



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **222 877 A5**

4(51) C 07 D 275/04

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP C 07 D / 261 188 8	(22)	23.03.84	(44)	29.05.85
(31)	P3311165.0	(32)	26.03.83	(33)	DE

(71)	siehe (73)
(72)	Herrmann, Wolfgang, Dr.; Gebhardt, Uwe, Dr., DE
(73)	Gödecke AG, 1000 Berlin (West), WB

(54) Verfahren zur Herstellung von feinkristallinem Isoxicam

(57) Die Anmeldung betrifft eine gut resorbierbare und relativ leicht lösliche feinkristalline Form von Isoxicam, die dadurch hergestellt wird, daß der Wirkstoff in wäßriger Lösung mittels Basen in ein Salz überführt und aus dieser Lösung mittels verdünnten Säuren ausgefällt wird. Der erhaltene Niederschlag fällt als lockeres, nicht verklebendes, weißes, mehliges Pulver in einer Korngröße zwischen 1 und 30 µm an, wenn zum Waschen ausschließlich Wasser verwendet wird.

28 1 1 88 8

1

AP C 07 D/261 188 8
63 632/12

Verfahren zur Herstellung von gut resorbierbarem Isoxicam

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft die Herstellung einer gut resorbierbaren, feinkristallinen Form von Isoxicam und kann in der Pharma-Industrie eingesetzt werden.

Bekannte technische Lösungen

Isoxicam ist ein aus der DE-PS 2 208 351 bekannter Wirkstoff aus der Gruppe der 1,2-Benzothiazin-1,1-dioxide. Er wird als Antirheumatikum verwendet.

Da Isoxicam relativ schwer wasserlöslich ist, bestehen bei oraler Gabe Schwierigkeiten bezüglich der Bioverfügbarkeit und es muß durch geeignete Maßnahmen dafür gesorgt werden, daß eine ausreichende und vor allem von äußeren Bedingungen und vom Patienten unabhängige und gleichmäßige Resorption stattfindet.

In der Regel wird bei schwer resorbierbaren Stoffen versucht, die beim Herstellungs-, bzw. Reinigungsprozeß des Wirkstoffs anfallenden relativ grobkörnigen Kristalle entweder mechanisch auf eine brauchbare Korngröße zu zerkleinern oder man wählt die Kristallisationsbedingungen so, daß von vornherein Kristalle der gewünschten Größe anfallen.

Bei der mechanischen Zerkleinerung, beispielsweise bei der Mikronisierung mittels Luftstrahlmühlen (jet-mills), ist es praktisch nicht möglich, eine einheitliche Korngröße zu erzielen, da der Mahlvorgang Bruchstücke der ursprünglichen

Kristalle in den verschiedensten Größen erzeugt. Darüber hinaus sind Luftstrahlmühlen sowohl von der Anschaffung her als auch im Betrieb kostenaufwendig und erzielen nur einen relativ geringen Substanzdurchsatz in der Zeiteinheit.

Die Umkristallisation schwer löslicher Stoffe führt auch dann, wenn an sich brauchbare Bedingungen bezüglich Lösungsmittel und Kristallisationsbedingungen ermittelt werden können, zu hohen Substanzverlusten, weil eine vollständige Rückgewinnung aus der Mutterlauge nur unter hohen Kosten möglich ist. Es ist hierbei auch schwierig, einheitliche Kristallgrößen zu erzielen.

Bei Umfällungsverfahren, die sehr fein verteilte Partikel ergeben können, fällt der Niederschlag in den allermeisten Fällen amorph oder so feinkristallin an, daß die weitere Handhabung (Zentrifugieren, Filtration, Trocknung, Weiterverarbeitung) extrem erschwert wird.

Ziel der Erfindung

Es ist Ziel der Erfindung, diese Nachteile weitgehend auszuräumen.

Wesen der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Herstellungsverfahren einer feinkristallinen, gut resorbierbaren Isoxicamform zu entwickeln.

Es wurde nun überraschend gefunden, daß Isoxicam kristallin und in gut verarbeitbarer und hervorragend resorbierbarer Form anfällt, wenn man den Wirkstoff in einem Gemisch, bestehend aus einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel und

einer wäßrigen Base löst, wobei soviel Base zugegeben wird, daß sich nach Lösung des Wirkstoffs etwa ein pH-Wert von 8 bis 9 einstellt, die so erhaltene Lösung nach Filtration durch Zugabe von verdünnter Säure unter starkem Rühren auf einen pH-Wert von 4 bis 6 bringt, den ausgefallenen Niederschlag von der Mutterlauge abtrennt, mit Wasser wäscht und bei 50 bis 60 °C bis zur Gewichtskonstanz trocknet.

Als Lösungsmittel eignen sich z. B. niedere Alkohole, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Dioxan und insbesondere Aceton.

Als Base hat sich besonders Ammoniaklösung bewährt. Es ist jedoch auch möglich, verdünnte, vorzugsweise 1-normale wäßrige Kali- oder Natronlauge zu verwenden.

Wird rohes Isoxicam als Ausgangsmaterial zur Herstellung des erfindungsgemäßen Produktes verwendet, so sollte die vor der Fällung notwendige Filtration am besten nach vorheriger Behandlung mit Aktivkohle erfolgen, da dadurch ein besonders reines Produkt erzielt wird.

Als Fällungsmittel eignen sich sowohl organische Säuren wie Essigsäure oder Propionsäure als auch Mineralsäuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure in etwa 1-normaler Verdünnung.

Es ist als sehr überraschend zu bezeichnen, daß bei erfindungsgemäßer Durchführung der Fällung Isoxicam in einer feinkristallinen Form anfällt, die sich obendrein durch eine sehr gleichmäßige Korngrößenverteilung auszeichnet.

Die Substanz liegt als weißes, mehliges Pulver in einer Korngröße zwischen 1 und 30 μm ($2,0 \mu\text{m} < 90\% < 25 \mu\text{m}$) vor und entspricht damit etwa dem wesentlich aufwendiger hergestellten Isoxicam, das mittels Strahlmühle mikronisiert wurde ($1 \mu\text{m} < 90\% < 15 \mu\text{m}$). Die Korngrößenanalysen wurden mit dem Coulter Counter durchgeführt.

Es ist überraschend, daß das erfindungsgemäße Produkt trotz der feinkörnigen Struktur nicht zum Verkleben oder Verbacken neigt.

Versuche haben gezeigt, daß ein wesentlicher Grund hierfür darin besteht, daß ausschließlich Wasser für die Nachwäsche, z.B. auf der Zentrifuge, verwendet wird. Bei Verwendung organischer Lösungsmittel erhält man, auch unter Verdünnung mit Wasser, harte Agglomerate, die kaum zerkleinert werden können.

Wenn jedoch nach dem Abschleudern der Mutterlauge nur mit Wasser gewaschen wird, erhält man ein lockeres Pulver, das sich schon beim Sieben völlig verteilt.

Unerwarteterweise sind unabhängig von der Korngröße die Lösungseigenschaften des feinkristallinen Wirkstoffes wesentlich besser als die des mikronisierten Wirkstoffes.

Feinkristallines Isoxicam löst sich in einer Pufferlösung von pH 9 bei 37°C doppelt so schnell wie Isoxicam normaler Korngröße (10 - 200 μm ; nicht mikronisiert) und in einer um 25% kürzeren Zeit als mikronisiertes Isoxicam.

Ein ähnlicher Effekt zeigt sich bei den mit verschiedenen Isoxicam-Qualitäten hergestellten Tabletten und Gelatine-Kapseln: Die Darreichungsformen mit mikronisiertem Wirkstoff ergeben experimentell (Sartorius Dissolution Model) eine um 50% langsamere Auflösung als die mit feinkristallinem Wirkstoff hergestellten Formen.

Da die mittlere Korngröße des mikrokristallinen Isoxicams etwas höher liegt als die des mikronisierten Wirkstoffs, wäre an sich eine schnellere Auflösung des mikronisierten Isoxicams zu erwarten gewesen.

Studien zur Bioverfügbarkeit zeigten ebenfalls eine signifikante Überlegenheit des erfindungsgemäßen, feinkristallinen Isoxicams. Tabletten und Kapseln mit feinkristallinem Wirkstoff ergaben bei gleicher galenischer Formulierung eine um 100 Prozent höhere relative Bioverfügbarkeit als Tabletten und Kapseln mit mikronisiertem Wirkstoff; bei Zäpfchen wurde eine um 23% bessere Bioverfügbarkeit gefunden, wenn feinkristallines Isoxicam anstelle von mikronisiertem Isoxicam zu ihrer Herstellung verwendet worden war.

Das erfindungsgemäße Verfahren führt somit auf einfache Weise zu einem hervorragend resorbierbaren und in jeder Hinsicht problemlos handhabbaren Wirkstoff.

Das folgende Beispiel dient der näheren Erläuterung der Erfindung:

B E I S P I E L

1 kg rohes Isoxicam wird in einem Gemisch von 8 l Aceton und 8 l 0,5-n wäßriger Ammoniaklösung unter Rühren bei Raumtemperatur gelöst. Es stellt sich ein pH-Wert von ca. 8 ein. Anschließend wird mit 0,3 kg Aktivkohle 15 Minuten gerührt und die Lösung dann filtriert. In das Filtrat läßt man unter gutem Rühren 4,8 l 1 n Essigsäure einlaufen, wobei ein pH von 5 - 6 resultiert, rührt kurz nach und trennt den Niederschlag durch Zentrifugieren von der Mutterlauge ab. Das Kristallisat wird dreimal mit je 2 l entmineralisiertem Wasser gewaschen und anschließend im Umlufttrockenschrank bei 55 - 60°C bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Die trockene Substanz wird durch ein Sieb mit 0,5 mm Maschenweite (35 mesh) gegeben, wobei eventuell vorhandene lockere Klumpen von selbst zerfallen.

Ausbeute : 860 g = 86% d.Th.

Reinheit nach DC und HPLC > 99%

Korngröße zwischen 1 und 30 µm.

Die Fällung kann auch unter Verwendung von Mineralsäuren durchgeführt werden und ebenso in umgekehrter Weise dergestalt, daß man die basische Lösung von Isoxicam in die vorgelegte wäßrige Säure einlaufen läßt. Das Mischen der beiden Lösungen kann auch in einem kontinuierlichen Verfahren erfolgen.

Als Ausgangsprodukt kann auch reines Isoxicam verwendet werden. In diesem Falle ist eine Behandlung der Lösung mit Kohle nicht notwendig, und die Ausbeute liegt bei etwa 95%.

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung einer gut resorbierbaren, feinkristallinen Form von Isoxicam, gekennzeichnet dadurch, daß man den Wirkstoff in einem Gemisch, bestehend aus einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel und einer wäßrigen Base löst, wobei so viel Base zugegeben wird, daß sich nach Lösung des Wirkstoffs etwa ein pH-Wert von 8 bis 9 einstellt, die so erhaltene Lösung durch Zugabe von verdünnter Säure unter gutem Rühren auf einen pH-Wert von 4 bis 6 bringt, den ausgefallenen Niederschlag von der Mutterlauge abtrennt, mit Wasser wäscht und bei 50 bis 60 °C trocknet.
2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß als Lösungsmittel Aceton und als Base wäßrige Ammoniaklösung verwendet wird.
3. Verfahren nach Punkt 1 und 2, gekennzeichnet dadurch, daß die Lösung vor Zugabe der Säure filtriert wird.