(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
A61K 31/19

(45) 공고일자 1999년06월15일
(11) 등록번호 10-0198044
(24) 등록일자 1999년02월26일

(21) 출원번호	10-1993-0703409	(65) 공개번호	특1994-0700877
(22) 출원일자	1993년11월12일	(43) 공개일자	1994년04월22일
번역문제출일자	1993년11월12일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP 92/01025	(87) 국제공개번호	WO 92/20334
(86) 국제출원일자	1992년05월04일	(87) 국제공개일자	1992년11월26일
(81) 지정국	AP ARIPO특허 : 말라위 수단 EA EURASIAN특허 : 러시아 EP 유럽특허 : 오스트리아 스위스 리히텐슈타인 독일 덴마크 스페인 핀랜드 영국 룩셈부르크 네덜란드 스웨덴 OA OAPI특허 : 부르키나파소 베넹 중앙아프리카 콩고 코트디브와르 카메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고 국내특허 : 오스트레일리아 바베이도스 불가리아 브라질 캐나다 헝가리 일본 대한민국 스리랑카 마다가스카르 노르웨이 루마니아 미국 폴란드		
(30) 우선권주장	9110342.4 1991년05월13일 영국(GB) 9112058.4 1991년06월05일 영국(GB)		

(73) 특허권자 더 부츠 캄파니 피엘씨 아이 에이 호틴
영국 노팅햄 엔지2 3에이에이
(72) 발명자 버나드 존 아미티지
영국 노팅햄 엔지2 3에이에이 테인 로오드 웨스트 1
폴 프레드릭 코에
영국 노팅햄 엔지2 3에이에이 테인 로오드 웨스트 1
존 프란시스 람파드
영국 노팅햄 엔지2 3에이에이 테인 로오드 웨스트 1
알란 스미스
영국 노팅햄 엔지2 3에이에이 테인 로오드 웨스트 1
(74) 대리인 이병호, 최달용

심사관 : 김희수

(54) 이부프로펜 염을 포함하는 약제학적 조성물

요약

염증, 통증 및 발열을 치료하기 위한 약제학적 조성물에서의 S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트[S(+)-이소프로펜의 나트륨 염]의 용도를 기술하고 있다.

바람직한 조성물은 S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트 이수화물을 포함한다. 또한, S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트의 제조방법 및 대장체성 순도가 높은 S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트의 제조방법에서의 이의 용도를 기술하고 있다.

명세서

[발명의 명칭]

이부프로펜 염을 포함하는 약제학적 조성물

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 S(+)-이부프로펜의 염, 이의 소염, 해열 및 진통 활성물, 이를 함유하는 약제학적 조성물, 에난티오머 순도가 은 S(+)-이부프로펜의 제조 공정중의 중간 생성물 로서의 이의 용도 및 상기 염의 신규 형태에 관한 것이다.

(±)-2-(4-이소부틸페닐)프로피온산, 즉, 이부프로펜은 강력하고 널리 허용되는 소염제, 진통제 및 해열제이다. 라세미 혼합물은 2개의 에난티오머, 즉, S(+)-2-(4-이소부틸 페닐)프로픽온산(또는 S(+)-이부프로펜) 및 R(-)-2-(4- 이소부틸페닐)프로피온산(또는 R(-)-이부프로펜)으로 이루어져 있다. S(+)-이부프로펜이 활성제이며, R(-)-이부프로펜이 인체내에서 S(+)-이부프로펜으로 부분적으로 전환된다는 것이 공지되어 있다. 당해 약제는 라세미 혼합물로서 이미 시판되고 있지만, 특정 환경에 있어서 S(+)-이부프로펜을 투여하는 것이 유익할 수 있다. 그러나, S(+)-이부프로펜을 약제학적 조성물로 제형화하기 위한 시도

의 경우 이의 융점이 낮기 때문에 (예 : 51℃)문제점이 대두된다.

DE 제3922441호는 S(+)-이부프로펜의 낮은 융점과 관련된 제형 문제점을 고려하여 S(+)-이부프로펜의 칼슘 염 그 자체만을 사용하거나 나트륨-, 칼륨- 또는 암모늄-S(+)-이부프로펜 염, 이부프로펜 및 S(+)-이부프로펜을 포함하는 그룹으로부터 선택된 화합물과 혼합하여 사용함으로써 상기 문제점을 해결하는 방안을 제안하고 있다. 예를 들면, 나트륨염이 흡습성 이어서 정제화가 만족스럽지 못하기 때문에 약제학적 조성물이 필수 성분으로서 S(+)-이부프로펜의 알칼리 금속염과 같은 칼슘염을 함유해야 한다고 기술하고 있다.

본 발명자들은 S(+)-이부프로펜의 나트륨염을 제조하고 특성을 조사하여 놀랍게도 상기 화합물이 유익한 제형 특성을 갖는다는 것을 밝혀내었다. S(+)-이부프로펜의 나트륨 염의 네가티브 광회전이 -4.3° 이므로 이를 정확하게는 S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트로 명명한다.

S(+)-이부프로펜의 라세미화 방법에서 피리딘 사용의 대안으로서, 염기용 무수 형태 S(+)-이부프로펜의 나트륨 염의 제조가 US 제4,946,997호에 기술되어 있다. 상기 참조문헌에 있어서, 수득된 물질의 물성이 상세하게 주어지지 않았으며 이러한 물질이 약제용으로 적합하다고 제시되어 있지 않다.

자발적 조사에 있어서 정상의 대상자에게 용액 상태의 묽은 수산화나트륨중 S(+)-이부프로펜을 투여한 것이 문헌[참조: Lee et al, J. Pharm Sci. Vol. 73, No. 11, 1984, pp 1542- 44]에 보고되어 있다. 그러나, 이러한 제형의 맛은 대다수의 환자에게 허용되지 않는다.

본 발명은 추가의 약제학적 부형제를 함유하지 않는 물중의 S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트의 용액으로 이루어진 조성물(a) 및 S(+)-이부프로펜의 칼슘염을 포함하는 조성물(b)을 제외한, 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 에난티오머 순도가 90% 이상인 S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트는 S(+)-이부프로펜을 능가하는 다수의 제형 이점을 갖는다. S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트는 장기간의 압축 수행시 정제 압형의 온도가 상승되는 동안에도 정제로 용이하게 압축될 수 있다. 유사한 환경하에, S(+)-이부프로펜은 접착성이며 일반적으로 유동 특성이 불량하다. 또한 S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트는 가장 적합한 입자 크기로 용이하게 분쇄될 수 있고, 이러한 이점들은 앞서 언급한 선행기술(DE 제3922441호)의 상황하에서는 기대할 수 없다.

융점이 높은(예: 220 내지 222℃) S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트는 제형화 공정, 예를 들면 과립화 공정중의 중간 생성물을 건조하는데 있어서 S(+)-이부프로펜을 함유하는 상응하는 중간 생성물에 비해 더 높은 고온을 사용 가능케 한다. 또한 고융점은 S(+)-이부프로펜을 함유하는 초종 제형을 S(+)-이부프로펜의 융점에 근접하는 온도에서 저장하는 경우 물리적 안정성을 저하시킬 수 있는데 비해 S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오레이트를 함유하는 최종 제형을 예를 들면, 고온 기후에서 저장하는 동안에는 물리적 안정성을 증가시킨다.

S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트의 수용성은 S(+)-이부프로펜의 수용성 보다 더 높으며, 물을 함유하는 약제학적 조성물의 제형에 매우 유용하다. 이러한 조성물은 투명하고 맑으며 심미적으로 매력적인 제형을 갖는 조성물로 제형화될 수 있다.

추가의 제형 이점은 S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐) 프로피오네이트가 하이드록실 그룹, 예를 들면 1가, 2가, 3가 또는 다가 알콜을 함유하는 부형제에 의해 에스테르화 되는 것을 방해할 수 있다는 것이다. 예를 들면, 이는 S(+)- 이부프로펜을 액체 충전 부형제, 예를 들면, 알콜을 함유할 수 있는 에스테르화된 천연 식물성유로 제형화시키는 경우 부딪치게 되는 문제점이다.

본 발명의 약제학적 조성물에서 사용되는 S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트의 에난티오머 순도의 범위는 90 내지 100%이다. 바람직하게는 사용되는 S(-) 나트륨 2- (4-이소부틸페닐)프로피오네이트의 에난티오머 순도는 95% 이상이며, 보다 바람직하게는 에난티오머 순도는 98% 이상이며, 가장 바람직하게는 에난티오머 순도는 99% 이상이다. 본 발명의 특히 바람직한 양태에 있어서, 에난티오머 순도는 99.5% 이상이며, 특히 99.9% 이상이다. 본 발명자들은 S(-) 나트륨1-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트가 약제학적 조성물의 제조체 사용하기 위한 신규하고 유용한 화합물인 안정한 이수화물의 형태로 존재할 수 있다는 것을 밝혀내었다. 본 발명의 조성물의 하기 상세화된 설명에 있어서, 용어 S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트는 무수 형태 및 수화된 형태를 포함한다. 바람직하게는 이수화물이 사용된다.

S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트 이수화물은 하나 이상의 결정 형태로 존재할 수 있으며 본 발명은 각각의 결정 형태 및 이의 혼합물을 포함한다.

치료 용도에 있어서, S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸 페닐)프로피오네이트는 경구 투여, 직장 투여, 비경구 투여 또는 국소투여될 수 있으며, 바람직하게는 경구 투여되거나 국소투여될 수 있다. 적합하게는 본 발명의 치료학적 조성물은 경구투여, 직장투여, 비경구투여 또는 국소투여용으로 공지된 약제학적 조성물중의 어떠한 형태일 수 있다. 이러한 조성물에 사용하기에 적합한 약제학적으로 허용되는 담체는 약학 분야에 널리 공지되어 있다. 본 발명의 조성물은 S(-) 나트륨 2- (4-이소부틸페닐)프로피오네이트 1 내지 99중량%를 함유할 수 있다. 본 발명의 조성물은 일반적으로 단위 투여량 형태로 제조한다. 바람직하게는, S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐) 프로피오네이트의 단위 투여량의 범위는 예를 들면 S(+)- 이부프로펜 100mg, 200mg, 400mg 또는 800mg의 용량과 동중량인 용량을 제공하기 위해 미리 산정한 양으로 10 내지 1200mg이다

경구 투여용 고체 조성물은 본 발명의 바람직한 조성물이며 이러한 투여용으로 공지된 약제학적 형태는, 예를 들면, 정제 및 캡슐제이다. 적합하게는 S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트를 붕해제(예: 옥수수 전분) 및 윤활제(예: 마그네슘 스테아레이트)의 존재하에 불활성 희석제(예: 인산칼슘)와 혼합한 다음, 혼합물을 공지된 방법으로 정제화시켜 정제를 제조할 수 있다. 이러한 정제를 필요한 경우, 공지된 방법에 의해, 예를 들면, 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트를 사용하여 장용피로 회복할 수 있다. 유사하게는, 캡슐제, 예를 들면, 부가 부형제를 함유하거나 함유하지 않는 S(-) 나트륨 2-

(4-이소부틸페닐) 프로피오네이트를 함유하는 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐제는 통상의 방법으로 제조될 수 있으며, 필요한 경우, 공지된 방법으로 장용피로 피복된다. 정제는 본 발명의 화합물의 방출을 조절할 수 있도록 당해 분야의 숙련가들에게 공지된 방법으로 제형화될 수 있다. 그 밖의 경구투여용 조성물은 적합한 식물성을, 예를 들면, 낙화생유중에 본 발명의 화합물을 함유하는 유성 현탁액을 포함한다.

바람직하게는, 고체 조성물은 a) S(-) 나트륨 2-(4- 이소부틸페닐)프로피오네이트 10 내지 99중량%; b) 희석제 1 내지 90중량%; c) 윤활제 0.1 내지 10중량% 및 d) 붕해제 0.1 내지 15중량%을 포함하고 e) 결합제 0.1 내지 15중량%를 포함하거나 하지 않는다. 유동 보조제 0.1 내지 10%를 가하거나 가하지 않을 수 있다.

바람직하게는 희석제는 락토즈, 인산칼슘, 덱스트린, 미정질 셀룰로즈, 슈크로즈, 전분, 황산칼슘 또는, 이들의 혼합물을 포함한다. 보다 바람직하게는 희석제는 락토즈 또는 인산칼슘이다. 바람직하게는 윤활제는 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 칼슘 스테아레이트 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 보다 바람직하게는 윤활제는 마그네슘 스테아레이트 또는 스테아르산이다. 바람직하게는 붕해제는 미정질 셀룰로즈, 옥수수 전분, 나트륨 전분 글리콜레이트, 치환 정도가 낮은 하이드록시프로필 셀룰로즈, 알긴산 또는 크로스자르멜로즈 나트륨 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 바람직하게는 결합제는 폴리비닐 피롤리돈, 젤라틴, 하이드록시 프로필메틸 셀룰로즈, 전분 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 보다 바람직하게는 결합제는 폴리비닐피롤리돈이다. 적합한 유동 보조제는 활석 및 콜로이드성 이산화규소를 포함한다. 특정 부형제가 하나 이상의 기능을 수행할 수 있다는 것, 예를 들면, 옥수수 전분이 희석제, 결합제 또는 붕해제로서 작용할 수 있다는 것은 당해 분야의 숙련가들에게는 이해될 것이다.

S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트의 조절된 방출 형태는 급방출 제형(예: 가용성 과립제 또는 용응 충전 급방출 캡슐제), 지연성 방출 제형(예: 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트의 장용피로 피복된 정제), 특히 서방성 제형을 포함한다. 다양한 유형의 서방성 제형은 당해 분야의 숙련가들에게 공지되어 있다. 전형적으로, S(-) 나트륨 2-(4- 이소부틸페닐)프로피오네이트를 방출 지연피복물, 예를 들면 셀룰로즈 에테르 및 아크릴레이트의 공중합체내에 캡슐화 시키거나, 예를 들면, 이온 교환 수지 비이드와 같은 소입자에 결합시킬 수 있다. 또한, S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐) 프로피오네이트는 방출 지연제, 예를 들면, 친수성 검(예: 크산탄 검), 셀룰로즈 유도체(예. 하이드록시프로필 메틸 셀룰로즈 또는 폴리사카라이드), 왁스 또는 플라스틱 물질을 함유하는 매트릭스내에 혼입될 수 있다. 이러한 기술은 S(+)-이부프로펜의 지속적 혈액 수준을 위장관내에서 조절, 예를 들면, 조성물을 부식, 팽윤, 붕해 및 용해하여 제공할 수 있다.

액체 충전 조성물, 예를 들면, 점성 액체 충전제, 액체 페이스트 충전제 또는 가변성 액체 충전제는 경구 투여용으로 적합하다. 용융 충전된 조성물은 다양한 방출물을 제공하기 위해 S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐) 프로피오네이트를 천연 식물성유 지방산의 특정 에스테르, 예를 들면, 젤루시레(Jelucire: 상표명)(제조회사: Gattefosse)와 혼합하여 수득될 수 있다. 적합하게는 용융-충전된 캡슐제는 a) S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트 10 내지 80중량% 및 b) 천연식물성유 지방산의 트리글리세라이드 및 폴리올 에스테르 하나 이상을 포함하는 지방산 에스테르 부형제 20 내지 90중량%를 포함한다.

기포성 용액 또는 현탁액을 형성시키기 위해 물에 가하는 경우 기포성 고체조성물이 경구 투여용으로 적합하다. 적합하게는 기포성 조성물은 a) S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐) 프로피오네이트 1 내지 50중량% 및 b) 악제학적으로 허용되는 기포성 커플을 포함한다. 이러한 조성물은 정제 또는 과립제 형태로 존재할 수 있다. S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐) 프로피오네이트가 라세미 이부프로펜의 나트륨 염에 비해 유익한 감각수용 특성을 가질지라도, 바람직하게는 기포성 조성물은 추가로 미감 차단(taste-masking) 성분 예를 들면 감미제, 향미제, 아르기닌, 탄산나트륨 또는 중탄산나트륨을 포함한다.

고체 비-기포성 조성물은 본 발명의 바람직한 조성물이다. 바람직하게는 이러한 조성물은 S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트를 이수화물로서 포함한다.

바람직하게는 경구용 액체 조성물은 a) S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트 0.1 내지 10중량%, b) 희석제 1 내지 50중량% 및 c) 총 100중량%가 되게 하는 양의 물을 포함한다. 조성물은 알콜 및/또는 방부제를 함유하거나 하지 않을 수 있다. 적합한 희석제는 감미제, 예를 들면, 소르비톨, 크실리톨, 슈크로즈 또는 LYCASIN® (등록 상표명)(제조회사: Roquette)를 포함한다. 당해 분야에서 널리 공지된 향미제 또는 기타 미감 차단제, 예를 들면 사카린, 나트륨 사카린을 가할 수 있다. S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트의 수성 액체 조성물로의 사용은 제공된 유익한 약리학적 효과 이외에 소비자에게 심미적으로 호감가는 투명하고 균일하며 밝은 제형을 제공하기 때문에 특히 유익하다.

국소 투여용 조성물은 본 발명의 바람직한 조성물 이다. 적합하게는 S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오 네이트는 약제학적으로 허용되는 크림, 연고 또는 겔에 분산될 수 있다. 적합한 크림은 S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸 페닐)프로피오네이트를 계면활성제를 사용하여 수성 매질에 분산시킨 석유 및/또는 경(light) 액체 파라핀과 같은 국소용 비히클에 혼입시켜 제조할 수 있다. 연고는 S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트를 국소용 비히클(예: 광유, 석유 및/또는 왁스, 예를 들면, 파라핀 왁스 또는 밀랍)과 혼합하여 제조할 수 있다. 겔은 S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트를 물의 존재하에 겔화제, 예를 들면 염기성화된 카보머(Carbomer) BP를 포함하는 국소용 비히클과 혼합하여 제조할 수 있다.

적합한 국소적으로 투여가능한 조성물은 화합물이 피부와 접촉하여 유지되도록 본 발명의 약제학적으로 활성인 화합물이 분산된 매트릭스를 포함하며 예를 들면 패취(patch) 또는 습포로 경피적으로 투여할 수 있다. 적합한 경피용 조성물은 강력한 경피용 촉진제(예: 디메틸 설폭사이드, 프로필렌 글리콜 또는 페퍼민트 오일)와 함께 S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트를 상기 기술한 바와 같은 국소용 비히클과 혼합하여 제조될 수 있다.

반-고체 조성물은 예를 들면 조성물을 크림, 연고 또는 겔의 형태로 국소용으로 사용하기에 바람직하다. 적합한 겔은 a) S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트 1 내지 15중량%; b) 겔화제1 내지 20중량%; c) 방부제 0.01 내지 10중량% 및 d) 총 100중량%가 되게 하는 양의 물을 포함한다. 바람직하게는 겔화

제는 중화제 및 카보머 0.1 내지 10중량%를 포함한다. 이들의 약리학적 활성이외에 허용가능한 향장 외관 및 구조를 갖는 수용성이 높은 S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트 투명 겔을 수득하는 것이 본 발명에 있어 특히 유익하다.

적합한 크림은 a) S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐) 프로피오네이트 1 내지 15%, b) 유상 5 내지 40%; c) 유화제 5 내지 15% 및 d) 물 30 내지 85%를 포함한다. 적합한 유상은 석유 및/또는 경액체 파라핀을 포함한다.

또한, S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트는 a) 자기-유화제 10 내지 40% 및 b) 물 60 내지 90%를 포함하는 염기에 분배되어 크림을 형성할 수 있다. LABRAFILL 및 GELOT (상표명)(제조회사: Gattefosse)는 자기-유화 염기의 예이다.

적합한 연고는 a) S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐) 프로피오네이트 1 내지 15% 및 b) 총 100%가 되게 하는 양의 국소용 비히클을 포함한다. 적합한 국소용 비히클은 광유, 석유 및/또는 왁스를 포함한다.

직장 투여용으로 적합한 본 발명의 조성물은 이러한 투여용으로 공지된 약제학적 형태, 예를 들면 폴리에틸렌 글리콜 염기 또는 반합성 글리세라이드를 갖는 좌제이다. 바람직하게는 좌제 형태의 조성물은 S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트 10 내지 30중량% 및 담체 70 내지 90중량%(여기서, 담체는 폴리에틸렌 글리콜 또는 반응성 글리세라이드를 포함하는 염기로부터 선택된다)를 포함한다.

비경구 투여용으로 적합한 본 발명의 조성물은 이러한 투여용으로 공지된 약제학적 형태, 예를 들면, 적합한 용매중의 멸균 현탁액 또는 멸균 용액이다.

일부 제형에 있어서, 예를 들면 유체 에너지 밀링에 의해 수득된 매우 작은 크기의 입자 형태의 S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트를 사용하는 것이 유익하다.

본 발명의 조성물에 있어서, S(-) 나트륨 2-(4- 이소부틸페닐)프로피오네이트는, 필요한 경우, 기타 약리학적으로 활성인 혼화성 성분 및/또는 증강제와 배합될 수 있다. 따라서, 예를 들면 S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트는 해수 또는 감기 치료에 통상 사용되는 기타의 성분, 예를 들면, 항히스타민제, 카페인 또는 기타 크산틴 유도체, 진해제, 충혈 제거제, 거담제, 근이완제 또는 이들의 배합물과 배합될 수 있다.

적합한 항히스타민제는 바람직하게는 아크리바스틴, 아스테미졸, 아자타딘, 아젤라스틴, 브로모디페닐하이르드르아민, 브롬페니르아민, 카비녹스아민, 세티리진, 클로르페니르아민, 시프로헵타딘, 덱스브롬페니르아민, 덱스클로르페니르아민, 디펜하이드르아민, 에바스틴, 케토티펜, 로독스아미드, 로라티딘, 레보쿠바스틴, 메퀴타진, 옥사토미드, 페닌드아민, 페닐롤록스아민, 피릴아민, 세타스틴, 타지필린, 테멜라스틴, 테르페나딘, 트리필렌아민 또는 트리피롤리딘을 포함하는 비진정제이다. 적합한 진해제는 카라미펜, 코데인 또는 덱스트로데토르판을 포함한다. 적합한 충혈 제거제는 세우도에페드린, 페닐 프로판올아민 및 페닐에프린을 포함한다. 적합한 거담제는 구아이펜신, 칼륨 시트레이트, 칼륨 구아이아콜설포네이트 칼륨 설페이트 및 테르핀 하이드레이트를 포함한다.

S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트는 소염제, 진통제 및 해열제이다. 따라서, 류머티스성 관절염, 골관절염, 강직성 척추염, 혈청음성 관절증, 관절주위 질환 및 연조직 손상의 치료시 사용할 수 있다 S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트는 수술후 통증, 분만후 통증, 치통, 월경 곤란증, 두통, 근골격 통증 또는 호흡 감염, 감기 또는 인플루엔자, 통풍 또는 아침 강직(morning stiffness)과 관련된 통증 또는 불안의 치료시 사용할 수 있다.

또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 염증, 통증 및 발열의 치료에 사용하기 위한 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 에난티오머 순도가 90% 이상인 S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

바람직하게는 S(-) 나트륨 2-(4- 이소부틸페닐)프로피오네이트는 이수화물로서 존재한다.

또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 소염제, 진통제 및 해열제로서 사용하기 위한 약제의 제조용으로 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 에난티오머 순도가 90% 이상인 S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트를 포함하는 약제학적 조성물의 용도를 제공한다. 바람직하게는 S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트는 이수화물로서 존재한다.

본 발명은 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 에난티오머 순도가 90% 이상인 S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐) 프로피오네이트를 포함하는 약제학적 조성물을 포유류, 예를 들면, 사람에게 이의 필요량으로 투여하여 염증, 통증 및 발열을 치료하는 방법을 제공한다. 바람직하게는 S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트는 이수화물로서 존재한다.

S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트는 S(+)-이부프로펜보다 사람에서 위장관으로부터 보다 빠르게 흡수되어 보다 짧은 시간내에 치료학적으로 허용되는 혈장 수준을 제공한다. 이러한 효과는 S(+)-이부프로펜에 비해 S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트를 사용한으로써 개시-촉진 및/또는 증진된 치료반응의 유도 가능성을 제공하며 이는 예를 들면, 두통 또는 치통에서 무통각증을 요하는 경우에 있어서 특히 중요하다. 따라서 본 발명은 S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트를 이의 필요량으로 포유류에게 투여하는 단계를 포함하여, 포유류, 예를 들면, 사람의 경우 동투여량의 S(+)-이부프로펜치 사용에 비해 개시-촉진 및/또는 증진된 진통 반응을 유도하는 방법을 제공한다.

이러한 놀라운 효과는 S(-) 나트륨,2-(4-이소부틸페닐) 프로피오네이트를 용액으로 투여하는 경우 뿐만 아니라 기타 제형, 예를 들면 경구용 고체 제형(예: 정제 또는 캡슐제) 또는 좌제로 투여하는 경우 일어난다.

또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 (-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트 이수화물을 S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트의 공급원으로서 사용함을 특징으로 하여 희석제 또는 담체와 함께 S(-)-나트륨 2-(4- 이소부틸페닐)프로피오네이트를 포함하는 약제학적 조성물을 제조하는 방법을 제공한

다.

또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 에난티오머 순도가 90% 이상인 고체 형태의 S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐) 프로피오네이트를 약제학적으로 허용되는 담체와 배합하여 투여량 형태로 제형화시킴을 특징으로 하여 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 에난티오머 순도가 90% 이상인 S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트를 포함하는 약제학적 조성물을 제조하는 방법을 제공한다.

정제 형태의 고체 조성물을 제조하는 바람직한 방법은 에난티오머 순도가 90% 이상인 S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트 10 내지 90%를 희석제 1 내지 90%와 배합하는 단계, 윤활제, 붕해제, 결합제, 유동 보조제, 오일, 지방 및 왁스로부터 선택된 기타 약제학적으로 허용되는 부형제를 가하거나 가하지 않는 단계, 상기 성분들을 혼합하여 균일한 혼합물을 형성시키는 단계, 이렇게 수득된 혼합물을 압축하여 정제를 형성시키는 단계, 및 필름-피복물 또는 당-피복물로 피복시키거나 피복시키지 않는 단계를 포함한다.

S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트를 제조하는 방법을 이제 기술할 것이다. 이들 방법은 본 발명의 또 다른 양태를 형성한다. 이들 방법의 하기 설명에 있어서, 용어 S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐) 프로피오네이트는 무수 형태 및 수화된 형태, 예를 들면, 이수화물을 포함한다.

S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트는 S(+)-2-(4-이소부틸페닐)프로피온산을 나트륨-함유 염기로 중화시켜 제조할 수 있다. S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐) 프로피오네이트를 에난티오머적으로 순수한 형태, 예를 들면 90% 이상의 순수한 형태로 제조하기 위해서는 사용되는 S(+)-2-(4-이소부틸페닐)프로피온산이 90% 이상의 순수한 형태일 것이 요구된다는 것을 예기할 수 있다. 이러한 방법이 사용될 수 있지만 에난티오머 순도가 90% 이상인 S(+)-2-(4-이소부틸페닐)프로피온산의 제조가 시간-소비성이며 값비싸다. 전형적으로 라세미 이부프로펜을 문헌「참조: the Journal of Pharmaceutical Siciences, 1976, page 26]에 기술된 바와 같은 S(-)-1-페닐 에틸아민을 사용하여 용해시킨다. 중간 생성물 S(-)-1-페닐 에틸암모늄 S(+)-2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트 염은, 제조된 S(+)-이부프로펜의 에난티오머 순도를 염의 가수분해 후 90% 이상까지 상승시키기 위하여 수차례의 재결정화를 요한다. 사용된 아민은 값비싸며 수득된 S(+)-이부프로펜의 수율은 이론상 50%를 초과할 수 없다. 바람직하지 않은 R(-)-이부프로펜을 라세미화하고 용해 과정을 되풀이하여 더 많은 S(+)-이부프로펜을 제조할 수도 있지만 전체 공정은 인력, 재료 및 설비 장비면에 있어서 값비싸다.

이부프로펜을 에난티오머의 혼합물보다 오히려 라세미 화합물로 결정화하고 후속적으로 선택적 결정화가 소량의 R(-:)-이부프로펜을 S(+)-이부프로펜으로부터 제거하기 위한 효율적인 방법이 아니라는 것이 공지되어 있다.

예기치 않게도, 고체 S(-) 나트륨 :)-(4-이소부틸페닐) 프로피오네이트를 제조하는데 있어서, 본 발명자들은 이러한 염을 에난티오머적으로 결정화하여 정제할 수 있고 이러한 놀라운 특성을 산업적으로 이용하여 에난티오머 순도가 높은 S(-)나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로픽오네이트를 제조하는 간단하고 효율적이며 매우 값싼 공정을 제공할 수 있으며 에난티오머 순도가 높은 S(+)-이부프로펜을 제조하는 방법을 제공할 수 있다는 것을 발견하였다. 이러한 방법을 사용하여 에난티오머 순도가 높은 R(+) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트를 제공할 수 있으며 에난티오머 순도가 높은 R(-) 이부프로펜이 제조될 수도 있다.

따라서, 본 발명은 a) 목적하는 에틸티오머 50% 이상을 함유하는 2-(4-이소부틸페닐)프로피온산을 용매 시스템의 존재하에 나트륨-함유 염기로 중화시키는 단계, b) 결정화하여 목적하는 에난티오머의 고체 나트륨 염을 댄성하는 단계, c) 고체를 용매 시스템으로부터 분리하는 단계, d) 고체를 재결정하는 단계 또는 e) 고체를 2-(4-이소부틸페닐)프로피온산으로 전환시키고, 상기 단계 a), b) 및 c)를 반복하는 단계를 포함하여 에난티오머 순도가 90% 이상, 즉 90 내지 100%인 2-(4- 이소부틸페닐)프로피온산의 목적하는 에난티오머의 나트륨 염을 제조하는 방법을 제공한다.

이러한 방법은 아릴프로피온산의 순수한 에난티오머가 염기의 존재하에 가열되는 경우 라세미화될 수 있다는 것이 당해 분야에 공지되어 있기 때문에 놀랍다.

적합하게는 사용된 2-(4-이소부틸페닐)프로피온산은 목적하는 에난티오머 70% 이상, 바람직하게는 목적하는 에난티오머 80% 이상, 보다 바람직하게는 목적하는 에난티오머 85% 이상을 함유한다.

보다 바람직한 양태에 있어서, 본 발명은 a) S(+)- 에난티오머 85% 이상을 함유하는 2-(4-이소부틸페닐)프로피온산을 용매 시스템의 존재하에 나트륨-함유 염기로 중화시키는 단계, b) 결정화하여 고체 S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트를 생성하는 단계, c) 고체를 용매 시스템으로부터 분리하는 단계를 포함하여 에난티오머 순도가 90% 이상인 S(-) 나트륨 2-(4-이소 부틸페닐)프로피오네이트를 제조하는 방법을 제공한다.

S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트는 재결정화될 수도 있다. 임의로, S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐) 프로피오네이트를 활성화하여 출발 물질로서 사용된 산보다 에난티오머 순도가 더 높은 S(+)-2-(4-이소부틸페닐)프로피온산을 제조할 수 있다.

바람직하게는, 방법은 에난티오머 순도가 95% 이상인 또-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트를 제공한다. 보다 바람직하게는 방법은 에난티오머 순도가 98% 이상인 S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트를 제공한다. 가장 바람직하게는 방법은 에난티오머 순도가 99% 이상인 S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트를 제공한다. 특히 바람직한 방법에 있어서 에난티오머 순도는 99.5% 이상, 예를 들면 99.9% 이상이다.

가장 바람직한 양태에 있어서, 본 발명은 a) S(+)- 에난티오머 95% 이상을 함유하는 2-(4-이소부틸페닐)프로피온산을 용매 시스템의 존재하에 나트륨-함유 염기로 중화시키는 단계, b) 결정화하여 고체 S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트를 생성하는 단계, c) 고체를 용매 시스템으로부터 분리하는 단계를 포함하여 에난티오머 순도가 99% 이상인 S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트를 제조하는

방법을 제공한다.

목적하는 에난티오머, 즉, 라세미 이부프로펜 50%를 함유하는 2-(4-이소부틸페닐)프로피온산은 당해 분야의 숙련가들에게 공지된 방법으로 제조될 수 있다.

목적하는 에난티오머 50% 이상, 예를 들면, 70%, 80%, 85%, 90%, 95% 및 98%를 함유하는 2-(4-이소부틸페닐)프로피온산을 임의의 활성 아민, 예를 들면, S(-)-1-페닐에틸아민과의 염 형성을 통한 라세미 이부프로펜의 부분적 용해에 이어 당해 분야에 널리 공지된 바와 같이 분리하고 가수분해하여 제조할 수 있다. 이러한 방법에 사용하기 위한 목적하는 에난티오머 2--(4-이소부틸페닐)프로피온산 50%를 함유하는 출발물질을 화학적 기술, 예를 들면 비대칭 수소화 또는 생화학적 기술, 예를 들면, 입체선택성 효소적 에스테르 가수분해를 사용하여 비대칭 합성하여 제조할 수 있다.

상기에서 사용된 용어 중화는 실질적으로 염기의 몰 당량이 10% 근처의 허용가능한 실험 오차내에서 사용되는 것을 의미한다. 2-(4-이소부틸페닐)프로피온산의 나트륨 염이 수용액에서 7 이상의 PH 값을 제공할 것이라는 것이 당해 분야의 숙련가에 의해 예기될 것이다. 실제로, 본 발명자들은 90 내지 98%, 예를 들면, 96%의 계산된 양의 2-(4-이소부틸페닐)프로피온산의 범위내에서 중화시키고 용액의 pH를 측정하여 결정화전에 8 내지 9.9의 pH 범위내에 있는지를 확인함으로써 최상의 결과가 달성됨을 밝혀내었다. 필요한 경우, pH를 많은 산 또는 염기를 가하여 목적한 값으로 조절할 수 있다. 이는 용액을 10 이상의 pH에서 라세미화의 발생 가능성이 있는 시간 동안 가열하는 경우 예기될 수 있다.

S(+)-2-(4-이소부틸페닐)프로피온산의 나트륨 염의 형성은 다수의 방법으로 수행될 수 있다. 전형적으로 산을 용매 시스템에서 동일량의 나트륨-함유 염기와 반응시킨다. 적합한 나트륨-함유 염기는 수산화나트륨, 탄산나트륨, 중탄산나트륨, 나트륨 알콕사이드, 예를 들면, 나트륨 메톡사이드 또는 나트륨 에톡사이드, 수소화나트륨 또는 소드아미드이다. 바람직하게는 나트륨-함유 염기는 수산화 나트륨 또는 나트륨 알콕사이드이다. 가장 바람직하게는 나트륨-함유 염기는 수산화나트륨이다.

사용되는 용매 시스템은 사용되는 나트륨-함유 염기에 따라 단일 용매 또는 용매의 혼합물일 수 있다. 용매 시스템은 가수분해적으로-안정한, 나트륨-함유 염기, 예를 들면, 수산화나트륨이 사용된 경우 물을 함유하거나, 용매 시스템은 가수 분해적으로-불안정한, 나트륨-함유 염기, 예를 들면, 나트륨 알콕사이드 또는 수소화나트륨이 사용된 경우 사실상 무수 상태일 수 있다. 용매 시스템의 목적은 산과 나트륨-함유 염기 사이의 접촉을 허락케 하여 산과의 나트륨 염을 형성시키고 상기 염이 결정화되거나 침전될 수 있는 매질을 제공하는 것이다. 이러한 목적을 달성시키는 기타의 용매 시스템을 사용할 수 있다.

적합하게는, 용매 시스템은 물을 함유한다. 사용되는 용매 시스템이 출발물질로 사용된 화학량론적 양의 2-(4- 이소부틸페닐)프로피온산의 2배 이상으로 물을 함유하는 경우, 초기에 수득된 S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트는 이수화물 형태이며 이를 진공하 또는 비진공하에 가열하며 건조함으로써 무수형태를 제조할 수 있다. 사용되는 용매 시스템이 무수 상태의 경우, 초기에 형성된 S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐) 프로피오네이트는 무수상태이다.

가수분해적으로 -안정한, 나트륨-함유 염기용으로 적합한 용매 시스템은 물과 하나 이상의 수-혼화성 유기 용매, 예를 들면, 아세톤 또는 C_{1-4} 알콜(예를 들면, 메탄올, 에탄올, 프로판-1-올, 프로판-2-올 또는 부탄-1-올)니 혼합물 또는 물이다. 또한 물과 부분적 수-혼화성 유기 용매, 예를 들면, 메틸 에틸 케톤의 혼합물이 적합하다. 바람직하게는 용매 시스템은 물과 아세톤의 혼합물을 포함한다.

또는, 용매 시스템은 2-(4-이소부틸페닐)프로피온산이 유기 상에 용해되어 있고 염기가 수성상에 용해되어 있는 2상 용매 시스템중의 물과 수-불혼화성 유기 용매의 혼합물을 포함한다. 혼합물은 예론 들면 교반 또는 진탕에 의해 교반되어 수성 층에 산의 나트륨 염을 형성시킬 수 있다. 임의로 2개의 층을 분리한 후, 임의로 수혼화성 유기 용매, 예를 들면, 아세톤을 첨가한 후 결정화함으로써 나트륨 염을 수성층으로부터 회수할 수 있다. 적합한 수-불혼화성 용매는 예를 들면 지방족 탄화수소, 방향족 탄화수소, 할로겐화된 탄화수소, 에테르 또는 에스테르이다. 바람직하게는 수불혼화성 용매는 톨루엔이다.

가수분해적으로-불안정한, 나트륨-한유 염기, 예를 들면, 나트륨 알콕사이드(예: 나트륨 메톡사이드)이 사용되는 경우, 적합한 용매 시스템은 사용되는 염기와 혼화성인 사실상 무수 상태의 불활성 유기 용매, 예를 들면, 톨루엔 또는 메탄올을 포함한다.

적합하게는, 나트륨 염의 형성은 비록 저온이 사용될 수 있을지라도 0 내지 150℃, 바람직하게는 5 내지 120℃, 가장 바람직하게는 10 내지 80℃의 온도에서 수행한다. 특히 바람직한 양태에 있어서, 나트륨 염의 형성은 주위 온도 내지 50℃의 범위에서 대기압하에 수행된다.

적합하게는, 나트륨 염의 결정화는 사용되는 용매 시스템의 비점 내지 용매 시스템의 빙점의 범위내의 온도에서 수행한다. 적합하게는 결정화는 -50 내지 +50℃, 바람직하게는 -20℃ 내지 주위 온도, 가장 바람직하게는 -10 내지 +10℃의 온도 범위에서 대기압하에 수행할 수 있다. 수득되는 생성물의 결정 크기가 결정화 온도를 조절하고 냉각 속도를 변화시킴으로써 다양화될 수 있다는 것은 당해 분야의 숙련가들에게는 명백할 것이다.

본 발명에 따른 바람직한 방법에 있어서, S(+) 2-(4-이소부틸페닐)프로피오산은 물과 아세톤의 혼합물을 포함하는 용매 시스템의 존재하에 수산화나트륨과 반응시켜 나트륨 염으로 전환된다. 적합하게는 방법은 0 내지 80℃, 바람직하게는 40 내지 60℃의 범위내에서 수행된다. 적합하게는, 물에 대한 아세톤의 용적비는 50:1 내지 1:10, 바람직하게는 20:1 내지 :1:1, 가장 바람직하게는 15:1 내지 2:1의 범위내이다.

나트륨 염은 용매 시스템으로부터 당해-분야의 숙련가들에게 공지된 결정화 촉진방법에 의해 결정화될 수 있다. 예를 들면, 용매 시스템을 냉각하고 농축하고 목적한 물질로 시딩하거나 나트륨 염이 덜 가용성인 용매로 희석할 수 있거나, 이들 방법의 어떤 조합을 사용할 수 있다. 바람직하게는 용매 시스템을 나트륨 염이 형성된 후 즉시 또는 용매 시스템의 냉각에 따라 결정화되도록 선택한다. 결정화된 나트륨 염을 당해 분야의 숙련가들에게 공지된 방법, 예를 들면, 여과 또는 원심분리에 의해 용매 시스템으로부터 분리할 수 있다.

또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 a) 목적하는 에난티오머 50% 이상을 함유하는 나트륨 2-(4-이소부틸페닐) 프로피오네이트를 용매에 용해시켜 포화 용액을 형성시키는 단계, b) 용액을 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트의 목적하는 에난티오머로 시딩하는 단계; c) 용액을 조절된 방법으로 냉각하여 고체 나트륨 염을 결정화하는 단계, d) 고체 나트륨 염을 용매로부터 분리하는 단계, e) 목적한 수준의 에난티오머 순도가 달성될 때까지 상기 단계 a) 내지 d)를 반복하는 단계를 포함하여 에난티오머 순도가 90% 이상인 2-(4-이소부틸페닐)프로피온산의 목적하는 에난티오머의 나트륨 염을 제조하는 방법을 제공한다

높은 비율의 바람직하지 않은 에난티오머를 함유하는 결정화 모액을 공지된 방법으로, 예를 들면, 염기(예를 들면, 수산화나트륨)의 존재하에 가열하여 라세미화하고 임의로 결정화하거나 증발시켜 수득된 라세미 염을 상기 단계 a) 내지 e)로 재순환시킬 수 있다.

적합하게는 라세미 나트륨 2-(4-이소부틸페닐) 프로피오네이트가 본 방법에 사용된다. 이는 2-(4-이소부틸페닐) 프로피온산의 에스테르의 가수분해, 2-(4-이소부틸페닐) 프로피오니트릴의 가수분해, 2-(4-이소부틸페닐프로피온 아미드 유도체의 가수분해로, 또는 당해 분야의 숙련가에게 공지된 기타의 방법으로 제조될 수 있다.

적합하게는, 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트가 가용성이 되고 염이 결정화에 의해 회수될 수 있는 기타 용매 또는 용매의 혼합물을 사용할 수 있다. 적합하게는 물과 부분적 수혼화성 유기 용매(예를 들면, 메틸 에틸 케톤)의 혼합물을 사용할 수 있다. 바람직하게는 용매는 아세톤 또는 C_{1-4} 알콜, 예를 들면, 메탄올, 에탄올, 프로판-1-올, 프로판-2-올 또는 부탄-1-올로부터 선택된 하나 이상의 수혼화성 용매와 물의 혼합물이다 가장 바람직하게는 용매는 물과 아세톤의 혼합물을 포함한다.

본 발명의 또 다른 양태에 있어서, 상기 방법중의 어느 하나에 의해 수득된 S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐) 프로피오네이트를 산성화시켜 초기에 사용된 2-(4-이소부틸 페닐)프로피온산에 비해 에난티오머 순도가 증가된 S(+)- 이부프로펜을 제조할 수 있다. 이러한 방법은 S(+)-이부프로펜이 앞서 기술한 바와 같이 라세미 산을 용해시키거나 화학적 기술, 예를 들면, 비대칭 수소화 또는 생화학적 기술, 예를 들면, 입체선택성 효소적 에스테르 가수분해를 사용하여 비대칭 합성함으로써 제조될 수 있기 때문에 상업적으로 극히 유용하다. 이러한 방법에 있어서, 최종 정제 단계는 수득된 물질의 에난티오머 순도가 목적하는 표준 상태가 아닌 경우 종종 문제가 된다. 에난티오머 순도를 허용가능한 수준, 예를 들면, 99% 이상의 순도로 증가시키기 위해서 미리 값비싸게 용해시킬 필요가 있었다. 본 명세서에 기술된 방법은 에난티오머 순도가 99% 이상인 S(+)-이부프로펜을 제조하기 위하여 S(+)-이부프로펜의 에난티오머 순도를 증가시키는 값싸고 유효한 방법을 제공한다.

유사한 방법에 있어서, 본 발명자들은 R(-)-이부 프로펜의 에난티오머 순도가 동일한 방법을 사용하여 R(+) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트로 전환시킴으로써 증가될 수 있다는 것을 밝혀내었다.

상기 언급한 바와 같이, 사용되는 용매 시스템이 출발 물질로서 사용되는 2-(4-이소부틸페닐) 프로피온산의 화학량론적 양의 2배 이상으로 물을 함유하는 경우, 신규한 S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트 이수화물이 제조된다.

따라서, 본 발명은 에난티오머 순도가 90% 이상인 S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트 이수화물을 제공한다. 바람직하게는, S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트 이수화물의 에난티오머 순도는 97% 이상(즉, 95 내지 100%)이며, 보다 바람직하게는 에난티오머 순도는 98% 이상이고, 가장 바람직하게는 S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트 이수화물의 에난티오머 순도는 99% 이상이다. 특히 바람직한 본 발명의 양태에 있어서, S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐) 프로피오네이트 이수화물의 에난티오머 순도는 99.5% 이상, 예를 들면, 99.9% 이상이다.

고체 이수화물 화합물은 자유로이 유동하며 추가로 물을 흡수하지 않는다. 본 발명의 특히 바람직한 양태는 2몰의 물이 S(-) 나트륨 2-1(4-이소부틸페닐)프로피오네이트 분자의 각각에 존재하는 고체 S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐) 프로피오네이트 이수화물을 포함한다.

또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 염증, 통증 및 발열의 치료시에 사용하기 위한 S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐) 프로피오네이트를 제공한다.

본 발명은 하기의 비제한적인 실시예에 의해 예시화된다.

본 실시예에서 출발 물질로 사용되는 S(+)-2-(4-이소 부틸페닐)프로피온산의 샘플을 문헌 [참조: J. Pharm. Sci. 65(1976) p. 269-273]에 기술된 방법과 유사한 방법으로 S(-)- 1-페닐에틸아민을 사용하여 라세미 이부프로펜을 용해시켜 제조한다. 초기에 제조된 S(-)-1-페닐에틸암모늄 S(+)-2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트 염을 산성화하여 에난티오머 순도가 85 내지 88% 범위내인 S(+)-2-(4-이소부틸페닐)프로피온 산을 수득한다. 초기에 제조된 염을 프로판-2-올로부터 재결정화하여 산성화한 후 에난티오머 순도가 95 내지 99% 범위내인 S(+)-2-(4-이소부틸페닐) 프로피온산을 수득한다.

출발 물질로 사용되는 R(-)-2-(4-이소부틸페닐) 프로피온산의 샘플을 문헌[참조: J. Chromatography 99, (1974), p. 541-551]에 기술된 방법과 유사한 방법으로 R(+)-1-페닐에틸아민을 사용하여 라세미 이부프로펜을 용해시켜 제조한다.

[에난티오머 순도 측정]

S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트 샘플의 에난티오머 순도를 하기와 같이 측정한다. S(-) 나트륨 2-(4- 이소부틸페닐)프로피오네이트를 5M 염산으로 산성화시키고 혼합물을 에테르로 추출한다. 합한 에테르 추출물을 물로 세척하고 건조하고 증발시켜 S(+) 2-(4-이소부틸페닐) 프로피온산을 수득한다.

S-(+) 2-(4-이소부틸페닐)프로피온산의 샘플을 티오닐 클로라이드 및 아세틸 클로라이드와 반응시켜 S(+)-2-(4- 이소부틸페닐)프로피오닐 클로라이드를 형성시킨 다음 (-)-1- 페닐에틸아민과 반응시켜 N-(-)-1-페닐에틸-S(+)-2-(4-이소부틸 페닐)프로피온아미드를 형성시킨다. 각각의 샘플에 존재하는 R(-)-2-(4-이소부틸페닐)프로피온산으로부터 형성된 부분입체 이성체성 아미드의 양을 HPLC를 사용하여

측정한다.

[실시예 1]

물(50ml)중 수산화나트륨(6.4g)의 용액을 아세톤(2ℓ)중 S(+)-2-(4-이소부틸페닐)프로피온산(41.2g, 에난티오머 순도 98.9%)의 교반 용액에 2분에 걸쳐 주위 온도에서 가한다. 30분 동안 정치시킨 후, 침전된 염을 수거하고 아세톤으로 세척하고 건조한다. 염을 50 내지 60℃에서 가온수(45ml)에 용해시키고 아세톤(300ml)를 5분에 걸쳐 서서히 가하는 동안 교반한다. 가온 용액을 잔사로부터 가만히 따르고 여전히 가온시키면서 아세톤(650ml)와 혼합한다. 냉각시킴에 따라 결정화되는 물질을 여과하여 수거하여 융점이 220 내지 222℃이고 $[\alpha]_D^{22}$ 가 -4.3° (c 0.94)인 S(-) 나트륨 2-(4- 이소부틸페닐)프로피오네이트 이수화물을 수득한다.

상기 기술한 바와 같이 샘플을 $[\alpha]_D^{22}$ 가 + 58.7° (c 1.116)인 S(+)-2-(4-이소부틸페닐)프로피온산으로 전환시킨다. 에난티오머 순도는 99.9% 이상으로 실측되었다.

[실시예 2]

S(+)-2-(4-이소부틸페닐)프로피온산(10.3g, 에난티오머 순도 95.9%), 아세톤 (80ml) 및 물(8ml)의 혼합물을 50° 로 가온시킨다. 물(4ml)중 수산화나트륨(2.2g)의 용액을 가하고 용액을 냉각71킨다. 형성된 고체를 여과하여 수거하고 아세톤으로 세척하고 대기중에서 건조하여 S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸 페녈)프로피오네이트 이수화물을 수득한다(수율 89%). 에난티오머 순도 99%

[실시예 3]

S(+)-2-(4-이소부틸페닐)프로피온산(20.6g, 에난티오머 순도 98.6%) 및 프로판-2-올(100ml)의 혼합물을 35℃로 가열한다. 물(15ml)중 수산화나트륨 플레이크(4.0g)의 용액을 가한다. 2℃로 냉각시킨 후, 결정화된 염을 여과하여 수거하고 프로판-2-올(10% 물을 함유하는 10ml)로 세척하고 대기중에서 건조하고 최종적으로 진공하에 건조한다. 수득된 S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트(수율 74%)를 S(+)-2-(4-이소부틸페닐)프로피온산으로 전환시키고 상기 기술한 바와 같이 분석한다. 에난티오머 순도 99.9%.

[실시예 4]

S(+)-2-(4-이소부틸페닐)프로피온산(20.6g, 에난티오머 순도 98.6%), 물(50ml) 및 가성 소다 플레이크(4.0g)의 혼합물을 용액이 수득될 때까지 교반하면서 60℃에서 가열한다. 용액을 5℃로 냉각하고 결정화된 S(-) 나트륨 2-(4-이소 부틸페닐)프로피오네이트 이수화물을 여과하여 수거하고 진공하에 30℃에서 건조하여 무수 형태를 수득한다(수율 53%). 염을 S(+)-2-(4-이소부틸페닐)프로피온산으로 전환시키고 상기 기술한 바와 같이 분석한다. 에난티오머 속도 99.9%.

[실시예 5]

물(7ml)중 수산화나트륨(2.0g)의 용액을 아세톤 (60ml)중 S(+)-2-(4-이소부틸페닐)프로피온산(10.3g, 에난티오머 순도 98.6%)의 용액에 가한다. 즉시 침전이 일어난다. 혼합물을 5℃로 냉각하고 S(-) 나트륨 2-(4- 이소부틸페닐)프로피오네이트 이수화물을 여과하여 수거하고 아세톤(5ml)로 세척하고 대기중에서 그리고 최종적으로는 35℃의 진공하에 건조하여 무수 형태를 수득한다(수율 83%). 염을 S(+)-2-(4-이소부틸페닐)프로피온산으로 전환시키고 상기 기술한 바와 같이 분석한다. 에난티오머 순도 99.8%.

[실시예 6]

S(+)-2-(4-이소부틸페닐)프로피온산(10.3g, 에난티오머 순도 88%), 아세톤(80ml) 및 물(8ml)의 혼합물을 50℃로 가열한다. 물(4ml)중 수산화나트륨 플레이크(2.5g)의 용액을 가하고 혼합물을 주위 온도로 냉각한다. 결정화된 물질을 여과하여 수거하고 아세톤으로 세척하여 S(-) 나트륨 2-(4- 이소부틸페닐)프로피오네이트 이수화물을 수득한다(수율 53.7%). 에난티오머 순도 98.2%.

[실시예 7]

S(+)-2-(4-이소부틸페닐)프로피온산(10.3g, 에난티오머 순도 98.6%), 톨루엔(25ml), 물(7ml) 및 수산화나트륨(2.0g)의 혼합물을 80℃로 가열한다. 물(5ml)를 추가로 가한다. 혼합물은 점차적으로 2층으로 분리된다. 보다 낮은 수성층을 분리하고 65℃로 가열한다. 아세톤(80ml)를 교반된 가온 수성층에 적가하고 혼합물을 5℃로 냉각한다. 아세톤(20ml)를 추가로 가하고 혼합물을 2 내지 5℃에서 1시간 동안 교반한다. 형성된 S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트 이수화물을 여과하여 수거하고 아세톤으로 세척하고 대기중에서 일정 중량 으로 건조한다(수율 78%). 염을 산으로 전환시키고 상기 기술한 바와 같와 분석한다. 에난티오머 순도 99.9%.

[실시예 8]

환류하에 메탄올(30ml)에 나트륨(2.3g)을 용해시켜 형성된 나트륨 메톡사이드의 용액을 톨루엔(150ml)중 S(+) -2-(4--이소부틸페닐)프로피온산(20.6g, 에난티오머 순도 98.6%)의 교반 용액에 가한다. S(+)-2-(4-이소부틸페닐)프로피온산(0,8g, 광학 순도 98.6%)를 추가로 가하여 pH를 8로 조절한다. 메탄올을 상부 온도가 100℃에 도달될 때까지 증류시켜 제거하고 혼합물을 주위 온도로 냉각하고 여과하여 S(-) 나트륨 2-(4- 이소부틸페닐)프로피오네이트(22.4g, 수율 94.5%)를 수득한다. 염을 산으로 전환시키고 상기 지술한 바와 같이 분석한다. 에난티오머 순도 99.3%.

[실시예 9]

아세톤(1080ℓ)를 톨루엔(850kg)중 S(+)-2-(4-이소부틸 페닐)프로피온산(211kg, 에난티오머 순도 98.2%)의 용액에 가하고 용액을 여과한다. 가성 소다 용액(80kg, SG 1,5)를 30분에 걸쳐 50 내지 55℃에서 가한 다음 물(77ℓ)를 가한다. 혼합물을 5℃로 냉각하고 침전된 고체를 여과하여 수거하고 여과된 아세톤(2×200ℓ)로 세척하고 진공하에 50℃에서 건조하여 S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트를 수득한

다(84.4%, 에난티오머 순도 99.95%).

[실시예 10]

가성 소다 용액(40ℓ, SG 1.5) 및 물(155?)를 톨루엔(531kg)중 S(+)-2-(4-이소부틸페닐)프로피온산(151kg, 에난티오머 순도 97.6%)의 용액에 가하고 혼합물을 교반하면서 0.5시간 동안 50℃에서 가열한다. 수성상을 분리하고 여과한다. 유기상을 물(50ℓ)로 세척한다. 합한 수성상을 환류로 가열하고 잔여의 톨루엔 및 물(120ℓ)의 혼합물을 증류하여 제거한다. 수용액을 40℃ 이하로 냉각하고 여과된 아세톤(1451ℓ)를 가한다. 생성된 슬러리를 55 내지 60℃에서 0.5시간 동안 교반하면서 가열한다. 수득된 용액을 1.5℃로 냉각하고 이 온도에서 1시간 동안 교반한다. 혼합물을 여과하고 잔사를 여과된 아세톤(2×200ℓ)로 세척하고 50℃에서 진공하에 건조하여 아세톤을 제거하여 S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트 이수화물을 수득한다(수율 88.7%, 에난티오머 순도 99.9%).

아세톤 모액(1570kg)을 염산(5ℓ, SG 1.17) 및 물(300ℓ)로 처리하고 아세톤(1393kg)이 증류되어 회수될 수 있도록 70℃로 가열한다. 물(300ℓ)를 잔사에 가하고 물/아세톤 공비증류물(107kg)을 100℃에서 증류하여 제거한다. 수성 잔사를 57℃로 냉각하고 염산(54, SG 1.17) 및 톨루엔(1504)를 가한다. 수성상을 분리하여 제거하고 톨루엔 상을 60℃에서 물(300ℓ)로 세척한다. 조 S(+)-2-(4-이소부틸 페닐)프로피온산을 함유하는 톨루엔 상을 재처리하여 보다 많은 양의 S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트를 제조한다.

[실시예 11]

염산(76ℓ, SG 1.18)을 15분에 걸쳐 S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트(203kg, 에난티오머 순도 99.4%), 물(450ml) 및 헵탄(159ℓ)의 혼합물에 가한다. 수성상을 분리하여 제거하고 헵탄 용액을 탈염수(2×2004)로 30℃에서 세척한다. 헵탄 용액을 여과하고 약 1.75 시간에 걸쳐 냉 헵탄(159ℓ)에 가한다. 혼합물을 -10℃ 미만에서 2시간 동안 방치하고 고체를 여과하여 수거하고 진공하에 건조하여 S(+)-2-(4-이소부틸페닐)프로피온산(121.3kg, 76%, 에난티오머 순도 99.4%)을 수득한다.

[실시예 12]

하기의 성분으로부터 정제를 제조한다:

코어	mg/정제 · &(w/w)	
S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)		
프로피오네이트 이수화물	680	75.2
메토셀 E50	12	1.3
분무 건조된 락토즈	137	15.2
크로스카르멜로즈 나트륨	33	3.7
저치환된 하이드록시프로필		
셀룰로즈	33	3.7
마그네슘 스테아레이트	9	1.0
필름 피복		
하이드록시프로필메틸셀룰로즈	20	
백색 착색제	6	
활석	4	

약제를 메토켈의 수용액으로 과립화한다. 건조된 과립을 락토즈, 크로스카르멜로즈 나트륨, 하이드록시프로필 셀룰로즈 및 마그네슘 스테아레이트와 혼합한다. 혼합물을 압축하고 필름 피복 성분의 수용액을 사용하여 피복한다.

[실시예 13]

[정제]

	mg/정제	%(w/w)
S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)		
프로피오네이트 이수화물	512	57.7
인산삼칼슘	180	20.3
미결정질 셀룰로즈	60	6.8
폴리비닐피롤리돈	36	4.1
크로스카르멜로즈 나트륨	96	10.8
마그네슘 스테아레이트	4	0.4

약제, 인산삼칼슘 및 미정질 셀룰로즈를 알콜중 폴리비닐피롤리돈의 용액으로 과립화한다. 과립을 건조하고 크로스카르멜로즈 나트륨 및 마그네슘 스테아레이트와 혼합한다. 혼합물을 캡슐 모양의 압형기를 사용하여 압축한다.

[실시예 14]

[정제]

코어	mg/정제	%(w/w)
S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)		
프로피오네이트 이수화물	160	55.2
옥수수 전분	128	44.2
스테아르산	1.6	0.6
당 피복		
니스 층	1.3	
분말화된 아카시아	1.3	
정제된 당	112	
황산 칼슘 이수화물	36	
나트륨 카복시메틸셀룰로즈	0.8	
착색제	2.0	
카르나우바 왁스 분말	0.2	

약제 및 옥수수 전분 일부를 겔로서 옥수수 전분의 일부로 과립화한다. 혼합물을 건조하고 남아있는 옥수수 전분과 혼합하고 압축한다. 코어를 니스, 빌드업, 평활 및 착색 시럽의 일련의 적용으로 당-피복한다. 정제를 카르나우바 왁스로 연마한다.

[실시예 15]

[용융 충전된 캡슐제]

	mg/캡슐제	%(w/w)
S(-)나트륨 2-(4-이소부틸페닐)		
프로피오네이트 이수화물	160	32.0
GELUCIRE 44/14	340	68.0
(GELUCIRE 는 Gattefosse의 상표명이다)		

약제를 용융된 (GELUCIRE)에 분산시키고 경질 젤라틴 캡슐제로 충전시킨다.

[실시예 16]

[좌제]

	mg/좌제	%(w/w)
S(-)나트륨 2-(4-이소부틸페닐)		
프로피오네이트 이수화물	430	20.5
WITEPSOL H 185	1000	47.6
(WITEPSOL 은 Dynamit Nobel의 상표명이다)		
WITEPSOL H 15	670	31.9
(WITEPSOL 은 Dynamit Nobel 의		
상표명이다)		

약제를 용융된 담체의 혼합물에 분산시킨다. 혼합물을 캐비티에 붓어 2.1g의 좌제를 수득한다.

[실시예 17]

[기포성 정제]

	mg/정제	%(w/w)
S(-)나트륨 2-(4-이소부틸페닐)		
프로피오네이트 이수화물	128	11.3
중탄산나트륨	800	70.7
시트르산	200	17.7
나트륨 라우릴 설페이트	4	0.35

성분 모두를 함께 혼합하고 생성된 혼합물을 압축한다. 결합제 및/또는 미감 차단 성분 및/또는 향미제를 가할 수도 있다.

[실시예 18]

[기포성 과립제]

	mg/샤셰이	%(w/w)
S(-)나트륨 2-(4-이소부틸페닐)		
프로피오네이트 이수화물	512	16.5
미분된 당	1000	32.2
말산	350	11.3
나트륨 사카린	25	0.8
중탄산나트륨	476	15.3
탄산나트륨	143	4.6
향미제	100	3.2
β-사이클로덱스트린	500	16.1

성분 모두를 함께 무수 혼합하고 호일 샤세이에 패킹하여 용량이 400mg인 S(+)-이부프로펜을 수득한다.

[실시예 19]

[냉 경감 정제]

코어	mg/정제	%(w/w)
S(-)나트륨 2-(4-이소부틸페닐)		
프로피오네이트 이수화물	160	50.6
슈우도에페드린 하이드로클로라이드	30	2.9
미결정질 셀룰로즈	20	6.3
크로스카르멜로즈 나트륨	32	10.1
폴리비닐피롤리돈	12	3.8
인산삼칼슘	60	19.0
마그네슘 스테아레이트	2	0.6
필름 피복		
하이드록시프로메틸셀룰로즈	9	
활석	1.6	
황색 착색제	3.5	

S(+)-이부프로펜의 나트륨 염, 인산삼칼슘, 미정질 셀룰로즈 및 크로스카르멜로즈 나트륨을 알콜중 폴리비닐 피롤리돈의 용액으로 과립화한다. 건조된 과립을 세우도 에페드린 하이드로클로라이드 및 마그네슘 스테아레이트와 혼합한다.

혼합물을 압축하고 코어를 필름-형성제의 수용액을 사용하여 필름-피복한다.

[실시예 20]

[국소용 겔]

	%(w/w)
S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)	
프로피오네이트 이수화물	3.25
카르보폴 980 NF(1)	2.0
폴리에틸렌 글리콜300	10.0
2-페녹시에탄올	1.0
프로필렌 글리콜	5.0
수산화나트륨	0.72
정제수를 가하여 100%(w/w)가 되게 한다.	

(1) CARBOPOL는 B.F Goodrich의 등록 상표명이다.

폴리에틸렌 글리콜을 약 25%의 요구된 정제수와 혼합하고 카르보폴®을 이 혼합물에 분산시킨다. 약 56%의 요구된 정제수를 카르보폴® 이 잘 분산되어 수화될 때까지 빠르게 교반하면서 가한다. 수산화나트륨을 최소의 정제수에 용해시키고 교반하면서 벌크에 가한다. S(+)-이부프로펜 나트륨 염 이수화물을 페녹시에탄올, 프로필렌 글리콜 및 남아있는 정제수의 혼합물에 용해시키고 빠르게 교반하면서 카르보폴® 겔에 가한다.

국소용 루브(rub)로서 사용하기에 적합한 점성의 투명한 겔을 제조한다. 유리 S(+)-이부프로펜산을 상기 제형내에 봉입시키면 국소용 루브로서 사용하기에 적합하지 않은 고점성의 불투명한 생성물이 수득된다.

동일한 용량의 이부프로펜 라세메이트의 나트륨 염을 상기 제형내에 봉입시키면 투명한 상부 액체와 탁한 점성 저층으로 분리되는 전체적으로 만족스럽지 못한 생성물이 수득된다.

[실시예 21]

[국소용 겔]

	%
S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)	
프로피오네이트 이수화물	4.27
폴리에틸렌 글리콜 300	10
카복사머	1
2-페녹시에탄올	1
트리에탄올아민	1.35
프로필렌 글리콜	5
정제수를 가하여 100% 가 되게 한다.	

폴리에틸렌 글리콜, 페녹시에탄올 및 프로필렌 글리콜을 물 일부에 가하고 혼합한다. 약제를 가하고 카복사머를 분산시킨다. 남아있는 물에 트리에탄올아민을 가함으로써 카복사머를 겔화시킨다.

[실시예 22]

[지방성 정제]

	mg/정제	%(w/w)
S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐) 프로피오네이트 이수화물	641	52.1
크산탄 검	227	18.45
폴리비닐피롤리돈	20	1.6
스테아르산	9	0.7
콜로이드성 이산화규소	3	0.2

나트륨 염 및 크산탄 검 일부를 이소프로판올중 폴리비닐피롤리돈의 용액으로 과립화한다. 다른 성분 및 남아있는 프산탄 검을 혼합물로 혼합하여 정제로 압축한다. 정제는 필름-피복될 수도 있다.

[실시예 23]

[저농도의 경구용 액제]

	%(w/w)
S(-)나트륨 2-(4-이소부틸페닐) 프로피오네이트 이수화물	1.30
LYCASIN® 80/55(1)	40.0
글리세린	20.0
도미펜 브로마이드	0.005
알콜 96%	2.0
정제수를 가하여 100%(w/w)가 되게 한다.	

(1) LYCASIN는 coquette의 등록 상표명이다

LYCASIN® 및 글리세린을 함께 혼합한다. 도미펜 브로마이드를 알콜에 용해시킨다. 나트륨 염을 충분한 정제수와 함께 알콜성 용액에 파하여 용액을 제조한다. 알콜성 수용액을 LYCASIN®/글리세린 혼합물에 가하고 잘 혼합한다. 향미제를 제형에 가할 수도 있다.

상기 제형에 포함된 S(+)-이부프로펜 유리 산은 S(+)-이부프로펜 의 중요 비율이 생성물의 표면에 부유하는 불량한 생성물을 제공한다. 나트륨 염은 밝고 투명한 생성물을 제공한다.

[실시예 24]

[저농도의 경구용 액제]

	%
S(-)나트륨 2-(4-이소부틸페닐) 프로피오네이트 이수화물	1.6
크실리톨	35
글리세린	20
크산탄 검	0.35
도미펜 브로마이드	0.005
알콜 96%	2.0
향미제	0.1
멘톨	0.01

정제수가 가하여 100%가 되게 한다.

크실리톨을 절반의 물에 용해시키고 크산탄 검을 분산시키고 수화시킨 다음 글리세린, S-(+)-이부프로펜의 나트륨 염, 도미펜 브로마이드 및 사카린 나트륨을 가한다. 멘톨 및 향미제를 알콜에 용해시키고 벌크에 가한다. 물을 이의 용적이 되게 가한다.

[실시예 25]

[고농도의 경구용 액제]

	%(w/w)
S(-)나트륨 2-(4-이소부틸페닐) 프로피오네이트 이수화물	2.6
LYCASIN® 80/55(1)	40.0
글리세린	20.0
도미펜 브로마이드	0.005
알콜 96%	2.0
정제수를 가하여 100%(w/w)가 되게 한다	

(1) LYCASIN는 Roquette의 등록 상표명이다.

LYCASIN® 및 글리세린을 함께 혼합하고 적합한 용적의 물로 희석한다. 나트륨 염을 분산시키고 혼합물에 용해시킨다. 도미펜 브로마이드를 알콜에 용해시키고 용액을 교반하면서 벌크에 서서히 가한다. 제형을 이의 용적으로 만들고 잘 혼합한다. 향미제를 제형에 가할 수도 있다.

S(+)-이부프로펜 유리 산을 상기 제형내에 봉입하면 표면에 부유하는 약제의 적합하지 않는 생성물이 제공된다. 나트존 염은 투명하고 밝은 액체를 제조케한다.

[실시예 26]

[고농도의 경구용 액제]

	%
S(-)나트륨 2-(4-이소부틸페닐)	
프로피오네이트 이수화물	3.2
LYCASIN®	40
글리세린	20
도미펜 브로마이드	0.005
향미제	0.2
알콜 96%	2.0

정제수를 가하여 100%가 되게 한다.

이는 실시예 24와 유사한 방법으로 제조된다.

[실시예 27]

[냉 경감 분말(가온 드링크)]

	mg/샤세이	%(w/w)
S(-)나트륨 2-(4-이소부틸페닐) 프로피오네이트 이수화물	130	6.5
β-사이클로텍스트린	441	22.0
슈도에페드린 하이드로클로라이드	30	1.5
나트륨 사카린	20	1.0
미분된 당을 가해 되게 한다.	2000mg/샤세이, 100%(w/w)가	

분말을 30 메시 체로 거르고 함께 혼합한 다음 분말 200mg을 함유하는 샤세이로 충전시킨다. 향미제를 상기 혼합물에 가할 수도 있다. 가온수(70℃ 이상)를 가함에 따라 환자가 마실 수 있는 투명한 용액이 생성된다.

동일한 제형에 있어서, 염기 S-(+)-이부프로펜은 가온수의 표면에 불쾌한 맛의 오일 층을 생성한다.

[실시예 28]

[냉 경감 분말(가온 드링크)]

	mg/샤세이	%(w/w)
S(-)나트륨 2-(4-이소부틸페닐) 프로피오네이트 이수화물	160	4.6
슈도에페드린 하이드로클로라이드	30	0.9
나트륨 사카린	20	0.6
β-사이클로덱스트린	1000	28.4
미분된 당	2000	57.0
향미제	300	8.6

성분을 함께 무수 혼합하여 샤세이로 패킹한다.

실시예 12 내지 28에 있어서, S(-) 나트륨 2-(4- 이소부틸페닐)프로피오네이트 이수화물을 무수 형태 또는 그밖의 수화된 형태로 대체시킬 수 있다.

[실시예 29]

물(5ml)중 수산화나트륨(0.65g)의 잔액을 아세톤 (200ml)중 R(-)-2-(4-이소부틸페닐)프로피온산(4.1g)의 교반용액에 가한다. 혼합물을 주위 온도에서 30분동안 교반하고 결정화된 고체를 여과하여 수거하고 아세톤으로 세척하고 대기중에서 건조한다. 이 물질을 가온수((6ml)에 용해시키고 아세톤(200ml)를 가하면서 교반한다. 결정화된 물질을 여과하여 수거하고 대기중애서 건조하여 융점이 220 내지 221℃이고 $[\alpha]_D^{22}$가 +4.0° (c 0.934)인 R(+) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트 이수화물을 수득한다.

[실시예 30]

[정제]

	mg/정제	%(w/w)
s(-)나트륨 2-(4-이소부틸페닐) 프로피오네이트 이수화물	769	69.9
미결정질 셀룰로즈	208	18.9
크로스카르멜로즈 나트륨	32	2.9
락토즈	84	7.6
콜로이드성 이산화규소	1	0.1
마그네슘 스테아레이트	6	0.6

성분 모두를 함께 혼합하고 생성된 혼합물을 정제 (정제 A)로 압축한다.

상기 정제의 특성을 상기 지시한 바와 같은 동일한 양으로 동일한 부형제를 함유하지만 S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트 이수화물을 S(+)-2-(4-이소부틸 페닐)프로피온산 600mg로 대체시킨 정제 (비교 정제 A)와 비교한다.

정제를 압축시킬 압력을 하기 표에 나타내었다. 생성된 정제의 경도를 측정한다. 붕해 시간을 영국 약전 (1980)의 방법으로 측정하고, 용해 시간을 패들 속도 50회전/분에서 지시된 pH의 인산염 완충액 900ml를 사용하여 US 약전XXII(section 711, p1578)에서 기술한 장치 2를 사용하여 측정한다.

[표 1]

	압력 (KN)	경도 (Kp)	붕해시간	용해시간 (분)			
				pH 7.2		pH 6.0	
				T_{50}	T_{80}	T_{50}	T_{80}
정제 A	11.0	4.72	10m	9.1	16.0	-	-
	17.2	5.38	-	-	-	8.7	15.8
비교 정제 A	11.0	2.65	18s	6.3	19.0	-	-
	16.4	3.15	-	-	-	34.1	NA

s = 초
m = 분
NA = 달성되지 않음
T_{50} = 활성 성분의 50%가 정제로부터 방출되는데 걸리는 시간
T_{80} = 활성 성분의 80%가 정제로부터 방출되는데 걸리는 시간

수득된 결과로부터, 정제 A가 동일한 압력에서 압출되는 경우 비교 정제 A에 비해 더 경질의 정제를 제공하며 붕해 시간이 더 길며 pH 7.2에서의 용해는 필적할만 하지만 pH 6.0에서는 보다 우위이다는 것을 알 수 있다.

[실시예 31]

[정제]

	mg/정제	%(w/w)
S(-)나트륨 2-(4-이소부틸페닐) 프로피오네이트 이수화물	600	61.3
인산삼칼슘	180	18.4
미결정질 셀룰로즈	60	6.1
크로스카르멜로즈 나트륨	96	9.8
포비돈	36	3.7
스테이르산	6	0.6

포비돈을 이소프로판올과 물(1.1 용적부)의 혼합물에 용해시킨다. S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트 이수화물을 인산삼칼슘, 미정질 셀룰로즈 및 크로스카르멜로즈 나트륨과 혼합하고 포비돈의 용액으로 과립화한다. 과립을 건조하고 체로 거르고 스테아르산과 혼합하고 정제(정제 B)로 압축한다.

상기 정제의 특성을 상기 지시한 바와 같이 동일한 양으로 동일한 부형제를 포함하지만 S(-) 나트륨 2-(4-이소 부틸페닐)프로피오네이트 이수화물을 S(+)-2-(4-이소부틸페닐) 프로피온산 600mg으로 대체시킨 정제(비교 정제 B)와 비교한다.

생성된 정제의 용해 시간을 실시예 30에서 기술한 방법을 사용하여 pH 6에서 측정한다.

[표 2]

	용해시간(분)	
	T_{50}	T_{80}
정제 B	9.1	24.1
비교 정제 B	21.4	NA

NA = 달성되지 않음

T_{50} = 활성 성분의 50%가 방출되는데 걸린 시간

T_{80} = 활성 성분의 80%가 방출되는데 걸린 시간 정제 B가 비교예 B와 비교하여 용해능이 더 우수하다는 것을 알 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

추가의 약제학적 부형제를 함유하지 않는 물중 S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트의 용액으로 이루어진 조성물(a) 및 S(+)-이부프로펜의 칼슘염을 포함하는 조성물(b)을 제외한, 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 에난티오머 순도가 90% 이상인 S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트를 포함하는 염증, 통증 및 발열의 치료용 약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐) 프로피오네이트가 98% 이상의 에난티오머 순도를 갖는 이수화물로서 존재하는 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, a) S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트 10내지 99%(w/w); b) 희석제 1 내지 90%(w/w); c) 윤활제 0.1 내지 10%(w/w), d) 붕해제 0.1내지 15%(w/w); 및 임의 e) 결합제 0.1 내지 15%(w/w)를 포함하는 고체 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, 정제 또는 파립제 형태의 조성물.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, a) S(-)나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트 10 내지 80%(w/w) 및 b) 천연 식물성유 지방산의 글리세라이드 및 폴리올 에스테르 하나 이상을 포함하는 지방산 에스테르 부형제 20 내지 90%(w/w)를 포함하는 캡슐제 형태의 조성물.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, a) S(-)나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트 1 내지 30%(w/w) 및 b) 기포성 커플을 포함하는 기포성 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 과립제 또는 정제 형태의 조성물.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, a) S(-)나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트 0.1 내지 10%(w/w); b) 희석제 10 내지 50%(w/w) 및 c) 총100%(w/w)가 되게 하는 양의 물을 포함하는 경구용 액체 조성물.

청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서, 크림, 연고 또는 겔 형태의 반-고체 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, a) S(-)나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트 1 내지 10%(w/w); b) 겔화제 1 내지 20%(w/w); c) 방부제 0.01 내지 10%(w/w) 및 d) 총 100%(w/w)가 되게 하는 양의 물을 포함하는 겔.

청구항 11

제1항 또는 제2항에 있어서, 습포 또는 패취(patch) 형태의 국소용 조성물.

청구항 12

제1항 또는 제2항에 있어서, S(-)나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트 10 내지 30%(w/w) 및 담체 70 내지 90%(w/w)를 포함하는 좌제 형태의 조성물.

청구항 13

제1항 또는 제2항에 있어서, 에난티오머 순도가 90% 이상인 S(-)나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트 및 하나 이상의 추가의 약리학적 활성성분을 포함하는 통증 치료용 약제학적 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 에난티오머 순도가 순도가 90% 이상인 S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트, 및 항히스타민제, 진해제, 충혈 제거제, 거담제 및 근이완제로부터 선택된 하나 이상의 약리학적 활성 성분을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 15

a) 목적하는 에난티오머를 50% 이상으로 함유하는 2-(4-이소부틸페닐) 프로피온산을 용매 시스템의 존재하에서 나트륨-함유 염기로 중화시키는 단계; b) 결정화시켜 목적하는 에난티오머의 고체 나트륨 염을 생성시키는 단계; c) 용매 시스템으로부터 고체를 분리시키는 단계; 및 d) 고체를 재결정화시키는 단계; 또는 e) 고체를 산성화하여 2-(4-이소부틸페닐)프로피온산으로 전환시키는 단계 및 단계 a), b) 및 c)를 반복하는 단계를 포함하여, 에난티오머 순도가 90% 이상인 2-(4-이소부틸페닐)프로피온산의 목적하는 에난티오머의 나트륨 염을 제조하는 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 2-(4-이소부틸페닐)프로피온산의 목적하는 에난티오머의 나트륨염이 98% 이상의 에난티오머 순도를 갖는 방법.

청구항 17

a) S(+)-에난티오머를 85% 이상으로 함유하는 2-(:4-이소부틸페닐)프로피온산을 용매 시스템의 존재하에서 나트륨-함유 염기로 중화시키는 단계; b) 결정화시켜 고체 S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트를 생성시키는 단계; c) 용매 시스템으로부터 고체를 분리시키는 단계를 포함하여, 에난티오머 순도가 90% 이상인 S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트를 제조하는 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 에난티오머 순도가 98% 이상인 S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트를 제조하는 방법.

청구항 19

제15항 내지 제18항 중의 어느 한 항에 있어서, 용매 시스템이 아세톤 및 C_{1-4} 알콜로부터 선택된 수-혼화성 유기 액체와 물의 혼합물 또는 물을 포함하는 방법.

청구항 20

제15항 내지 제18항 중의 어느 한 항에 있어서, 용매 시스템이 지방족 또는 방향족 탄화수소로부터 선택된 수-비혼화성 유기 액체와 물을 포함하고, S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트즐 함유하는 수성 층을 분리시키고 이들로부터 염을 결정화시키는 방법.

청구항 21

제15항 내지 제18항 중의 어느 한 항에 있어서, 무수 용매 시스템을 포함하는 방법.

청구항 22

제17항 또는 제18항에 있어서, (a) S(+) 에난티오머를 85% 이상으로 함유하는 2-(4-이소부틸페닐)프로피온산을 물, 톨루엔, 아세톤 및 C_{1-4} 알칸올중에서 선택된 용매 하나 이상을 포함하는 용매 시스템의 존재하에서 수산화나트륨 또는 나트륨 메톡사이드로부터 선택된 나트륨-함유 염기로 중화시키는 단계; 및 (b) 냉각, 농축, 시딩 및 희석법중에서 선택된 하나 이상의 방법으로 결정화시키고 나트륨염의 가용성이 낮은 용매로 용매 시스템을 희석시켜 에난티오머 순도가 98% 이상인 고체 S(-)나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트를 생성시키는 단계를 포함하여 S(-)나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트를 제조하는 방법.

청구항 23

제15항 내지 제18항 중의 어느 한 항에 있어서, 중화 단계를 10 내지 80℃의 온도에서 수행하는 방법.

청구항 24

제15항 내지 제18항 중의 어느 한 항에 있어서, 나트륨-함유 염기가 수산화나트륨인 방법.

청구항 25

제15항 내지 제18항 중의 어느 한 항에 있어서, 용매 시스템이 톨루엔, 아세톤 및 물의 혼합물을 포함하는 방법.

청구항 26

제15항 내지 제18항 중의 어느 한 항에 있어서, 단계(a)의 2-(4-이소부틸페닐)프로피온산이 목적하는 에난티오머를 85% 이상으로 함유하고, 단계(c)에서 분리된 S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트가 단계(a)에서 초기에 사용한 S(+) 2-(4-이소부틸페닐)프로피온산에 비해 증가된 에난티오머 순도를 갖는 방법.

청구항 27

a) 목적하는 에난티오머를 50% 이상으로 함유하는 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트를 용매에 용해시켜 포화 용액을 형성시키는 단계; b) 용액을 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트의 목적하는 에난티오머로 시딩하는 단계; c) 용액을 조절된 방법으로 냉각시켜 고체 나트륨 염을 결정화시키는 단계; (d) 고체 나트륨 염을 용매로부터 분리시키는 단계; e) 목적하는 수준의 에난티오머 순도가 달성될 때까지 단계 a) 내지 d)를 반복하는 단계를 포함하여, 에난티오머의 순도가 90% 이상인 2-(4-이소부틸페닐)프로피온산의 목적하는 에난티오머 나트륨염을 제조하는 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 에난티오머 순도가 98% 이상인 2-(4-이소부틸페닐) 프로피온산의 목적하는 에난티오머의 나트륨염을 제조하는 방법.

청구항 29

제27항 또는 제28항에 있어서, 용매가 아세톤 및 C_{1-4} 알콜로부터 선택된 하나 이상의 수-혼화성 용매와 물의 혼합물을 포함하는 방법.

청구항 30

제27항 또는 제28항에 있어서, 온도가 0 내지 80℃인 방법.

청구항 31

제15항 내지 제18항 중의 어느 한 항에 따른 방법으로 수득한 S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트를 산성화시켜 초기에 사용한 S(+) 2-(4-이소부틸페닐)프로피온산에 비해 에난티오머 순도가 증가된 S(+) 2-(4-이소부틸페닐)프로피온산을 제조하는 방법.

청구항 32

에난티오머 순도가 90% 이상인 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트 이수화물.

청구항 33

제32항에 있어서, 에난티오머 순도가 98% 이상인 S(-) 나트륨 2-(4-이소부틸페닐)프로피오네이트 이수화물.