

ITALIAN PATENT OFFICE

Document No.

102012902100353A1

Publication Date

20140512

Applicant

S.I.M.S. S.R.L. - SOCIETA ITALIANA MEDICINALI SCANDICCI

Title

PREPARAZIONE DI COMPOSTI

DESCRIZIONE dell'invenzione industriale dal TITOLO

"PREPARAZIONE DI COMPOSTI"

S.I.M.S. S.r.l. - SOCIETÀ ITALIANA MEDICINALI SCANDICCI

di nazionalità Italiana con sede in Firenze

5 via Dante da Castiglione, N 8

inventori designati: Marco Pisani Focati; Paolo Mele; Paolo Dondoli; Emanuele Porciatti

*** * * * *

DESCRIZIONE

SETTORE DELL'INVENZIONE

10 La presente invenzione riguarda un Ketoprofene sale di Lisina avente una particolare distribuzione granulometrica che può risultare utile nella preparazione di alcune sue forme farmaceutiche e un procedimento per ottenere tale granulometria.

Antefatto DELL'INVENZIONE

La granulometria di un principio attivo farmaceutico solido ha un grosso peso nel determinare le sue caratteristiche di processabilità e in particolare in fase di formulazione. Una distribuzione granulometrica monomodale e a basso grado di dispersione è in genere auspicabile per avere una polvere con caratteristiche ottimali. In certi casi per esigenze specifiche di formulazione è preferibile avere particelle di determinate dimensioni più o meno grandi. Un controllo della distribuzione granulometrica può essere effettuato per Esempio attraverso un processo di granulazione o intervenendo in fase di cristallizzazione, e la misura della granulometria di una polvere può essere fatta mediante un granulometro a diffrazione laser operando sul campione in dispersione a secco o a umido. Nel caso che la diffrazione laser sia misurata sulla dispersione a umido, la polvere viene sospesa in un liquido opportuno.

La scorrevolezza di una polvere è un'altra caratteristica importante ai fini della processabilità e formulabilità della polvere stessa e dipende da una moltitudine di fattori che vanno dalle caratteristiche chimico fisiche del particolato al tipo di impiantistica con cui il prodotto viene lavorato.

- 5 Il test per la scorrevolezza consiste nella determinazione della capacità dei solidi divisi , per esempio polveri e granulati, di fluire verticalmente attraverso fori di diverso diametro.

Un metodo molto usato per misurare la scorrevolezza di una polvere è quello detto “Flow Index” che consiste nel determinare il diametro di un orifizio al di sotto del quale non si ha la scorrevolezza della polvere. Tale metodo misurando la capacità di scorrere liberamente attraverso

- 10 un foro di diametro noto tiene conto di tutte le caratteristiche fisiche relative alla scorrevolezza della polvere stessa (dimensione e forma delle particelle, superficie, porosità, cariche elettrostatiche ecc.).

L'acido 2-(3-benzoilfenil)propionico, anche conosciuto come Ketoprofene , per la sua alta tollerabilità, è uno degli antiinfiammatori non steroidi maggiormente usati nella pratica clinica,

- 15 sia nel trattamento di patologie infiammatorie gravi sia come analgesico e antipiretico.

Questo principio attivo è normalmente usato come acido libero, praticamente insolubile in acqua, nelle composizioni farmaceutiche per uso orale, mentre nei metodi alternativi di somministrazione, per Esempio nella somministrazione parenterale, è usato come sale di Ketoprofene e basi organiche o inorganiche.

- 20 In letteratura, le caratteristiche granulometriche e di scorrevolezza delle polveri di Ketoprofene non vengono generalmente riportate o, quando descritte, possono rivelarsi non adatte alla preparazione di alcune forme farmaceutiche.

Ad Esempio, il brevetto WO9420449 descrive un processo che consente di superare i problemi di racemizzazione che possono avvenire durante il processo di salificazione del Ketoprofene e di ottenere, come singoli composti, i sali dell'acido S(+) 2-(3-benzoilfenil)propionico e dell'acido R(-) 2-(3-benzoilfenil)propionico con una base organica chirale come la D-Lisina e L-Lisina.

- 5 In tale processo la salificazione avviene in un solvente alcolico quale l'etanolo o preferibilmente isopropanolo acquoso, in un rapporto acido:solvente di 1 a 20, con un contenuto medio di acqua del 3%. I sali del Ketoprofene ottenuti per cristallizzazione, dopo raffreddamento della miscela di reazione, vengono facilmente filtrati e caratterizzati attraverso spettroscopia IR e diffrazione dei raggi X.
- 10 Nel brevetto WO9420449, tuttavia, non viene riporta alcuna caratteristica relativa alla granulometria e alla scorrevolezza del prodotto finale ottenuto.

Un procedimento alternativo per la preparazione di Ketoprofene sale di Lisina è descritto nell'esempio 1 e corrisponde a quello attualmente utilizzato dalla Richiedente.

- 15 In tale procedimento la reazione di salificazione avviene in una miscela etanolo / acqua con un rapporto Ketoprofene / etanolo 1:7 ed un contenuto in acqua circa 10%, con precipitazione del prodotto a 25-32°C. Il Ketoprofene sale di Lisina ottenuto mostra un profilo granulometrico di tipo 1 (Figura 1), ovvero caratterizzato da una distribuzione polimodale, con frazione fine preponderante e con valori (min.÷max.): d10 1÷2 d50 4÷10 d90 34÷58 (d10 1.5, d50 6.5, d90 45, valori medi su otto diversi lotti di prodotto). Una misura dell'indice di scorrevolezza fatta su 20 questo sale dà un valore > 28, che indica una capacità di fluire molto bassa.

Per specifiche esigenze di formulazione può essere conveniente disporre di un Ketoprofene sale di Lisina con un profilo granulometrico caratterizzato da particelle più grandi e da una distribuzione

più omogenea. Inoltre, può risultare vantaggioso che tale sale possieda anche una maggiore scorrevolezza rispetto ai prodotti ottenuti con i metodi dell'arte nota.

E' stato ora trovato un procedimento per la preparazione di Ketoprofene sale di Lisina avente una particolare distribuzione granulometrica che può risultare utile nella preparazione di alcune sue

5 forme farmaceutiche.

Costituisce pertanto oggetto della presente invenzione un procedimento per la preparazione di Ketoprofene sale di Lisina caratterizzato dal fatto che Ketoprofene (racemo) e Lisina (racema) vengono posti a reagire in una miscela etanolo / acqua in rapporto Ketoprofene / etanolo totale compreso tra a 1:5 a 1:20 e con un contenuto di acqua totale che va dal 6 al 13%, scaldando ad una

10 temperatura compresa tra 40 e 80°C fino a completa dissoluzione dei reagenti e poi facendo avvenire la precipitazione dei cristalli di Ketoprofene sale di Lisina ad una temperatura compresa fra 0° e 10°C, innescando se necessario e avendo cura di far avvenire la precipitazione in presenza di una quantità di etanolo pari al 50÷65% del totale.

Preferenzialmente, nel procedimento dell'invenzione, la precipitazione dei cristalli di Ketoprofene

15 sale di Lisina viene fatta avvenire a ad una temperatura compresa fra 5 e 10°C .

Ai fini della presente invenzione possono essere convenientemente utilizzati come reagenti Ketoprofene in forma enantiometricamente arricchita o in forma enantiometricamente pura e Lisina in forma enantiometricamente arricchita o enantiometricamente pura.

Operando secondo il procedimento dell'invenzione è possibile ottenere Ketoprofene sale di Lisina

20 con le caratteristiche desiderate.

Costituisce pertanto un ulteriore oggetto della presente invenzione un Ketoprofene sale di Lisina caratterizzato da un profilo granulometrico con d90 inferiore a 200 micron e frazione fine non

preponderante e preferibilmente un Ketoprofene sale di Lisina avente un profilo granulometrico essenzialmente monomodale con valori (min.÷max.): d10 33÷73 d50 109÷130 d90 146÷177 (d10 50, d50 120, d90 160, valori medi su quattro diversi lotti di prodotto).

Il Ketoprofene sale di Lisina dell'invenzione risulta quindi caratterizzato da particelle più grandi e 5 da una distribuzione più omogenea. Inoltre, esso risulta avere una maggiore capacità di scorrimento rispetto ai prodotti dell'arte nota : una misura di scorrevolezza fatta su campioni del sale dell'invenzione dà, infatti, un indice di scorrevolezza < 15. Queste caratteristiche possono risultare utili per specifiche esigenze di formulazione.

Il Ketoprofene sale di Lisina dell'invenzione può essere costituito da Ketoprofene in forma 10 enantiometricamente arricchita o in forma enantiometricamente pura e Lisina in forma enantiometricamente arricchita o enantiometricamente pura.

Il Ketoprofene sale di Lisina con le caratteristiche desiderate può essere ottenuto anche mediante ricristallizzazione di un Ketoprofene sale di Lisina di granulometria non specificata. In questo caso il sale viene dissolto in una miscela etanolo / acqua in rapporto Ketoprofene / etanolo totale 15 compreso tra a 1:5 a 1:20 e con un contenuto di acqua totale che va dal 6 al 13%, scaldando ad una temperatura compresa tra 40 e 80°C fino a completa dissoluzione e poi facendo avvenire la precipitazione dei cristalli come descritto nella procedura di preparazione del sale descritta sopra.

Ai fini della presente invenzione possono essere convenientemente utilizzati per la ricristallizzazione sali costituiti da Ketoprofene in forma enantiometricamente arricchita o in forma 20 enantiometricamente pura e Lisina in forma enantiometricamente arricchita o enantiometricamente pura.

Le misure di granulometria sono state fatte con un granulometro a diffrazione laser su soluzioni sature dei vari campioni (sospensioni) in isopropanolo, facendo su ogni campione tre misurazioni da 60 secondi e mediando i risultati ottenuti.

Le misure di scorrevolezza sono state fatte con il metodo “Flow Index” su campioni da 100g:

5 l'apparecchiatura è costituita da una opportuna tramoggia (European Pharmacopoeia, 2.9.16.) a cui si applicano dischi forati di differente diametro (European Pharmacopoeia, 2.9.36.), proteggendo l'assemblato dalle vibrazioni. L'indice di scorrevolezza è espresso come il diametro (in mm) del foro al di sotto del quale la polvere non riesce a fluire.

I sali dell'invenzione possono essere convenientemente utilizzati nella preparazione di alcune 10 forme farmaceutiche, aventi attività anti-infiammatoria, miscelandoli con eccipienti farmaceuticamente accettabili e formulandoli in modo adatto ad essere somministrati per via orale, intransasale, parenterale, topica e per inalazione.

Le composizioni farmaceutiche che contengono come principio attivo una quantità farmacologicamente efficace del sale dell'invenzione possono essere in forma di pillole, 15 compresse, granulati, polveri, emulsioni, soluzioni, creme.

Per meglio comprendere l'invenzione ed apprezzarne i vantaggi vengono di seguito descritte alcune sue forme di realizzazione esemplificative non limitative, facendo riferimento alle annesse figure, in cui:

- la Figura 1 si riferisce a Ketoprofene sale di Lisina con profilo granulometrico 1. Si tratta della 20 distribuzione granulometrica di 8 diversi lotti di Ketoprofene sale di Lisina preparati con il metodo descritto nell'esempio 1 (attualmente utilizzato dalla Richiedente per la produzione del sale).

Come si può notare il prodotto è caratterizzato da una distribuzione polimodale con frazione fine preponderante, con le seguenti caratteristiche (valori min.÷max.): d10 1÷2 d50 4÷10 d90 34÷58 (d10 1.5, d50 6.5, d90 45, valori medi su otto diversi lotti di prodotto) ;

- la Figura 2 si riferisce a Ketoprofene sale di Lisina con profilo granulometrico 2. Si tratta della distribuzione granulometrica di 4 diversi lotti di Ketoprofene sale di Lisina preparati con il procedimento dell'invenzione. Come si può notare il prodotto è caratterizzato da una distribuzione essenzialmente monomodale con le seguenti caratteristiche (valori min.÷max.): d10 33÷73 d50 109÷130 d90 146÷177 (d10 50, d50 120, d90 160, valori medi su quattro diversi lotti di prodotto)

- la Figura 3 si riferisce al confronto Ketoprofene sale di Lisina con profilo granulometrico 1 e 2.

10 Dal confronto fra i due profili granulometrici si vede come il prodotto con profilo granulometrico 2 sia costituito da particelle più grandi e più omogenee.

Per quanto riguarda le forme realizzative :

- l'Esempio 1 descrive l'ottenimento di Ketoprofene sale di Lisina secondo la procedura da noi attualmente utilizzata e costituisce pertanto un esempio comparativo;

15 - l'Esempio 2 descrive l'ottenimento di Ketoprofene sale di Lisina con le caratteristiche desiderate mediante ricristallizzazione di Ketoprofene sale di Lisina di granulometria non specificata;

- l'Esempio 3 e l'Esempio 4 descrivono l'ottenimento di Ketoprofene sale di Lisina con

Le caratteristiche desiderate mediante salificazione di Ketoprofene con Lisina.

Mentre la procedura descritta nell'Esempio 2 e la procedura dell'Esempio 3, operano in condizioni 20 molto più diluite della procedura dell'Esempio 1, la procedura dell'Esempio 4 presenta eguale efficienza da questo punto di vista e risulta perciò particolarmente interessante.

Esempio 1 (di confronto)

Preparazione di Ketoprofene sale di Lisina di con profilo granulometrico 1 mediante salificazione di Ketoprofene con Lisina.

Una miscela di Ketoprofene (60 Kg) ed etanolo al 95% (316 Kg) viene mantenuta a 25÷32°C fino a completa dissoluzione. Si aggiunge quindi etanolo al 95% (13.2 Kg) e poi Lisina soluzione acquosa al 50% (68.5 Kg). Si mantiene la miscela sotto agitazione a 25÷32°C fino a inizio di precipitazione, innescando se necessario e si mantiene la miscela a questa temperatura per almeno 3h. Quindi si raffredda a 0÷5°C e si mantiene la sospensione sotto agitazione a questa temperatura per almeno 1h.

Si centrifuga, lavando il precipitato con etanolo (60 Kg).

10 Dopo essiccamento a 40°C sotto vuoto si ottengono 86.4 Kg di prodotto.

Esempio 2

Preparazione di Ketoprofene sale di Lisina di con profilo granulometrico 2 mediante ricristallizzazione di Ketoprofene sale di Lisina.

Una miscela di Ketoprofene sale di Lisina (25 Kg), acqua (29.5 Kg) ed etanolo assoluto (245 Kg) viene scaldata a 70÷80°C fino a completa dissoluzione. La soluzione risultante viene raffreddata in 1h a 10°C e mantenuta per 0.5h in queste condizioni, innescando se necessario. Si raffredda poi a 5°C in 0.5h e si mantiene per 1h. Si aggiunge poi etanolo assoluto (147 Kg) e si mantiene la sospensione sotto agitazione a 0÷5°C per 16h.

Trascorso questo tempo si centrifuga, lavando il precipitato con etanolo (24.5 Kg).

20 Dopo essiccamento a 40°C sotto vuoto si ottengono 21.0 Kg di prodotto.

Esempio 3

Preparazione di Ketoprofene sale di Lisina di con profilo granulometrico 2 mediante salificazione di Ketoprofene con Lisina.

Una miscela di Ketoprofene (25.0 Kg), Lisina soluzione acquosa al 50% (28.9 Kg), acqua (16.2 Kg) ed etanolo assoluto (195 Kg) viene scaldata a 50÷70°C fino a completa dissoluzione. La

5 soluzione risultante viene raffreddata in 1h a 10°C e mantenuta per 0.5h in queste condizioni, innescando se necessario. Si raffredda poi a 5°C e si mantiene per 1h. Si aggiunge quindi etanolo assoluto (117.2 Kg) e si mantiene la sospensione sotto agitazione a 0÷5°C per 16h.

Trascorso questo tempo si centrifuga, lavando il precipitato con etanolo (19.5 Kg).

Dopo essiccamiento a 40°C sotto vuoto si ottengono 34.0 Kg di prodotto.

10 Esempio 4

Una miscela di Ketoprofene (55.6 Kg), Lisina soluzione acquosa al 50% (63.4 Kg), acqua (7.0 Kg) ed etanolo al 95% (146.5 Kg) viene scaldata a 40÷50°C fino a completa dissoluzione. La

soluzione risultante viene raffreddata in 2h a 0÷5°C e mantenuta per 1h in queste condizioni, innescando se necessario. Si aggiunge quindi etanolo al 95% (146.5 Kg) e si mantiene la

15 sospensione sotto agitazione a 5÷10°C per 8h.

Trascorso questo tempo si centrifuga e si lava il precipitato con etanolo al 95% (43.4 Kg).

Dopo essiccamiento a 40°C sotto vuoto si ottengono 75.0 Kg di prodotto.

RIVENDICAZIONI

1. Sale di DL-lisina dell'(RS)-acido 2-[3-(benzoil) fenil] propionico in forma racemica avente una distribuzione granulometrica caratterizzata da $D_{10} \geq 30\mu\text{m}$, $D_{50} \geq 60\mu\text{m}$, $D_{90} < 200\mu\text{m}$ ed indice di scorrevolezza non superiore a 15.
- 5 2. Sale di DL-lisina dell'(RS)-acido 2-[3-(benzoil) fenil] propionico secondo la rivendicazione 1 avente un profilo granulometrico con distribuzione D_{10} (33÷73), D_{50} (109÷130), D_{90} (146÷177).
3. Procedimento per la preparazione di sale di DL-lisina dell'(RS)-acido 2-[3-(benzoil) fenil] propionico in forma racemica avente un profilo granulometrico $D_{10} \geq 30\mu\text{m}$, $D_{50} \geq 60\mu\text{m}$, $D_{90} < 200\mu\text{m}$ ed indice di scorrevolezza non superiore a 15, comprendente:
 - reazione dell'(RS)-acido 2-[3-(benzoil) fenil] propionico e di lisina in forma racemica in presenza di etanolo ed acqua, ad una temperatura compresa tra 25 ed 80 °C, eventualmente in agitazione;
 - raffreddamento ad una temperatura compresa tra 0°C e 10°C;
 - centrifugazione;
 - lavaggio con etanolo;
 - essiccamiento a 40°C sotto vuoto.
- 15 4. Procedimento per la preparazione di sale di DL-lisina dell'(RS)-acido 2-[3-(benzoil) fenil] propionico secondo la rivendicazione 3 caratterizzato dal fatto che acido 2-[3-(benzoil) fenil] propionico e lisina vengono posti a reagire in una miscela etanolo / acqua in rapporto acido 2-[3-(benzoil) fenil] propionico / etanolo totale compreso tra a 1:5 a 1:20 e con un contenuto di acqua totale che va dal 6 al 13%, scaldando ad una temperatura compresa tra 40 e 80°C fino

a completa dissoluzione dei reagenti e poi facendo avvenire la precipitazione dei cristalli di sale di DL-lisina di acido 2-[3-(benzoil) fenil] propionico ad una temperatura compresa fra 0° e 10°C, innescando se necessario e avendo cura di far avvenire la precipitazione in presenza di una quantità di etanolo pari al 50÷65% del totale.

- 5 5. Procedimento per la preparazione sale di DL-lisina di acido 2-[3-(benzoil) fenil] propionico secondo la rivendicazione 3 caratterizzato dal fatto che sale di DL-lisina di acido 2-[3-(benzoil) fenil] propionico di granulometria non specificata, viene dissolto in una miscela etanolo / acqua in rapporto acido 2-[3-(benzoil) fenil] propionico / etanolo totale compreso tra 1:5 a 1:20 e con un contenuto di acqua totale che va dal 6 al 13%, scaldando ad una temperatura compresa tra 40 e 80°C fino a completa dissoluzione del sale e poi facendo avvenire la precipitazione dei cristalli come descritto nella rivendicazione 3 o 4.
- 10 6. Procedimento secondo la rivendicazione 4 o 5 caratterizzato dal fatto che la precipitazione dei cristalli di sale di DL-lisina di acido 2-[3-(benzoil) fenil] propionico viene fatta avvenire ad una temperatura compresa fra 5 e 10°C .
- 15 7. Procedimento secondo la rivendicazione 3 caratterizzato dal fatto che la miscela di reazione è scaldata ad una temperatura compresa tra 40÷50°C fino a completa dissoluzione dei reagenti e che la precipitazione dei cristalli di sale di lisina di acido 2-[3-(benzoil) fenil] propionico viene effettuata ad una temperatura compresa fra 0÷5°C.
- 20 8. Composizione farmaceutica comprendente come principio attivo una quantità terapeuticamente efficace del composto secondo la rivendicazione 1, in miscela con un opportuno eccipiente farmaceuticamente accettabile.

CLAIMS

1. Ketoprofen lysine salt characterized by a profile with d90 particle size less than 200 microns and fine fraction not predominant.
2. Ketoprofen lysine salt according to claim 1 having a granulometric profile characterized by an essentially monomodal distribution with (values min. ÷ max.): d10 33 ÷ 73 d50 109 ÷ 130 d90 146 ÷ 177.
3. Ketoprofen lysine salt according to claims 1 or 2 characterized by a flowability value not higher than 15.
4. Ketoprofen lysine salt according to previous claims composed of ketoprofen in the enantiomerically enriched or enantiomerically pure form and Lysine in the enantiomerically enriched or enantiomerically pure form.
5. Process for the preparation of the Ketoprofen lysine salt of claims 1-4 characterized in that Ketoprofen and Lysine are reacted in a mixture of ethanol / water in the ratio Ketoprofen / total ethanol ranging between 1:5 to 1:20 and with a total water content ranging from 6 to 13%; the mixture is then heated at a temperature between 40 and 80° C until complete dissolution of the reagents and the crystals of ketoprofen lysine salt are then precipitated at a temperature ranging between 0° and 10°C, triggering if necessary and caring that the precipitation occur in the presence of a quantity of ethanol equal to 50 ÷ 65% of the total.
6. Process for the preparation of the Ketoprofen lysine salt of claims 1-4 characterized in that a ketoprofen lysine salt having a particle size not specified is dissolved in a mixture of ethanol /water in the ratio Ketoprofen / total ethanol comprised between 1:5 to 1: 20 and with a total water content ranging from 6 to 13; the mixture is then heated at a temperature between 40° and 80° C until complete dissolution of the salt and the crystals are then precipitated as described in claim 5.
7. Process according to claim 5 or 6 characterized in that the precipitation of the crystals of ketoprofen lysine salt is made at a temperature between 5° and 10 ° C.

8. Process according to claims 5 or 6 characterized in that the reactants or the salt are composed of ketoprofen in the enantiomerically enriched or in the enantiomerically pure form and Lysine in the enantiomerically enriched or in the enantiomerically pure form.
9. Process according to claim 5 characterized in that the reaction mixture is heated at a temperature between $40^{\circ} \div 50^{\circ}\text{C}$ until complete dissolution of the reactants and in that the precipitation of crystals of ketoprofen lysine salt is made at a temperature ranging between $0^{\circ} \div 5^{\circ}\text{C}$.
10. A pharmaceutical composition containing as active ingredient a therapeutically effective amount of the compounds of claims 1-4, in admixture with a suitable pharmaceutically acceptable excipient.

FIGURA 1: Ketoprofene sale di Lisina con profilo granulometrico 1

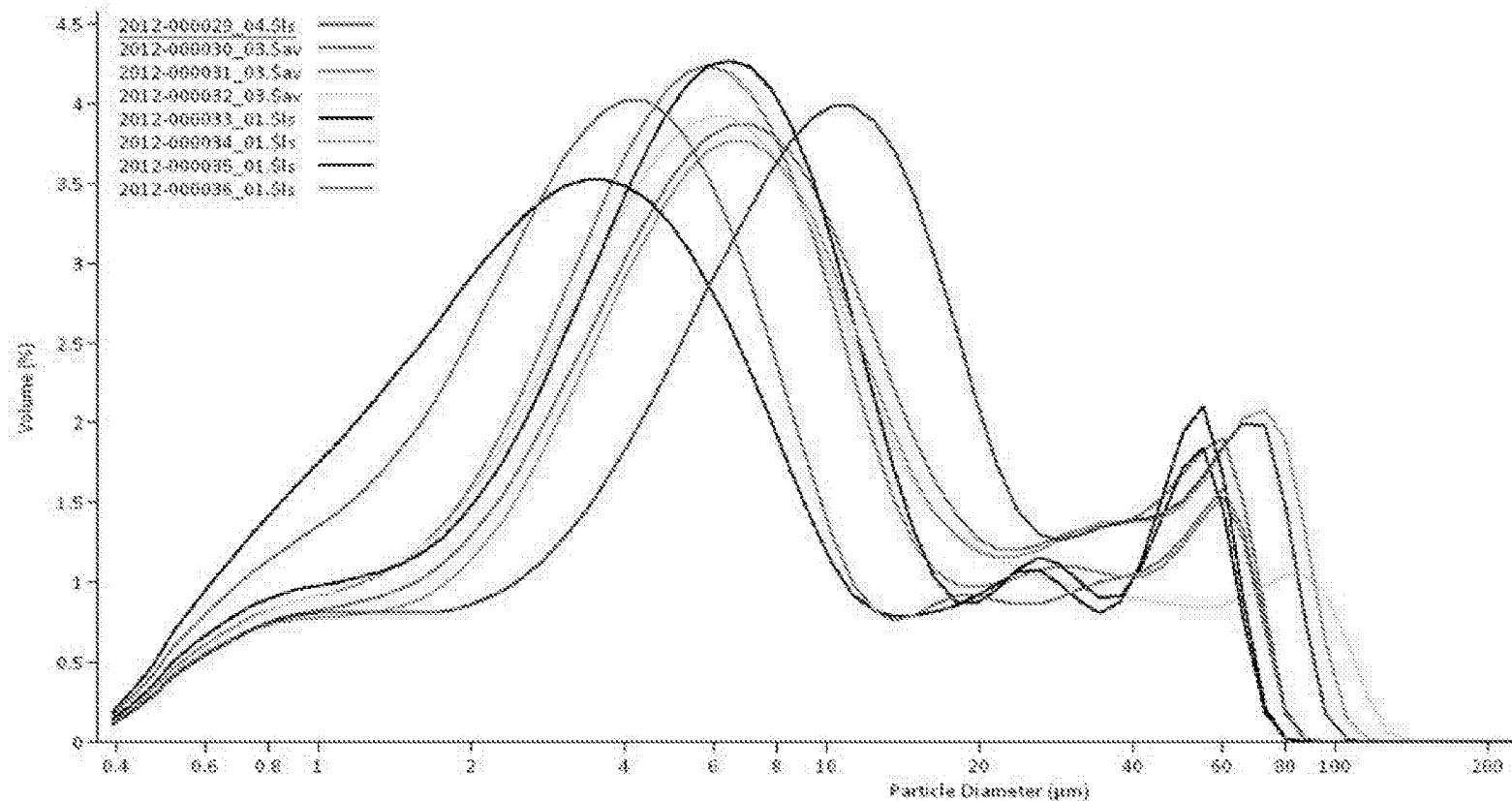


FIGURA2: Ketoprofene sale di Lisina con profilo granulometrico 2

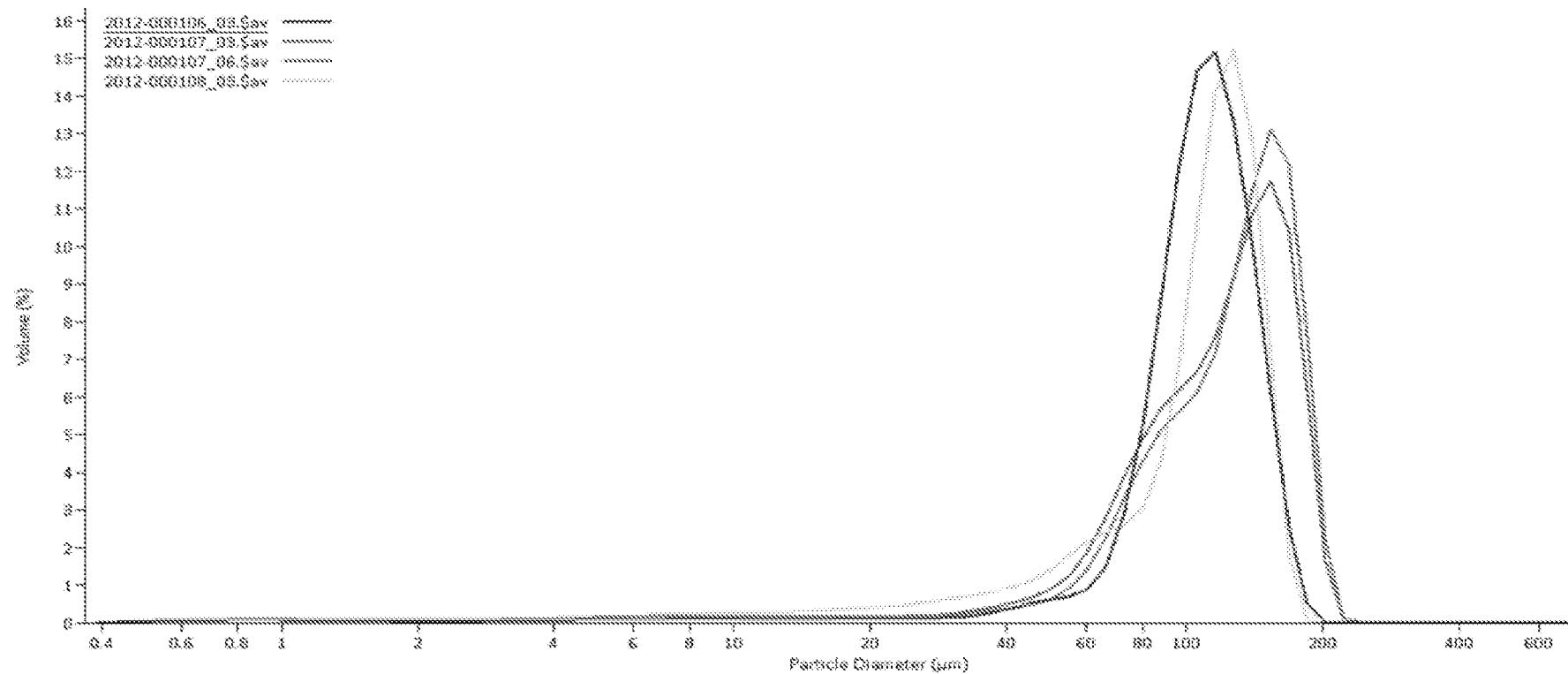


FIGURA 3: Ketoprofene sale di Lisina confronto profilo granulometrico 1 e 2

