



SUOMI-FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT

79849

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats
(51) Kv.1k.4 - Int.cl.4

C 07D 417/12 // C 07D 279/02

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	841200
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	26.03.84
(24) Alkupäivä - Löpdag	26.03.84
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	27.09.84
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.11.89
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	26.03.83 DE 3311165

(71) Hakija - Sökande

1. Gödecke Aktiengesellschaft, Salzufer 16, Berlin, BRD, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Herrmann, Wolfgang, Zum Baumgarten 13, Merzhausen, BRD, (DE)
2. Gebhardt, Uwe, Von Bayer Strasse 19, Waldkirch, BRD, (DE)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä isoksikaamin hyvin resorboituvan, hienokiteisen muodon valmistamiseksi
Förfarande för framställning av en lätt resorberbar, finkristallin form av isoxikam

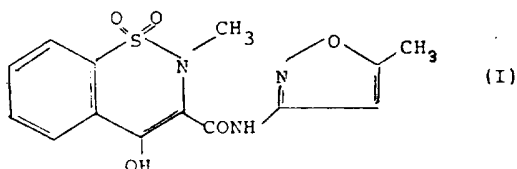
(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI A 831050 (C 07 D 417/12), US A 3960856 (C 07 D 279/02), US A 4024136 (C 07 D 279/02)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksinnön kohteena on menetelmä isoksikaamin 4-hydroksi-2-metyyli-N-(5-metyyli-3-isoksatsolyyli)-2H-1,2-bentsotiatsiini-3-karboksamidi-1,1-dioksidi, kaava I hyvin resorboituvan ja suhteellisen hyvin liukenevan hienokiteisen muodon valmistamiseksi liuottamalla isoksikaami veden kanssa sekoittuvan liuottimen ja emäksen vesiliuoksen seokseen, suodattamalla liuos mahdollisen aktiivihiilikäsittelyn jälkeen ja saostamalla isoksikaami laimealla hapolla. Emäliuoksesta erotettu tuote pestään vedellä ja kuivataan, jolloin saadaan hienokiteinen (raekoko 1-30 µm) irtonainen, helposti käsiteltävänä jauhe.

Uppfinningen hänför sig till ett förfarande för framställning av en lätt resorberbar och relativt löslig, finkristallin form av isoxikam (4-hydroxi-2-metyl-N-(5-metyl-3-ioxazolyl)-2H-1,2-benzotiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid) genom lösande av isoxikam i en blandning av ett med vatten blandbart lösningsmedel och en vattenhaltig bas, filtrerande av lösningen efter en eventuell behandling med aktivt kol och sedan utfällande av isoxikamet med utspädd syra. Den från moderluten separerade produkten tvättas med vatten och torkas, varvid erhålls ett finkristallint (kornstorlek 1-30 µm) friflytande, lätt hanterbart pulver.



Menetelmä isoksikaamin hyvin resorboituvan, hienokiteisen muodon valmistamiseksi

Isoksikaami on DE-patenttijulkaisusta 2 208 351 tunnettu 1,2-bentsotiatsiini-1,1-dioksidien ryhmään kuuluva vaikuttava aine. Sitä käytetään reumanvastaisena aineena.

Koska isoksikaami on suhteellisen huonosti veteen liukeneva, on oraalisessa lääkemannossa vaikeuksia sen biologisen hyväksikäytön suhteen, ja sopivin toimenpitein on huolehdittava, että tapahtuu riittävä ja ennen kaikkea ulkoisista olosuhteista ja potilaasta riippumaton ja tasainen resorptio.

Yleensä vaikeasti resorboituvien aineiden olleessa kyseessä koetetaan valmistus- ja puhdistusprosesseissa suhteellisen karkearakeisina kiteinä saatu vaikuttava aine hienontaa mekaanisesti käyttökelpoiseen kidekokoon tai kiteytysolosuhteet valitaan sellaisiksi, että kiteet saadaan alunperin halutun kokoisina.

Mekaanisesti hienontamalla, esimerkiksi mikronisoidulla ilmasuihkumyllyn (jet-mills) avulla, on käytännöllisesti katsoen mahdotonta saada yhtenäinen raekoko, koska jauhatus tuottaa alkuperäisten kiteiden rikkoutuneita osia, jotka vaihtelevat suuresti kooltaan. Lisäksi ilmasuihkumyllyt ovat sekä hankintakustannuksiltaan että käyttökustannuksiltaan kalliita ja niillä saavutetaan suhteellisen pieni jauhatustulos aikayksikköä kohti.

Niukkaliukoisten aineiden uudelleenkiteyttämisessä esiintyy myös silloin, kun siihen löytyy sinänsä sopivat olosuhteet, sopiva liuotin ja sopivat kiteytys olosuhteet, liian suuria ainehäviöitä, koska aineen takaisinsaaminen täydellisesti emäliuoksesta on mahdollista vain korkein kustannuksin. Myös tällöin on vaikea saada yhtenäinen kidekoko.

Uudelleensaostusmenetelmällä, jossa voidaan saada erittäin hienojakoista tuotetta, sakka saostuu useimmissa tapauksissa amorfisena tai niin hienokiteisenä, että sen
5 jatkokäsittely (linkoaminen, suodatus, kuivaaminen, edelleen-
leenkäsittely) on äärimmäisen vaikeata.

Nyt on yllättäen keksitty, että isoksikaami saadaan kiteisenä ja hyvin käsiteltävässä ja erinomaisesti resorboitavassa muodossa, kun se liuotetaan veden kanssa sekoittuvan liuottimen ja emäksen vesiliuoksen seokseen,
10 jossa on emästä niin paljon, että isoksikaamin liukenemisen jälkeen liuoksen pH-arvo on 8-9, saatu liuos suodattamisen jälkeen säädetään pH-arvoon 4-6 lisäämällä laimeata happoa ja sekoittamalla voimakkaasti muodostunut sakka erotetaan emäliuoksesta, pestään vedellä 50-60°C:ssa ja
15 kuivataan vakiopainoon.

Liuottimiksi sopivat esimerkiksi alemmat alkoholit, tetrahydrofuraani, dimetyyliformamidi, dioksaani ja varsinkin asetoni.

Emäksenä on varsinkin ammoniakkiliuos osoittautunut
20 sopivaksi. On kuitenkin myös mahdollista käyttää laimeita, edullisesti l-normaalisia kalium- tai natriumhydroksidiliuoksia.

Kun lähtöaineena käytetään epäpuhdasta isoksikaamia, niin ennen saostamista ja sitä edeltävää välttämätöntä suodatusta tulisi suorittaa aktiivihiilikäsittely, koska siten saadaan erityisen puhtas tuote.
25

Saostusaineeksi sopivat sekä orgaaniset hapot, kuten etikkahappo tai propionihappo, että mineraalihapot, kuten kloorivetyhappo tai rikkihappo noin l-normaalisisina
30 laimennuksina.

Voidaan pitää sangen yllättävänä, että suorittamalla keksinnön mukaisesti isoksikaamin saostus hienokiteisenä saatujen kiteiden kidekokojakautuma on lisäksi erittäin tasalaatuinen.

Substanssi saadaan valkeana, jauhemaisena jauheena, jonka raekoko on 1-30 μm ($2,0 \mu\text{m} < 90 \% < 25 \mu\text{m}$), ja joka siten suunnilleen vastaa olennaisesti hankalammin, ilma-suihkumyllyn avulla mikronisoitua isoksikaamia ($1 \mu\text{m} < 90 \% < 15 \mu\text{m}$). Raekokoanalyysit suoritettiin Coulter Counter -laitteella.

On yllättävää, ettei keksinnön mukaisesti valmistettu tuote hienorakeisesta rakenteestaan huolimatta ole tahmea tai taipuvainen kokkaroitumaan.

Kokeet ovat osoittaneet, että tämä perustuu olennaisesti siihen, että jälkipesuun, esimerkiksi lingossa, käytetään pelkästään vettä. Kun käytetään orgaanisia liuottimia, vaikkapa vedellä laimennettuina, saadaan kovia agglomeraatteja, joita on lähes mahdoton hienontaa.

Kun kuitenkin emäliuoksen linkoamisen jälkeen pestään pelkästään vedellä, saadaan irtonaista jauhetta, joka jo seulottaessa hajaantuu.

Yllättäen hienokiteinen isoksikaami on raekoosta riippumatta liukoisuusominaisuuksiltaan olennaisesti parempi kuin mikronisoitu tuote.

Hienokiteinen isoksikaami liukenee puskuriliuokseen, jonka pH on 9 ja lämpötila 37°C , kaksi kertaa niin nopeasti kuin normaalin kidekoon omaava isoksikaami (10-200 μm , ei mikronisoitu) ja noin 25 % lyhyemmässä ajassa kuin mikronisoitu isoksikaami.

Samankaltainen ilmiö saadaan liuotettaessa erilaisista isoksikaamilaaduista valmistettuja tabletteja ja gelatiinikapseleita; mikronisoidusta isoksikaamista valmistetut valmistemuodot liukenevat kokeissa (Sartorius Dissolution Model) noin 50 % hitaammin kuin hienokiteisestä isoksikaamista valmistetut muodot.

Kun mikrokiteisen isoksikaamin keskimääräinen raekoko on jonkin verran suurempi kuin mikronisoidulla isoksikaamilla, niin olisi olettanut mikronisoidun isoksikaamin liukenevan nopeammin.

Tutkimukset koskien biologista hyväksikäyttöä osoittavat samoin keksinnön mukaisen hienokiteisen isoksikaamin olevan huomattavasti parempi. Samaa galeenista valmistemuotoa käytettäessä hienokiteistä vaikuttavaa ainetta sisältävien tablettien ja kapselien suhteellinen biologinen hyväksikäyttö oli noin 100 % parempi kuin vertailuvalmisteilla; lääkepuikoilla saatiin 23 % parempi biologinen hyväksikäyttö, on mikronisoidun isoksikaamin sijasta valmistukseen käytettiin hienokiteistä isoksikaamia.

Keksinnön mukaisella menetelmällä saadaan siten yksinkertaisella tavalla erinomaisesti resorboituva ja kaikissa suhteissa ilman ongelmia käsiteltävissä oleva vaikuttava aine.

Seuraava esimerkki kuvaa lähemmin keksintöä.

Esimerkki

1 kg raakaa isoksikaamia liuotetaan sekoittaen asetonia (8 l) ja 0,5-n ammoniakkin vesiliuoksen (8 l) seokseen huoneenlämpötilassa. Liuoksen pH-arvo on noin 8. Liuosta sekoitetaan sitten aktiivihiiilen (0,3 kg) kanssa 15 minuuttia, sitten liuos suodatetaan. Suodokseen lisätään hyvin sekoittaen 4,8 l 1-n etikkahappoa, jolloin pH-arvoksi saadaan 5-6, sekoittamista jatketaan jonkin aikaa ja sitten sakka erotetaan emäliuoksesta linkoamalla. Kiinteinen sakka pestään ionittomaksi tehdyllä vedellä (3 x 2 l) ja kuivataan sitten kiertoilmakuivauskaapissa 55-60°C:ssa vakiopainoon.

Kuiva tuote seulotaan seulalla, jonka silmäkoko on 0,5 mm (35 mesh), jolloin mahdolliset pehmeät kokkareet hajoavat itsestään.

Saanto: 860 g = 86 % teoreettisesta; puhtaus määritettynä ohutkerroskromatografiolla ja suurpainenestekromatografiolla 99 %: raekoko 1-30 µm.

Saostus voidaan suorittaa myös mineraalihapoilla ja yhtä hyvin päinvastaisella tavalla siten, että isoksikaamin emäksinen liuos valutetaan hapon vesiliuokseen.

Molempien liuosten sekoittaminen voidaan suorittaa myös jatkuvana menetelmänä. Lähtöaineena voidaan myös käyttää puhdasta isoksikaamia. Siinä tapauksessa liuosta ei välttämättä tarvitse käsitellä aktiivihielellä, ja saanto on

5 noin 95 %.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä isoksikaamin hyvin resorboituvan, hienokiteisen muodon valmistamiseksi, jonka raekoko on noin
5 1-30 μm (90 % on välillä 2 ja 25 μm), t u n n e t t u
siitä, että vaikuttava aine liuotetaan seokseen, joka
koostuu veden kanssa sekoittuvasta liuottimesta ja emäksen
vesiliuoksesta, jolloin emästä lisätään niin paljon, että
vaikuttavan aineen liukenemisen jälkeen saadaan pH-arvoksi
10 noin 8-9, näin saadun liuoksen pH säädetään arvoon 4-6
lisäämällä laimeata happoa hyvin sekoittaen, saostunut
sakka erotetaan emäliuoksesta, pestään vedellä ja kuiva-
taan 50-60°C:ssa.
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
15 t u n n e t t u siitä, että liuottimena käytetään aseto-
nia ja emäksenä ammoniakkin vesiliuosta.
3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että liuos suodatetaan ennen ha-
pon lisäämistä.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av en lätt resorberbar, finkristallin form av isoxikam med en kornstorlek av cirka 1-30 μm (90 % är mellan 2 och 25 μm), k ä n n e - t e c k n a t därav, att man löser det aktiva materialet i en blandning av ett med vatten blandbart lösningsmedel och en vattenhaltig bas, varvid basen tillsätts i en sådan mängd att lösningen av aktivt material inställer sig på ett pH-värde av 8-9, och sedan till den sålunda erhållna lösningen tillsätts utspädd syra under god omrörning för bringande av pH-värdet till 4-6, separerar den utfällda fällningen från moderluten, tvättar den med vatten och torkar vid 50-60°C.
2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att som lösningsmedel används aceton och som bas vattenhaltig ammoniaklösning.
3. Förfarande enligt patentkravet 1 och 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att lösningen filtreras före tillsättningen av syra.