

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

289 746

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1996 - 792

(22) Přihlášeno: 16.06.1995

(30) Právo přednosti:
16.06.1994 BE 1994/9400582

(40) Zveřejněno: 16.10.1996
(Věstník č. 10/1996)

(47) Uděleno: 25.01.2002

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 13.03.2002
(Věstník č. 3/2002)

(86) PCT číslo: PCT/BE95/00055

(87) PCT číslo zveřejnění: WO 95/34533

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

C 07 C 311/08

C 07 C 229/26

C 08 B 37/16

A 61 K 31/63

A 61 K 47/40

A 61 P 29/00

(73) Majitel patentu:

EUROPHARMACEUTICALS S. A., Bruxelles,
BE;

(72) Původce vynálezu:

Pirotte Bernard, Oupeye, BE;
Piel Géraldine, Liege, BE;
Neven Philippe, Grace-Hollogne, BE;
Delneuvillle Isabelle, Ans, BE;
Geczy Jozsef, Bruxelles, BE;

(74) Zástupce:

PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1273, Praha
4, 14021;

(54) Název vynálezu:

**Ve vodě rozpustná sůl nimesulidu, způsob její
přípravy, vodný roztok, jenž ji obsahuje,
kombinace založené na nimesulidu a jejich
použití**

(57) Anotace:

Nimesulid, N-(4-nitro-2-fenoxyfenyl)methansulfonamid, používaný při léčbě zánětlivých onemocnění, je velmi málo rozpustný ve vodě. Ve vodě rozpustná sůl nimesulidu sestává z produktu reakce nimesulidu a L-lysinu a s výhodou obsahuje přibližně 1 mol L-lysinu na mol nimesulidu. Sůl se připraví spojením horkých methanolových roztoků nimesulidu a L-lysinu a separačním odstraněním methanolu. Výhodně je vodný roztok řečené soli nimesulidu poskytnut v kombinaci s L-argininem. Vynález se také týká farmaceutické kombinace, v nichž jsou nimesulid a L-lysin kombinovány s alespoň jedním cyklodextrinem ve formě směsi těchto sloučenin, směsi soli nimesulid-L-lysin s cyklodextrinem, komplexu nimesulid-cyklodextrin smíchaného s L-lysinem, nebo, jinak, komplexu nimesulid-L-lysin-cyklodextrin.

CZ 289746 B6

Ve vodě rozpustná sůl nimesulidu, způsob její přípravy, vodný roztok, jenž ji obsahuje, kombinace založené na nimesulidu a jejich použití

5 Oblast techniky

Tento vynález se týká ve vodě rozpustné soli nimesulidu a způsobu její přípravy, vodného roztoku, jenž ji obsahuje, kombinací s cyklodextriny, založenými na nimesulidu jakož i použití této soli, vodného roztoku a kombinací založených na nimesulidu.

10

Jak je známo, nimesulid, jenž je znám též pod názvem N-(4-nitro-2-fenoxyfenyl)methan-sulfonamid, je dobře známým lékem používaným při léčbě zánětlivých chorob nebo stavů, jako jsou například revmatické stavy nebo akutní záněty. Má však nevýhodu v tom, že je velmi málo rozpustný ve vodě, a tato vlastnost překáží jeho použití v některých galenických aplikacích, jako jsou roztoky k pití nebo injekcím, a v dalších orálních farmaceutických prostředcích, jako jsou efervescentní tablety nebo granule. Navíc je známo, že soli nimesulidu v dosud známých roztocích, obzvláště sodné soli, navozují poměrně zásadité pH, jež se musí vzít do úvahy, když se soli formulují pro injekční použití. Navíc: I když je sodná sůl nimesulidu rozpustná, má nevýhodu v tom, že uvolňuje sodné ionty, které jsou často kontraindikovány. Podle patentových přihlášek WO 91/17774 a 94/02177 je také známo, že lze vytvořit komplex nimesulidu s cyklodextriny, ale toto ve skutečnosti umožňuje pouze mírné zvýšení rozpustnosti nimesulidu, jenž není ve formě soli ve vodě: rozpustnost je zhruba v řádu 0,05 mg/ml (hodnota určená pomocí diagramu rozpustnosti) a představuje pětinašobek rozpustnosti nimesulidu (0,01 mg/ml).

25

Podstata vynálezu

Cílem tohoto vynálezu je překonat tyto nevýhody a poskytnout sůl nimesulidu vysoce rozpustnou ve vodě, která může být používána obzvláště k přípravě roztoků nimesulidu k pití nebo k injekcím při zachování farmakologického nebo léčebného protizánětlivého využívání kyselého nimesulidu.

30

V tomto směru sůl sestává podle vynálezu z produktu reakce nimesulidu a L-lysinu.

35

S výhodou sůl obsahuje přibližně 1 mol L-lysinu na mol nimesulidu.

Podle výhodného provedení vynálezu je vodný roztok řečené soli nimesulidu poskytnut v kombinaci s L-argininem, přičemž hmotnostní poměr nimesulidové soli k L-argininu je s výhodou přibližně 1/1.

40

Vynález se také týká kombinací založených na nimesulidu, poskytujících další citelné zvýšení rozpustnosti nimesulidu ve vodě ve srovnání se solí nimesulid-L-lysin.

45

S ohledem na to jsou podle vynálezu nimesulid a L-lysin kombinovány s alespoň jedním cyklodextrinem ve formě směsi těchto sloučenin, směsi soli nimesulid-L-lysin s cyklodextrinem, komplexu nimesulid-cyklodextrin smíchaného s L-lysinem, nebo, jinak, komplexu nimesulid-L-lysin-cyklodextrin.

50

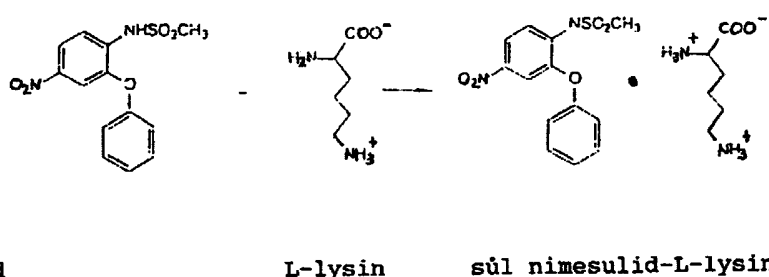
Podle jiného výhodného provedení vynálezu je cyklodextrin vybrán ze skupiny obsahující α -, β - a γ -cyklodextriny, jejich hydráty, jejich deriváty a jejich směsi.

Vynález se konečně týká také přípravy shora uvedené soli nimesulidu a jejího použití a použití vodných roztoků, jež obsahují ji a shora uvedené kombinace.

Podle jednoho provedení se nimesulid a L-lysin rozpustí v methanolu a methanol se odstraní z takto získané směsi konvenčními způsoby, jako je zkoncentrování odpařením, následované filtrací, přičemž methanol použitý k rozpouštění je s výhodou zahřátý na teplotu blízkou jeho bodu varu, s výhodou na teplotu 54 až 64 °C.

Jak bylo právě vysvětleno, ve vodě rozpustná sůl nimesulidu podle vynálezu sestává z produktu reakce nimesulidu aminokyselinou L-lysinem v jeho nesolné, monohydrátové formě.

Tato sůl nimesulidu a L-lysinu, neboli sůl nimesulid-L-lysin, obsahuje 1 mol L-lysinu na mol nimesulidu. Je s výhodou dodržovat poměr mol na mol nimesulidu a L-lysinu při přípravě methanolového roztoku, protože při odchylce od něj je jakýkoli přebytek kteréhokoli partnera reakce kyseliny a zásady zdrojem kontaminace konečného produktu. Reakce kyseliny a zásady k přípravě soli nimesulid-L-lysin je v souladu s následujícím schématem:



Pracovní podmínky pro shora zmíněnou reakci jsou následovné: Nimesulid se rozpustí se zahříváním v methanolu, s výhodou při teplotě blízké bodu varu methanolu, s výhodou při teplotě 54 až 64 °C. Pokud jde o L-lysin, ten se rovněž rozpustí v methanolu zahřátém na teplotu 54 až 64 °C, ale není to nezbytné. Ve skutečnosti si lze představit přípravu methanolového roztoku L-lysinu při laboratorní teplotě následovanou pak nalitím tohoto roztoku do horkého methanolového roztoku nimesulidu. V každém případě umožňuje horký methanol rozpustit jak kyselý nimesulid tak L-lysin. Reakce mezi kyselinou (nimesulidem) a bází (L-lysinem) se pak provede tak, že se spojí nebo promíchají oba roztoky, což poskytne roztok soli nimesulid-L-lysin, od kterého lze po zkoncentrování a stání při nízké teplotě očekávat, že sůl vykrystalizuje. Tato sůl, sebraná na filtr, může být promývána methanolem, což umožňuje počítat s tím, že znečištěniny (nezreagovaný přebytek kyselého nimesulidu nebo naopak nezreagovaný přebytek lysinu) budou odstraněny tímto promýváním methanolem, protože jsou v něm poměrně rozpustné.

Pokud jde o trvání spojení dvou methanolových roztoků, je to velice krátké, protože v principu je acidobazická reakce okamžitá.

Podle vynálezu je také možno podstatně zlepšit rozpustnost soli nimesulid-L-lysin ve vodě její kombinací s L-argininem. Obzvláště uspokojivé výsledky se získají při použití vodního roztoku soli nimesulid-L-lysin, v němž hmotnostní poměr nimesulidové soli k L-argininu je řádu 1/1.

Současné použití L-lysinu a cyklodextrinů umožňuje podle vynálezu zvýšit rozpustnost nimesulidu na maximální hodnotu vyšší než 20 mg/ml (hodnota stanovená z diagramu rozpustnosti), což je víc než 2000 násobek rozpustnosti nimesulidu. Kombinace založená na nimesulidu podle vynálezu sestává ze směsí nebo komplexů nimesulidu, L-lysinu a cyklodextrinu. Je tomu tak, že mohou mít formu směsi nimesulidu, L-lysinu a cyklodextrinu, směsi soli nimesulid-L-lysin a cyklodextrinu, komplexu nimesulid cyklodextrin smíchaného s L-lysinem nebo, jinak, komplexu nimesulid-L-lysin-cyklodextrin.

Použité cyklodextriny jsou s výhodou α -, β - a γ -cyklodextriny, jejich hydráty, jejich deriváty jako alkylované a hydroxyalkylované cyklodextrinové deriváty a jejich směsi. Molární poměr nimesulid - L-lysin - cyklodextrin se s výhodou pohybuje mezi 1/1/1 a 1/2/1.

- 5 Tyto kombinace založené na nimesulidu se připravují ve vodném roztoku a získávají se v pevné formě zkoncentrováním roztoku za sníženého tlaku nebo, jinak, jakýmkoli dalším postupem, jako je lyofilizace nebo mlžení.

- 10 Příklady přípravy soli nimesulid-L-lysin a vodných roztoků používajících sůl nimesulid-L-lysin v kombinaci s L-argininem a kombinaci nimesulid-L-lysin cyklodextrin ve formě komplexů nebo jednoduchých směsí jsou uvedeny níže.

Příklady provedení vynálezu

15

Příklad 1

Příprava soli nimesulid-L-lysin

20

- Nimesulid (3,08 g, 0,01 mol) se rozpustí v horkém methanolu (100 ml) udržovaném při 60 °C a pak se přidá methanolvý roztok (50 ml) „hydrátu“ L-lysinu (Janssen Chimica, 1,64 g, 0,01 mol počítáno na lysin monohydrát). Získaný oranžový roztok se případně zfiltruje za horka k odstranění slabého zůstatkového zákalu. Čirý methanolvý filtrát se zkoncentruje na rotační 25 odparce na objem 80 ml. Získaná suspenze soli se chladí na teplotu +4 °C po 2 hodiny. Precipitát se sebere na filtru se skleněnou fritou, promyje dvakrát malým objemem methanolu a vysuší (výtěžek $\pm$ 3 g). Oranžový filtrát, ke kterému se přidá diethylether (150 ml) a který se chladí na teplotu -30 °C po dva dny poskytuje druhý podíl méně čisté soli.

- 30 Teplota tání nimesulidové soli připravené v methanolvém roztoku: 200 - 204 °C. T.t. druhého podílu sraženého z etheru: 188 - 201 °C za rozkladu.

Elementární analýza

- | | | | |
|----|---------------------|----|-------|
| 35 | teoretická analýza: | N: | 12,33 |
| | | C: | 50,21 |
| | | H: | 5,77 |
| | | S: | 7,05 |
| | sůl (methanol): | N: | 12,43 |
| 40 | | C: | 50,07 |
| | | H: | 5,88 |
| | | S: | 6,80 |
| | sůl (ether): | N: | 12,65 |
| | | C: | 50,11 |
| 45 | | H: | 6,18 |
| | | S: | 6,35 |

- 50 IČ a NMR spektra prokazují, že sůl nimesulid-L-lysin je skutečně nová sloučenina s fyzikálně-chemickými vlastnostmi odlišnými od vlastností fyzikální směsi stejných dílů nimesulidu a L-lysinu.

IČ spektra

Obrázek 1: spektrum nimesulidu

5 Obrázek 2: spektrum bezvodého L-lysinu

Obrázek 3: spektrum soli nimesulid-L-lysinu podle vynálezu

Obrázek 4: spektrum fyzikální směsi nimesulidu a L-lysinu

Obrázek 5: superpozice spekter z Obrázků 1, 2 a 3 mezi 800 a 1800 cm^{-1} .

10 Obzvláště je patrné, že vibrační N-H absorpční pás při 3284 cm^{-1} , přítomný ve spektru nimesulidu na Obrázku 1 (tedy týkající se fragmentu $-\text{SO}_2\text{NH}-$, zapojeného do tvorby soli), se nevyskytuje již ve spektru soli na Obrázku 3 (protože v zásadě se tento fragment ve struktuře soli stane $-\text{SO}_2\text{N}^{(-)}$), ale je vidět ve spektru fyzikální směsi složek na Obrázku 4.

15 Dále, spektra na Obrázku 5, který znázorňuje superpozici spekter z Obrázků 1, 2 a 3 mezi 800 a 1800 cm^{-1} , ukazuje, že sůl (a) vykazuje absorpční pásy odlišné od kyselého nimesulidu (b) a kyselinu (c). Obzvláště, omezíme-li se jen na tuto zmínku, ve spektru soli vymizely jasné absorpční pásy kyselého nimesulidu kolem 900 cm^{-1} , kolem 1150 cm^{-1} a kolem 1250 cm^{-1} .

20 Lze proto uzavřít, že se vytvořil určitý počet nových vazeb s příslušnými IČ absorpčními charakteristikami, což pravděpodobně dokazuje deprotonaci funkční skupiny $-\text{SO}_2\text{NH}-$ nimesulidu.

NMR spektra

25

Obrázek 6: spektrum kyselého nimesulidu v deuterovaném DMSO (+ HMDS) mezi 0 a 10 ppm.

Obrázek 7: spektrum kyselého nimesulidu v deuterovaném DMSO (+ HMDS) mezi 5 a 15 ppm.

Obrázek 8: spektrum soli nimesulidu s L-lysinem v deuterovaném DMSO (+ HMDS) mezi 0 a 10 ppm.

30 Obrázek 9: spektrum soli nimesulidu s L-lysinem v deuterovaném DMSO (+ HMDS) mezi 5 a 15 ppm.

Spektrum na Obrázku 7 ukazuje, pro případ kyselého nimesulidu, přítomnost vysoce neodstíněného (kyselého) protonu, odpovídajícího protonu funkční skupiny $-\text{SO}_2\text{NH}-$.

35

Ve srovnání se spektrem z Obrázku 7, spektrum soli na Obrázku 9 ukazuje vymizení signálu protonu $-\text{SO}_2\text{NH}-$ kolem 10 ppm.

40 Na druhé straně spektrum na Obrázku 7 v porovnání se spektrem na Obrázku 6 ukazuje další signály, odpovídající C-H protonům lysinu.

45 Rovněž je patrné, že při tvorbě nimesulidové soli s lysinem vzniká funkční skupina $-\text{SO}_2\text{N}^{(-)}$, které, vedeme-li v patnosti zvýšení elektronové hustoty spojené s negativním nábojem, indukuje všeobecnější stínění protonů v nimesulidové části. Obzvláště tři methylové protony, přítomné v případě kyseliny ve spektru na Obrázku 6 kolem 3,0 ppm, se naleznou v případě soli posunuté k 2,5 ppm.

Příklad 2

50

Příprava vodného roztoku soli nimesulid-L-lysin s přidáním L-argininu

55 Pro rozpouštění 10 mg nimesulidu na mililitr vodného roztoku se použije sůl nimesulid-L-lysin (15 mg) připravená jako v Příkladu 1, ke které se přidá 15 mg L-argininu. Tato kombinace soli nimesulid-L-lysin s L-argininem umožňuje citelné zvýšení rozpustnosti soli ve vodě. V této

souvislosti se poznamená, že sůl nimesulid-L-lysin rozpuštěná ve vodě zčásti vysoluje něco nerozpustného kyselého nimesulidu.

5 Ve vodě rozpustná sůl nimesulid-L-lysin podle tohoto vynálezu vykazuje znamenité protizánětlivé účinky u všech zánětlivých onemocnění, kde se používá nimesulid. Sůl podle vynálezu lze tedy použít k přípravě pitelných nebo injikabilních roztoků nimesulidu pomocí vhodných předpisů, například s přidáním L-argininu. V této souvislosti se poznamenává, že známé soli nimesulidu (sodná sůl nebo aminové soli) v roztoku navozují poměrně alkalické pH, jež musí být vedeno v patrnosti, když se dávají do injikovatelných forem. Na druhé straně sůl 10 nimesulid-L-lysin, ať už ve spojení s L-argininem nebo bez něj, navozuje v roztoku výrazně méně alkalické pH než soli alkalických kovů, což, jak známo představuje ve srovnání velmi značnou výhodu.

15 Ve vodě rozpustná sůl nimesulid-L-lysin podle tohoto vynálezu může být podávána s různými farmaceutickými excipienty, jako jsou zředňovadla, gelační činidla, konzervační látky, emulgátory, sladidla a příchutě, přičemž podávání probíhá orální, parenterální nebo rektální cestou.

20 K orálnímu podávání se použijí tablety potažené cukrem, granuláty, pastilky, tablety, kapsle, pilulky, roztoky, sirupy a emulze obsahující konvenční přídavky a excipienty galenické farmacie. Tyto galenické formy mohou uvolňovat účinnou látku v čase normálním nebo programovaným způsobem.

25 Pro parenterální podávání se použije jakýkoli vhodný nosič, například sterilní voda.

K rektálnímu podávání se použijí čípky, rektální kapsle, roztoky nebo gely.

30 Aktivní sloučenina se může podávat samotná nebo v kombinaci s jinými aktivními produkty, jež mají podobný nebo odlišný účinek.

Následující příklad předvádí roli β - a γ -cyklodextrinů (β -CD a γ -CD) v rozpustnosti soli nimesulid-L-lysin.

35 Příklad 3

Diagram rozpustnosti soli nimesulid-L-lysin jako funkce množství β - a γ -CD

40 Přebytek soli nimesulid-L-lysin se rozsuspenderuje v 20 ml vody obsahující rostoucí koncentrace β - nebo γ -CD (0, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 200 a 300 mM). Vše se protřepává při 20 °C po 10 dní. Směsi jsou pak zfiltrány přes 0,45 μ m membránu. Rozpuštěný nimesulid se po vhodném naředění 0,1 N roztokem NaOH stanoví spektrofotometricky při 397 nm.

Tabulka 1 níže shrnuje dosažené výsledky.

5 Tabulka 1

Koncentrace β - nebo γ -CD (mM)	Nimesulid rozpuštěný v přítomnosti β -CD		Nimesulid rozpuštěný v přítomnosti γ -CD	
	mg/ml	mM	mg/ml	mM
0	5,42	17,60	5,42	17,60
10	1,97	22,60	8,75	28,40
20	8,60	27,90	12,00	38,90
30	10,41	33,80	15,22	49,40
40	11,77	38,20	17,68	57,30
50	16,32	52,90	23,63	76,60
100	25,31	82,10	30,27	98,20
200	25,23	81,80	30,16	97,80

Tyto výsledky jsou ukázány v obrázku 10.

10

Příklad 4

Příprava kombinace nimesulid-L-lysin- β -CD v molekulárním poměru 1/1/1

- 15 2,63 g β -CD.10H₂O (2×10^{-3} mol) a 0,62 g nimesulidu (2×10^{-3} mol) se rozsuspenderuje v 40 ml vody a přivede za míchání k 80 - 90 °C. K suspenzi se v malých porcích přidá L-lysin monohydrát (0,48 - 0,50 g L-lysinu, $2,9 - 3 \times 10^{-3}$ mol) dokud se úplně nerozpustí. Roztok se zkoncentruje na rotační odparce dokud se nezíská průhledná vazká kapalina (± 8 ml); ta se ponechá při laboratorní teplotě po 24 hodin. Pomalu se objevuje krystalická sraženina. Další den se sraženina sebere na filtru, promyje minimem destilované vody a vysuší. Získá se $\pm 1,27$ g krystalického žlutého produktu.
- 20

- Kombinaci nimesulid-L-lysin- β -CD lze získat ze soli nimesulid-L-lysin a z β -CD postupným přidáváním L-lysin monohydrátu dokud se suspenze zahřívána na 85 - 90 °C úplně nerozpustí.
- 25 Získají se stejné molekulární podíly β -CD, nimesulidu a L-lysinu, jaké se přidají.

Analýza získané sloučeniny

Kombinace nimesulid-L-lysin- β -CD.10H ₂ O	Teoretický obsah	Změřená hodnota
Elementární analýza: % N:	3,17	3,57
% C:	41,39	42,06
% H:	6,61	7,15
% S:	1,81	1,67
Obsah vody (%)*	10,17	10,40
Obsah nimesulidu (%)**	17,42	17,51

- 30 * měřeno metodou Karla Fischera

- ** měřeno spektrofotometricky ve viditelné oblasti, při 397 nm po patřičném zředění 0,1 N NaOH

- 35 Elementární analýza (C, H, N, S) a analýzy obsahu vody a nimesulidu ukazují, že získaná pevná sloučenina prakticky odpovídá kombinaci soli nimesulid-L-lysin a β -CD v molárním poměru

1/1/1 a spojené s 10 molekulami krystalizační vody. Přebytek použitého L-lysinu je tedy odstraněn při filtraci pevného podílu.

5 Příklad 5

Příprava inkluzního komplexu nimesulid-L-lysin- β -CD mlžením

6,16 g nimesulidu (2×10^{-2} mol) se rozsuspenderuje v 200 ml destilované vody, do níž se přidá 6,56 g (4×10^{-2} mol) L-lysinu. Suspenze se podrobí účinku ultrazvuku po 5 minut a pak se zahřeje na 50 °C, přičemž se udržuje prudké míchání [Ultraturrax (registrovaná známka)]. 26,3 g β -CD.8H₂O (2×10^{-2} mol) se disperguje ve 200 ml destilované vody a zahřeje na 50 °C. Suspenze β -CD se přidá k suspenzi nimesulidu a L-lysinu. V míchání se pokračuje 15 minut. Získá se oranžový roztok.

15 Z tohoto roztoku se vytvoří mlha (Niro Atomizer Mobile atomizer) za následujících podmínek:

20	Tlak:	2 - 3 bary
	Vstupní teplota:	150 - 160 °C
	Výstupní teplota:	60 - 70 °C
	Průtok:	± 25 ml/min

Výtěžek je ± 80 %.

25 Získaný produkt je nezapáchající ostře žlutý prášek a odpovídá takto komplexu nebo kombinaci nimesulid-L-lysin- β -CD.8H₂O (1/2/1) nebo pravděpodobněji komplexu nimesulid-L-lysin- β -CD.8H₂O (1/1/1) s jedním molárním přebytkem L-lysinu.

Elementární analýza poskytuje následující výsledky:

30

%	Teoretický obsah *	Změřená hodnota
C	42,85	42,84
H	6,72	6,64
N	4,48	4,34
S	1,70	1,38

* pro kombinaci nimesulid-L-lysin- β -CD.8H₂O (1/2/1)

Izolovaný produkt vykazuje následující charakteristiky:

35

	Rozpustnost ve vodě:	350 mg/ml (60,7 mg nimesulidu/ml)
	Rozpustnost v 0,1 N HCl:	48,02 µg nimesulidu/ml
	Rozpustnost při pH 6,8:	2,37 mg nimesulidu/ml
	pH 2% roztoku:	8,85 - 8,95
40	Obsah vody:	7,6 %
	Obsah nimesulidu:	15,67 %.

45 UV spektrum mezi 250 a 500 nm (Obrázek 11) ukazuje, že veškerý nimesulid je v ionizované formě (nimesulid-L-lysin), protože zde není žádné absorpční maximum při 297 nm, odpovídající absorpčnímu maximu kyselého nimesulidu.

Důkazy inkluze:

5 Diferenční termální analýza (DTA): Obrázek 12 ukazuje termogram diferenční termální analýzy (DTA) produktu získaného mlžením. Termogram DTA soli nimesulid-L-lysin (Obrázek 13) ukazuje endotermní proces tání kolem 208 °C, L-lysin (Obrázek 14) vykazuje hlavně endotermní proces kolem 225 °C. Fyzikální směs soli nimesulid-L-lysin + L-lysinu + β -CD vytvořená tak, aby se získaly stejné molární podíly jako u produktu mlžení (Obrázek 15) znovu umožňuje nalezení charakteristických endotermních procesů soli a L-lysinu.

10 Endotermní proces před 100 °C odpovídá ztrátě vody. Poznamenává se, že komplex (Obrázek 12) už nevykazuje charakteristické endotermní procesy soli nimesulid-L-lysin, což napovídá existenci inkluzí, v pevném stavu, tvořených solí nimesulid-L-lysin v β -CD. Z druhé strany se znovu nalézají přebytek L-lysinu kolem 225 °C a ztráta vody před 100 °C.

15

Příklad 6

Příprava inkluzního komplexu nimesulid-L-lysin- γ -CD mlžením

20

3 g nimesulidu ($9,73 \times 10^{-3}$ mol) se rozsuspenderuje v 200 ml destilované vody, do níž se přidá 3,2 g ($1,95 \times 10^{-2}$ mol) L-lysinu. Suspenze se podrobí účinku ultrazvuku po 5 minut a pak se zahřeje na 50 °C, přičemž se udržuje prudké míchání [Ultraturrax (registrovaná známka)]. 13,88 g γ -CD.7H₂O ($9,73 \times 10^{-3}$ mol) se disperguje ve 200 ml destilované vody a zahřeje na 25 50 °C. Suspenze γ -CD se přidá k suspenzi nimesulidu + L-lysinu. V míchání se pokračuje 15 minut. Získá se oranžový roztok.

Z tohoto roztoku se vytvoří mlha (Niro Atomizer Mobile atomizer) za následujících podmínek:

30 Tlak: 2 - 3 bary
Vstupní teplota: 150 - 160 °C
Výstupní teplota: 60 - 70 °C
Průtok: ± 25 ml/min

35 Výtěžek je ± 80 %.

Získaný produkt je nezapáchající ostře žlutý prášek a vykazuje následující charakteristiky:

40 Rozpustnost ve vodě: 300 mg/ml (47,67 mg nimesulidu/ml)
Rozpustnost v 0,1 N HCl: 20,28 μ g nimesulidu/ml
Rozpustnost při pH 6,8: 1,71 mg nimesulidu/ml
pH 2% roztoku: 8,98
Obsah vody: 5,98
Obsah nimesulidu: 14,94 %.

45

UV spektrum mezi 250 a 500 nm (Obrázek 11) ukazuje, že veškerý nimesulid je v ionizované formě (nimesulid-L-lysin), protože zde není žádné absorpční maximum při 297 nm, odpovídající absorpčnímu maximu kyselého nimesulidu.

50 Důkazy inkluze:

Diferenční termální analýza (DTA): Obrázek 16 ukazuje termogram diferenční termální analýzy (DTA) komplexu a Obrázek 17 termogram diferenční termální analýzy (DTA) směsi nimesulid-L-lysinu + L-lysinu + γ -CD. V případě komplexu se znovu nalézají ztráta vody před 100 °C

a přebytek L-lysinu při $\pm 227^\circ\text{C}$, ale ne endotermní proces kolem 208°C , odpovídající soli nimesulid-L-lysin. Touto technikou jsou prokázány inkluze v pevném stavu.

- 5 DTA ukazuje, že nimesulid ve formě soli nimesulid-L-lysinu je prakticky úplně obsažen v β -
a γ -CD ve formě inkluzního komplexu a že pevná kombinace získaná mlžením je kombinací
tohoto inkluzního komplexu a přebytku L-lysinu.

Příklad 7

10

Důkaz inkluze v (β -CD v roztoku pomocí ^1H NMR.

- K prověření možné existence inkluze ve vodném roztoku se provedla studie s použitím 80 MHz
a 400 MHz ^1H NMR v D_2O . Rozpuštění soli nimesulid-L-lysin a kombinace nimesulid-L-lysin-
15 β -CD (1/1/1) se provedlo v přítomnosti přebytku L-lysinu (dva ekvivalenty L-lysinu na jeden
ekvivalent nimesulidu), aby se odstranilo riziko uvolnění malého množství kyselého nimesulidu,
jenž je velmi špatně rozpustný ve vodě, a aby se zůstalo u týchž stechiometrických poměrů, jaké
mají komplexy připravované mlžením. Spektra byla zaznamenávána mezi 0 a 10 ppm.

- 20 Obrázek 18: Spektrum 80 MHz ^1H NMR soli nimesulid-L-lysin v D_2O mezi 0 a 10 ppm,
v přítomnosti přebytku L-lysinu.

Obrázek 19: Spektrum 80 MHz ^1H NMR β -CD v D_2O mezi 0 a 10 ppm.

- 25 Obrázek 20 : Spektrum 80 MHz ^1H NMR komplexu nimesulid-L-lysin- β -CD v D_2O mezi
0 a 10 ppm, v přítomnosti přebytku L-lysinu.

- Spektrum na Obrázku 18 ukazuje přítomnost aromatických protonů nimesulidu mezi 7 a 8,5 ppm,
HOD kolem 4,7 ppm, a kolem 3 ppm přítomnost odstíněných protonů nimesulidu (tři methylové
30 protony v blízkosti SO_2N) a methylenové skupiny ($\text{CH}_2\text{-N}$) lysinu. Další protony L-lysinu se
naleznou kolem 1,5 až 2 ppm.

Spektrum na Obrázku 19 ukazuje HOD kolem 4,7 ppm a protony cyklodextrinu kolem 3 - 4 ppm.

- 35 Spektrum na Obrázku 20 (komplex) umožňuje nalezení různých charakteristických skupin
protonů s nemnohými posuny.

- Obrázky 21 resp. 22 ukazují část mezi 3 a 4,5 ppm charakteristickou pro protony β -CD resp.
 β -CD a komplexu. Porovnání těchto spekter jasně ukazuje posun vrcholů způsobený
40 inkluzí nimesulidu v β -CD.

- Obrázky 23 a 24 ukazují část mezi 5 a 9 ppm charakteristickou pro protony aromatického jádra
nimesulidu. Porovnání těchto spekter ukazuje posun charakteristických vrcholů
aromatických protonů nimesulidu.

- 45 Analýzy pomocí 400 MHz ^1H NMR potvrzují tyto první výsledky.

Obrázek 25: Spektrum 400 MHz ^1H NMR β -CD v D_2O .

- 50 Obrázek 26: Spektrum 400 MHz ^1H NMR směsi 1/2/1 nimesulid-L-lysin- β -CD v D_2O , část
charakteristická pro β -CD.

Obrázek 25 umožňuje rozlišení různých protonů β -CD. Na obrázku 25 je vidět, že nejvíce jsou
ovlivněny protony 3-H a 5-H. Chování takového typu je pak typické pro inkluzi

aromatických molekul v cyklodextrinech. 3-H a 5-H protony jsou skutečně umístěny uvnitř cyklodextrinové dutiny.

Obrázek 27: Spektrum 400 MHz ^1H NMR soli nimesulid-L-lysin + přebytku L-lysinu, část charakteristická pro aromatickou část.

Obrázek 28: Spektrum 400 MHz ^1H NMR směsi 1/2/1 nimesulid-L-lysin- β -CD.

Zde se také vyskytují posuny charakteristických protonů aromatické části nimesulidu. Kruh č. 2 ukazuje skupinu protonů typu AA'BB'C, jež může být připsána skupinám vrcholů a a b. Protože tyto skupiny protonů si zachovávají stejnou symetrii v přítomnosti β -CD, znamená to, že kruh 2 si zachovává svou volnou rotaci a není tedy v inkluzi. Zdá se tedy, že je to kruh č. 1, který je v roztoku inkludován v β -CD.

Příklad 8

Porovnání rozpustností při různých hodnotách pH

Tabulka 2, jež následuje, porovnává rozpustnost jako funkci pH pro nimesulid, sůl nimesulid-L-lysin, kombinaci nimesulid-L-lysin- β -CD (1/2/1) získanou mlžením, kombinaci nimesulid-L-lysin- γ -CD (1/2/1) získanou mlžením, a rozpustnost směsí soli nimesulid-L-lysin s dalším ekvivalentem L-lysinu a β - nebo γ -CD, aby byly splněny stejné proporce jako ve výše uvedených kombinacích.

Tabulka 2

Rozpustnost vyjádřená v μg nimesulidu na ml

pH	1,5	3,0	4,0	5,0	6,0	6,8
nimesulid	4,8	4,6	4,6	4,9	7,0	14,8
nimesulid-L-lysin	8,5	5,1	4,3	4,6	9,9	41,7
<u>Komplexy</u>						
2/2/1 nebulizovaný nimesulid-L-lysin- β -CD	48,0	37,9	31,1	46,1	504,6	2373,0
1/2/1 nebulizovaný nimesulid-L-lysin- γ -CD	20,3	11,3	11,1	12,5	62,4	1711,2
<u>Fyzikální směsi</u>						
nimesulid-L-lysin + L-lysin + β -CD	31,9	21,2	24,8	45,1	470,9	2391,6
nimesulid-L-lysin + L-lysin + γ -CD	10,2	8,4	8,8	8,5	68,3	1766,2

Bylo nalezeno, že komplexy a fyzikální směsi poskytují srovnatelné výsledky. Tvorba komplexu tedy probíhá in situ, v roztoku. To je též důvod, proč se L-lysin používá jako jednoduchý excipient.

Příklad 9

Studie vlivu L-lysinu na vzrůst rozpustnosti ve vodě u tuhé kombinace, pocházející z rozprašování čpavkových vodných roztoků nimesulidu a β -CD

20 g nimesulidu se disperguje v 350 ml vody. 85,4 g β -OD se disperguje v 800 ml destilované vody. Obě suspenze se spojí a přidá se 20 ml 18,7 % roztoku čpavku. Získá se roztok, z něž se vytvoří mlha za následujících podmínek:

Průtok: ± 14 ml/min
 Vstupní teplota: $140 - 150$ °C
 Výstupní teplota: 80 °C

- 5 Izolovaný produkt vykazuje následující charakteristiky:

Ostře žlutý prášek zapáchající po vodném čpavku.

10 Obsah vody: $5,06$ %
 Obsah nimesulidu: $20,03$ %
 Obsah $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$: $0,48$ %

- 15 2 g izolovaného produktu ($1,3 \times 10^{-3}$ mol nimesulidu) se rozsuspenduje v 40 ml vody a udržuje během postupného přidávání monohydrátu L-lysinu na teplotě 25 °C. Úplného rozpuštění se dosáhne, když se množství monohydrátu L-lysinu rovná $0,30 \text{ g} \pm 0,02 \text{ g}$ ($1,8 \times 10^{-3}$ mol).

20 Táž operace provedená při 80 °C poskytuje srovnatelný výsledek (úplné rozpuštění) při přidání $0,21 \text{ g} \pm 0,02 \text{ g}$ ($1,3 \times 10^{-3}$ mol) monohydrátu L-lysinu. Oba žluté roztoky neposkytují žádný precipitát při skladování při laboratorní teplotě po několik dní.

V tomto pokusu se znovu prokazuje, že současné použití L-lysinu a cyklodextrinů umožňuje významné zvýšení rozpustnosti nimesulidu.

25 Níže se uvádí několik neomezujících příkladů farmaceutických prostředků podle tohoto vynálezu.

Příklad 10

- 30 Tablety nebo želatinové kapsle obsahující 50 nebo 100 mg nimesulidu

	50 mg nimesulidu	100 mg nimesulidu
nimesulid-L-lysin- β -CD komplex (1/2/1)	266,5 mg	533,0 mg
Uhličitan vápenatý	54,0 mg	108,0 mg
Explotab (registrovaná známka) (superdesintegrátor)	18,0 mg	36,0 mg
Avicel PH 200 (registrovaná známka)	18,0 mg	36,0 mg
mikrokrystalická celulóza		
CELKOVĚ	356,5 mg	713,0 mg

Příklad 11

- 35 Tablety nebo želatinové kapsle obsahující 50 nebo 100 mg nimesulidu

	50 mg nimesulidu	100 mg nimesulidu
nimesulid-L-lysin	73,7 mg	147,4 mg
β -cyklodextrin	184,2 mg	368,5 mg
L-lysin	23,7 mg	47,4 mg
Uhličitan vápenatý	57,1 mg	114,2 mg
Explotab (registrovaná známka)	19,0 mg	38,0 mg
Avicel PH 200 (registrovaná známka)	19,0 mg	38,0 mg
CELKOVĚ	376,7 mg	753,4 mg

Příklad 12

Tablety nebo želatinové kapsle obsahující 50 nebo 100 mg nimesulidu

	50 mg nimesulidu	100 mg nimesulidu
nimesulid-L-lysin	50,0 mg	100,0 mg
β-cyklodextrin	184,2 mg	368,5 mg
L-lysin	47,4 mg	94,8 mg
Uhličitan vápenatý	57,1 mg	114,2 mg
Explotab (registrovaná známka)	19,0 mg	38,0 mg
Avicel PH 200 (registrovaná známka)	19,0 mg	38,0 mg
CELKOVĚ	376,6 mg	753,2 mg

5

Příklad 13

Tablety nebo želatinové kapsle obsahující 50 nebo 100 mg nimesulidu

10

	50 mg nimesulidu	100 mg nimesulidu
nimesulid-L-lysin	249,6 mg	499,2 mg
L-lysin	47,4 mg	94,8 mg
Uhličitan vápenatý	57,1 mg	114,2 mg
Explotab (registrovaná známka)	19,0 mg	38,0 mg
Avicel PH 200 (registrovaná známka)	19,0 mg	38,0 mg
CELKOVĚ	392,1 mg	784,2 mg

Suchá granulace složek Příkladů 10, 11, 12 a 13 poskytuje granulát, jenž může být komprimován po přidání 1 % stearátu hořečnatého nebo enkapsulován v želatině nebo dán do sáčků:

Granulát	ekvivalent 50 mg nimesulidu	ekvivalent 100 mg nimesulidu
sorbitol	2500 mg	4000 mg
citronová esence	15 mg	30 mg
Na sacharin	5 mg	10 mg

15

V případě příkladů 11, 12 a 13 se komplex tvoří in situ.

Příklad 15

20

Orální tekutý přípravek

nimesulid-L-lysin-β-CD komplex (1/2/1)	5,330 g
hydroxypropylcelulóza	0,600 g
25 methylparaben	0,210 g
propylparaben	0,090 g
Na sacharin	0,100 g
voda	množství dostatečné k přípravě 300 ml

30

Hydroxypropylcelulóza se rozpustí v přibližně 80 ml vlažné vody, obsahující rozpuštěný komplex. Další přísady se přidávají tak, aby se získal homogenní roztok. Každá lžice (15 ml) obsahuje 50 mg nimesulidu.

Příklad 16

Přípravek injikovatelného prostředku obsahující 5mg/ml nimesulidu

5

nimesulid-L-lysin- γ -CD komplex (1/2/1)	334,67 mg
NaCl množství postačující k přípravě isotonického roztoku	($\pm$ 70 mg)
voda pro injekce	10 ml

10 γ -CD použitý k přípravě je γ -CD v kvalitě prosté pyrogenů. Roztok se dává o sterilizační filtraci do vhodné lahvičky.

Různé přípravky tedy používají buď přímo komplexy, nebo směsi tak, aby se vytvářely komplexy in situ.

15

Jsou možné také další přípravky, jako čípky nebo mazání.

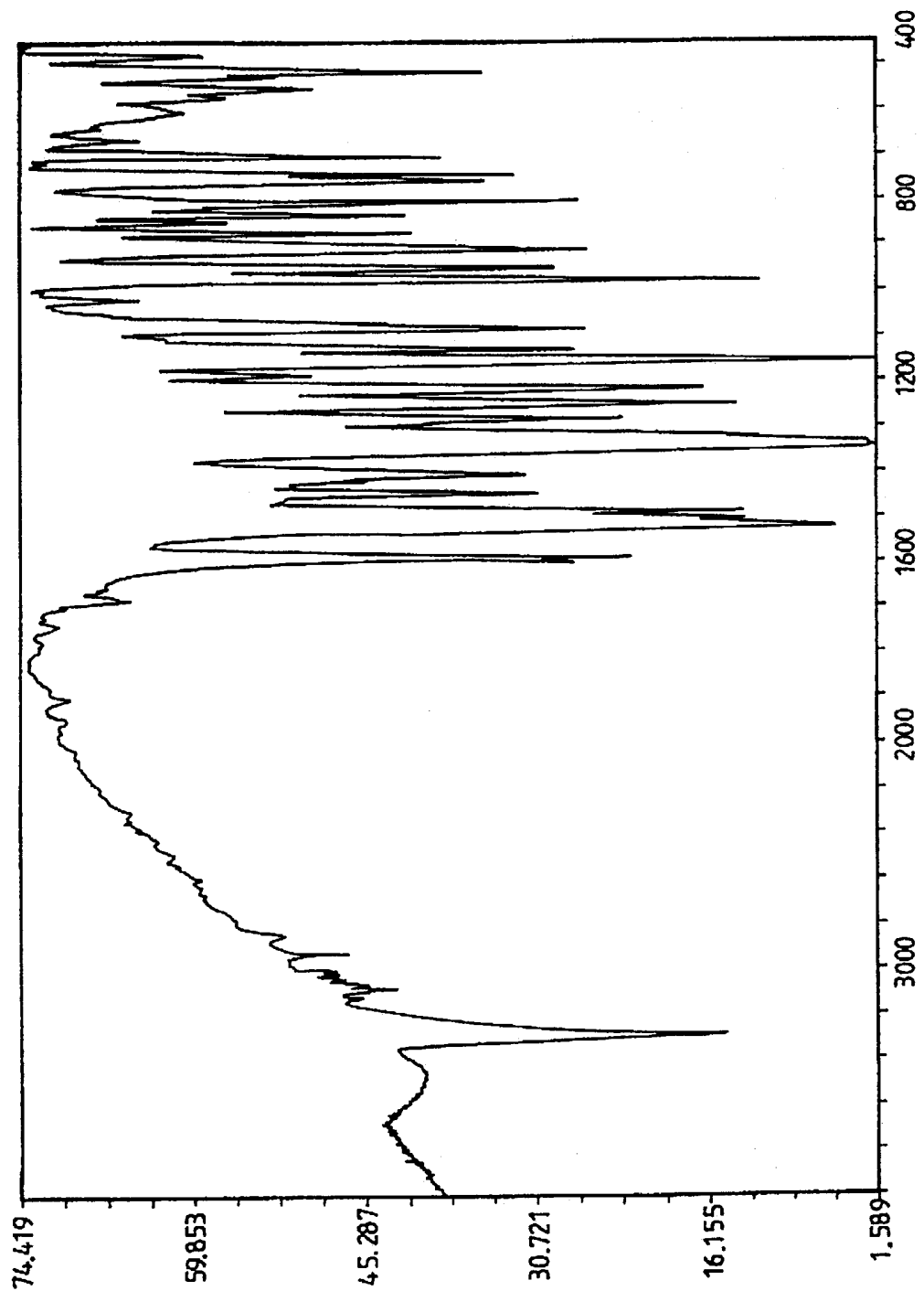
20

PATENTOVÉ NÁROKY

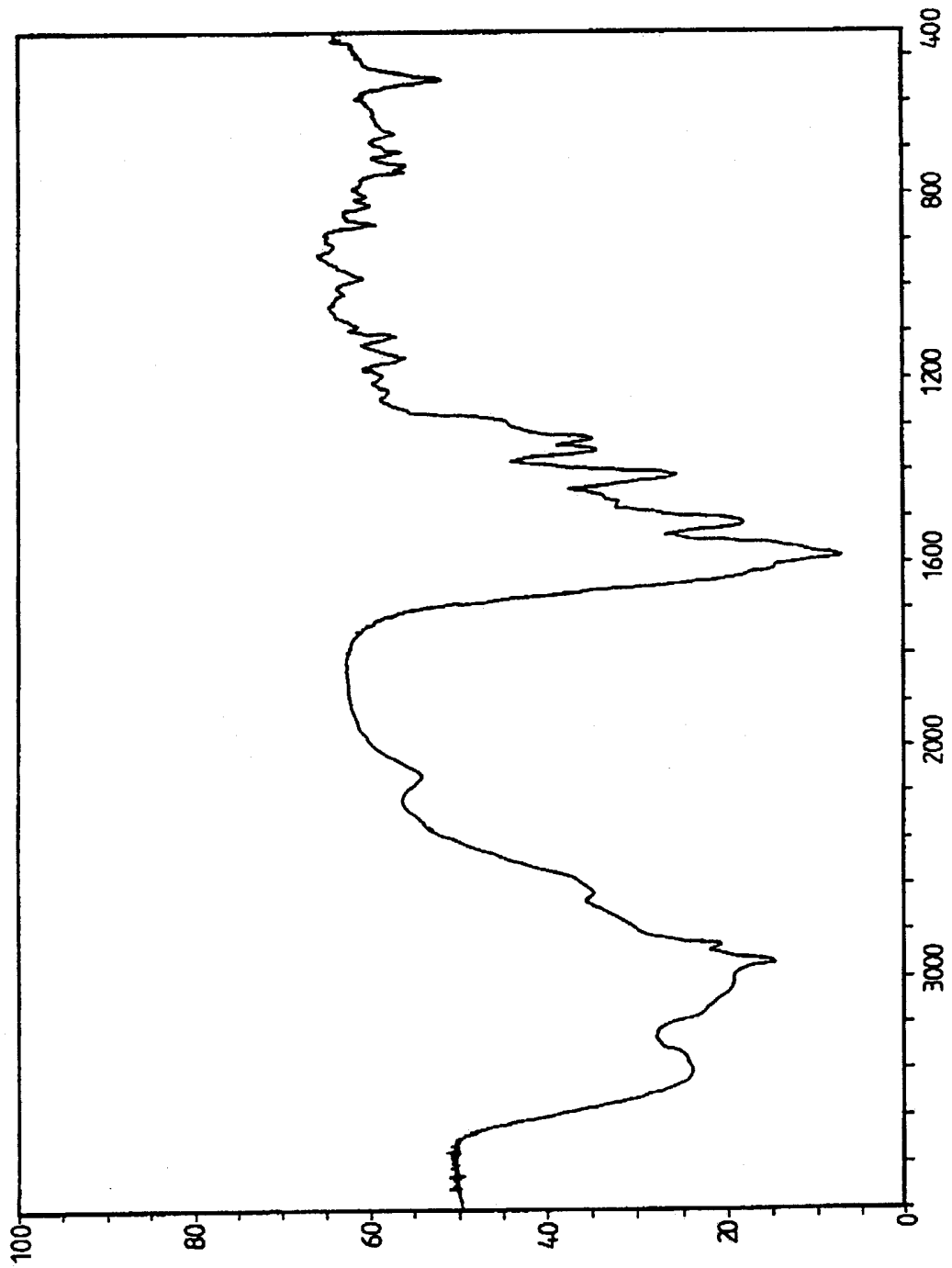
1. Ve vodě rozpustná sůl nimesulidu, která sestává z produktu reakce nimesulidu a L-lysinu.
- 25 2. Sůl podle nároku 1, která obsahuje 1 mol L-lysinu na mol nimesulidu.
3. Vodný roztok soli nimesulidu, podle nároků 1 a 2, který dále obsahuje L-arginin.
- 30 4. Roztok podle nároku 3, kde hmotnostní poměr soli nimesulidu k L-argininu je přibližně 1/1.
5. Farmaceutická kombinace, **vyznačující se tím**, že obsahuje směs nimesulidu, L-lysinu a alespoň jednoho cyklodextrinu.
- 35 6. Farmaceutická kombinace, **vyznačující se tím**, že obsahuje sůl nimesulid-L-lysin podle kteréhokoli z nároků 1 a 2 jako směs s alespoň jedním cyklodextrinem.
7. Farmaceutická kombinace, **vyznačující se tím**, že obsahuje směs komplexu nimesulidu s alespoň jedním cyklodextrinem a L-lysinu.
- 40 8. Farmaceutická kombinace, **vyznačující se tím**, že obsahuje komplex nimesulid-L-lysin-cyklodextrin.
9. Farmaceutická kombinace podle kteréhokoli z nároků 5 až 8, **vyznačující se tím**, že cyklodextrin je vybrán ze skupiny zahrnující α -, β - a γ -cyklodextriny, jejich hydráty, jejich deriváty a jejich směsi.
- 45 10. Farmaceutická kombinace podle nároku 9, **vyznačující se tím**, že cyklodextrinový derivát je vybrán ze skupiny zahrnující alkylované a hydroxyalkylované cyklodextrinové deriváty.
- 50 11. Farmaceutická kombinace podle kteréhokoli z nároků 5 až 8, **vyznačující se tím**, že molární poměr nimesulid-L-lysin-cyklodextrin je od 1/1/1 do 1/2/1.

12. Způsob výroby ve vodě rozpustné soli nimesulidu podle kteréhokoli z nároků 1 a 2, **vyznačující se tím**, že nimesulid a L-lysin se rozpustí v methanolu a methanol je z takto získané směsi odstraněn separačním způsobem, jako je filtrace nebo koncentrace odpařováním.
- 5 13. Způsob podle nároku 12, **vyznačující se tím**, že se připraví dva oddělené methanолоvé roztoky obsahující nimesulid a L-lysin, které se následně spojí k získání řečené směsi.
- 10 14. Způsob podle kteréhokoli z nároků 12 a 13, **vyznačující se tím**, že methanol se zahřeje na teplotu blízkou teplotě varu a že se tento zahřátý methanol použije alespoň k rozpuštění nimesulidu.
- 15 15. Způsob podle nároku 14, **vyznačující se tím**, že methanol se zahřeje na teplotu 54 až 64 °C.
- 20 16. Farmaceutický prostředek k léčbě zánětlivých onemocnění, **vyznačující se tím**, že obsahuje účinné množství soli nimesulidu podle kteréhokoli z nároků 1 a 2, nebo vodného roztoku soli nimesulidu podle kteréhokoli z nároků 3 a 4, nebo kombinace založené na nimesulidu podle kteréhokoli z nároků 5 až 11, použité v kombinaci s alespoň jedním patřičným excipientem a případně s dalšími terapeutickými činidly.
- 25 17. Farmaceutický prostředek podle nároku 16, **vyznačující se tím**, že v případě kombinace založené na nimesulidu obsahuje jako excipient alespoň L-lysin.
- 30 18. Použití soli nimesulidu podle kteréhokoli z nároků 1 a 2, nebo připravené podle kteréhokoli z nároků 12 až 15, nebo vodného roztoku soli nimesulidu podle kteréhokoli z nároků 3 a 4, nebo kombinace založené na nimesulidu podle kteréhokoli z nároků 5 až 11, pro přípravu medikamentu k léčbě zánětlivých onemocnění.

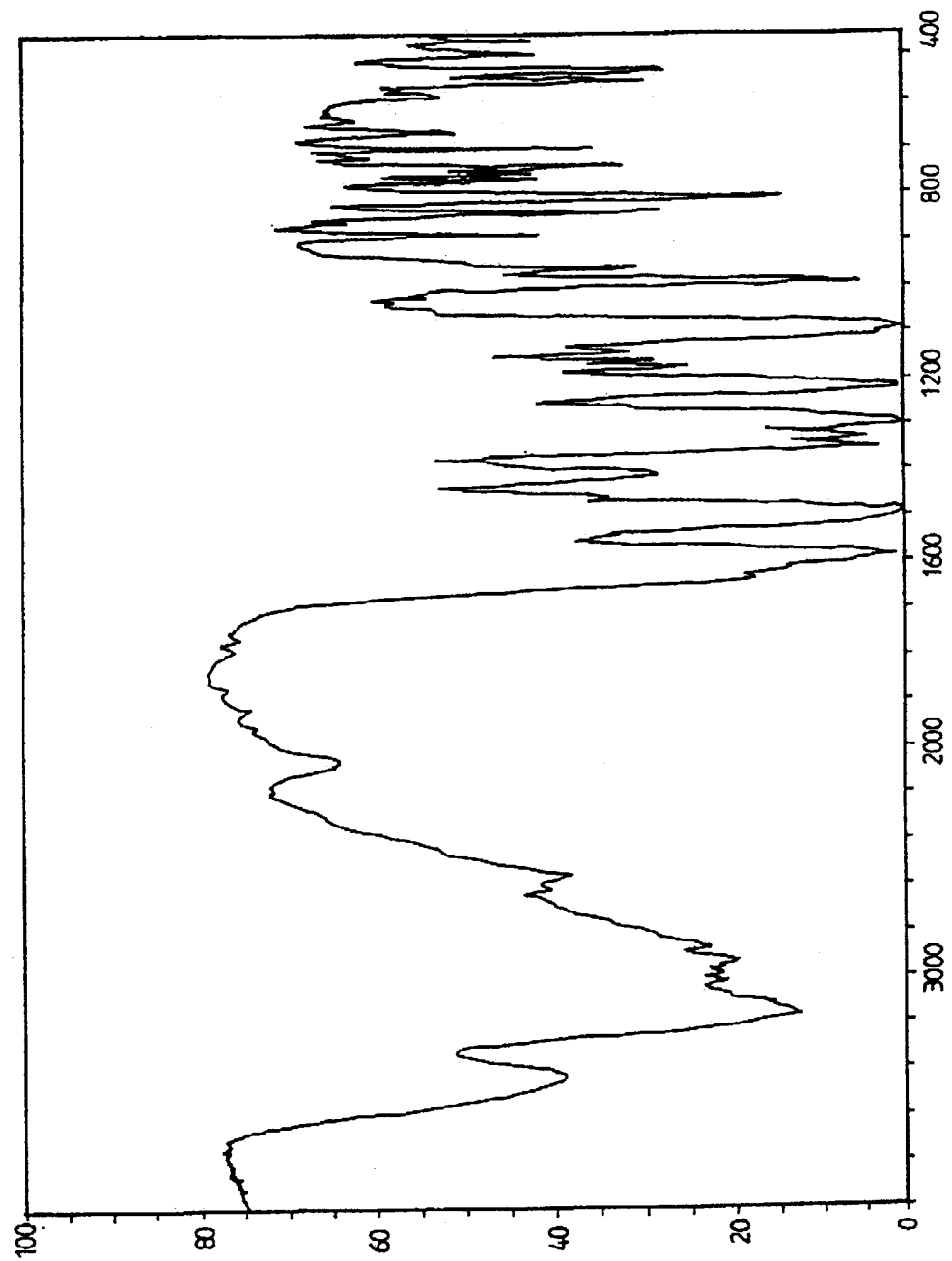
28 výkresů



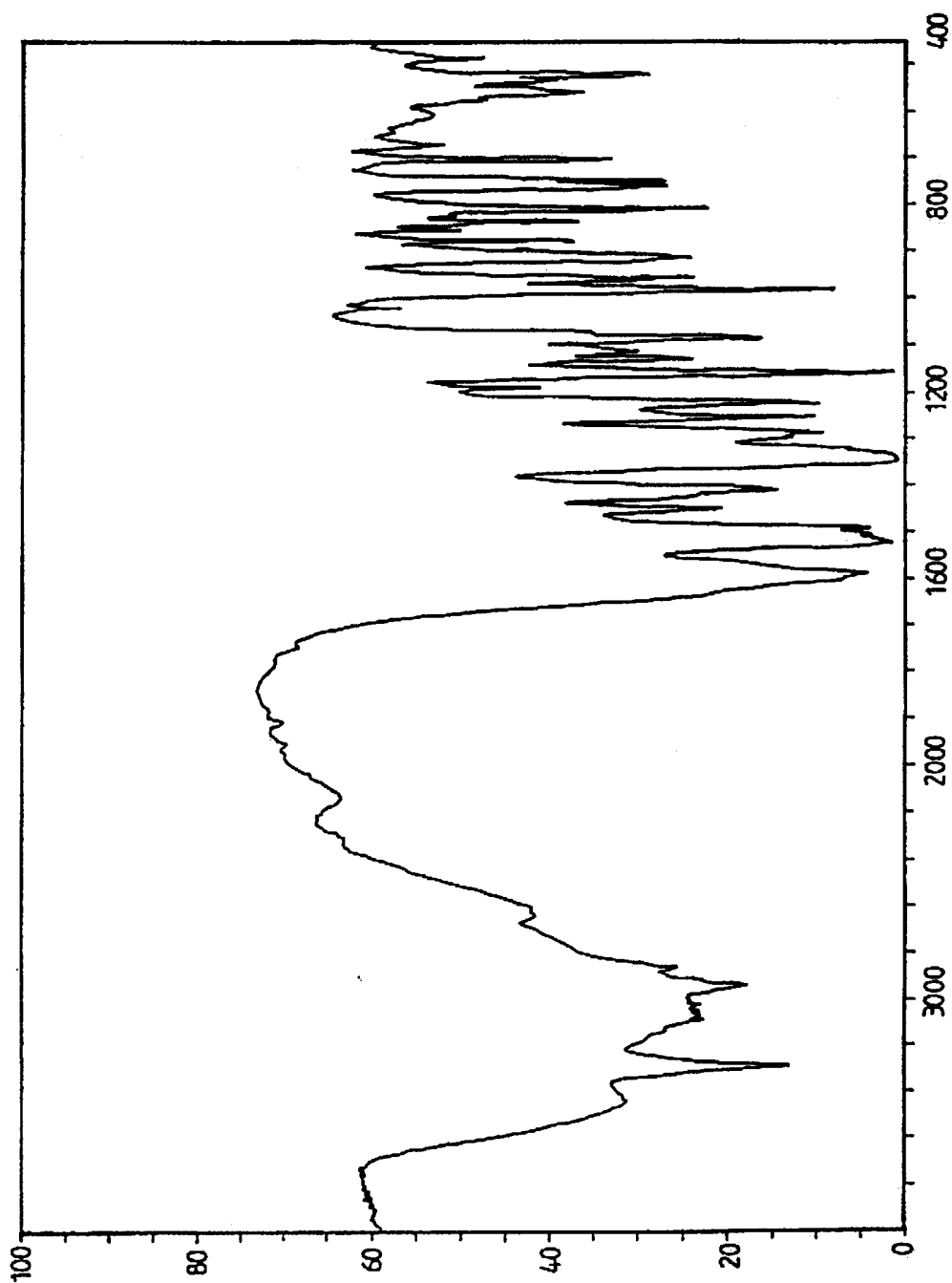
OBR. 1



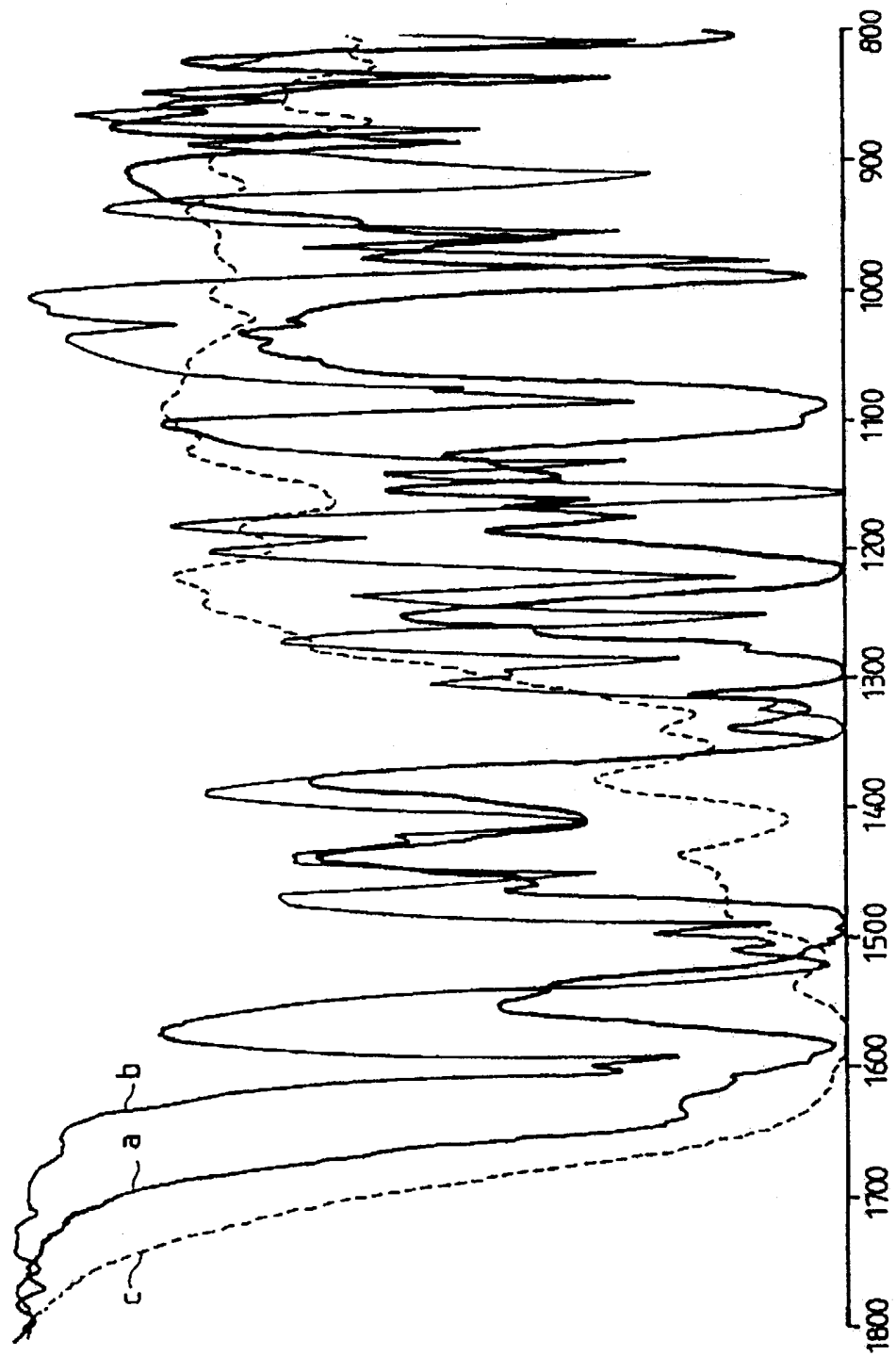
OBR. 2



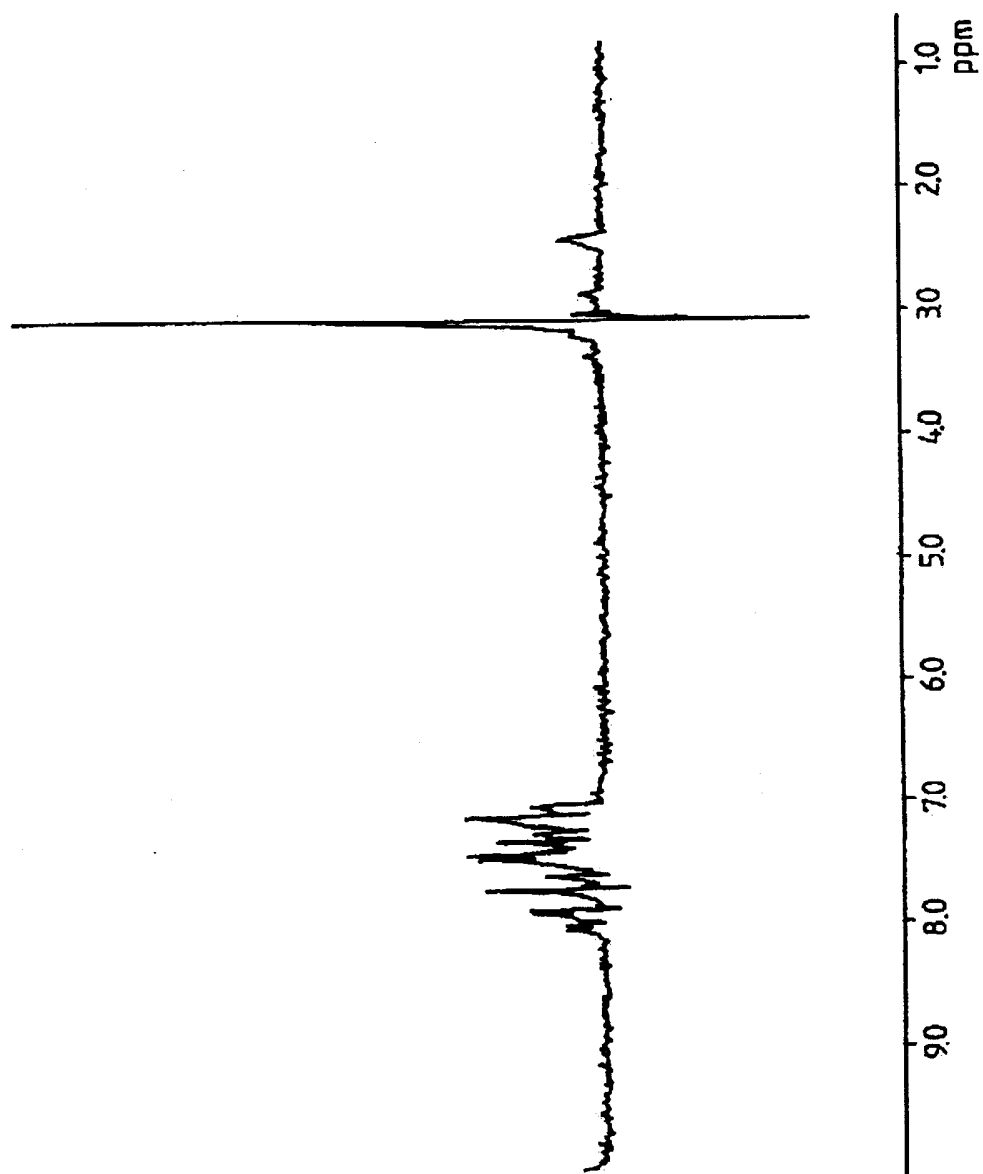
OBR. 3



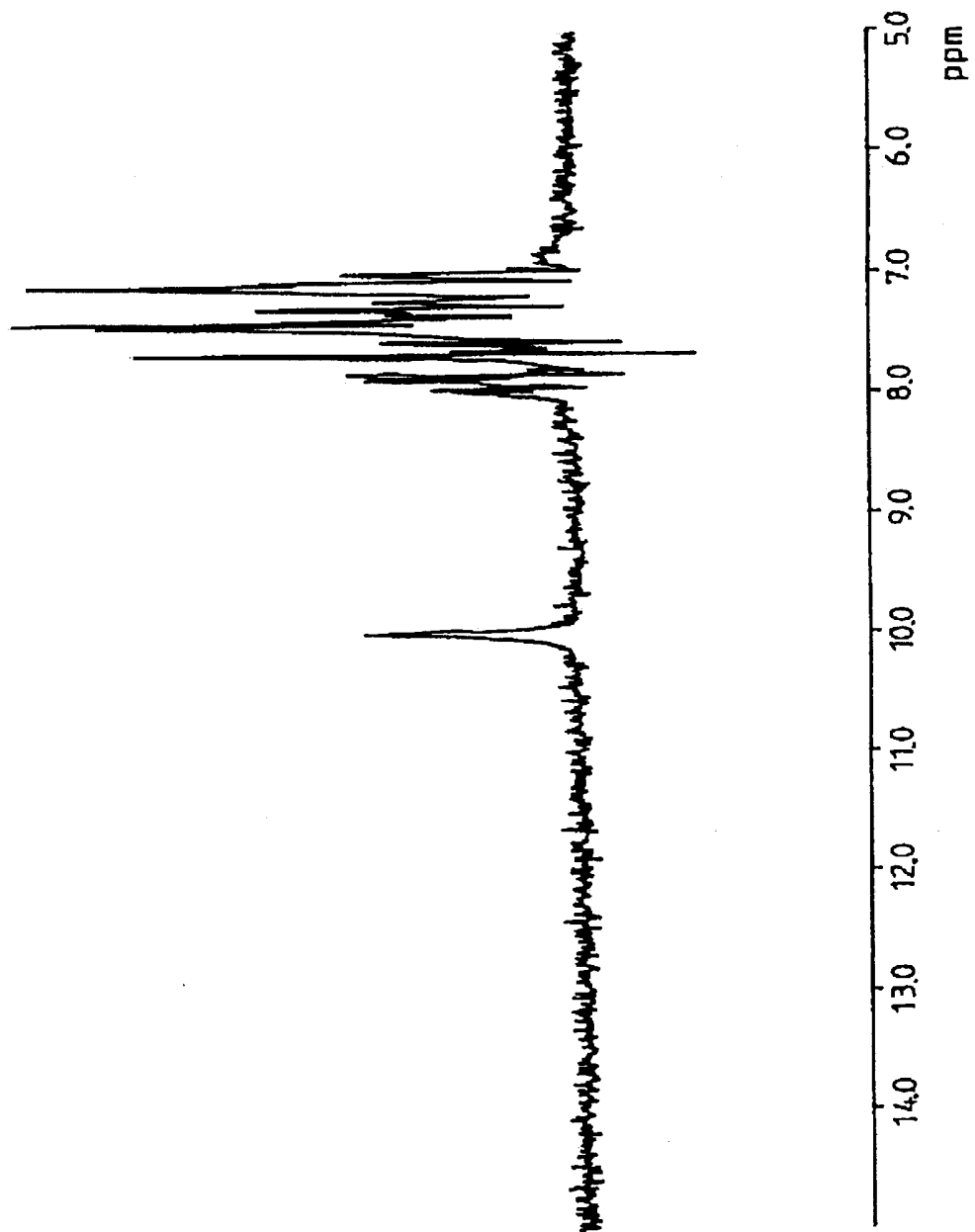
OBR. 4



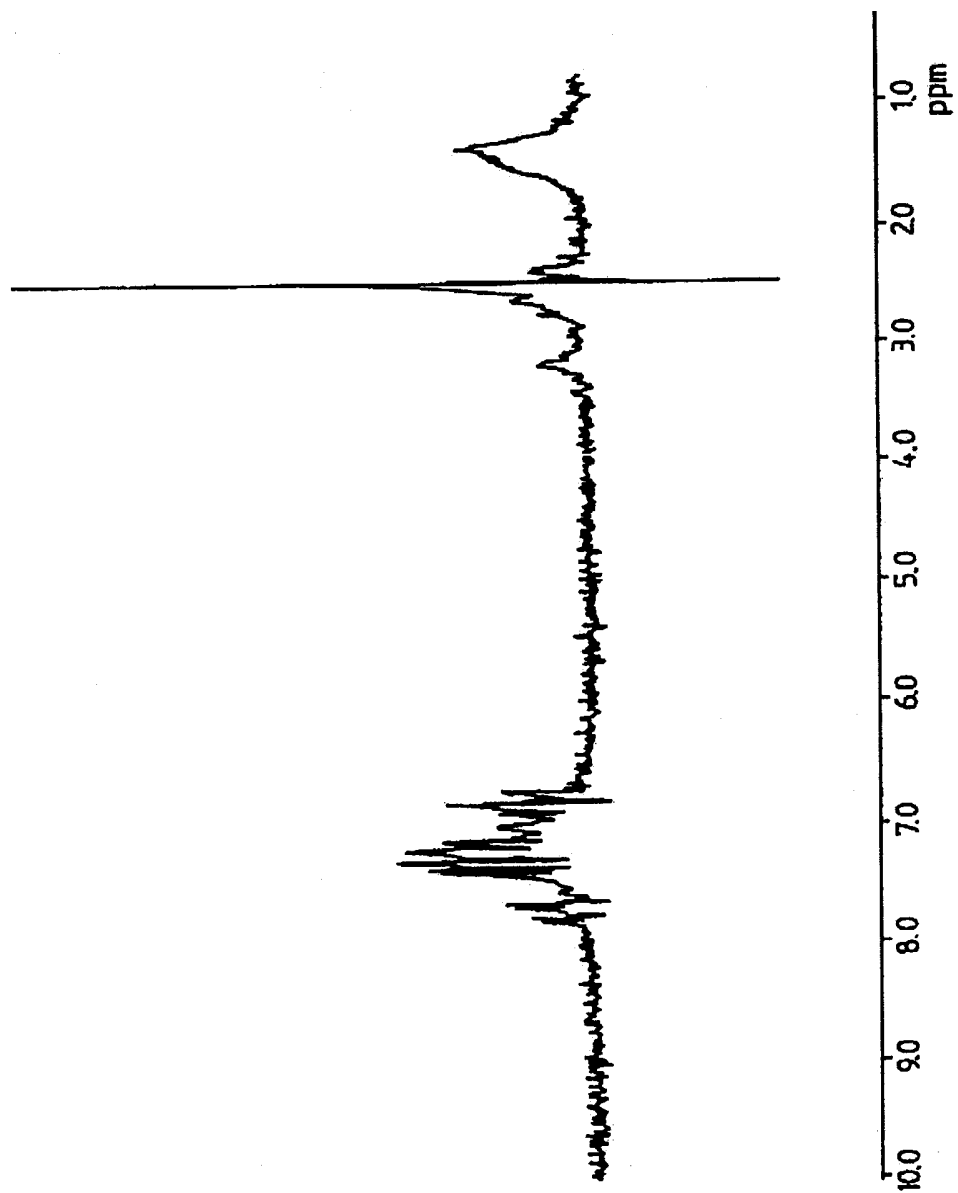
OBR. 5



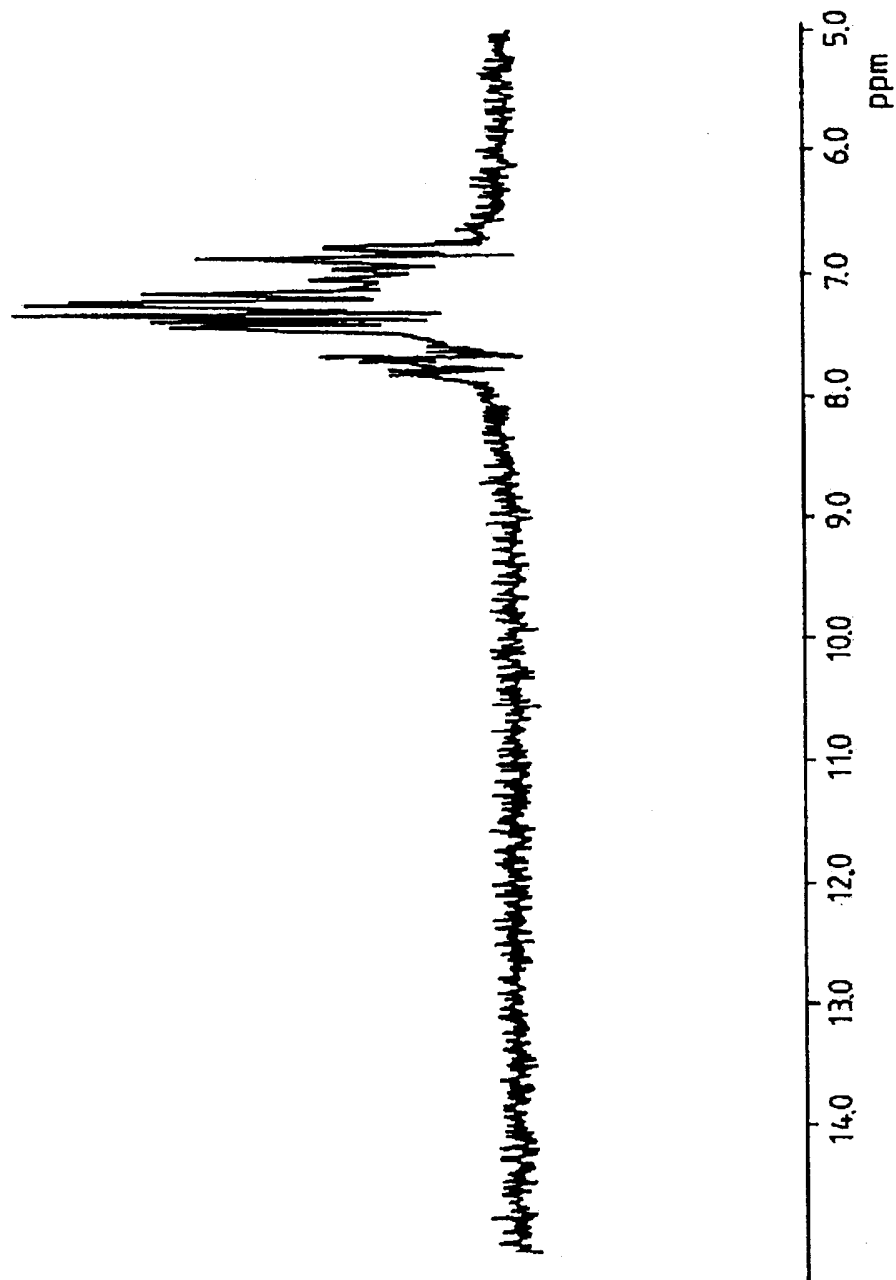
OBR. 6



OBR. 7

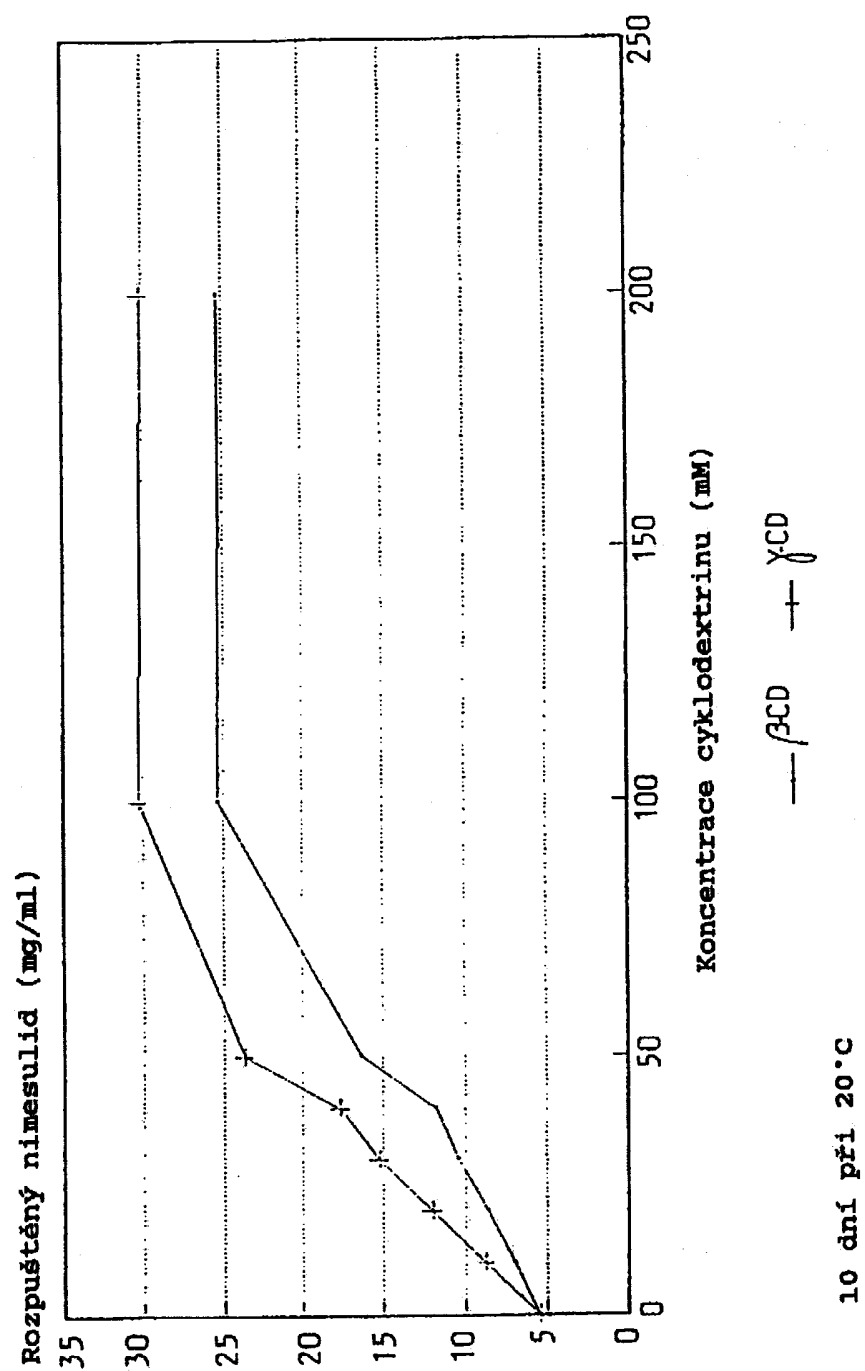


OBR. 8

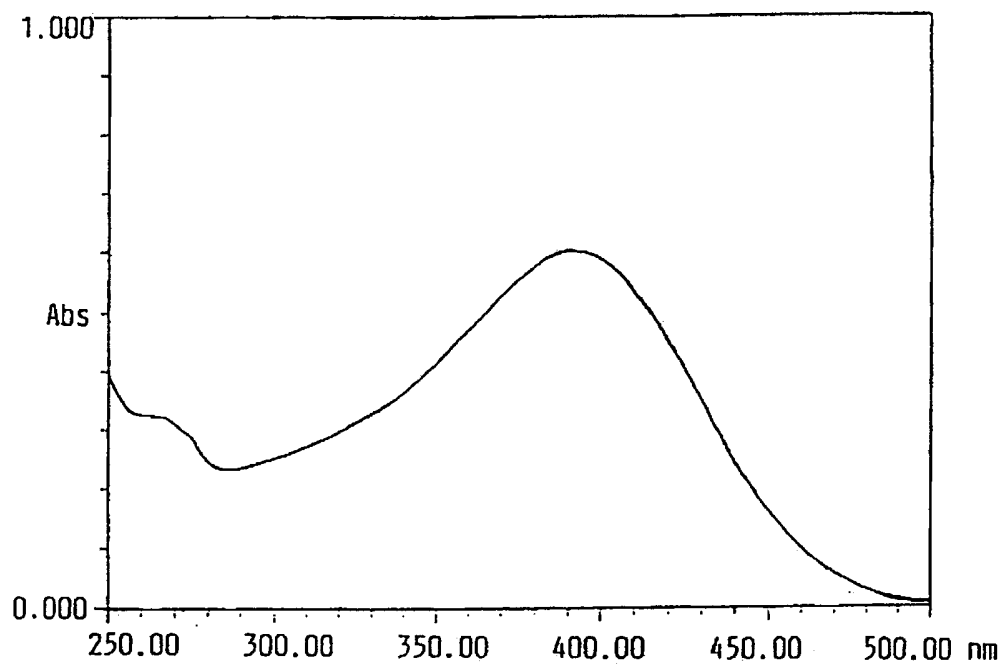


OBR. 9

Diagram rozpustnosti soli nimesulid-lysin

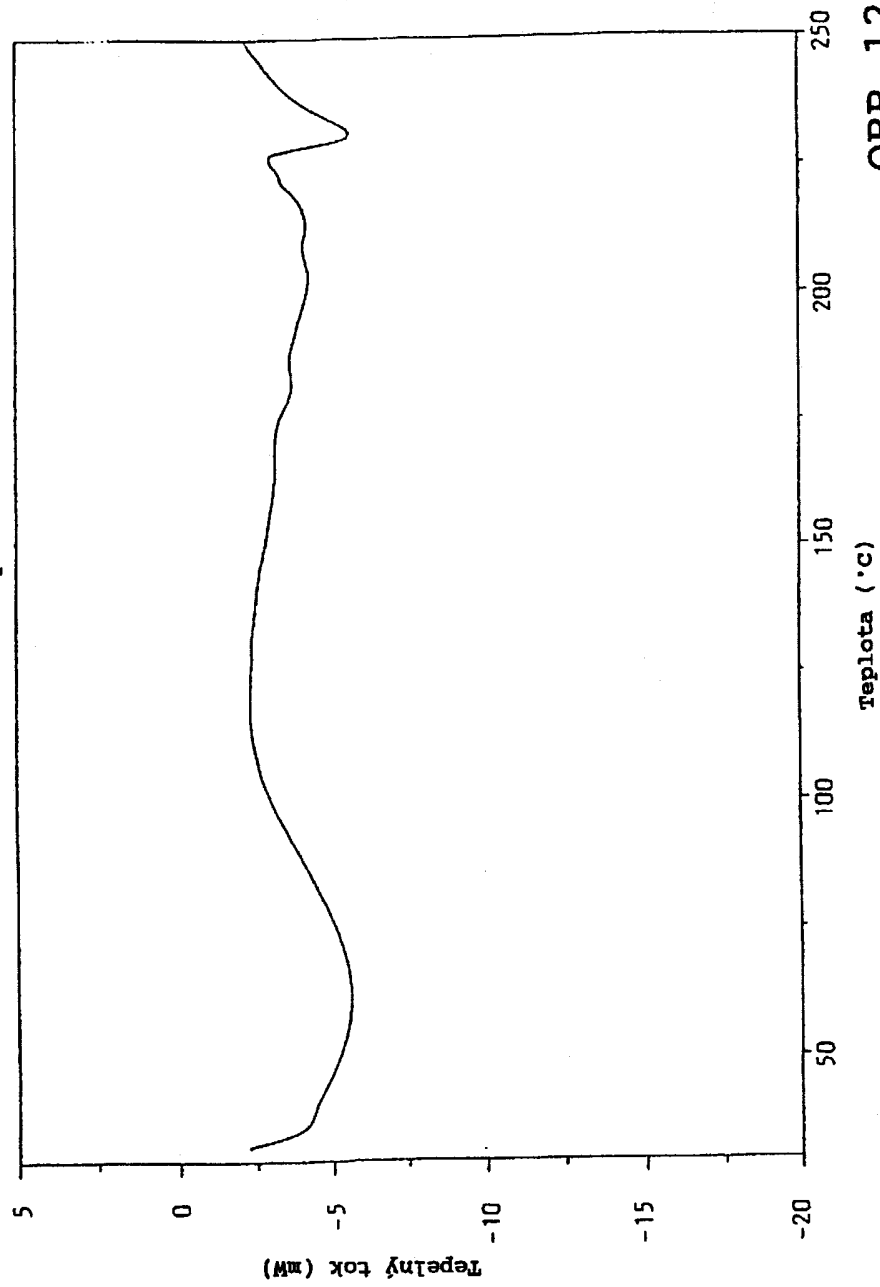


OBR. 10

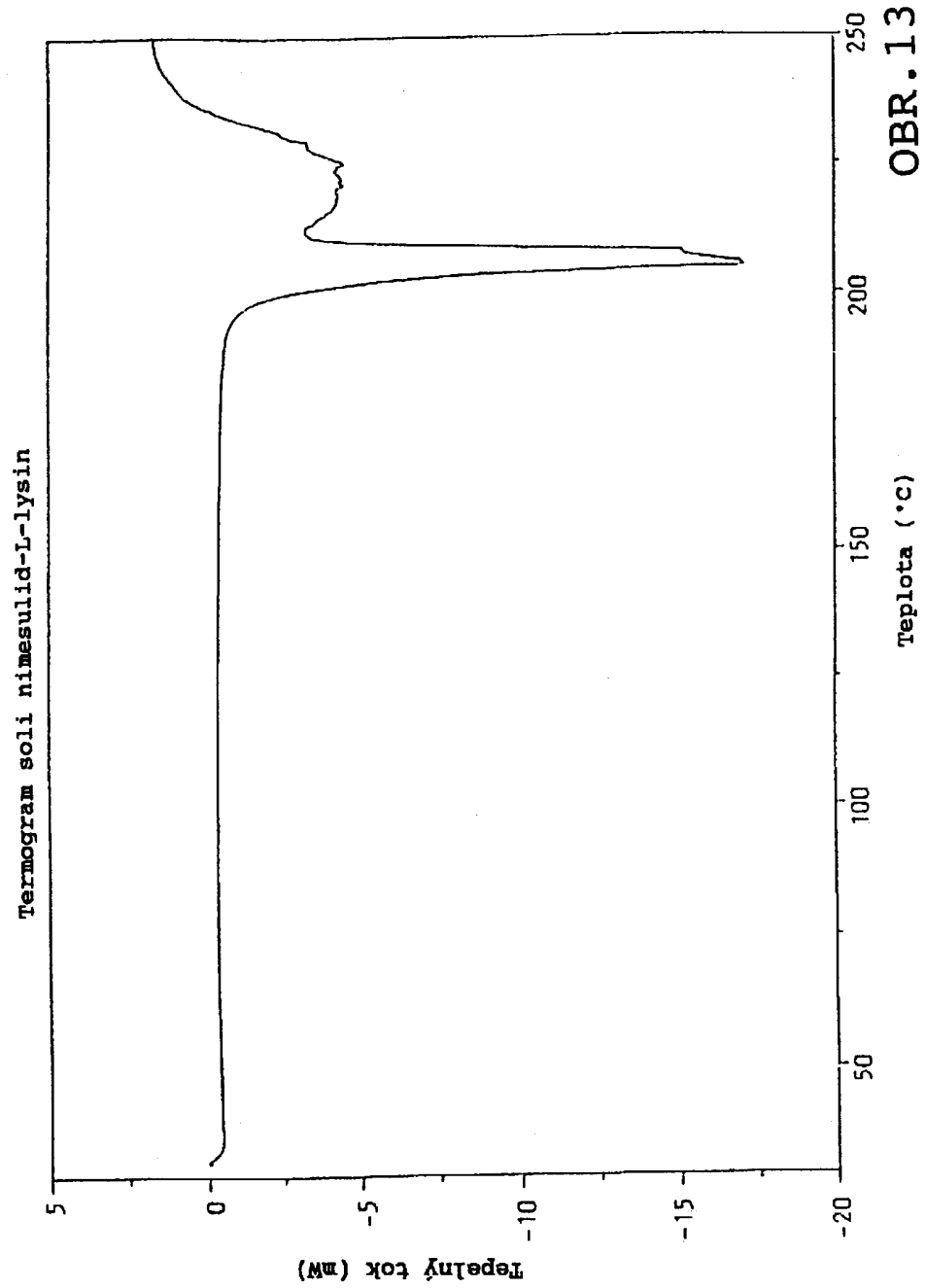


OBR.11

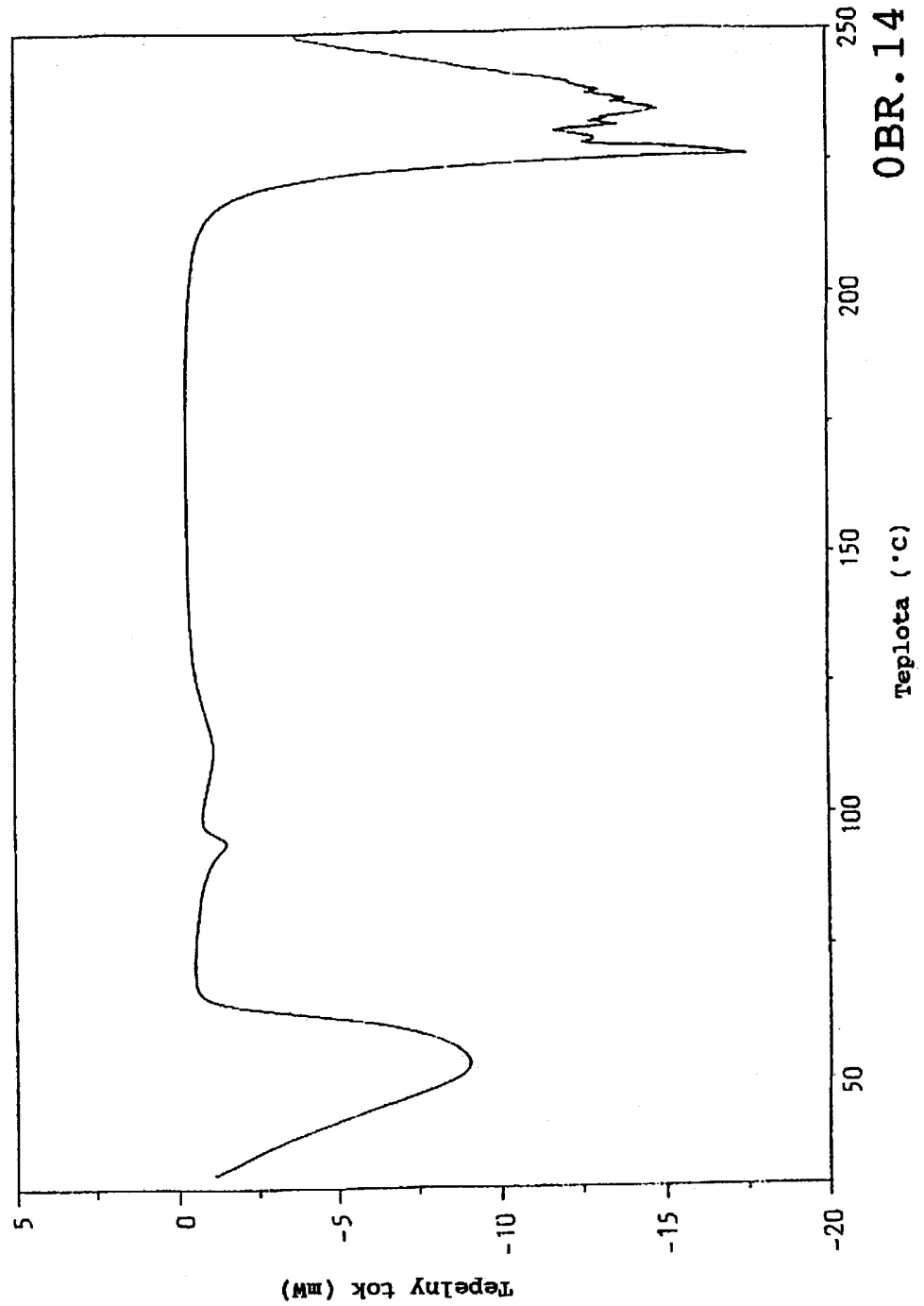
Termogram komplexu nimesulid-L-lysin- β -CD
získaného rozprášením

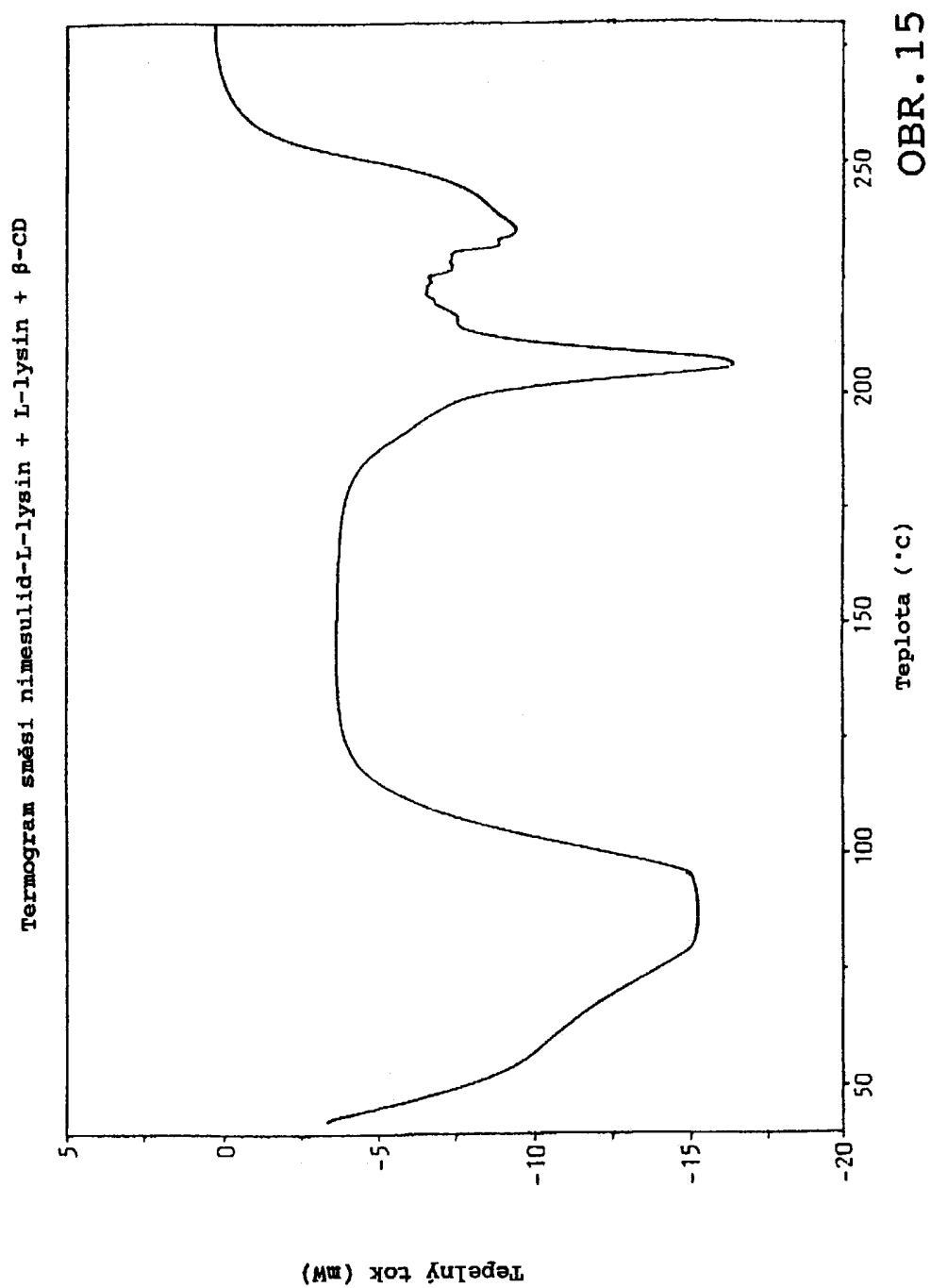


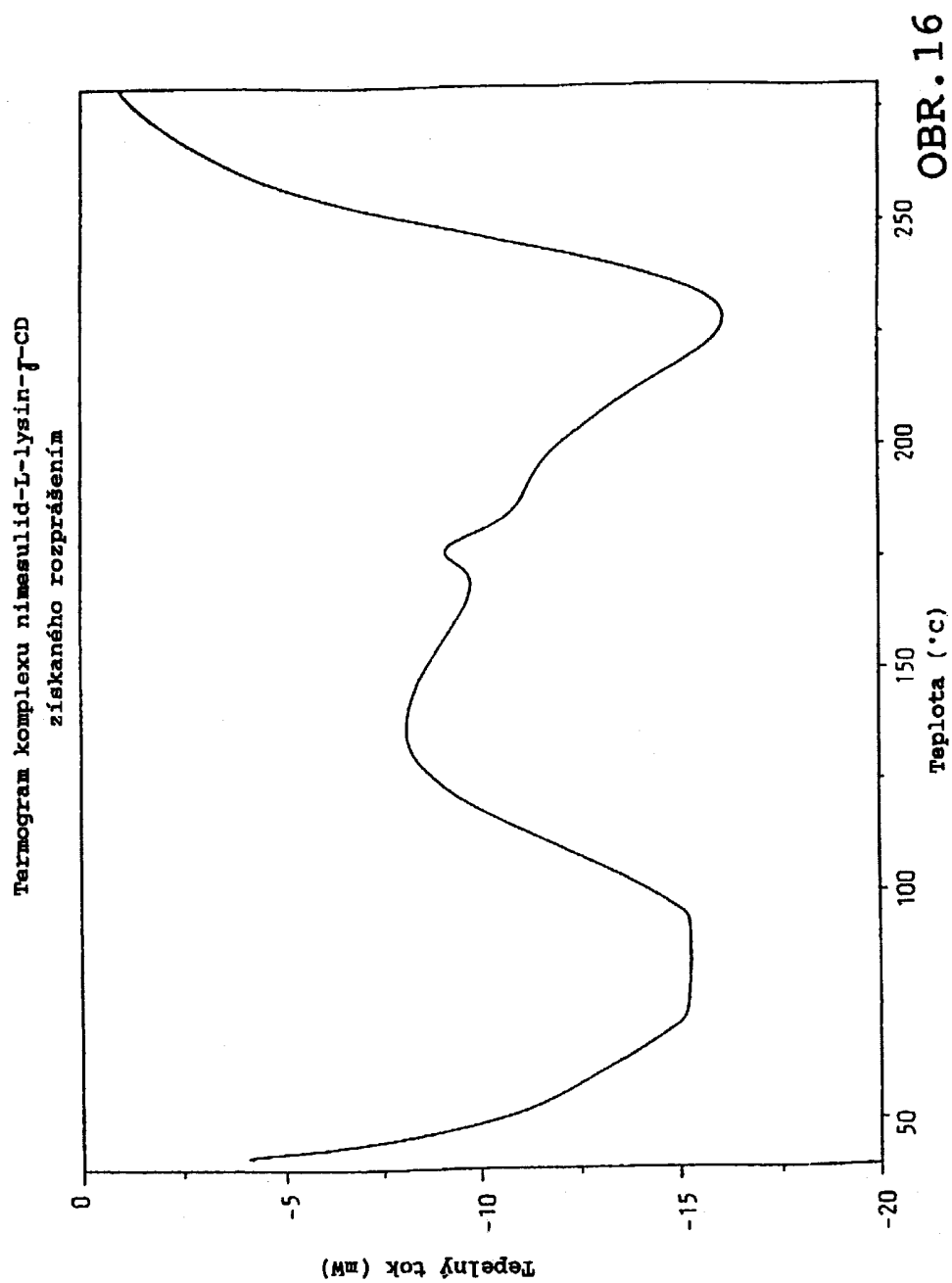
OBR. 12

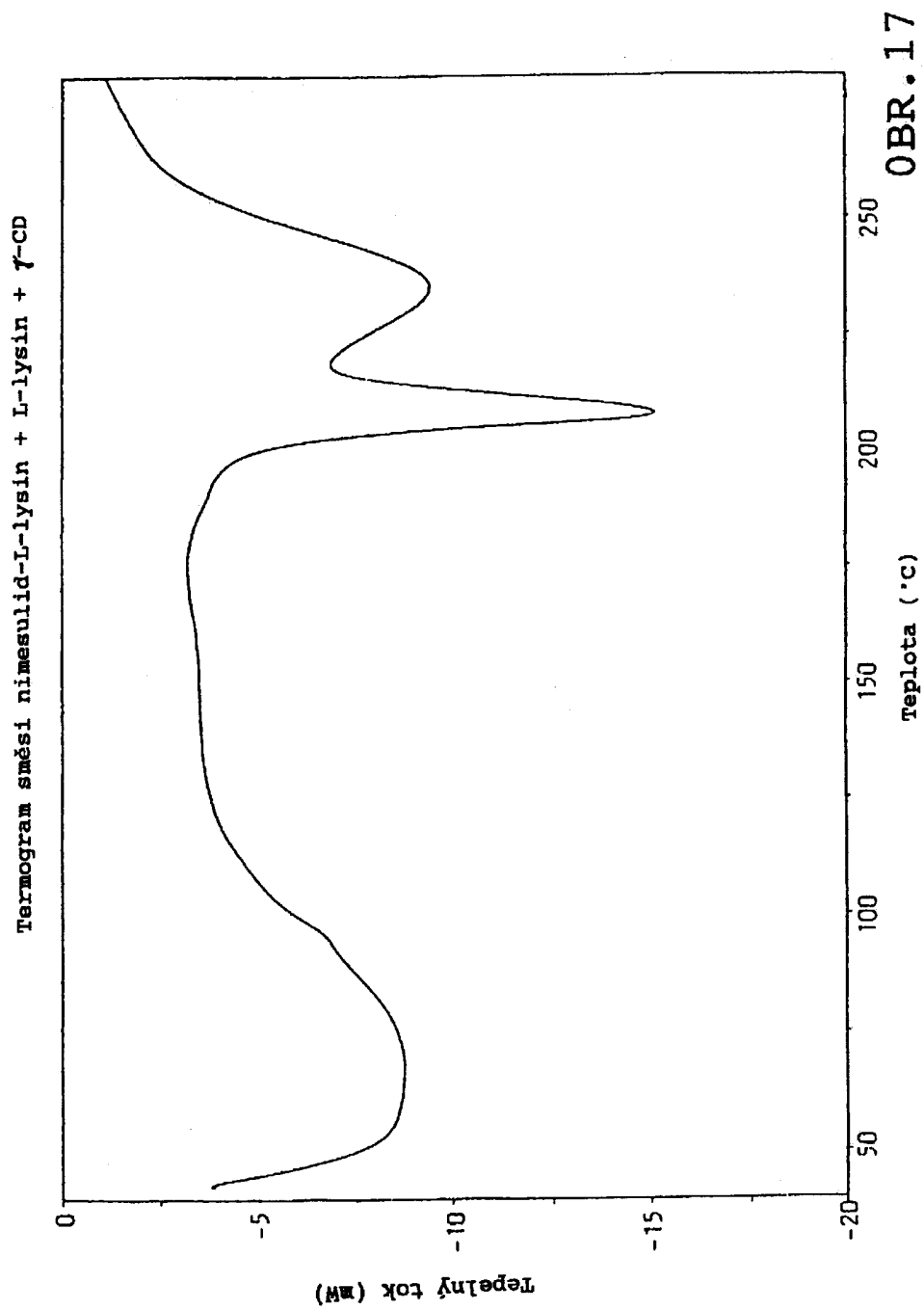


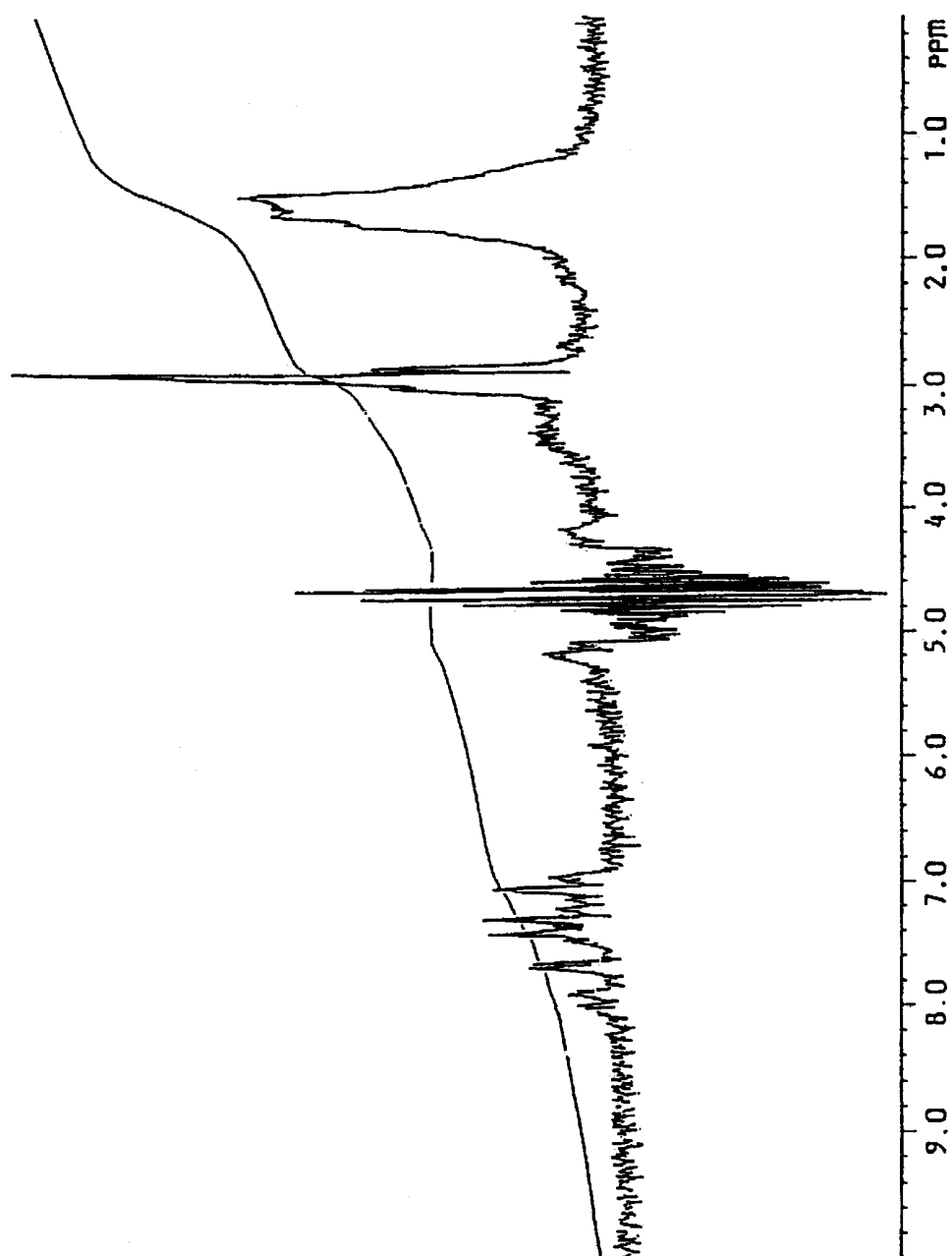
Termogram L-lysinu



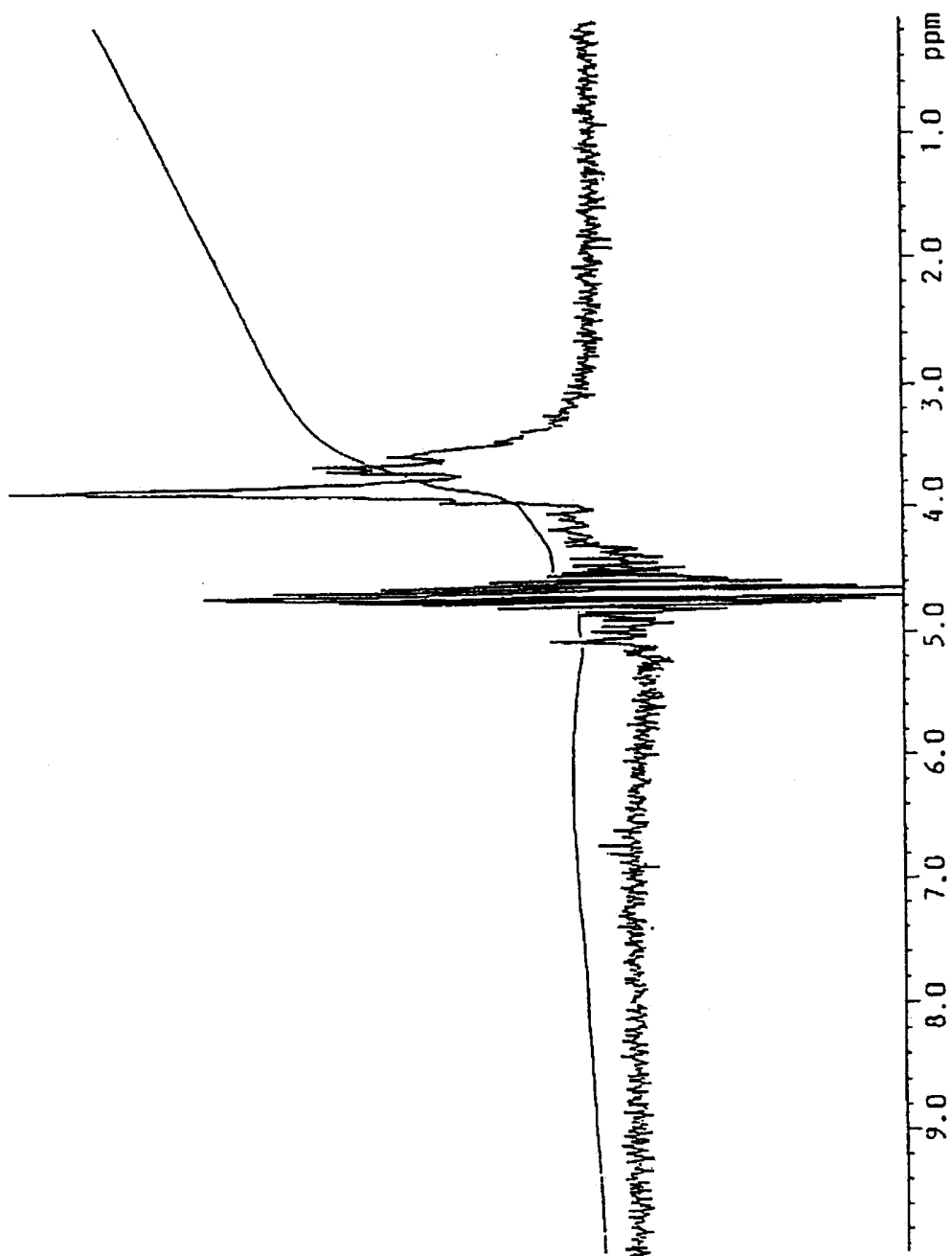




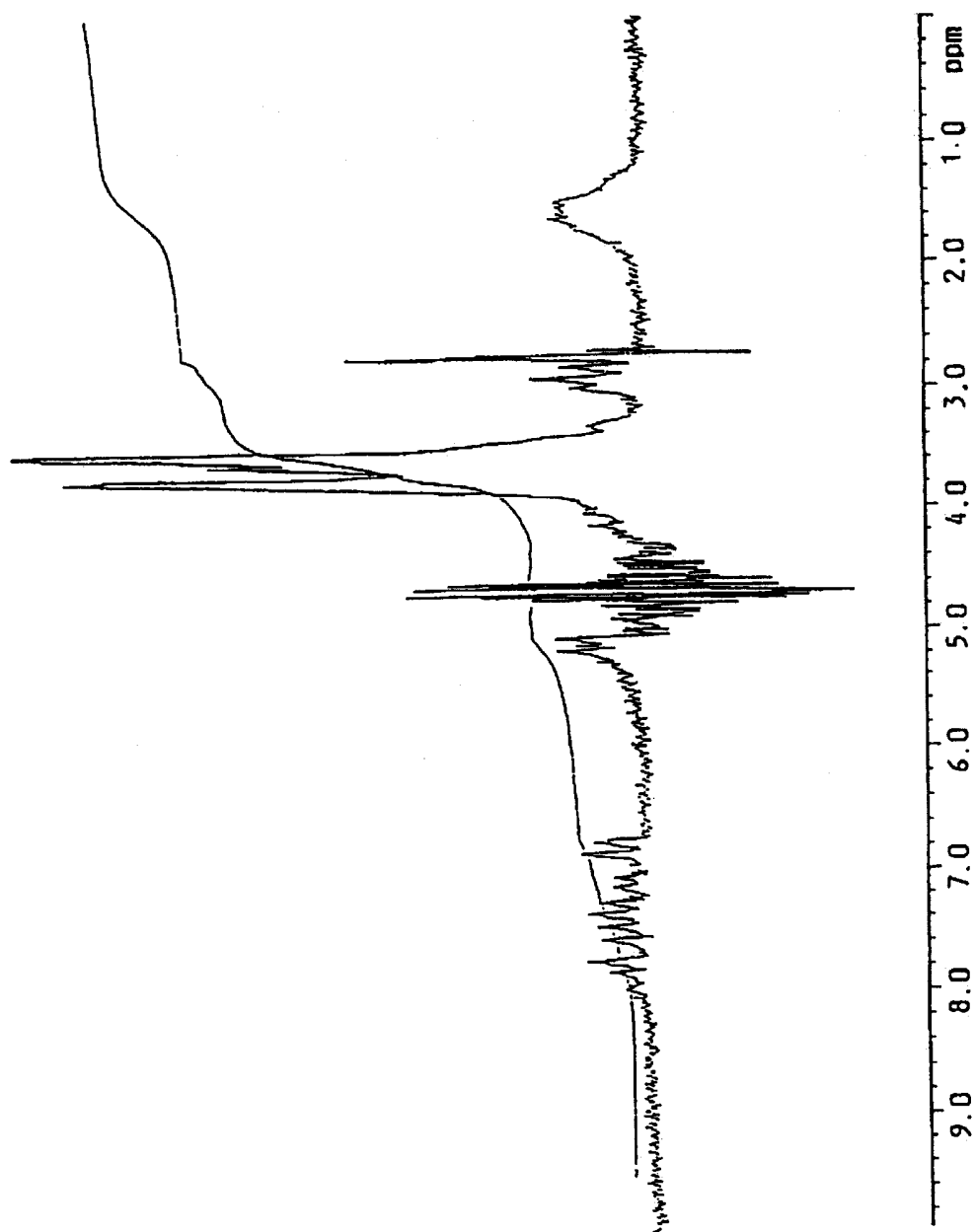




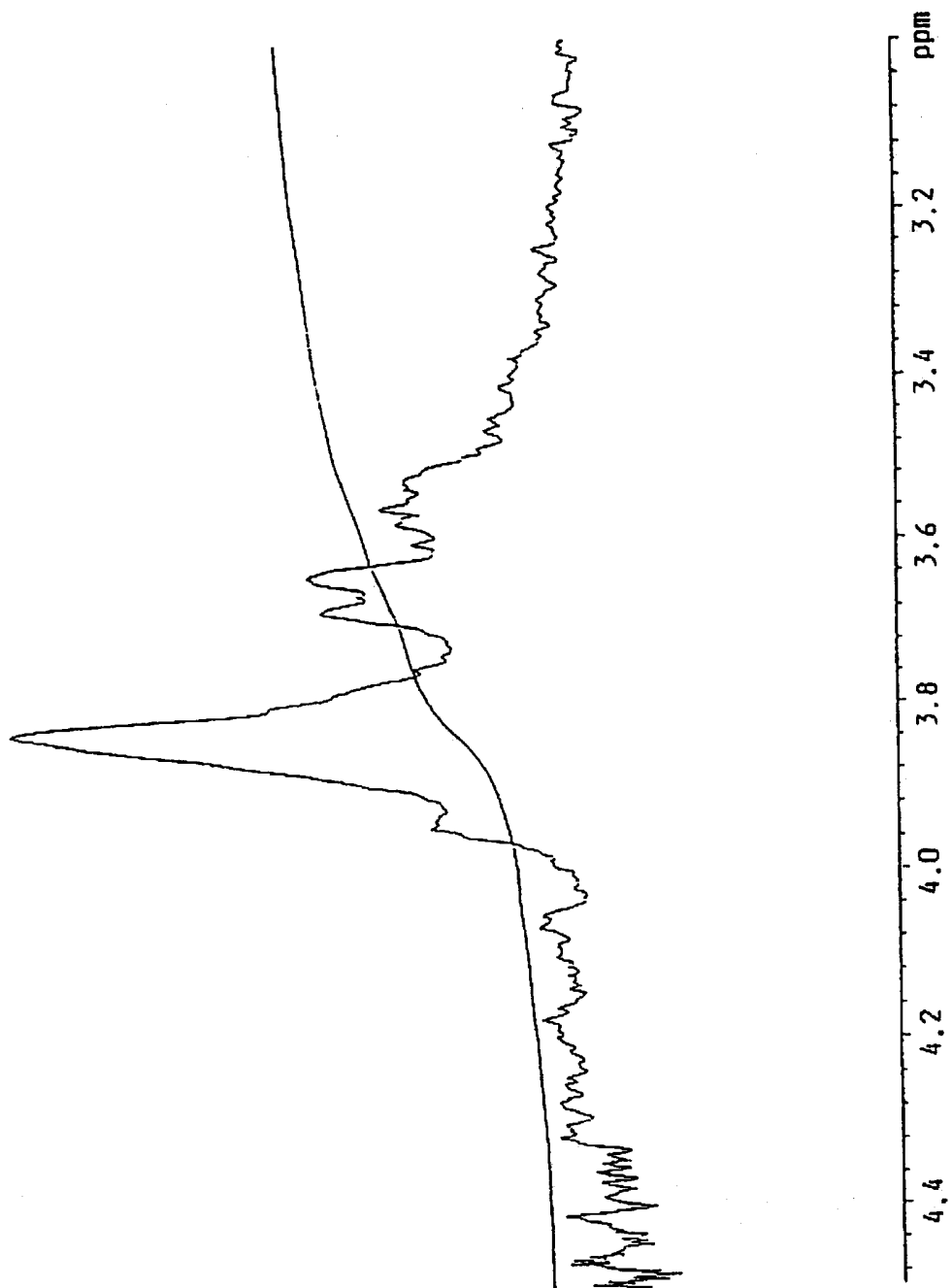
OBR.18



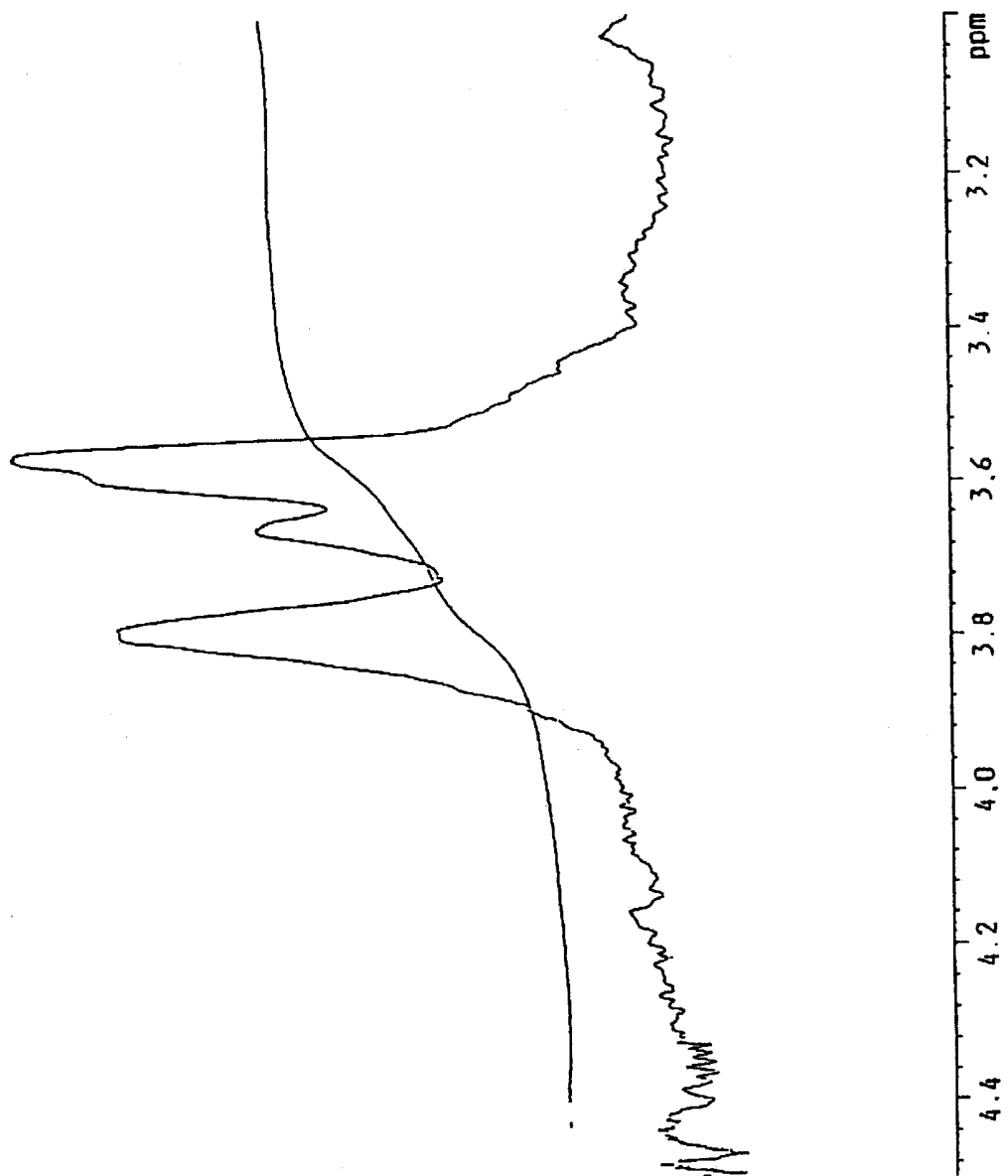
OBR.19



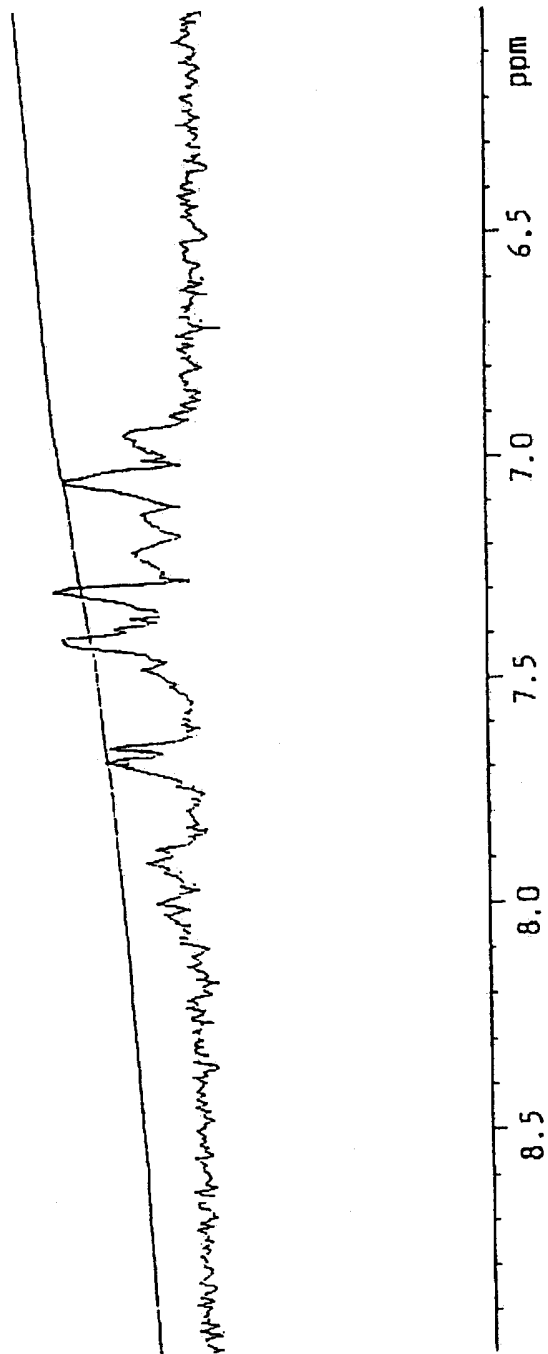
OBR.20



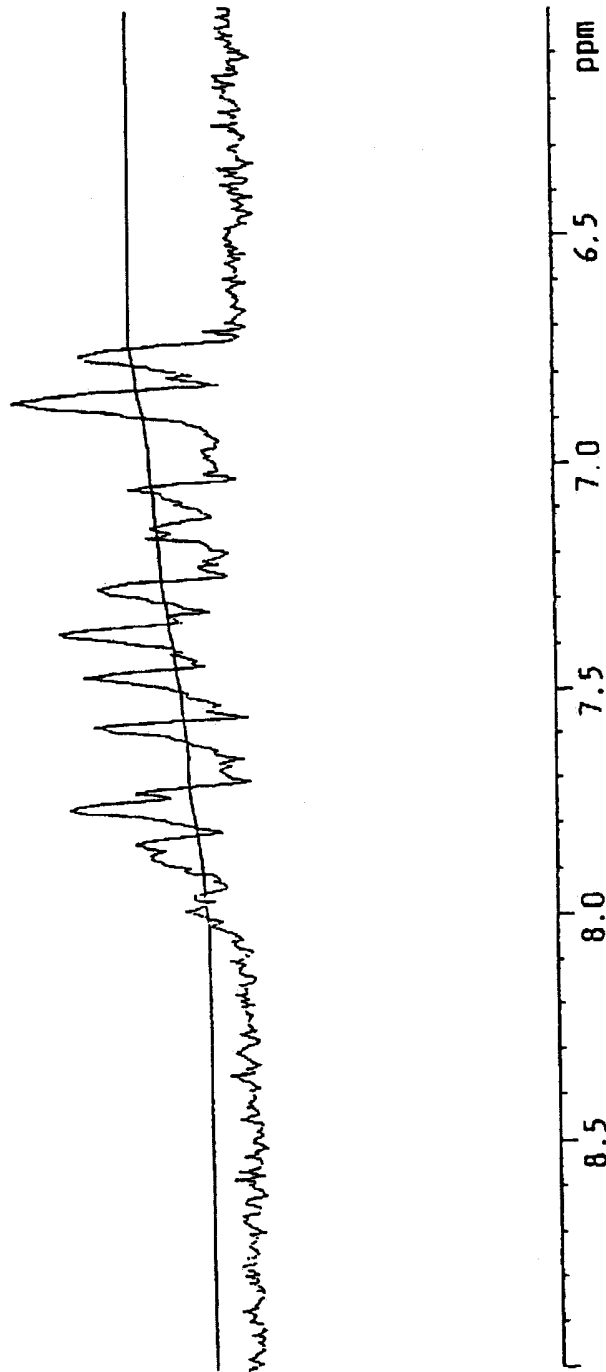
OBR.21



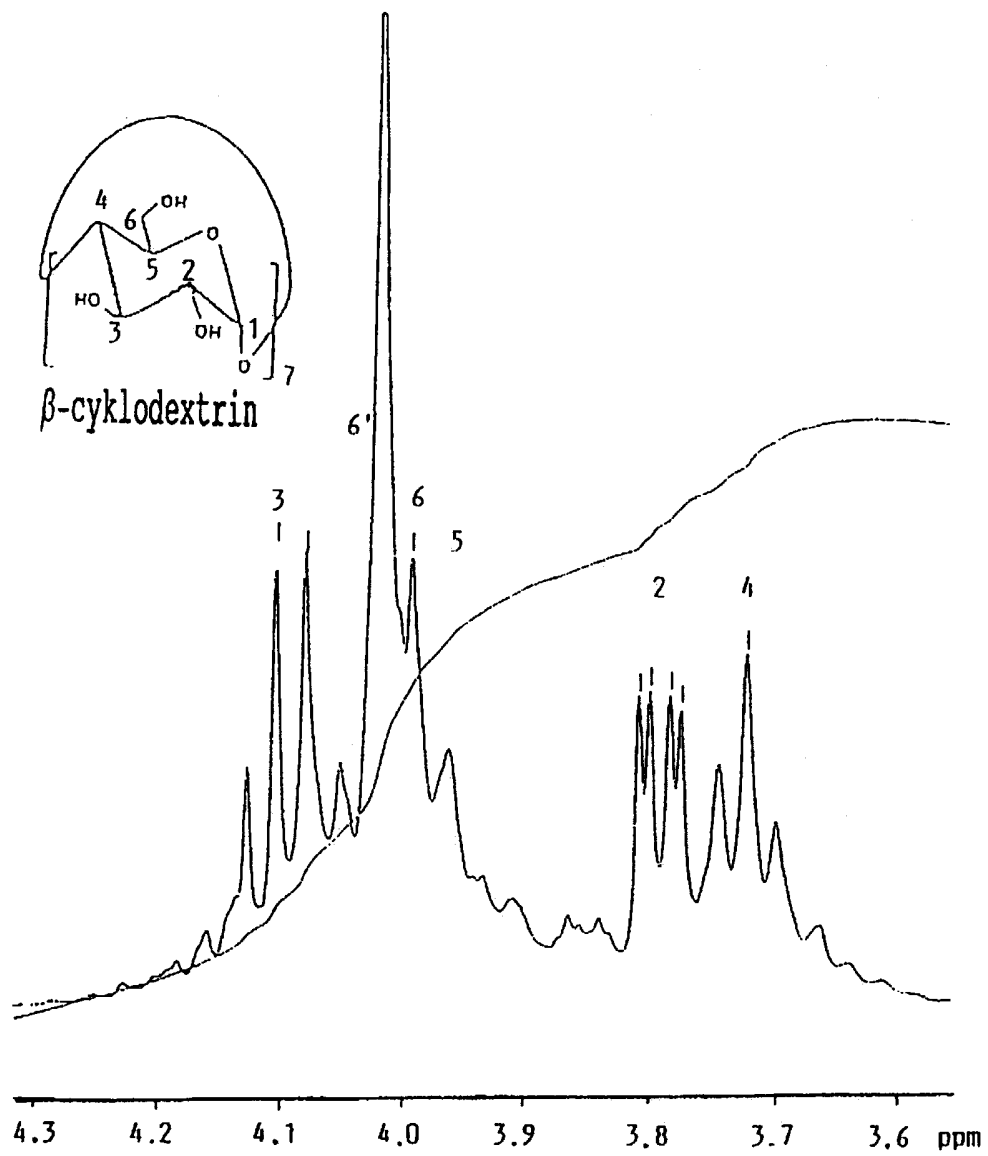
OBR.22



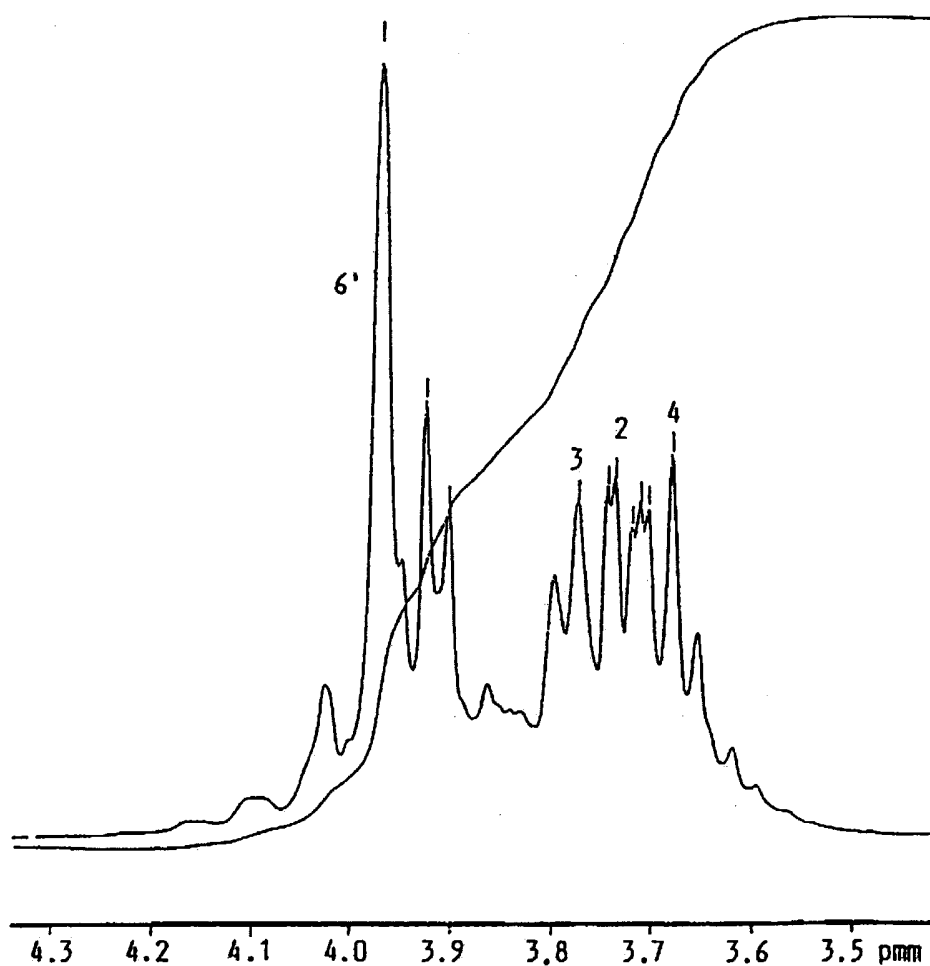
OBR.23



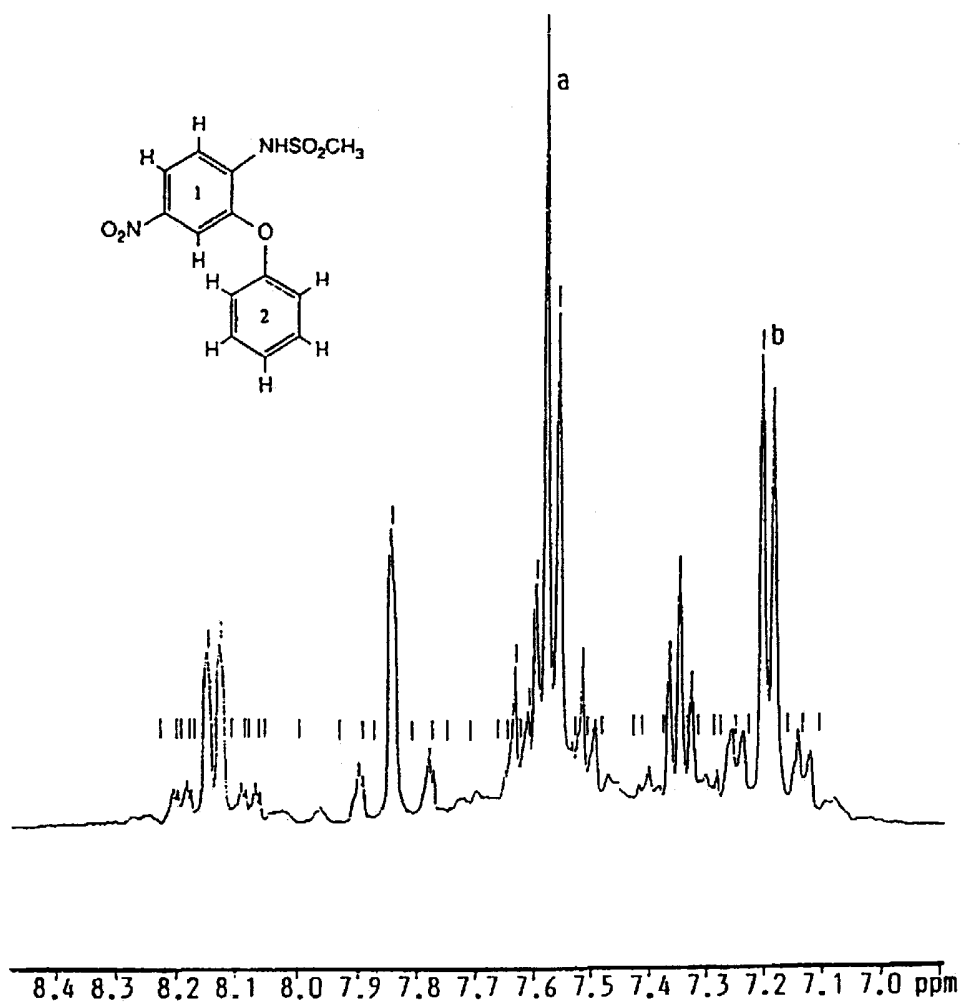
OBR.24



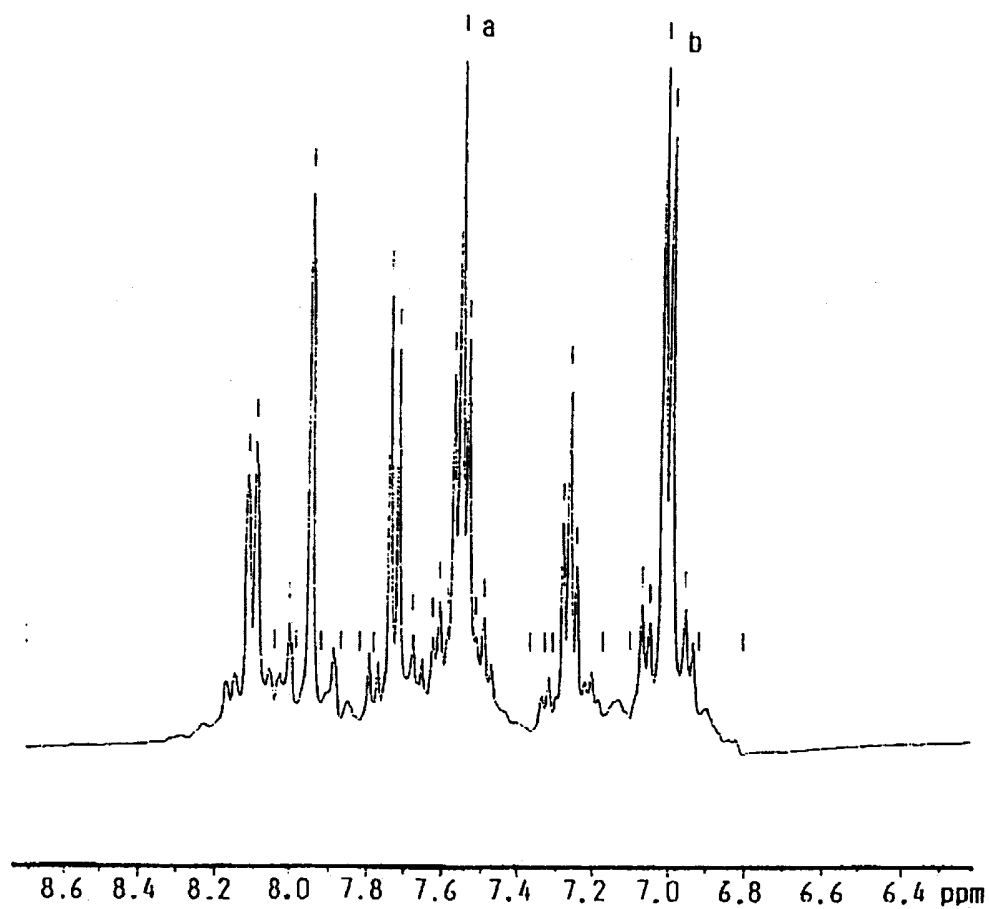
OBR.25



OBR. 26



OBR.27



OBR. 28

Konec dokumentu