NORGE
(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) UTLEGNINGSSKRIFT (11) Nr. 163899

(51) Int. Cl.[5] C 07 J 5/00

(83)

(21) Patentsøknad nr. 852948 .
(22) Inngivelsesdag 24.07.85
(24) Løpedag 24.07.85
(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(86) Internasjonal søknad nr. -
(86) Internasjonal inngivelsesdag -
(85) Videreføringsdag -
(41) Alment tilgjengelig fra 27.01.86
(44) Utlegningsdag 30.04.90

(71)(73) Søker/Patenthaver HOVIONE INTER LTD.,
P.O. Box 1500, Dietlikon,
CH-Zürich, CH

(72) Oppfinner PHILIP RONALD PAGE, Parede,
WILLIAM HEGGIE, Barreiro, PT

(74) Fullmektig Siv.ing. Jan E. Helgerud,
Bryns Patentkontor A/S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 25.07.84, PT, nr. 78972,
11.07.85, PT, nr. 80796.

(54) Oppfinnelsens benevnelse FREMGANGSMÅTE FOR FREMSTILLING AV DIISOPROPYLETERSOLVATET AV BEKLOMETASON-17,21-DIPROPIONAT.

(57) Sammendrag Diisopropyletersolvater av beklometason-17,21-dipropionat fremstilles ved at beklometason-17,21-dipropionat oppløses i et organisk oppløsningsmiddel og felles ut ved tilsetning av diisopropyleter.

Ved fremstilling av stabile aerosoler benytter man drivmiddelgasser slik som triklorfluormetan eller diklordifluormetan og diisopropyletersolvatet av beklometason-17,21-diisopropionat inneholdes i en aerosol-inhalator/beholder.

Fortrinnsvis inneholder beklometason-17,21-dipropyonatene diisopropyleter i en mengde av 3 til 10 vekt-%.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte for fremstilling av diisopropyletersolvatet av beklometason-17,21--dipropionat. Dette hittil ukjente solvater er i det vesentlige stabilt i masse, både i ikke-mikronisert og i mikronisert form. Den mikroniserte form er spesielt ment for anvendelse for fremstilling av stabile aerosolpreparater.

Anvendelse av beklometason-17,21-dipropionat per se for behandling av astmatiske tilstander er kjent, se for eksempel Morrow Brown et al.,"British Medical Journal" 1, 585-590 (1972). Etter dette tidspunkt har fremstilling av stabile aerosoler fått vesentlig betydning. Anvendelse av halogenerte hydrokarboner ble først beskrevet i GB-PS 1.429.184 og senere i britisk publisert søknad 2.076.422. Imidlertid viste de halogenerte hydrokarbonsolvater som ble dannet ifølge disse patenter, inkluderte beklometason-17,21-dipropionat, seg å være lite massestabile. Etter det nevnte tidspunkt er det beskrevet andre solvater, for eksempel hydrokarbonsolvater i EP-søknad 39.369, etylacetatsolvatet i DE-OS 3.018.550 og monohydratet i GB-PS 2.107.715.

Det opplyses i GB-PS 1.429.184 at en hensiktsmessig partikkelstørrelse for inhalering i bronkialsystemet ligger mellom 2 og 5 µm. Det beskrives videre at beklometason-17,21-dipropionatkrystaller i aerosolformuleringer har en tilbøyelighet til krystallvekst og/eller krystallaglomerering, der krystaller av partikkelstørrelser over 20 µm dannes. Slike krystaller kan forårsake tilstopping av doseringsventilen i aerosolanordningen og er også for store til å trenge langt nok inn i bronkialsystemet.

Foreliggende søknad har til hensikt å forbedreden kjente teknikk og angår således en fremgangsmåte for fremstilling av diisopropyletersolvatet av beklometason-17,21-dipropionat, og denne fremgangsmåte karakteriseres ved at beklometason-17,21-dipropionat oppløses i et organisk oppløsningsmiddel og felles ut ved tilsetning av di-isopropyleter.

Det er nå funnet at solvater av beklometason-17,21-dipropionat med diisopropyleter kan fremstilles i en i det alt vesentlige massestabile tilstand med henblikk på det tilstedeværende solvat. Videre kan disse nye solvater mikroniseres ved konvensjonelle metoder slik som fluidenergimøller, og det er overraskende funnet at disse mikroniserte solvater også i det vesentlige er stabile. Videre er det uventet påvist at slike mikroniserte solvater når de brukes i aerosolformuleringer, ikke viser noen vesentlig krystallvekst eller agglomerering.

Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen gjennomføres hensiktsmessig ved bruk av et blandet oppløsningsmiddelsystem bestående av diisopropyleter og et organisk oppløsningsmiddel som både er blandbart med eller oppløselig i diisopropyleter og hvori beklometason-17,21-dipropionatet er oppløselig. Det foretrukne organiske oppløsningsmiddel er fortrinnsvis tetrahydrofuran.

Beklometason-17,21-dipropionat oppløses i det organiske oppløsningsmiddel ved en temperatur mellom romtemperatur og tilbakeløpstemperaturen for det organiske oppløsningsmiddel. Deretter tilsettes tilstrekkelig diisopropyleter under konstant omrøring inntil total krystallisering har inntrådt. Alternativt tilsettes kun tilstrekkelig organisk oppløsningsmiddel til akkurat å oppløse beklometason-17,21-dipropionatet, hvoretter diisopropyleter tilsettes inntil blandingen blir noe uklar. Etter langsom avkjøling til ca. 0°C utkrystalliseres solvatet fra blandingen.

Det ønskede krystallinske faststoff kan oppnås på konvensjonel måte slik som filtrering, vasking med diisopropyleter fulgt av tørking. Det tørkede faststoff mikroniseres så ved kjente teknikker slik som ved en fluidenergimølle eller ved kuleoppmaling. Partikkelstørrelsesområdet ligger fortrinns-

vis mellom 2 og 5 μm, noe som kan oppnås direkte fra mikroniseringen eller ved efterfølgende sikting.

De således oppnådde solvater er analysert på forskjellige måter. Derved gir ir-spektra av beklometason-17,21-dipropionat og av et diisopropyletersolvat en signifikant differanse i området 3.200-3.500 $cm.^{-1}$. Dette skyldes det faktum at i det solvatiserte krystall er hydrogenbindingen eliminert på grunn av nærværet av solvatiseringsmolekylene og dette forårsaker at det brede bånd på 3.280 $cm.^{-1}$ i det ikke-solvatiserte krystall flyttes til 3.500 cm^{-1} i det solvatiserte krystall. På samme måte er andre forskjeller synlige, f.eks. når det gjelder karbonylstrekkfrekvensen ved ca. 1720 cm^{-1} og i andre områder ut gjennom hele spekteret.

For å bedømme den eksakte mengde tilstedeværende solvat kan det hensiktsmessig benyttes tapet ved tørking ved 105°C under vakuum. Det har således vist seg at tørketapet vanligvis er ca. 10% på vekt-basis.

En gasskromatografianalyse antydet at både diisopropyleteren og det organiske oppløsningsmiddel som ble benyttet i krystalliseringsblandingen, ble innarbeidet i krystallstrukturen i solvatet.

Beklometason-17,21-dipropionatet er således i realiteten solvatert med et par solvatiseringsmolekyler. Disse solvatiseringsmolekyler er tilstede i molforholdet ett til seks mol/mol beklometason-17,21-dipropionat.

Karakteristisk vil aerosolen gi doserte mengder på 50 μg av den aktive forbindelse. Den daglige maksimale dose er ca. 600 μg beklometason-17,21-dipropionat. Nærværet av ca. 10 vekt-% diisopropyleter pluss det organiske oppløsningsmiddel som benyttes i krystalliseringsblandingen er ikke ansett å ha noen vesentlig giftig virkning.

De følgende eksempler skal illustrere oppfinnelsen.

Eksempel 1

Fremstilling av beklometason-17,21-dipropionat-diisopropyletersolvat.

Metode A.

Beklometason-17,21-dipropionat i en mengde av 100 g eller 0,191 mol ble oppløst i 1 liter kloroform. Oppløsningen ble filtrert og 4 liter diisopropyleter ble tilsatt under konstant omrøring. Omrøringen ble deretter fortsatt i nok 1 time hvoretter det dannede faststoff ble filtrert av, vasket med en liten mengde diisopropyleter og tørket ved 35°C. Utbyttet av solvatet var 104,9 g.

Produktet hadde følgende analyse:

Tørketap:	10,8% (tørket under vakuum ved 105°C til konstant vekt)
Gasskromatografi:	6,9% diisopropyleter
	3,0% kloroform
Karl Fischer:	0,4% vann
Smeltepunkt:	210-212°C

Metode B

Beklometason-17,21-dipropionat i en mengde av 50,0 g eller 0,096 mol ble oppløst i 500 ml kloroform og den resulterende oppløsning ble filtrert. Diisopropyleter mettet med 2 l vann ble så tilsatt under konstant omrøring og omrøringen fortsatt i nok 1 time. Presipitatet ble filtrert, vasket med diisopropyleter og tørket ved 35°C. Utbyttet av beklometason-17,21-dipropionat-diisopropyletersolvat var 47,7 g og hadde følgende analyse:

Tørketap:	12,7% (tørket under vakuum ved 105°C til konstant vekt)
Gasskromatografi:	6,9% diisopropyleter
	4,5% kloroform
Karl Fischer:	0,57% vann

Smeltepunkt: 211-212°C

Metode C:

500 ml dioksan ble tilsatt til beklametason-17,21-dipropionat i en mengde av 100 g eller 0,192 mol og blandingen ble oppvarmet for å oppløse faststoffet. Oppløsningen ble så filtrert og 5 liter diisopropyleter ble tilsatt under konstant omrøring. Etter ferdig utfelling ble blandingen avkjølt i et isbad og faststoffet filtrert, så vasket med diisopropyleter og tørket ved 35°C. Utbyttet av dioksan/diisopropyletersolvat var 110,5 g. Etter mikronisering hadde produktet følgende analyse:

Tørketap:	11,4% (tørket under vakuum ved 105°C til konstant vekt)
Gasskromatografi:	3,0% diisopropyleter
	7,2% dioksan
Karl Fischer:	0,91% vann
Smeltepunkt:	210-211°C

Metode D:

100 g eller 0,192 mol beklometason-17,21-dipropionat ble oppløst i 500 ml tetrahydrofuran under lett oppvarming og den resulterende oppløsning filtrert. 5 liter diisopropyleter ble så tilsatt under konstant omrøring og blandingen avkjølt til 0°C. Faststoffet ble så filtrert, vasket med en liten mengde diisopropyleter og tørket ved 35°C. Solvatutbyttet var 109,1 g. Etter mikroniseringen hadde beklometason-17,21-dipropionat tetrahydrofuran/diisopropyletersolvatet følgende analytiske verdier:

Tørketap:	10,5% (tørket under vakuum ved 105°C til konstant vekt)
Gasskromatografi:	6,5% diisopropyleter
	4,5% tetrahydrofuran
Karl Fischer:	0,97% vann
Smeltepunkt:	210-211°C

P a t e n t k r a v

1.
Fremgangsmåte for fremstilling av diisopropyletersolvatet av beklometason-17,21-dipropionat, k a r a k t e r i s e r t v e d at beklometason-17,21-dipropionat oppløses i et organisk oppløsningsmiddel og felles ut ved tilsetning av diisopropyleter.

2.
Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at man som organisk oppløsningsmiddel anvender tetrahydrofuran.