

(19) DANMARK



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 145697 B



- (21) Ansøgning nr. 3191/81 (51) Int.Cl.³ C 07 D 263/56
- (22) Indleveringsdag 16. jul. 1981
- (24) Løbedag 26. jun. 1978
- (41) Alm. tilgængelig 16. jul. 1981
- (44) Fremlagt 31. jan. 1983
- (86) International ansøgning nr. -
- (86) International indleveringsdag -
- (85) Videreførelsesdag -
- (62) Stamansøgning nr. 2875/78
- (30) Prioritet 28. jun. 1977, 26907/77, GB
- (71) Ansøger LILLY INDUSTRIES LIMITED, London, GB.
- (72) Opfinder Roy Sherlock, GB: Terence Alan Hicks, GB.
- (74) Fuldmægtig Th. Ostenfeld Patentbureau A/S.
- (54) Fremgangsmåde til fremstilling af
en termodynamisk stabil form (II)
af benoxaprofen.

Den foreliggende opfindelse angår en fremgangsmåde til fremstilling af en hidtil ukendt, termodynamisk stabil polyamorf form af 2-(4-chlorphenyl)- α -methyl-5-benzoxazolyleddikesyre.

Denne forbindelse, der i det følgende omtales ved dens generiske navn "benoxaprofen", er beskrevet i britisk patentskrift nr. 1.435.721 og i en artikel i Journal of Medicinal Chemistry, 18, 53 (1975) som et kraftigt anti-inflammatorisk middel, og den underkastes for tiden klinisk undersøgelse.

Hverken den nævnte patentbeskrivelse eller artiklen angiver noget om polymorfe egenskaber af benoxaprofen. Det har imidlertid vist sig, at de i disse publikationer beskrevne laboratoriemetoder fører til

145697 B

dannelse af den kinetisk foretrukne polymorfe form af benoxaprofen, herefter kaldet "form I". Den kinetisk mest gunstige polymorfe form er imidlertid ikke den termodynamisk stabile form, der i det følgende kaldes "form II", og form I har derfor tendens til at undergå polymorf omdannelse ved opbevaring. Eksempelvis har tilfældige cyklus-forsøg udført ved temperaturer mellem 4 og 37°C vist 20% omdannelse af form I til form II efter 2 års forløb. Når det tages i betragtning, at farmaceutiske præparater indeholdende lægemidler af denne type i almindelighed forventes at have en lagerstabilitet af størrelsesordenen 5 år, vil det let kunne indses, at den metastabile natur af form I frembyder alvorlige problemer med hensyn til kommercielt brugbare præparater, såsom tabletter, cremer og suspensioner. Med henblik på en diskussion af nogle af de problemer, der knytter sig til brugen af metastabile former af lægemidler i farmaceutiske præparater henvises til en oversigtsartikel i Journal of Pharmaceutical Sciences, 58, 8, 911 (1969).

Den foreliggende opfindelse tilvejebringer en fremgangsmåde til fremstilling af en polymorf form af benoxaprofen, der har tilstrækkelig stabilitet til at kunne anvendes til fremstillingen af farmaceutiske præparater med en tilfredsstillende lagerstabilitet.

Således tilvejebringes ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse en polymorf form af benoxaprofen, hvis krystaller har følgende pulverdiffraktionsmønster ved anvendelse af filtreret kobbernikkel bestråling ved $\lambda = 1,5405$.

<u>"d" i Å</u>	<u>I/I₀</u>
11,77	10
8,06	10
7,07	70
5,67	100
5,30	10
5,06	20
4,79	10
4,41	50
4,17	80
3,93	05
3,65	30
3,56	90
3,24	60
3,09	40
3,03	15
2,97	15
2,81	05
2,75	05
2,66	05
2,57	05
2,37	10
2,29	05
2,15	05
2,04	15
1,98	20
1,91	05
1,78	02

Form II, der er karakteriseret som ovenfor, kan også skelnes fra form I ved dens infrarøde spektrum. Ved anvendelse af et "Perkin Elmer 297" spektrofotometer med benoxaprofen homogent fordelt i en kaliumbromidplade, kan følgende forskelle iagttages:

1. Form I udviser et skarpt bånd af mediumintensitet ved 880 cm^{-1} , hvorimod form II udviser et tilsvarende bånd ved 885 cm^{-1} .
2. I området $1200 - 1330\text{ cm}^{-1}$ udviser begge former den samme fordeling af bånd, men med forskellige intensiteter. I form I er båndene ved 1220 og 1250 cm^{-1} væsentligt mere intensive

end de øvrige, mens alle båndene i form II har ensartet intensitet.

3. Det stærke bånd i nærheden af 1700 cm^{-1} er væsentligt skarpere for form I end for form II.

Infrarød analyse, som vil være den sædvanlige undersøgelsesmetode for et kommercielt materiale, er tilstrækkelig følsom til at påvise så lidt som 10 vægtprocent af form I i portioner af form II-materiale. Portioner for form II, der er undersøgt ved denne spektralanalysemetode, har vist sig at være fuldt ud tilfredsstillende i farmaceutiske præparater, såsom tabletter, kapsler eller suspensioner, hvor sådanne præparater ikke forringes ved opbevaring.

Til anvendelse i et farmaceutisk præparat, der som aktivt materiale indeholder form II sammen med en farmaceutisk acceptabel bærer derfor, bør den polyamorfe form II derfor være så ren som bestemt ved den foran beskrevne infrarøde undersøgelsesmetode, dvs. den bør indeholde mindre end 10 vægtprocent af form I.

Den termodynamisk stabile form II af benoxaprofen fremstilles ifølge opfindelsen ved, at form I af benoxaprofen eller ammoniumsaltet deraf underkastes termisk behandling ved en temperatur på $90-170^{\circ}\text{C}$ for den førstnævntes vedkommende eller $90-160^{\circ}\text{C}$ for den sidstnævntes vedkommende.

Hensigtsmæssigt kan form I omdannes til form II ved opvarmning fortrinsvis i et tørreapparat med fluidiseret leje, ved en temperatur på omkring 115°C i mere end 3 timer. Jo højere temperatur, der anvendes, jo hurtigere vil den polymorfe omdannelse fra form I til form II foregå.

Når ammoniumsaltet af benoxaprofen anvendes, kan det isoleres direkte fra hydrolysen af 2-(p-chlorphenyl)-2-methyl-5-benzoxazolyl-acetonitril som et uopløseligt bundfald. Dette bundfald opsamles og tørres ved en temperatur i intervallet $90-160^{\circ}\text{C}$, i løbet af hvilken tørringsperiode ammoniumsaltet dekomponerer til dannelse af den tørre benoxaprofen form II som krystaller. Tørring fortsættes, indtil dekomponeringen af ammoniumsaltet er i det væsentlige komplet. Udbyttet af form II materiale er sædvanligvis i intervallet 95-98%.

Alternativt kan ammoniumsaltet suspenderes i et opløsningsmiddel, der koger i intervallet 90-160°C, og den resulterende suspension eller opslæmning opvarmes fortrinsvis ved tilbagesvaling, d.v.s. ved opløsningsmidlets kogepunkt, indtil ammoniumsaltet er i det væsentlige fuldstændig dekomponeret til ammoniak og den frie rensede alkansyre. Hvis den således fremstillede rensede syre er i det væsentlige uopløselig i opløsningsmidlet, som anvendes til opslæmning af ammoniumsaltet (f.eks. n-octan), vil benoxaprofen form II blive opnået, ligesom ved opvarmning af saltet i fravær af et opløsningsmiddel. Såfremt benoxaprofen er opløseligt i det til opslæmning af ammoniumsaltet anvendte opløsningsmiddel, (f.eks. n-butylacetat) opnås et omkrystalliseret produkt. Med begge typer opløsningsmiddel kan benoxaprofen (II) skilles fra opløsningsmidlet ved dekantering eller filtrering. Hvis benoxaprofen er opløseligt i det anvendte opløsningsmiddel, vil man sædvanligvis koncentrere og/eller afkøle opløsningen for at forøge krystallisationen og yderligere krystaller opnås fra modervæsken.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere i de følgende eksempler.

Eksempel 1 (sammenligningseksempel)

Den under metode D, side 55 i Journal of Medicinal Chemistry, 18 (1975) anførte fremgangsmåde blev gentaget nøjagtigt. En opløsning af ethyl-2-(4-chlorphenyl)- α -methyl-5-benzoxazolacetat (7,85 g, 0,024 mol) og NaOH (5 g, 0,125 mol) i 90% vandig EtOH (955 ml) omrørtes ved stuetemperatur i 4,5 time. Opløsningen fordampedes ved 55° under reduceret tryk til dannelse af en viskos olie. Olien omrørtes i H₂O (50 ml). Det resulterende faste stof fjernedes ved filtrering og omrørtes i koncentreret HCl (10 ml). Blandingen filtreredes, og det faste stof vaskedes med vand, indtil vaskevæskerne var neutrale. Der omkrystalliseredes fra ethanol ved opvarmning på dampbad, og afkøling af den herved dannede opløsning foretoges ved anvendelse af et isbad.

Infrarød analyse og røntgenpulverdiffraktion viste begge, at der udelukkende var sket dannelse af form I.

Benoxaprofen form I pakkedes i glasampuller (5 ml) og underkastedes dernæst cykliske temperaturændringer over 2 år. Det anvendte ugentlige cyklus-program var følgende:

<u>Mandag</u>	<u>Tirsdag</u>	<u>Onsdag</u>	<u>Torsdag</u>	<u>Fredag</u>	<u>Lørdag</u>	<u>Søndag</u>
37°C	4°C	15°C	37°C	4°C	15°C	15°C

Denne test er udformet til at efterligne faktiske opbevaringsbetingelser. Efter 2 år analyseredes benoxaprofenet, og det viste sig (ved infrarød analyse), at ikke mindre end 20 vægtprocent af form I havde undergået polymorf omdannelse til form II. Dette forsøg belyser klart den metastabile natur af form I.

Eksempel 2

41 kg 2-(4-chlorphenyl)- α -methyl-5-benzoxazolylacetonitril hydrolyseredes i 12N vandig saltsyre ved omrøring ved 80°C i ca. 2 timer. Reaktionsblandingen afkøledes ved ca. 40°C og hældtes dernæst langsomt under kraftig omrøring i koldt vand. Det således fremstillede faste bundfald af 2-(4-chlorphenyl)- α -methyl-5-benzoxazoleddikesyre opsamledes ved filtrering, og filterkagen vaskedes med vand, indtil vaskevæskerne ikke længere gav sur reaktion på lakmus. Filterkagen tørredes ved 70-80°C, udbytte = 40 kg (77 % renhed). Filterkagen opløstes dernæst i 48,3 liter dimethylformamid ved 55°C, og den resulterende opløsning fortyndedes med ca. 180 liter acetone. Den resulterende opløsning filtreredes, filtratet opsamledes, og ca. 11 liter 28% ammoniakvand sattes meget langsomt til filtratet, som holdtes ved ca. 35°C over et tidsrum af ca. 1/2 time. Under tilsætningen af ammoniakvandet udfældede ammoniumsaltet af 2-(4-chlorphenyl)- α -methyl-5-benzoxazoleddikesyre langsomt under dannelse af en opslæmning. Da tilsætningen af ammoniakvand var færdig, kontrolleredes opslæmningens pH-værdi og fandtes at være ca. 9. Dernæst afkøledes opslæmningen i en is-vand blanding til ca. 0°C, og det udfældede ammoniumsalt fra-skiltes ved filtrering. Filterkagen vaskedes med kold acetone (0°C), og den vaskede filterkage tørredes ved 125°C i 3 timer på tørrebakke. Under denne opvarmnings- og tørringsperiode dekomponerede ammoniumsaltet under dannelse, i begyndelsen, af den frie syre 2-(4-chlorphenyl)- α -methyl-5-benzoxazoleddikesyre som form I, der dernæst undergik termisk omdannelse til form II. 29,65 kg rensat fri syre opnåedes, som ved undersøgelse viste ca. 95% renhed. Tilstedeværelsen af form II påvistes ved anvendelse af røntgenpulverdiffraktion og infrarød analyse. Under anvendelse af samme tørringssystem fandtes følgende tider og temperaturer at give form II (97% eller højere renhed): 6 timer ved 95°C, 2,5 timer ved 125°C, 1,5 time ved 140°C, 0,5 time ved 155°C.

Tabletter indeholdende benoxaprofen form II fremstilledes under anvendelse af følgende bestanddele:

	<u>Vægt (mg)</u>
Form II	100
Stivelse	55,1
Polyvinylpyrrolidon	8,25
Magnesiumstearat	1,65

Form II og stivelsen sammenblandedes og granuleredes med polyvinylpyrrolidon som en 20% opløsning i vand. Yderligere vand tilsattes dernæst til dannelse af et passende granulat, der sigtedes gennem en sigte med masker af rustfrit stål og åbninger på 1 mm. Det resulterende granulat tørredes på bakke i en dampovn ved 50-60°C. Det tørrede granulat sigtedes dernæst gennem en sigte (0,5 mm åbninger), blandedes med magnesiumstearat og pressedes til tabletter.

De på denne måde fremstillede tabletter opbevaredes ved 4, 25 og 40°C i 2 år. Ingen forringelse i de fysiske egenskaber af tabletterne eller i deres udseende iagttoges over dette tidsrum.

P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåde til fremstilling af en termodynamisk stabil form (II) af benoxaprofen, k e n d e t e g n e t ved, at form I af benoxaprofen eller ammoniumsaltet deraf underkastes termisk behandling ved en temperatur på 90-170°C for den førstnævntes vedkommende eller 90-160°C for den sidstnævntes vedkommende.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den termiske behandling af benoxaprofen form I forlænges, fortrinsvis ved 115°C i mere end 3 timer.

Fremdragne publikationer:
