejčko, J.; Nachtnebl, L.; Stančik, R.; Švec, A.; Tóth, T.; Vlaskovska, M. V.; Woroń, J. (2016) Acute pain: a multifaceted challenge – the role of nimesulide, *Current Medical Research and Opinion*, 32(1), 23–36.

Tak jak większość leków NLPZ, mechanizm działania nimesulidu opiera się na hamowaniu aktywności cyklooksygenazy – enzymu, który bierze udział w syntezie prostaglandyn z lipidów błon komórkowych. Istnieją dwie izoformy tego enzymu COX-1 oraz COX-2. Pierwszy enzym jest aktywny w warunkach fizjologicznych w wielu tkankach. COX-2 jest enzymem, którego aktywność gwałtownie rośnie w przypadku tkanek objętych stanem zapalnym. Nimesulid w odróżnieniu od pozostałych leków NLPZ, działa preferencyjnie względem COX-2, niż COX-1, powodując zahamowanie syntezy prostaglandyn z tkanek objętych stanem zapalnym, co opisano w Vane, J. R.; Botting R. M. (1998) Mechanism of Action of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, *The American Journal of Medicine*, 104, 2–8.

Lek jest stosowany doustnie w formie granulatu lub tabletki, zwykle w dawce 200 mg na dobę. Lek w formie żelu przeznaczony do leczenia miejscowego bólu i obrzęków, stosuje się w dawce 3 g żelu, 2–3 razy na dobę. Substancja jest głównie wykorzystywana w leczeniu objawowym bólu do 15 dni. Nimesulid jest substancją zaliczaną do słabych kwasów oraz wykazującą słabą rozpuszczalność w wodzie wynoszącą 0,01 mg/mL, co wykazano w publikacji Purcaru, S. O.; Ionescu, M.; Raneti, C.; Anuta, V.; Mircioiu, I.; Belu, I. (2010) Study of nimesulide release from solid pharmaceutical formulations in tween 80 solutions, *Current Health Sciences Journal*, 36(1), 42–9.

Jon tetrametyloamoniowy jest cholinomimetykiem. Grupa tych leków imituje działanie acetylocholiny. Lek powoduje pobudzenie, a następnie blokadę neurotransportowych receptorów nikotynowych i muskarynowych acetylocholiny, co opisano w publikacji Anthoni, U.; Bohlin, L.; Larsen, C.; Nielsen, P.; Nielsen, N. H.; Christophersen C. (1989) Tetramine: Occurrence in marine organisms and pharmacology, *Toxicol*, 27(7), 707–716.

Jon tetraetyloamoniowy wykazuje ciekawe właściwości terapeutyczne – był to pierwszy lek wykorzystywany jako bloker zwojów nerwowych co opisano w D'Arcy, P. F.; Taylor, E. P. (1962) Quaternary ammonium compounds in medicinal chemistry, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 14, 129–146. Związek jest inhibitorem nikotynowych receptorów acetylocholiny (Akk, G.; Steinbach, J. H. (2003) Activation and block of mouse muscle-type nicotinic receptors by tetraethylammonium, *The Journal of Physiology*, 551, 155–168).

Główną przeszkodę w stosowaniu nimesulidu stanowi jego słaba rozpuszczalność w wodzie oraz słaba rozpuszczalność w rozpuszczalnikach/surowcach, typowo stosowanych w preparatach farmaceutycznych.

Znane są preparaty nimesulidu stanowiące dyspersje cząstek składnika czynnego w komponencie, który w przypadku kremów zawiera polimer hydrofilowy, substancję olejową, środek powierzchniowo czynny, substancję zasadową i wodę.

W opisie patentowym PL 190603 opisano miejscowe preparaty nimesulidu w postaci układów żelowych, zawierające polimer karboksywinylowy zobojętniony wodnym roztworem słabych zasad, rozpuszczalnik wybrany z grupy składającej się z etanolu, izopropanolu, eteru monoetylowego glikolu dietylenowego, oraz ewentualnie zawierające estry kaprylowe/kaprynowe i/lub glicerylo(8)OE, środki stabilizujące i/lub konserwanty, i mające zawartość wody w zakresie od 40 do 95% wagowych.

Opisano też sposób otrzymania składający się z etapów:

- wytworzenie zdyspergowanej fazy wodnej zawierającej polimer karboksywinylowy jako środek żelotwórczy;
- dodanie rozpuszczalnika alkoholowego, wybranego z grupy składającej się z etanolu i izopropanolu, zdyspergowanie składnika czynnego nimesulidu, ewentualnie dodanie konserwantów i środków stabilizujących;
- zobojętnienie żywicy wodnym roztworem słabej zasady.

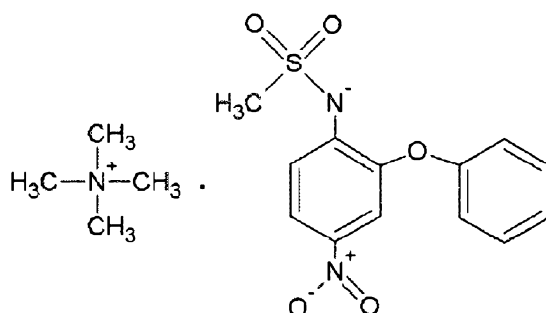
Z opisu patentowego PL 202852 znana jest kompozycja do stosowania miejscowego, która zawiera nimesulid w ilości od 0,1 do 5% wagowych w przeliczeniu na masę kompozycji, monooleinian gliceryny w ilości od 16,5 do 59% wagowych w przeliczeniu na masę kompozycji i niewodny rozpuszczalnik w ilości 25 do 82% wagowych w przeliczeniu na kompozycję wybrany z grupy obejmującej C1-C6-alkohol, N-metylopirolidon, glikol lub eter glikolowy, C8-C22 gliceryd lub etoksylogowany gliceryd.

Badania mające na celu zwiększenie biodostępności leków słabo rozpuszczalnych w wodzie stanowią istotny aspekt w projektowaniu produktów o właściwościach leczniczych. Jedną z metod osiągnięcia zamierzonego celu jest kompleksowanie substancji aktywnej farmaceutycznie z substancjami pomocniczymi. Tworzenie nowych form leków – o ulepszonych właściwościach, a zwłaszcza o jak najmniejszych skutkach ubocznych związanych z ich przyjmowaniem jest możliwe dzięki projektowaniu wieloskładnikowych kryształów w formie soli, solwatów, polimorfów, czy kokryształów (Thakuria, R.; Sarma, B. (2018). Drug-Drug and Drug-Nutraceutical Cocrystal/Salt as Alternative Medicine for Combination Therapy: A Crystal Engineering Approach, *Crystals*, 8(2), 101, 1–39). Otrzymywanie kryształów wieloskładnikowych, w których przynajmniej jeden ze składników stanowi substancja aktywną farmaceutycznie umożliwia poprawę właściwości farmakodynamicznych leków posiadających ograniczony zakres terapeutyczny i wymagających stałej kontroli stężenia we krwi, a także minimalizować skutki uboczne ich stosowania (Blagden, N.; de Matas, M.; Gavan, P. T.; York, P. (2007) Crystal engineering of active pharmaceutical ingredients to improve solubility and dissolution rates, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 59(7), 617–630).

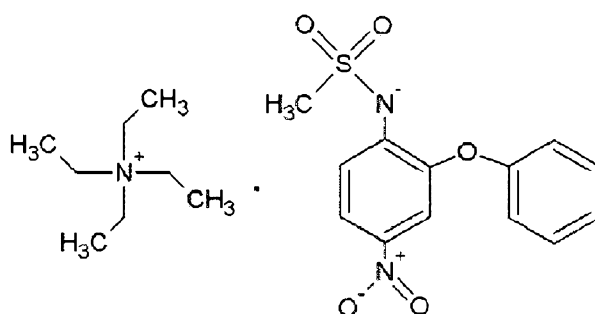
Z dotychczasowego stanu wiedzy opisanej w The Cambridge Structural Database (CSD) wynika, że do tej pory zostało poznanych niewiele wieloskładnikowych kryształów z udziałem nimesulidu. CSD to ogólnosiwiatowa baza zawierająca zbiór wszystkich struktur krystalicznych związków organicznych i metaloorganicznych. Aktualnie w bazie można znaleźć 14 kompleksów z udziałem nimesulidu: cztery to struktury dwóch odmian polimorficznych nimesulidu zbadane w temperaturze pokojowej oraz niskiej temperaturze, jedna – pochodnej nimesulidu zmetylowanej na atomie azotu, a pozostałe 5, to struktury kompleksów nimesulidu ze srebrem co opisano w: Dupont, L.; Pirotte, B.; Masereel, B.; Delarger, J.; Geczy, J. (1995) *Acta Crystallographica*, C51, 507–509; Sanphui, P.; Sarma, B.; Nangia, A. (2011) Phase transformation in conformational polymorphs of nimesulide, *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 100(6), 2287–2299; Michaux, C.; Charlier, C.; Julemont, F.; Norberg, B.; Dogne, J. M.; Durant, F. (2001) *Acta Crystallographica*, E57, 1012–1013. Badania aktywności niektórych kompleksów dowodzą, że posiadają one nie tylko właściwości przeciwbólowe, ale także przeciwnowotworowe. Kompleksy nimesulidu ze srebrem opisane w Banti, C. N.; Papatriantafyllopoulou, C.; Manoli, M.; Tasiopoulos, A. J.; Hadjikakou, S. K. (2016) Nimesulide Silver Metallodrugs, Containing the Mitochondriotropic, Triaryl Derivatives of Pnictogen; Anticancer Activity against Human Breast Cancer Cells, *Inorganic Chemistry*, 55, 17, 8681–8696 wykazują właściwości ochronne przed rozwojem nowotworu piersi. Dodatkowo, w 2020 roku w bazie pojawiły się 4 nowe struktury kokryształów nimesulidu i pochodnych pirydyny co opisano w: Wang, M.; Ma, Y.; Shi, P.; Du, S.; Wu, S.; Gong J. (2021) Similar but Not the Same: Difference in the Ability to Form Cocrystals between Nimesulide and the Pyridine Analogues, *Crystal Growth & Design*, 21(1), 287–296.

W żadnej z powyższych struktur nimesulid nie występuje w postaci zjonizowanej (anionu nimesulidu).

Istotą rozwiązania według wynalazku są nowe związki potencjalnie aktywnie farmaceutycznie z grupy NLPZ – kryształy tetrametyloamoniowej soli nimesulidu – pokazany jako wzór 1 i tetraetyloamoniowej soli nimesulidu – wzór 2, w których nimesulid występuje w postaci zjonizowanej co łączy oba wynalazki.



Wzór 1



Wzór 2

Wynalazek może mieć zastosowanie w przemyśle farmaceutycznym jako lek przeciwbólowy, przeciwzapalny oraz przeciwgorączkowy, cholinomimetyczny, w chorobach neurodegradacyjnych i innych, a także przy otrzymywaniu leków o takim działaniu co potwierdzają badania właściwości poszczególnych komponentów obu substancji opisane w literaturze naukowej.

Wynalazkiem jest również sposób wytwarzania tetrametyloamoniowej soli nimesulidu i tetraetyloamoniowej soli nimesulidu.

Sposób wytwarzania kryształów tetrametyloamoniowej soli nimesulidu według wynalazku polega na tym, że nimesulid oraz pentahydrat wodorotlenku tetrametyloamoniowego miesza się ze sobą w dowolnym % wagowym/masowym w odniesieniu do stosunku molowego w zależności od planowanej do otrzymania liczby gramów produktu oraz wydajności reakcji, a następnie rozpuszcza tę mieszaninę w dowolnym rozpuszczalniku lub mieszaninie rozpuszczalników w takim stosunku objętościowym aby całkowicie rozpuścić w/w mieszaninę. Reakcja zachodzi z wydajnością nie mniejszą niż 95% gdy nimesulid oraz pentahydrat wodorotlenku tetrametyloamoniowego zmieszają się w stosunku molowym 1:1, co stanowi korzystną wartość. Mieszaninę reakcyjną miesza się po dodaniu rozpuszczalnika lub mieszaniny rozpuszczalników, aż do całkowitego rozpuszczenia substratów w temperaturze pokojowej np. około 1 minuty. Następnie otrzymany roztwór pozostawia się w temperaturze pokojowej do powolnego odparowania w miejscu bez dostępu światła słonecznego przez kilka dni do skryształizowania substancji.

Sposób wytwarzania kryształów tetraetyloamoniowej soli nimesulidu polega na tym, że nimesulid oraz wodny roztwór wodorotlenku tetraetyloamoniowego miesza się ze sobą w dowolnym % wagowym/masowym w odniesieniu do stosunku molowego w zależności od planowanej liczby gramów produktu oraz wydajności reakcji. Reakcja zachodzi z wydajnością nie mniejszą niż 95% tylko wtedy, gdy nimesulid oraz wodorotlenek tetraetyloamoniowy zmieszają się w stosunku molowym 1:1 co jest korzystną cechą wynalazku. Mieszaninę reakcyjną miesza się około 1 minuty aż do całkowitego rozpuszczenia substratów w temperaturze pokojowej np. około 1 minuty. Po zmieszaniu składników otrzymany roztwór pozostawia się w temperaturze pokojowej do powolnego odparowania wody w miejscu bez dostępu światła słonecznego przez kilka dni do skryształizowania substancji.

Zalety wynikające z wynalazku:

Substancje według wynalazku cechuje dobra rozpuszczalność w wodzie: tetrametyloamoniowa sól nimesulidu – co najmniej 1,5 mg/mL, tetraetyloamoniowa sól nimesulidu – co najmniej 1,4 mg/mL, czyli co najmniej 100-krotnie większa niż rozpuszczalność nimesulidu w wodzie wynosząca 0,01 mg/mL, co sprawia, że posiadają one większą biodostępność niż czysty nimesulid.

Przedmiot wynalazku został bliżej przedstawiony w przykładach jego wykonania oraz rysunkach, gdzie: Fig. 1 przedstawia część asymetryczną komórki elementarnej tetrametyloamoniowej soli nimesulidu wraz z podaną numeracją atomów i wiązaniami wodorowymi zaznaczonymi przerywaną linią, Fig. 2 przedstawia upakowanie jonów w sieci krystalicznej tetrametyloamoniowej soli nimesulidu pokazujący tworzenie warstw poprzez wiązania wodorowe (zaznaczone przerywaną linią), Fig. 3 przedstawia profil TG/DTG kryształów tetrametyloamoniowej soli nimesulidu. Fig. 4 przedstawia wykres temperatury topnienia kryształów tetrametyloamoniowej soli nimesulidu wykonany na kriometrze BUCHI. Fig. 5 przedstawia część asymetryczną komórki elementarnej tetraetyloamoniowej soli nimesulidu wraz z podaną numeracją atomów i wiązaniami wodorowymi zaznaczonymi przerywaną linią, Fig. 6 przedstawia upakowanie jonów w sieci krystalicznej tetraetyloamoniowej soli nimesulidu pokazujący tworzenie warstw poprzez wiązania wodorowe (zaznaczone przerywaną linią), Fig. 7 przedstawia profil TG/DTG

kryształów tetraetyloamoniowej soli nimesulidu. Fig. 8 przedstawia wykres temperatury topnienia kryształów tetraetyloamoniowej soli nimesulidu wykonany na kriometrze BUCHI.

#### Przykład 1

Odważono 0,05 g nimesulidu (0,162 mmol) i 0,026 g pentahydratu wodorotlenku tetrametyloamoniowego (0,162 mmol), dodano do mieszaniny rozpuszczalników: 10 cm<sup>3</sup> etanolu i 5 cm<sup>3</sup> metanolu, a następnie mieszano przez 1 minutę w temperaturze pokojowej. Zlewkę z roztworem pozostawiono w temperaturze pokojowej do odparowania w miejscu bez dostępu światła słonecznego. Po 14 dniach zebrano żółte kryształy na dnie zlewki. Otrzymany produkt to kryształy tetrametyloamoniowej soli nimesulidu, co potwierdzają badania rentgenostrukturalne XRD, profil TG/DTG oraz wykres temperatury topnienia pokazane w tabeli 1 oraz na Fig. 1–4. Analizę metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej przeprowadzono w temperaturze 20°C na czteroosiowym dyfraktometrze Gemini R Ultra z detektorem Ruby CCD, firmy Oxford Diffraction wykorzystując promieniowanie o długości fali  $\lambda_{Mo}$  = 0,71 073 Å. Rejestrację, redukcję i analizę danych wykonano przy użyciu programów CRYSTALIS-CCD i CRYSTALIS-RED. Strukturę rozwiązano metodami bezpośrednimi przy użyciu programu SHELXS-2013 i udokładniono przy użyciu programu SHELXL-17, co przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1. Wybrane dane krystalograficzne dla tetrametyloamoniowej soli nimesulid

Wzór empiryczny	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S
Masa molowa [g/mol]	381,44
Temperatura pomiaru [K]	293(2)
Długość fali użytego promieniowania [Å]	0,71073
Układ krystalograficzny	jednoskośny
Grupa przestrzenna	P2 <sub>1</sub> /n
Parametry komórki elementarnej	a = 13,7425(18) [Å]    α = 90 [°] b = 8,3439(9) [Å]    β = 108,752(14) [°] c = 17,529(2) [Å]    γ = 90 [°]
Objętość komórki elementarnej [Å <sup>3</sup> ]	1903,3(4)
Liczba cząsteczek w komórce elementarnej	4
Gęstość teoretyczna kryształu [mg/m <sup>3</sup> ]	1,331
Liczba elektronów w komórce elementarnej	808
Zakres promieniowania kąta θ [°]	3,30–25,00
Liczba udokładnianych refleksów/węzłów/parametrów	3328 / 66 / 269
Wskaźnik rozbieżności dla refleksów I>2σ(I)	R1 = 0,0785 wR2 = 0,1763
Wskaźnik rozbieżności dla wszystkich refleksów	R1 = 0,1275 wR2 = 0,2084
Wskaźnik jakości udokładniania [F <sup>2</sup> ]	1,039

Z tabeli 1 wynika, że tetrametyloamoniowa sól nimesulidu krystalizuje w grupie przestrzennej P2<sub>1</sub>/n układu jednoskośnego. W kryształach badanego związku znajduje się jeden anion nimesulidu oraz jeden kation tetrametyloamoniowy w części asymetrycznej, co pokazano na Fig. 1. Analiza upakowania w sieci krystalicznej dowodzi tworzenie się warstw w strukturze poprzez obecność wiązań wodorowych i oddziaływań π–π, co pokazano na Fig. 2.

Analizę termogravimetryczną wykonano aparatem NETZSCH TG 209 w atmosferze argonu. Badania dla próbek wykonano w zakresie 24–1000°C z szybkością ogrzewania 10°C/min na tyglu Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, co pokazano na Fig. 3. Pomiar temperatury topnienia kryształów wykonano za pomocą kriometru BUCHI M-565. Odmierzone próbki kryształów badano w kapilarach z krokiem 1°C/min w zakresie 50–400°C, co pokazano na Fig. 4. Na termogramie TG/DTG widocznym na Fig. 3 pokazano dwie temperatury rozkładu tetrametyloamoniowej soli nimesulidu 179,0 oraz 291,0°C – pierwsza z nich jest obserwowana również na wykresie temperatury topnienia, co pokazano na Fig. 4.

Z badań przeprowadzonych w celu określenia rozpuszczalności tetrametyloamoniowej soli nimesulidu wynika, że substancję według wynalazku cechuje dobra rozpuszczalność w wodzie – co najmniej

1,5 mg/mL, czyli co najmniej 100-krotnie większa niż rozpuszczalność nimesulidu w wodzie wynosząca 0,01 mg/mL.

Przykład 2

Odważono 0,05 g nimesulidu (0,162 mmol) i odmierzone 0,12 ml wodnego roztworu wodorotlenku tetraetyloamoniowego (20% wag. w H<sub>2</sub>O, d=1,01 g/cm<sup>3</sup> w 20°C), zawierającego 0,162 mmol wodorotlenku tetraetyloamoniowego, a następnie mieszano przez 1 minutę w temperaturze pokojowej. Zlewkę z roztworem pozostawiono w temperaturze pokojowej do odparowania wody w miejscu bez dostępu światła słonecznego. Po 15 dniach zebrano żółte kryształy na dnie zlewki. Otrzymany produkt to kryształy tetraetyloamoniowej soli nimesulidu, co potwierdzają badania rentgenostrukturalne XRD, profil TG/DTG oraz wykres temperatury topnienia pokazane w tabeli 2 oraz na Fig. 5–8. Analizę metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej przeprowadzono w temperaturze 20°C na czterokołowym dyfraktometrze Gemini R Ultra z detektorem Ruby CCD, firmy Oxford Diffraction wykorzystując promieniowanie o długości fali  $\lambda_{Mo}$ =0,71073 Å. Rejestrację, redukcję i analizę danych wykonano przy użyciu programów CRYCALIS-CCD i CRYCALIS-RED. Strukturę rozwiązano metodami bezpośrednimi przy użyciu programu SHELXS-2013 i udokładniono przy użyciu programu SHELXL-17, co przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2. Wybrane dane krystalograficzne dla tetraetyloamoniowej soli nimesulidu

Wzór empiryczny	C <sub>21</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S
Masa molowa [g/mol]	437,55
Temperatura pomiaru [K]	293(2)
Długość fali użytego promieniowania [Å]	0,71073
Układ krystalograficzny	jednoskośny
Grupa przestrzenna	P2 <sub>1</sub> /n
Parametry komórki elementarnej	a = 12,0108(7) [Å]    α = 90 [°] b = 11,5166(7) [Å]    β = 97,564(5) [°] c = 16,7784(9) [Å]    γ = 90 [°]
Objętość komórki elementarnej [Å <sup>3</sup> ]	2300,6(2)
Liczba cząsteczek w komórce elementarnej	4
Gęstość teoretyczna kryształu [mg/m <sup>3</sup> ]	1,263
Współczynnik absorpcji liniowej, μ [mm <sup>-1</sup> ]	0,176
Zakres promieniowania kąta θ [°]	3,63 – 25,00
Liczba udokładnianych refleksów/węzłów/parametrów	4043 / 0 / 276
Wskaźnik rozbieżności dla refleksów I>2σ(I)	R1 = 0,0597 wR2 = 0,1605
Wskaźnik rozbieżności dla wszystkich refleksów	R1 = 0,0767 wR2 = 0,1729
Wskaźnik jakości udokładniania [F <sup>2</sup> ]	1,087

Z tabeli 2 wynika, że tetraetyloamoniowa sól nimesulidu krystalizuje w grupie przestrzennej P2<sub>1</sub>/n układu jednoskośnego. W kryształach badanego związku znajduje się jeden anion nimesulidu oraz jeden kation tetraetyloamoniowy w części asymetrycznej, co pokazano na Fig. 5. Analiza upakowania w sieci krystalicznej pokazuje tworzenie się warstw w strukturze poprzez obecność wiązań wodorowych i oddziaływań C-H...π, co pokazano na Fig. 6.

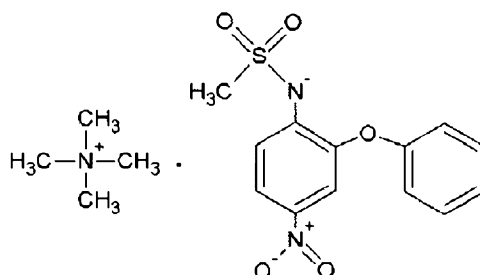
Analizę termogravimetryczną wykonano aparatem NETZSCH TG 209 w atmosferze argonu. Badania dla próbek wykonano w zakresie 24–1000°C z szybkością ogrzewania 10°C min na tyglu Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, co pokazano na Fig. 7. Pomiar temperatury topnienia kryształów wykonano za pomocą kriometru BUCHIM-565.

Odmierzone próbki kryształów badano w kapilarach z krokiem 1°C/min w zakresie 50–400°C, co pokazano na Fig. 8. Na termogramie TG/DTG widocznym na Fig. 7 opisano dwie temperatury rozkładu tetraetyloamoniowej soli nimesulidu 114,3 oraz 280,4°C – pierwsza z nich jest obserwowana także na wykresie temperatury topnienia, co pokazano na Fig. 8.

Z badań przeprowadzonych w celu określenia rozpuszczalności tetraetyloamoniowej soli nimesulidu wynika, że substancję według wynalazku cechuje dobra rozpuszczalność w wodzie – co najmniej 1,4 mg/mL, czyli co najmniej 100-krotnie większa niż rozpuszczalność nimesulidu w wodzie wynosząca 0,01 mg/mL .

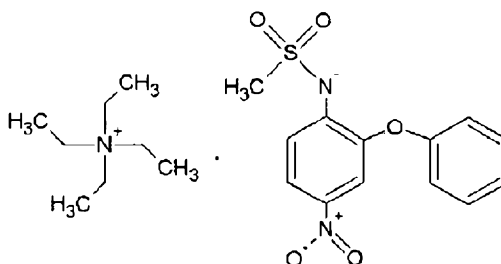
### Zastrzeżenia patentowe

1. Sól tetrametyloamoniowa nimesulidu o wzorze 1



gdzie nimesulid występuje w postaci zjonizowanej.

2. Tetrametyloamoniowa sól nimesulidu według zastrz. 1, która występuje w postaci stałej krystalicznej, jej polimorfów, solwatów lub kokryształów lub w postaci roztworów w różnych rozpuszczalnikach.
3. Sól tetraetyloamoniowa nimesulidu o wzorze 2:



gdzie nimesulid występuje w postaci zjonizowanej.

4. Tetraetyloamoniowa sól nimesulidu według zastrz. 3, która występuje w postaci stałej krystalicznej, jej polimorfów, solwatów lub kokryształów lub w postaci roztworów w różnych rozpuszczalnikach.
5. Sposób otrzymywania tetrametyloamoniowej soli nimesulidu o wzorze 1, **znamienny tym**, że obejmuje sporządzenie mieszaniny nimesulidu oraz związku stanowiącego źródło jonów tetrametyloamoniowych, korzystnie w równomolowym stosunku, oraz ich rozpuszczenie w rozpuszczalniku lub mieszaninach rozpuszczalników, a tak otrzymany roztwór pozostawia się, aż do całkowitego odparowania rozpuszczalnika i krystalizacji związku.
6. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że stosuje się pentahydrat wodorotlenku tetraetyloamoniowego.
7. Sposób otrzymywania tetraetyloamoniowej soli nimesulidu o wzorze 2 **znamienny tym**, że obejmuje sporządzenie mieszaniny nimesulidu oraz związku stanowiącego źródło jonów tetraetyloamoniowych, korzystnie w stosunku równomolowym oraz ich rozpuszczeniu w rozpuszczalniku lub mieszaninach rozpuszczalników, a tak otrzymany roztwór pozostawia się, aż do całkowitego odparowania rozpuszczalnika i krystalizacji związku.
8. Sposób według zastrz. 7, **znamienny tym**, że stosuje się wodny roztwór wodorotlenku tetraetyloamoniowego.

## Rysunki

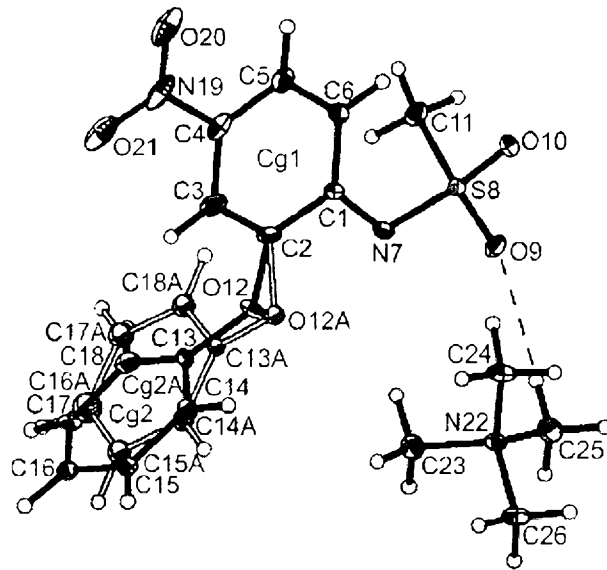


Fig. 1

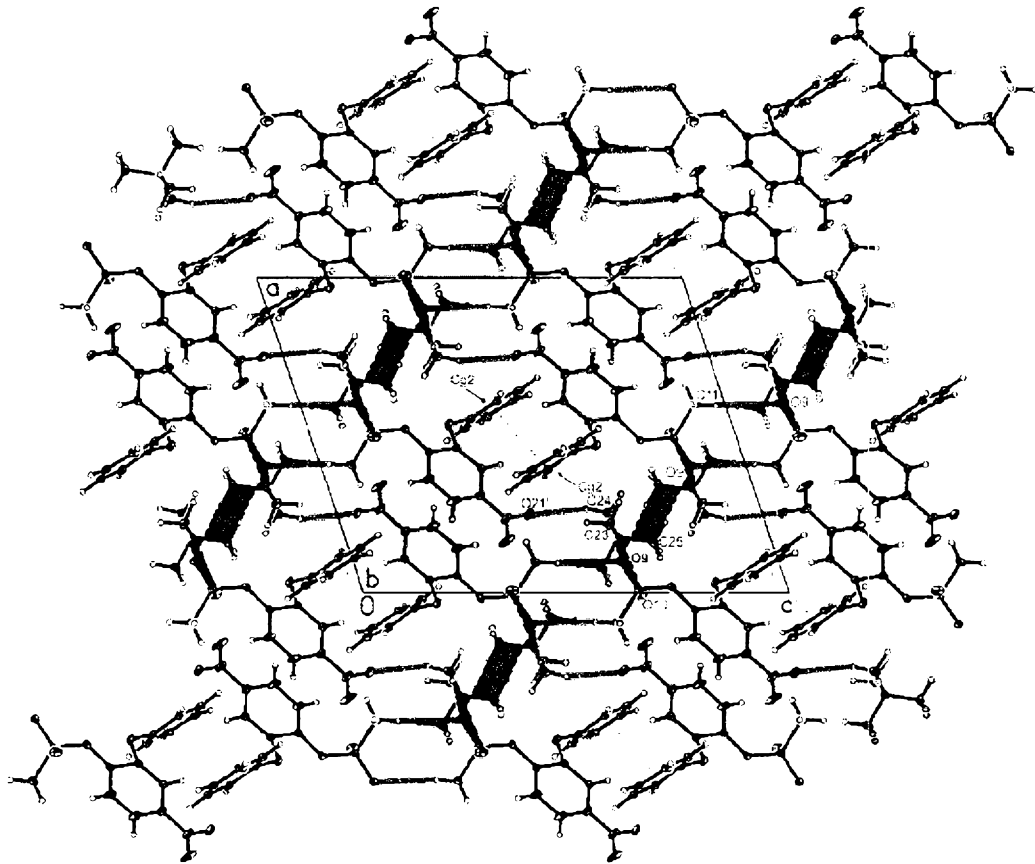


Fig. 2



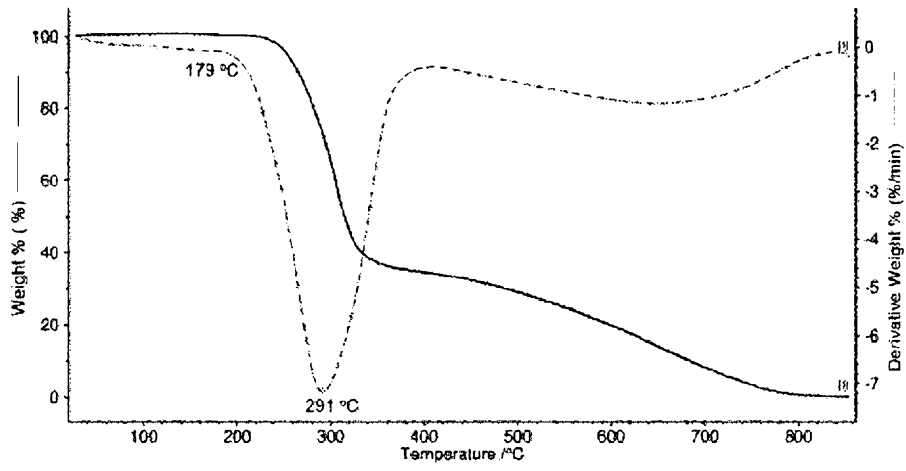


Fig. 3

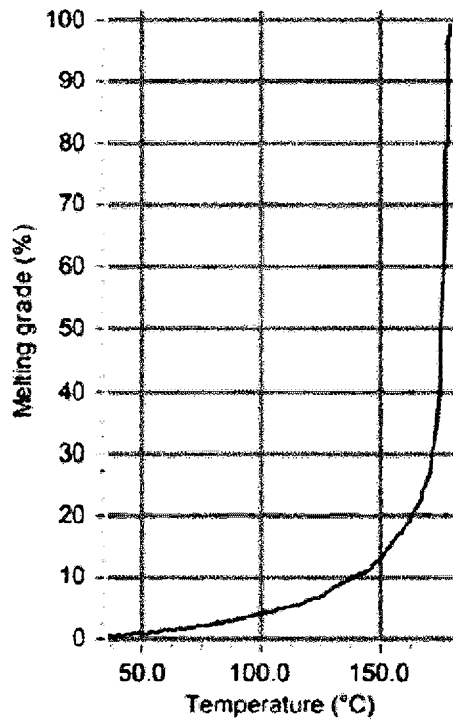


Fig. 4

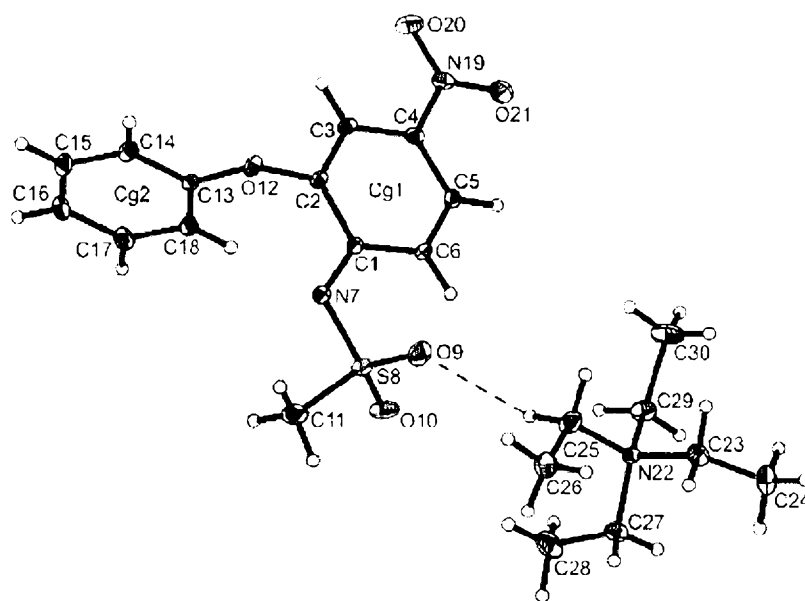


Fig. 5

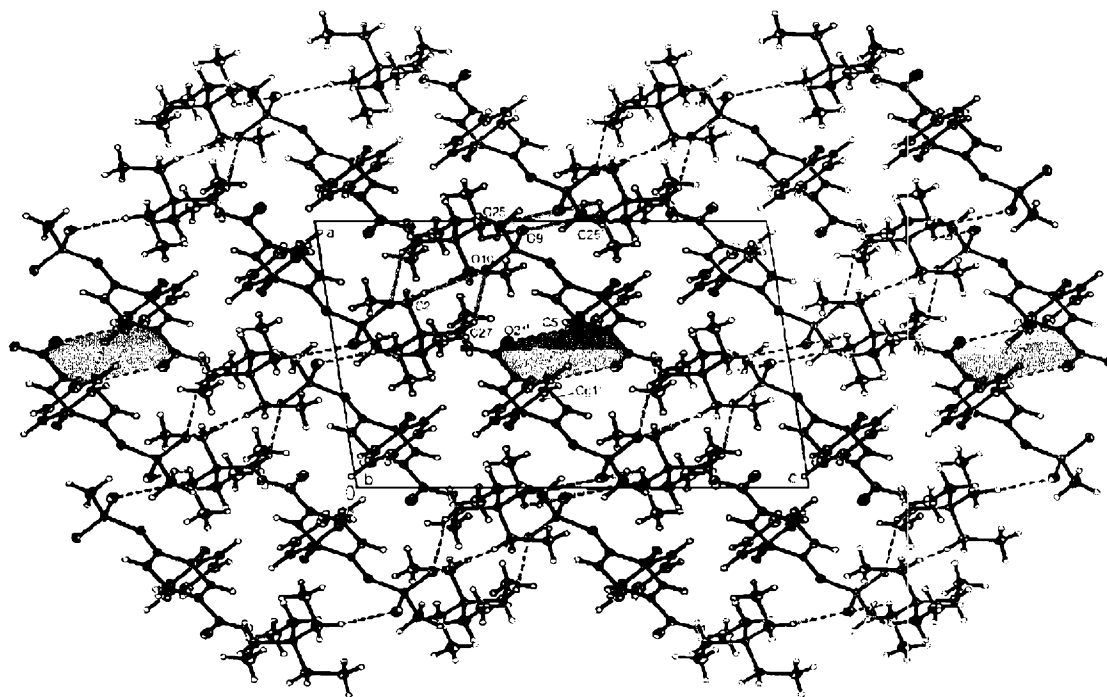


Fig. 6

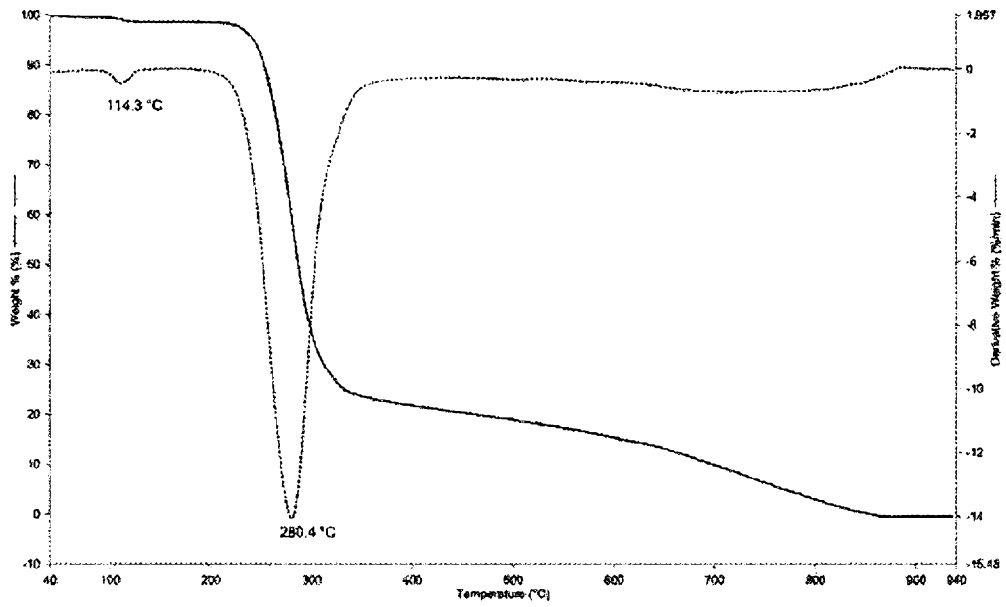


Fig. 7

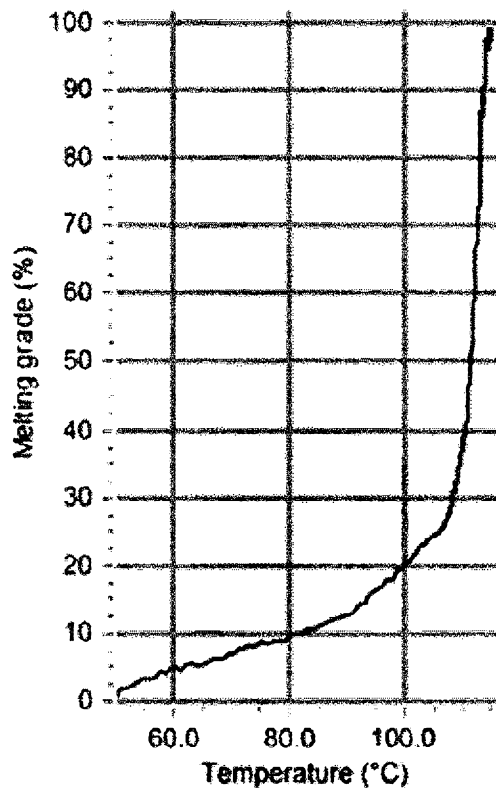


Fig. 8