

KIVONAT

Eljárás

S(+)-fenil-alkánsavakat és aminocukrokat tartalmazó komplexek
előállítására

MEDICE Chem.-Pharm. Fabrik Pütter GmbH & Co. KG

ISERLOHN/WESTFALEN, NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

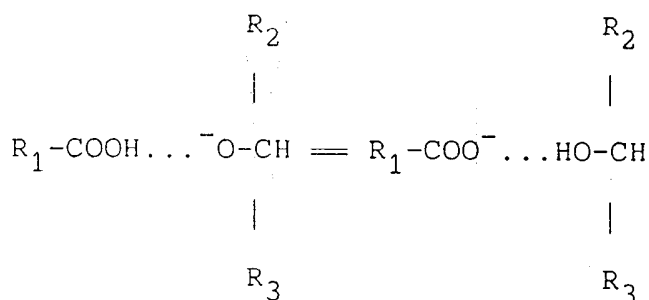
A bejelentés napja: 1991. 11. 15.

Elsőbbsége: 1990. 11. 15. (P 40 36 460.7),

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

A találmány tárgyát hidrogénhíd-kötésű komplexek képezik, melyekben az S-(+)-fenil-alkánsavak és aminocukrok 1:1 molarányban vannak jelen.

A találmány szerinti hidrogénhíd-kötésű komplexek 1:1 molarányban S-(+)-fenil-alkánsavakból és aminocukrokból állnak, ahol a komplexképzés az S-(+)-fenil-alkánsav karboxilcsoportja és az aminocukor 3-helyzetű szénatomján elhelyezkedő hidroxilcsoport közötti protoneltolódáson alapul, az alábbi séma szerint:



ahol R_1-COOH az S-(+)-fenil-alkánsav és $HO-CH(R_2)(R_3)$ az aminocukor, és ahol az S-(+)-fenil-alkánsav karboxilcsoportjára vonatkoztatott pKa-érték 3,5-3,9, míg az aminocukor 3-helyzetű szénatomján lévő hidroxilcsoport pKa-értéke 1,9-4,0 tartományba esik.

827

3572/5 J

Vizsgáló

04. 1. 1.

55.451/DE

Ügyvédi és Szabadalmi Iroda
1061 Budapest,
Dalszínház u. 10.
Telefon 153-3733, 131-4200

5 96 92

A

10805

C07H 5/06

A 6 AK 31/70

E. G. P.

S(+)-fenil-alkánsavakat és aminocukrokat tartalmazó komplexek

Bejelentés

MEDICE Chem.-Pharm. Fabrik Pütter GmbH & Co. KG

ISERLOHN/WESTFALEN, NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

Feltaláló: Prof. Dr. PARADIES Heinrich Hasko, ISERLOHN,

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

A bejelentés napja: 1991. 11. 17.

Elsőbbsége: 1990. 11. 15. (P 40 36 460.7),

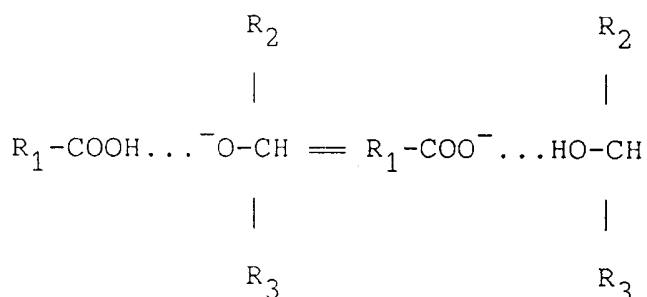
NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

A találmány tárgyát hidrogénhíd-kötésű komplexek képezik, melyekben az S-(+)-fenil-alkánsavak és aminocukrok 1:1 mólarányban vannak jelen.

A technika állását a CA, 1985 102 225,919 sz. referátuma, valamint a DE-OS 21 03 387 képviseli. Ez utóbbi taglalására a későbbiekben fogunk visszatérni.

A találmány célkitűzése új, S-(+)-fenil-alkánsavakon és aminocukrokon alapuló anyagok létrehozása, és ezek előnyös alkalmazása gyógyászati készítményekben.

A fenti célkitűzést valósítjuk meg a találmány szerinti hidrogénhíd-kötésű komplexekkel, melyek 1:1 molarányban S-(+)-fenil-alkánsavakból és aminocukrokból állnak, ahol a komplexképzés az S-(+)-fenil-alkánsav karboxilcsoportja és az aminocukor 3-helyzetű szénatomján elhelyezkedő hidroxilcsoport közötti protoneltolódáson alapul, az alábbi séma szerint:

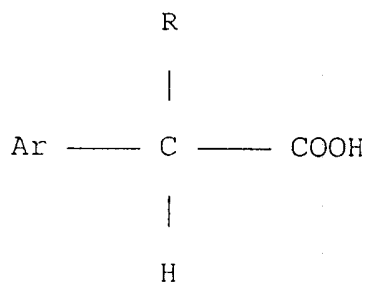


ahol R_1-COOH az S-(+)-fenil-alkánsav és $\text{HO}-CH(R_2)(R_3)$ az aminocukor, és ahol az S-(+)-fenil-alkánsav karboxilcsoportjára vonatkoztatott pKa-érték 3,5-3,9, míg az aminocukor 3-helyzetű szénatomján lévő hidroxilcsoport pKa-értéke 1,9-4,0 tartományba esik.

Előnyösen S-(+)-fenil-alkánsavként az S-(+)-Ibuprofén vagy S-(+)-Naproxén is értendő, illetve használható.

Előnyösen S-(+)-fenil-alkánsavként az alábbiakban felsorolt anyagok is érthetők illetve alkalmazhatók. E vegyületek az alábbi képlettel jellemezhetők:

- 3 -



A képletben R rövidszénláncú alkilcsoport, Ar előnyösen monociklusos, policiklusos vagy orto-kondenzált policiklusos aromás csoport, mely az aromás csoportban legfeljebb 12 szénatomot tartalmaz, például a fenil-, difenil- és naftilcsoport. Az aromás csoportok szubsztituensei egy vagy több halogénatomot, 1-4 szénatomos alkilcsoportot, benzil-, hidroxil-, 1-2 szénatomos alkoxil-, fenoxil- és/vagy benzoilcsoportokat tartalmaznak. Ilyen szubsztituált arilcsoportok például a következők: 4-izobutil-fenil-, 3-fenoxil-fenil-, 2-fluor-4-difenil-, 4'-fluor-4-difenil-, 6-metoxil-2-naftil-, 5-klór-6-metoxil-2-naftil-, 5-bróm-6-metoxil-naftil-, 2-klór-fenil-, 4-(difluor-metoxil)-fenil-, 6-hidroxil-2-naftil- és 5-bróm-6-hidroxil-2-naftilcsoport.

Előnyösen az aminocukor a Z - NHR általános képletnek felel meg, ahol

R jelentése hidrogénatom, metil- vagy etilcsoport, és

Z jelentése az aminosav cukorgyöke, mely 5 vagy 6 szénatomot tartalmaz.

Az aminocukor előnyösen lineáris vagy gyűrűs szerkezetű.

Az aminocukor előnyösen egy pentóz- vagy hexózszármazék, főleg glükamin, N-metil-glükamin, N-etil-glükamin, ribamin, előnyösen D-formában, valamint a hexózaminok epimerjei, főleg

allózamin, altrózamin, glükózamin, mannózamin, gulózamin, idózamin, galaktózamin és talózamin, és a pentózaminok, főleg a ribózamin, arabinózamin, xilózamin és lixózamin.

Az aminocukor előnyösen a D-formában áll.

A találmány szerinti komplexeket az alábbi reakciókkal állítjuk elő:

a) a vizes közegből (csak vízből) vagy gyengén pufferezett vizes oldatból - melynek pH-értéke 20°C-on 5,5 és 7,5 között van - egy puffertolt vizes oldatot, például egy 20°C-on 6,0-7,0 pH-jú 0,01 - 0,001 M K_2HPO_4/KH_2PO_4 puffert készítünk, melybe állandó keverés közben mólegyenértéknyi mennyiségű S-(+)-fenil-alkánsavat mérünk be;

b) az oldatot állandó keverés közben vízfürdőn 40°C-ra melegítjük, míg tiszta, átlátszó oldatot kapunk (általában 20 percen át), és az összes S-(+)-fenil-alkánsav oldatba megy;

c) ezután a pH-értéket híg foszforsav (H_3PO_4) hozzáadásával 5,5 és 6,0 közé állítjuk (20°C hőmérsékleten) majd hozzáadjuk az egyenértéknyi (megfelelő mennyiségű) aminocukrot folyamatos keverés közben;

d) a komplexképződés 20 perc elteltével lejátsszódik, ekkor a komplexet 0-4°C hőmérsékletre történő hűtéssel kicsapjuk, és üveg szívótölcséren vagy üvegszűrőn (1G4) az anyalúgtól elválaszthatjuk;

e) vagy a d) lépés helyett a tiszta oldatot forgó bepárlóban (vízfürdő-hőmérséklet 25-30°C) vízsugárszivattyúval létesített vákuumban térfogatának felére pároljuk be, melynek során színtelen (amorf) csapadék válik ki, melyet 1G4 üvegszűrő-

rőn szűrünk, majd víz-etanol (70:30 tf/tf) elegyből vagy etilacetátból (100%) átkristályosíthatunk.

A találmány szerinti anyagokban nem sóképzés történik a savas csoport (az Ibuprofen karboxicsoportja) és az aminocukor bázikus csoportja között, hanem a szerkezeti röntgenanalízis és az FT-IR-spektrumok tanulsága szerint egy karboxilát-karboxil-cserehatás lép fel, melynek során az aminocukor hidroxicsoportja és például az Ibuprofen karboxicsoportja egy protonon osztoznak. Azaz, a röntgenanalízis szerint a komplex hidrogénhídon keresztül jön létre.

A találmány szerinti komplexek előnyösen gyógyászati készítményekben alkalmazhatók, melyek egy vagy több komplexet, és adott esetben fiziológiásan elfogadható töltőanyagokat és/vagy hordozóanyagot tartalmaznak.

Különösen előnyösek azok a fenil-alkánsavakat tartalmazó, gyulladásgátló, antipiretikus, mikrobaellenes és fájdalomcsillapító szerek, melyek egy fenil-alkánsavból és aminocukorból álló hatóanyagkomplexet, és adott esetben szokásos és fiziológiásan elfogadható segédanyagokat tartalmaznak, ahol a hatóanyagkomplex S-(+)-fenil-alkánsavból és aminocukorból áll.

Különösen előnyösek azok az Ibuprofent vagy Naproxent tartalmazó, gyulladásgátló, antipiretikus, mikrobaellenes és fájdalomcsillapító szerek, melyek Ibuprofenből vagy Naproxenből és aminocukorból álló hatóanyagkomplexet, és adott esetben szokásos és fiziológiásan elfogadható segédanyagokat tartalmaznak, ahol a hatóanyagkomplex S-(+)-Ibuprofenből vagy S-(+)-

Naproxenből és egy aminocukorból áll, és tömege a teljes készítmény tömegének 0,1-90%-át teszi ki.

Különösen előnyösek azok a gyógyászati készítmények, melyek 50 - 800 mg, előnyösen 100 - 600 mg, különösen 100 - 300 mg S-(+)-Ibuprofent illetve S-(+)-Naproxent tartalmaznak.

Különösen előnyösek azok a gyógyászati készítmények, ahol az orális vagy parenterális adagolásra alkalmas dózis 50 - 1200 mg/nap, általában 100 - 800 mg/nap, előnyösen 200 - 600 mg/nap S-Ibuprofen, míg topikális alkalmazás esetén a komplex dózisa 10 - 200 mg/nap.

Az alábbiakban a "gyógyászati hatóanyag" vagy "hatóanyag" kifejezés alatt egy komplexet értünk. Gyógyászati alkalmazás esetén a hatóanyagot orálisan, rektálisan, parenterálisan vagy topikálisan, előnyösen azonban orálisan vagy topikálisan alkalmazzuk. Ezért a találmány szerinti, terápiára alkalmas készítmény bármely, orális, rektális, parenterális vagy topikális célra alkalmas forma lehet. A gyógyászatilag ilyen célokra alkalmazható hordozóanyagokat a gyógyszerirodalom részletesen ismerteti. A találmány szerinti készítmények 0,1 - 90 tömeg% hatóanyagot tartalmaznak, és a szokásos egységdózis formáknak felelnek meg. A dózisformák 50 -800 mg, előnyösen 100 - 600 mg vagy 100 - 300 mg S-(+)-Ibuprofent tartalmaznak.

Előnyösek a találmány szerinti készítmények orális kiszerezési alakjai, például a tablettá, kapszula, szirup és vizes vagy olajos szuszpenziók. A tablettákat például úgy állíthatjuk elő, hogy a hatóanyagot inert töltőanyagokkal, például kalcium-foszfáttal keverjük össze egy segédanyag,

például keményítő, vagy csuaztatóanyag, például magnéziumsz tearát jelenlétében, majd szokásos eljárással tablettázzuk. A tablettákat önmagukban ismert módon nyújtott hatóanyagleadású formában is előállíthatjuk. Kívánt esetben önmagukban ismert módszerekkel olyan tablettákat is előállíthatunk, melyek a gyomorban nem esnek szét, például cellulóz, acetát, ftalát alkalmazásával. Hasonló módon előállíthatók kapszulák, például puha vagy keményzselatin kapszulák is, melyek a hatóanyagot önmagában vagy további adalékanyagokkal együtt tartalmazzák. A kapszulákat szokásos gyógyszeripari technológiával, gyomorrezisztens bevonattal vagy anélkül állíthatjuk elő. Orális adagolásra alkalmas egyéb készítmények a vizes oldatok, melyek a hatóanyagot egy nem-toxikus szuszpendálószerrel, például karboximetil-cellulózzal együtt tartalmazzák, vagy az olajos szuszpenziók, ahol a hatóanyag mellett növényi olaj áll.

Topikális alkalmazáshoz a hatóanyagot ugyancsak megfelelő formálási alakban használjuk. Ilyen célra a hatóanyagot egy gyógyászatilag elfogadható krémbe, kenőcsbe vagy gélbe diszpergáljuk. Egy alkalmas krémet például úgy állíthatunk elő, hogy a hatóanyagot egy topikális hordozóanyagban, például könnyen folyós paraffinban, vizes közegben, felületaktív szerek (detergenssek) segítségével diszpergáljuk. A kenőcsöt például úgy állíthatjuk elő, hogy a gyógyászati hatóanyagot egy topikális hordozóanyaggal, például ásványi olajjal, paraffinnal vagy méhviasszal keverjük össze. A gélyszerű készítmények előállítására a hatóanyagot egy topikális hordozóanyaggal, például Carbomer BP-vel keverjük össze, víz jelenlétében. A

topikálisan alkalmazható készítmények egyik formája például a mátrix, melyben a hatóanyag úgy diszpergálható, hogy az a bőrrel való szoros kapcsolat során transzdermálisan felszívódik. Alkalmas transzdermális készítményt többek között úgy állíthatunk elő, hogy a hatóanyagot valamely fenti topikális hordozóval keverjük össze, adott esetben egy transzdermális gyorsítóval, például dimetilszulfoxiddal vagy polipropilénlikollal együtt.

A találmány szerinti, rektális adagolásra alkalmazható gyógyászati készítmények többek között a polietilénglikol- vagy kakaóvaj-alapú kúpok.

Parenterális adagolásra alkalmas gyógyászati készítmények ugyancsak általánosan ismertek, ilyenek például a steril szuszpenziók vagy steril oldatok, melyeket megfelelő oldószerrel állítunk elő.

Bizonyos speciális gyógyszerformák esetén célszerű, hogy a hatóanyag kis részecskék formájában legyen jelen, például a kolloidoldatok vagy a $0,1 - 1 \mu\text{m}$ részecskeméretű szuszpenziók esetén.

Kívánt esetben a találmány szerinti készítmények más, összeférhető gyógyászati hatóanyagokat is tartalmazhatnak.

A találmány szerinti komplexek gyulladásgátló, antipiretikus, és érdekes mikróbaellenes tulajdonságokkal, valamint fájdalomcsillapító hatással rendelkeznek. A komplexek előnye többek között, hogy orális adagolás esetén rövid idő elteltével lényegesen magasabb S-(+)-Ibuprofen-plazmakoncentrációt biztosítanak, mint az S-(+)-Ibuprofen szabad sav alakja. Ezért e

komplexek különösen alkalmazhatók akut fájdalmak kezelésére, amikor teljes és azonnali fájdalommegszüntetés a cél. A gyulladások és fájdalmak kezelése különösen fontos reumás betegek esetén, ahol az indikáció primer krónikus Polyarthritisz, reumás eredetű Arthritis, reumás ízületi bántalom és izomrheumatizmus. A találmány szerinti új komplexek különösen értékesek a fájdalmak, például fejfájás, menstruációs zavarok, operációk utáni fájdalmak, amputáció utáni fájdalmak, és meghűléses betegségek során fellépő fájdalmak leküzdésére.

Ennek megfelelően a találmány egy új fájdalom- és gyulladásos láz-kezelési eljárást ismertet, a találmány szerinti komplexek gyógyászatilag hatékony mennyiségének alkalmazásával. Bár a találmány szerinti hatóanyag dózisa számos paramétertől függ, például a beteg életkorától, állapotától, a kór lefolyásától és súlyosságától, az S-(+)-Ibuprofen-komplex orális és parenterális dózisa általában 50 - 1200 mg/nap, szokásosan 100 - 800 mg/nap, előnyösen 200 - 600 mg/nap, egyszeri vagy többszöri adagolásban.

Topikális adagolás esetén a komplex megfelelő dózisa 10 - 200 mg/nap, általában 20 mg/nap, az orvos rendelésétől függően.

Az alábbi példákban a találmányt részletesebben is ismertetjük:

1. példaKomplex létrehozása S-(+)-Ibuprofen és 1-amino-1-dezoxi-D-glucitol között

206,27 (250,0) mg S-(+)-Ibuprofent és 236,72 (181,19) mg 1-amino-1-dezoxi-D-glucitolt 6 ml vízben oldunk, majd 45°C hőmérsékleten egy órán át ultrahanggal kezeljük. A tiszta oldatot ezután állni hagyjuk, majd sterilizálás után gyógyászati célra alkalmazzuk. A komplexet éteres vagy alkoholos oldatból kikristályosíthatjuk, oly módon, hogy az oldószert 20°C hőmérsékleten, folyamatos keverés közben az S-(+)-Ibuprofen és 1-amino-1-dezoxi-D-glucitol vizes oldatához (pH = 7,5) adjuk. A mikrokristályos csapadékot szűrjük, majd nitrogénatmoszférában kalciumklorid felett szárítjuk. Ha nincs szükség a kristályos formára, a mikrokristályos csapadék centrifugálható, majd a felülúszót elöntjük, és a csapadékot 30°C hőmérsékleten foszforpentoxid és kalciumklorid felett szárítjuk; az amorf komplex olvadáspontja 61°C, a kristályos anyagé 59°C; más kicsapó oldószer, például aceton vagy metil-izopropil-ke-ton, dimetil-formamid és petroléter alkalmazása esetén különböző kristályos formák figyelhetők meg, mely bizonyos mértékben jellemző e speciális komplexek polimorfizmusára. Ezek olvadáspontja 106,5 - 107,5°C. Az alacsonyabb olvadáspontú vegyületek változó mólarányban tartalmazznak hidrátvizet.

2. példa

206,3 g (1 mól) S-(+)-Ibuprofent és 195,2 g (1 mól) D-(-)-N-metil-glükamint 500 ml izopropanolban keverés közben addig forralunk, míg tiszta oldat keletkezik. Keverés közben 2,5 l n-hexánt adunk hozzá és az elegyet először 20 percig szobahőmérsékleten, majd 3 órán át 0°C hőmérsékleten tovább keverjük. A kivált kristályokat leszivatjuk, kétszer 150-150 ml n-hexánnal mossuk és szobahőmérsékleten szárítjuk. Kitermelés: 398 - 400 g (99,1 - 99,6 %), op.: 106,5 - 107,5°C.

3. példaEgy találmány szerinti tabletta előállítása

1 tabletta az alábbi alkotórészeket tartalmazza:

Hatóanyagok:

S-(+)-Ibuprofen-N-metil-glükamin	195 mg
= S-(+)-Ibuprofen	100 mg

Nem-aktív alkotórészek:

zselatin	4 mg
térhálósított nátrium-karboximetil-cellulóz	17 mg
magnéziumsztearát	<u>4 mg</u>
tablettasúly	220 mg

Előállítás:

A zselatint ionmentesített vízben 10% végkoncentrációban oldjuk melegítés közben (max. 40°C), majd a hatóanyaghoz

csepegtetjük alacsony fordulatszámú keverés mellett. A kapott granulátumot rázószitán kb. 40°C hőmérsékleten szárítjuk, és 1,6 mm lyukméretű szitán áttörjük. A szárított granulátumot 220 mg súlyú, 8,4 mm átmérőjű tablettákká préseljük.

Előnyösen a találmány szerint a komplexeket gyógyászati készítmény alakjában alkalmazzuk, például a DE 40 15 794.6 sz. nyilvánossághozatali irat szerinti formában. Az ilyen izotróp oldatokat a következőképpen állíthatjuk elő:

a) A hordozóanyagot keverés közben olvadáspontja fölé melegítjük, míg izotróp, átlátszó folyadék keletkezik;

b) Az olvadásponton megmérjük elektromos vezetőképességét és viszkozitását, hogy megállapítsuk, valóban izotróp és átlátszó-e;

c) Meghatározzuk a refrakciós indexet;

d) Beállítjuk a hatóanyag kívánt koncentrációját, ügyelve arra, hogy a móltört 0,001 és 0,67 között legyen;

e) a hatóanyagot állandó keverés közben bedolgozzuk az oldószerbe;

f) az elegyet addig keverjük, míg a hatóanyag teljesen feloldódik, és átlátszó oldat keletkezik;

g) mérjük a refrakciós index-inkrementum változást $[(n_{\text{vált}}/c_{\text{vált}})_{T/P=\text{konst.}}]$, a monomolekuláris oldat meghatározására, és/vagy

h) az oldatban a hatóanyag natív konformációját és monomolekularitását a moláris extinkciós koefficiens UV-mérésével és az abszorpciós spektrum felvételével, valamint a királis konfigurációnak polariméteres mérésével ellenőrizzük;

és/vagy

i) a zavarosodást mérjük, hogy a homogén oldat keletkezését biztosítsuk; és/vagy

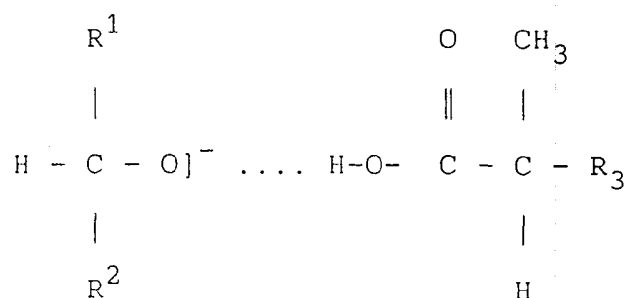
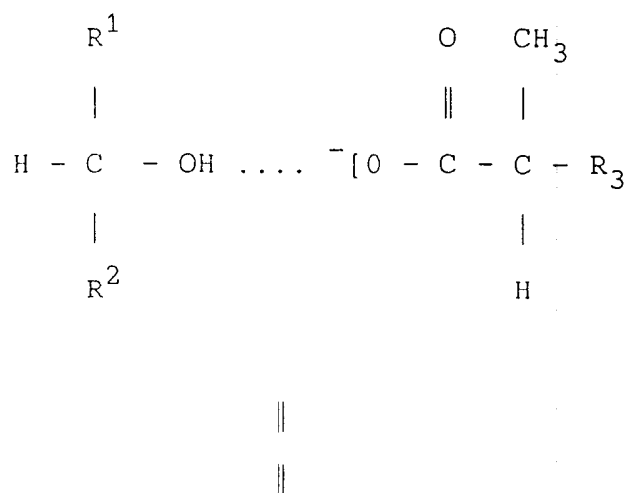
k) a fajlagos vezetőképességet mérjük, az izotróp oldatban az ionkoncentráció ellenőrzésére;

l) a tiszta oldatot galenikus készítmény előállítására lehűtjük;

m) az oldatot tovább hűtjük szobahőmérsékletre, míg az megdermed.

A DE-OS 21 03 387 sz. irat degeneratív ízületi megbetegedésekkel történő kezelést ismerteti, egy vagy több nem-szte-roid jellegű reumaellenes szer, például difenilbutazon, monofenilbutazon, indometacin, stb., és glükózamin-hidroklorid 1:10 - 10:1 arányú kombinációjával. Az ott leírt eljárással ellentétben, a találmány szerint komplexet állítunk elő például S-(+)-Ibuprofen és α -D-N-metil-glükózamin vagy más α -D-aminocukor 1:1 molarányú reakciójával. Ezt a komplexet például a 2. példában leírtak szerint nyerjük, majd kristályosítjuk. A következő szerkezeti röntgenanalízis olyan királis térbeli csoportot mutatott, melynek dimenziói $a = 8,275 \text{ \AA}$, $b = 40,872 \text{ \AA}$, $c = 6,520 \text{ \AA}$, tércsoport $P2_12_12_1$ (#19) mely egy egységben négy, S-(+)-Ibuprofenből és α -D-N-metil-glükaminból (vagy α -D-glükózaminból) 1:1 arányban képzett komplex molekulából áll. (lásd 2. ábra) Megfelelő eredményeket kaptunk az R-(-)-Ibuprofen és α -D-glükamin (vagy α -D-galaktózamin) esetén is (lásd 1. ábra). Ezek a szerkezetek mutatják, hogy itt hidrogénhid-kötésű komplexről van szó, ahol az S- vagy R-Ibuprofen

karboxilcsoportja és a cukor 3-helyzetű szénatomjának hidroxilcsoportja egy protonon osztozik, és így az alábbi séma szerinti "Proton-Switch" lép fel:



mely az egész molekulakomplexet semlegessé teszi. Ez tehát egyértelművé teszi, hogy nem ionpárról és nem sóról, hanem az S- vagy R-Ibuprofen karboxilcsoportja és az N-metilamino-S-dezoxi-D-glucitol (N-metil-glükamin) C₃-oxigénje között erős hidrogénhidrkötéssel létrejött 1:1 arányú komplexről van szó. Mint látható a szerkezetből, az aminocsoport nem vesz részt a komplexképzésben. Ez a meglepő felismerés összhangban áll az FT-IR-vizsgálatokkal és a Raman-spektroszkópiás vizsgálatokkal. Kitűnik ezenkívül, hogy a molekulakomplexben, még ha nem-

szubsztituált 2-amino-2-dezoxi-galaktóz vagy a sztereoizomer 2-amino-2-dezoxi-galaktóz is alkotja, a cukorrész lineáris alakjában és nem gyűrűs formában vesz részt. A találmány szerinti komplexek farmakokinetikai és farmakodinamikai viselkedése igen hasonló az α -D-aminosavak és S-(+)-Ibuprofen komplexei viselkedéséhez: először gyors hatásfellépés következik be $t_{\max}$ = 15 -20 perc alatt, magas, 55 $\mu\text{g/ml} \times \text{h}$ AUC értéknél, 150 mg dózis mellett. Az 1. táblázat mutatja az össze farmakokinetikai adatot, melyek egyértelműen mutatják a cukorkomplex előnyét a szabad savval szemben.

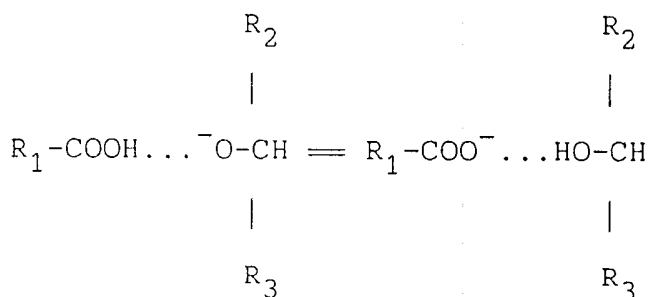
1. táblázat

Farmakokinetikus paraméterek S-(+)-Ibuprofen-N-metil-2-dezoxi-glucitol (150 mg S-(+)-Ibuprofen) egyszeri orális adagolása után (4 kezelt személy)

átlag $\pm$ SD	S-(+)-Ibuprofen	
	szabad sav tabl.	lizinát
$t_{\max}$, h	2,1 $\pm$ 0,2	0,25 $\pm$ 0,11
$c_{\max}$, $\mu\text{g/ml}$	10,1 $\pm$ 5,0	24,5 $\pm$ 6,7
AUC, $\mu\text{g/ml} \times \text{h}$	40,0 $\pm$ 11,0	55,0 $\pm$ 10,2
t_{lag} , h	0,5 $\pm$ 0,1	0,1 $\pm$ 0,02
$t_{\frac{1}{2}}$, h	2,2 $\pm$ 0,3	1,5 $\pm$ 0,3

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Hidrogénhid-kötésű komplexek, melyek 1:1 mólarányban S-(+)-fenil-alkánsavakból és aminocukrokból állnak, ahol a komplexképzés az S-(+)-fenil-alkánsav karboxilcsoportja és az aminocukor 3-helyzetű szénatomján elhelyezkedő hidroxilcsoport közötti protoneltolódáson alapul, az alábbi séma szerint:



ahol R_1-COOH az S-(+)-fenil-alkánsav és $\text{HO}-CH(R_2)(R_3)$ az aminocukor, és ahol az S-(+)-fenil-alkánsav karboxilcsoportjára vonatkoztatott pKa-érték 3,5-3,9, míg az aminocukor 3-helyzetű szénatomjás lévő hidroxilcsoport pKa-értéke 1,9-4,0 tartományba esik.

2. Az 1. igénypont szerinti komplex azzal jellemezve, hogy S-(+)-fenil-alkánsavként S-(+)-Ibuprofént vagy S-(+)-Naproxént tartalmaz.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti komplex azzal jellemezve, hogy az aminocukor a $Z - \text{NHR}$ szerkezettel rendelkezik, ahol R jelentése hidrogénatom, metil- vagy etilcsoport, és Z az aminocukor-gyök, mely 5 vagy 6 szénatomot tartalmaz.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti komplex azzal jellemezve, hogy az aminocukor lineáris vagy gyűrűs.

5. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti komplex azzal jellemezve, hogy az aminocukor egy pentóz- vagy hexózszármazék, főleg glükamin, N-metil-glükamin, N-etil-glükamin, ribamin, előnyösen D-formában, valamint a hexózaminok epimerjei, főleg allózamin, altrózamin, glükózamin, mannózamin, gulózamin, idózamin, galaktózamin és talózamin, és a pentózaminok, főleg a ribózamin, arabinózamin, xilózamin és lixózamin.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti komplex azzal jellemezve, hogy az aminocukor a D-formában áll.

7. Eljárás az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti komplex előállítására, azzal jellemezve, hogy

a) a vizes közegből (csak vízből) vagy gyengén pufferezett vizes oldatból - melynek pH-értéke 20°C -on 5,5 és 7,5 között van - egy puffertolt vizes oldatot, például egy 20°C -on 6,0-7,0 pH-jú 0,01 - 0,001 M $\text{K}_2\text{HPO}_4/\text{KH}_2\text{PO}_4$ puffert készítünk, melybe állandó keverés közben mólegyenértéknyi mennyiségű S-(+)-fenil-alkánsavat mérünk be;

b) az oldatot állandó keverés közben vízfürdőn 40°C -ra melegítjük, míg tiszta, átlátszó oldatot kapunk (általában 20 percen át), és az összes S-(+)-fenil-alkánsav oldatba megy;

c) ezután a pH-értéket híg foszforsav (H_3PO_4)

hozzáadásával 5,5 és 6,0 közé állítjuk (20°C hőmérsékleten) majd hozzáadjuk az egyenértéknyi (megfelelő mennyiségű) aminosukrot folyamatos keverés közben,

d) a komplexképződés 20 perc elteltével lejátsszódik, ekkor a komplexet 0-4°C hőmérsékletre történő hűtéssel kicsapjuk, és üveg szívótölcséren vagy üvegszűrőn (1G4) az anyalúgtól elválasztjuk;

e) vagy a d) lépés helyett a tiszta oldatot forgó bepárlóban (vízfürdő-hőmérséklet 25-30°C) vízsugárszivattyúval létesített vákuumban térfogatának felére pároljuk be, melynek során színtelen (amorf) csapadék válik ki, melyet 1G4 üvegszűrőn szűrünk, majd víz-etanol (70:30 tf/tf) elegyből vagy etilacetátból (100%) átkristályosítunk.

8. Gyógyászati készítmény azzal jellemezve, hogy az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti komplexet és adott esetben további, fiziológiásan elfogadható töltőanyagot tartalmaz.

9. A 8. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, mely gyulladásgátló, antipiretikus, mikrobaellenes és fájdalomcsillapító hatású fenilalkánsavat, mely a fenilalkánsav és egy α -aminosav komplexeként van jelen, és adott esetben fiziológiásan elfogadható segédanyagot tartalmaz, azzal jellemezve, hogy a hatóanyagkomplex S-(+)-fenil-alkánsavból és egy aminocukorból áll.

10. A 8. vagy 9. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, mely gyulladásgátló, antipiretikus, mikróbaellenes és fájdalomcsillapító hatású Ibuprofent vagy Naproxent, mely az Ibuprofen vagy Naproxen és egy aminocukor komplexeként van jelen, és adott esetben fiziológiásan elfogadható segédanyagot tartalmaz, azzal jellemezve, hogy a hatóanyagkomplex S-(+)-Ibuprofenből vagy S-(+)-Naproxenből és egy aminocukorból áll, és mennyisége a teljes készítmény 0,1 - 90 tömeg%-a.

11. A 8-10. igénypontok bármelyike szerinti készítmény azzal jellemezve, hogy 50 - 800 mg, előnyösen 100 - 600 mg, főleg 100 - 300 mg S-(+)-Ibuprofent illetve S-(+)-Naproxent tartalmaz.

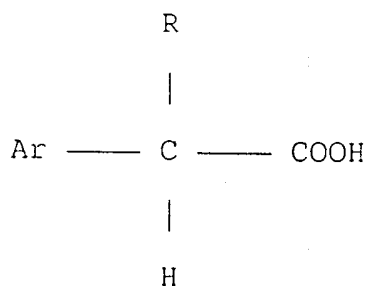
12. A 8-11. igénypontok bármelyike szerinti készítmény azzal jellemezve, hogy orális vagy parenterális adagoláshoz szükséges dózisa 50 - 1200 mg/nap, általában 100 - 800 mg/nap, előnyösen 200 - 600 mg/nap S-(+)-Ibuprofen és topikális adagolásnál a napi dózis 10 és 200 mg között van.

13. A 8-12. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati készítmény, mely egy vagy több hatóanyagkomplexet és egy vízoldható hordozóanyagot, főleg polietilénglikolt tartalmaz, melynek dermedéspontja 20 és 80°C között van és vízoldható, azzal jellemezve, hogy egy izotróp oldat, ahol

a) a hatóanyag a hordozóban monomolekulárisan vagy ionként oldott,

- b) a hatóanyag természetes konfigurációjában és/vagy biológiaiailag aktív királis (enantiomer) konformációjában van jelen,
- c) a hatóanyag móltörtje 37°C-on 0,001 és 0,67 között van,
- d) a hordozó testhőmérsékleten olvadt folyós állapotú, egyfázisú és izotróp,
- e) a hordozóból és hatóanyagból álló izotróp oldat szoba hőmérsékleten megdermed,
- f) a megdermedt oldat kristályos vagy nem-kristályos és a hatóanyagot kristályos alakban tartalmazza, vagy belőle a hatóanyag kikristályosodhat,
- g) a monomolekuláris vagy ionos oldat ozmózisnyomással rendelkezik és moláris fagyáspontcsökkenést mutat,
- h) a polimer elektrolitban az oldott hatóanyag hőmérséklet függő diffúziós koefficienssel rendelkezik, és hőmérsékletfüggő fajlagos vezetőképessége van.

14. Az 1-13. igénypontok bármelyike szerinti komplex azzal jellemezve, hogy az S-(+)-fenil-alkánsav a következő képletnek felel meg:



ahol R rövidszénláncú alkilcsoport, Ar monociklusos, policiklusos vagy orto-kondenzált policiklusos aromás csoport, mely az aromás csoportban legfeljebb 12 szénatomot tartalmaz,

például a fenil-, difenil- és naftilcsoport, és az aromás csoportok szubsztituensei egy vagy több halogénatomot, 1-4 szénatomos alkilcsoportot, benzil-, hidroxil-, 1-2 szénatomos alkoxil-, fenoxil- és/vagy benzoilcsoportokat tartalmaznak.

15. A 14. igénypont szerinti komplex azzal jellemezve, hogy a szubsztituált arilcsoport 4-izobutil-fenil-, 3-fenoxil-fenil-, 2-fluor-4-difenil-, 4'-fluor-4-difenil-, 6-metoxil-2-naftil-, 5-klór-6-metoxil-2-naftil-, 5-bróm-6-metoxil-naftil-, 2-klór-fenil-, 4-(difluor-metoxil)-fenil-, 6-hidroxil-2-naftil- vagy 5-bróm-6-hidroxil-2-naftilcsoport.

A meghatalmazott

Ügyvédi és Szabadalmi Iroda

1061 Budapest,

Dacsinszig utca 10.

Telefon 153-2722 121-4900

2 lap 12/10
024

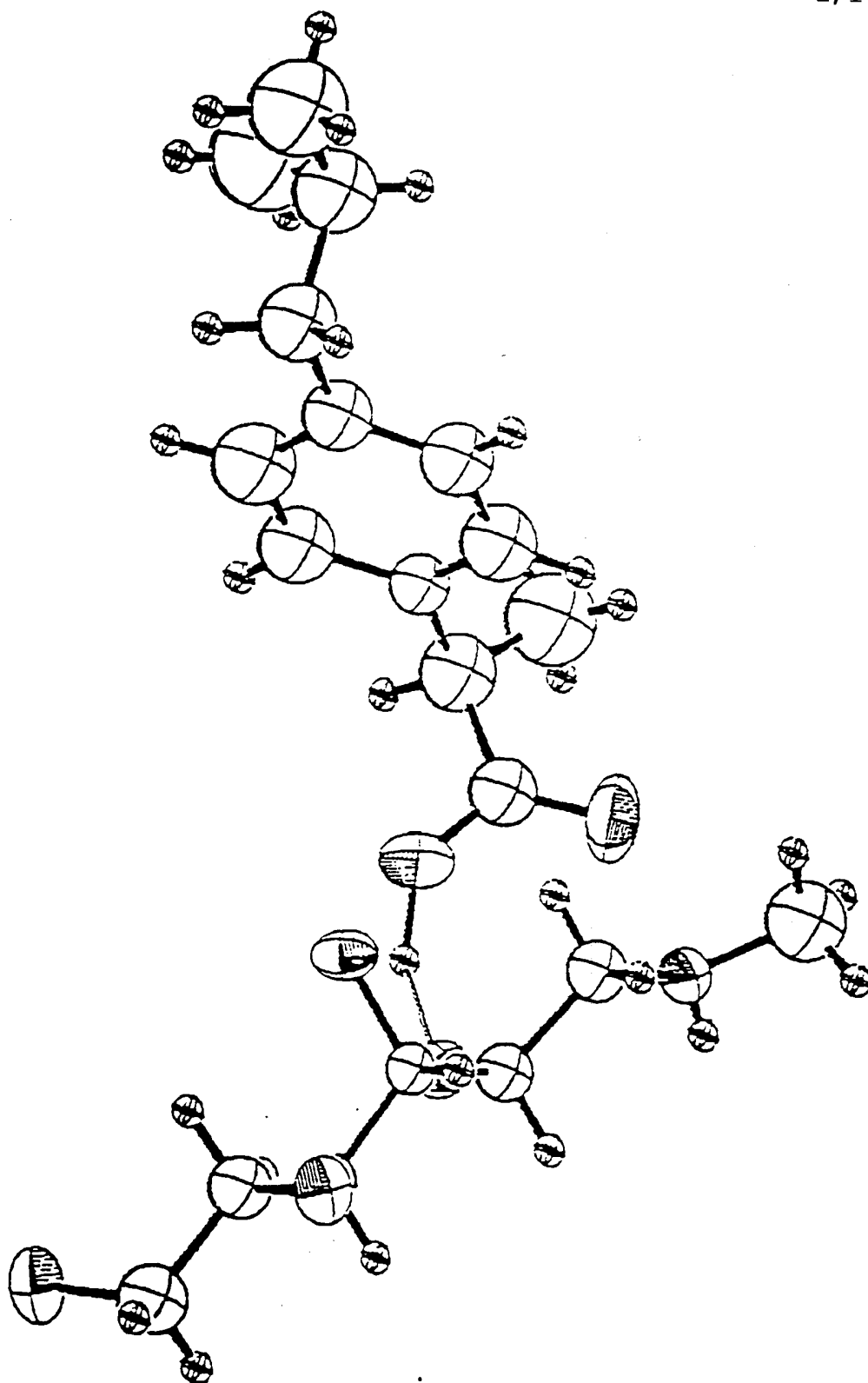
2572/51

Készítési
módszer

59692

2/1

27539



1. ábra

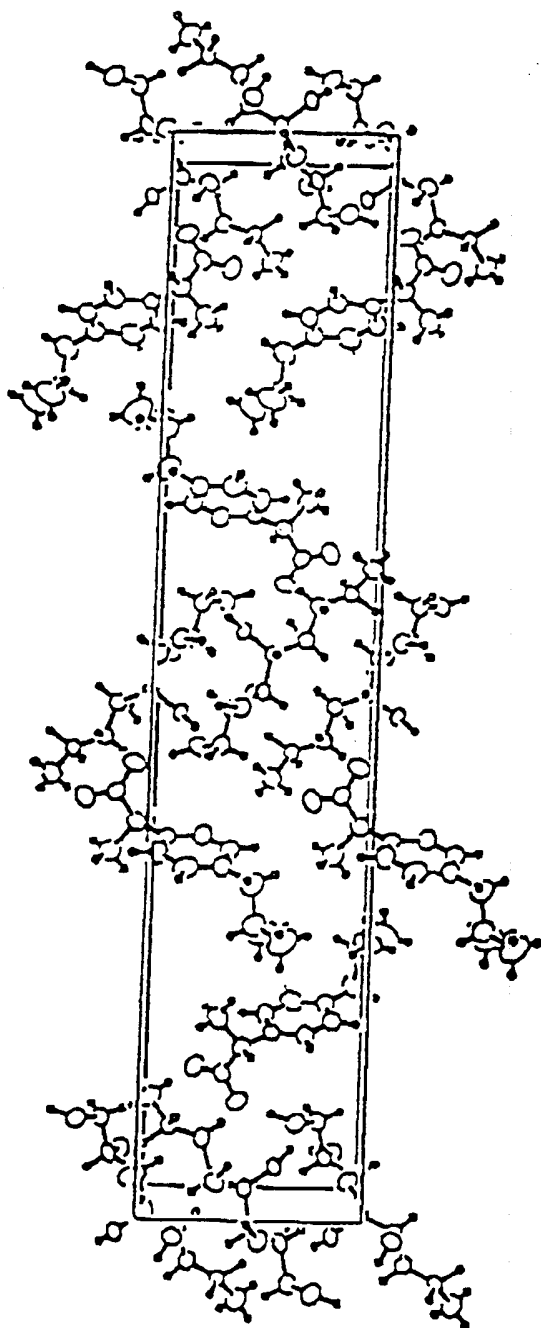
S.B.G.&K.
Ügyvédi és Szabadalmi Iroda
1061 Budapest
Dalszínház u. 10.
Telefon: 153-3733, 131-4200

35'72/9 1

Kazdte' teri

releat

2/2



27539

2. ábra