



(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

219 975 B

- (21) A bejelentés ügyszám: P 98 02850
(22) A bejelentés napja: 1993. 11. 09.
(23) Módosítási elsőbbség: 1994. 07. 01.
(30) Elsőbbségi adatok:
9202260 1992. 11. 10. ES
P9501375 1993. 11. 09. HU
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/EP 93/03127
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 94/11332

(51) Int. Cl.⁷

C 07 C 59/84

A 61 K 31/185

A 61 P 21/00

- (40) A közzététel napja: 1996. 02. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 2001. 10. 29.

(72) Feltalálók:

Carganico, Germano, El Masnou (ES)
Garcia Perez, M. Luisa, El Masnou (ES)
Mauleon, Casellas David, Rubi (ES)

(73) Szabadalmaz:

Laboratorios Menarini S. A., Badalona (ES)

(74) Képviselő:

dr. Gárdonyi Zoltánné, DANUBIA Szabadalmi
és Védjegy Iroda Kft., Budapest

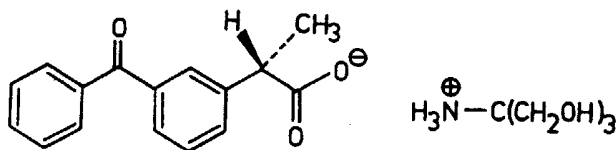
(54)

(+)-(S)-Ketoprofén trometaminsó, és ezt tartalmazó gyógyszerkészítmények

KIVONAT

A találmány új aril-propionsav-sóira, közelebbről az (I) képletű (+)-(S)-2-(3-benzoil-fenil)-propionsav, vagy más néven ketoprofén, trometamin sójára, és ezt tartal-

mazó gyógyszerkészítményekre vonatkozik. A vegyület gyorsan kialakuló és nagyfokú fájdalomcsillapító és gyulladáscsökkentő hatással rendelkezik.



(I)

HU 219 975 B

A találmány új aril-propionsav-sóra, közelebből az (I) képletű (+)-(S)-2-(3-benzoil-fenil)-propionsav-trometaminsóra és ezt tartalmazó, fájdalomcsillapító gyógyszerkészítményekre vonatkozik.

A (II) képletű 2-(3-benzoil-fenil)-propionsav vagy más néven ketoprofén ismert, nem szteroid gyulladásgátlószer, amely jelentős fájdalomcsillapító és antipiretikus hatást mutat.

Bár a ketoprofén (+)-S és (-)-R enantiomerjeinek racém elegye formájában hozzák forgalomba, megfigyelték, hogy terápiás hatása főleg az S enantiomernek van [Yamaguchi T. *et al.*, *Folia Pharmacol. Japon.*, 90, 295 (1987)]. Ezenkívül a ketoprofén (+)-S enantiomerje gyorsabban hat és erősebb gyulladásgátló hatást fejt ki, mint a racém elegy, ugyanolyan adagolt dózis esetén [Sunshine A. *et al.*, WO 89/14658].

A ketoprofén szerkezetileg – más aril-propionsav-származékokhoz hasonlóan – egy lipofil aromás csoportot tartalmaz, amely a gyenge vízdoldhatóságért felelős, valamint egy szabad karboxilcsoportot, amelyről azt állítják, hogy a fekélyt okozó toxikus mellékhatásért felelős. Ezek a hátrányos tulajdonságok korlátozzák az alkalmazhatóságot, a gyenge vízdoldhatóság nehezíti az adagolást akár orálisan, akár más úton.

Beszámoltak arról, hogy az aril-propionsav-származékok hátrányos tulajdonságai lényegében véve leküzdhetők, ha bázikus aminosavakkal, például lizinnel, mint az ibuprofén [Kwan K. Ch. EP-424028] és a ketoprofén esetén [Metz G. EP-136470, BE-882889], vagy fémekkel, például nátriummal vagy cinkkel képzett sókat alakítanak ki, mint a ketoprofén esetén [Fujimura H. *et al.*, *Oyo Yakuri*, 13, 709 (1977); Buxadé A. ES 2016503].

A fémek, például a nátriumsó terápiás használatát korlátozza az a tény, hogy az ilyen fém főlegben való visszatartása a szervezetben veszélyes lehet, különösen, ha a gyógyszert gyakran adagolják. A nátriumsó esetén az orálisan tablettában vagy más szilárd formában történő adagolást korlátozhatja, hogy ez a só erősen higroszkópos.

A találmány szerinti vegyület a ketoprofén (+)-S enantiomerjének egy új sója, amelyet az irodalom nem ismert. Ezt a só egy sor vízdoldható (+)-(S)-ketoprofén-só, mint például nátriumsó, alumíniumsó, L-lizinsó stb. közül választottuk ki. Meglepő módon úgy találtuk, hogy az (I) képletű vegyület gyorsabban és nagyobb mértékben oldódik vízben (>100 tömeg/térfogat%), mint bármelyik másik (+)-(S)-ketoprofén-só. E két tulajdonság kombinációja előnyösebb teszi ezt a só más sóknál, így például az L-lizinsó szintén jól oldódik vízben, de az oldódási sebesség lényegesen alacsonyabb. Az említett tulajdonságok lehetővé teszik, hogy a vegyületet intramuszkulárisan vagy intravénásan, vagy jól és nagyon gyorsan oldódó tabletták formájában adagoljuk. Emellett a vegyület fájdalomcsillapító hatása gyorsabban megkezdődik, a fájdalomcsillapító hatás fokozottabb és hosszabb ideig tart, mint a racém ketoprofén esetén.

A találmány szerinti vegyületek gyors és teljes abszorpciót mutatnak mind állatok, mind ember esetén. A (+)-(S)-ketoprofén-trometaminsó fájdalomcsillapító

hatása szintén fokozottabb és hosszabb ideig tart a racém ketoprofén-trometaminsóhoz viszonyítva.

Így például egy szokásos fájdalomcsillapítási állapotmodellben a fenil-benzokinonos fájdalomtesztben az (I) képletű vegyületről kimutattuk, hogy olyan fájdalomcsillapító hatása van, mint a racém ketoprofén kétszeres dózisének (lásd 1. és 2. táblázatot), ahol az utóbbit intravénásan só formájában, illetve orálisan a szabad sav formájában adagoltuk.

Ismeretes, hogy az aril-propionsav aminosavakkal, például a természetes aminosavakkal (L forma) alkotott sóinak kristályosítással történő tisztítása bonyolult [Bruzzese T. *et al.*, US 427996]. Az (S)-ketoprofén-trometaminsó esetén a nagyobb oldhatóság etanolban (10 tömeg/térfogat%) – összevetve például az L-lizinsóval (0,3 tömeg/térfogat%) – etanol és egy szerves oldószer, például etil-acetát elegyből való egyszerű kristályosítást tesz lehetővé, és így tiszta sót kapunk, amely teljes mértékben sav- és trometaminmentes.

A fent említettek alapján az (S)-ketoprofén-trometaminsó meglepő módon nem rendelkezik sem a ketoprofén szabad sav formájának, illetve az eddig ismert sóinak hátrányaival, sem a (+)-(S)-ketoprofén szabad sav formájának, illetve sóinak a hátrányaival. A találmány szerinti vegyület előnyös fizikokémiai tulajdonságokkal rendelkezik: nagyfokú és igen gyors vízdoldékonyság szobahőmérsékleten, könnyű előállíthatóság és tisztíthatóság, igen alacsony higroszkóposság, fiziológiához közeli pH vizes oldatban, nagy stabilitás mind vizes oldatban, mind szilárd formában, hő (15 és 75 °C között) vagy fény hatására hosszú időn keresztül nem következik be bomlás. A találmány szerinti vegyület más származékokhoz képest további farmakológiai előnyökkel rendelkezik: alacsony gyomorfekélyképző hatás, alacsony toxicitás és a gyors és nagyfokú abszorpció következtében magas biológiai hozzáférhetőség. Meglepő módon azt figyeltük meg, hogy a (+)-(S)-ketoprofén-trometaminsó állatokban sokkal kevésbé káros gyomorfekélyt, mint a (+)-(S)-ketoprofén, (-)-(R)-ketoprofén és a racém ketoprofén. Másrészt a találmány szerinti (+)-(S)-ketoprofén-trometaminsó embereknek adagolva az aktív (+)-(S) enantiomer magasabb plazmabeli szintjét hozza létre sokkal rövidebb idő alatt, mint akár a (+)-(S)-ketoprofén szabad sav formájában adagolva, akár a racém ketoprofén szabad sav formájában, kétszeres dózisban adagolva. Emellett az említett előnyös tulajdonságok következtében a találmány szerinti vegyület nagyobb mértékben és gyorsabban fejt ki fájdalomcsillapító hatást, és gyomor-bél rendszeri panaszokkal, magas vérnyomással vagy szívpanaszokkal küzdő betegeknek is adagolható, akik a nátriumot nem tolerálják.

Az (I) képletű vegyület jellemzői ugyanazt a terápiás hatékonyságot eredményezik fájdalomcsillapítóként, míg lehetővé teszik alacsonyabb dózisok adagolását, mint akár a szabad vagy só formájú racém ketoprofén, miközben lényegesen kevésbé gyomorfekélyképző, mint a megfelelő szabad sav vagy a racém ketoprofén.

Az említett fizikokémiai és farmakokinetikai tulajdonságok hasonlóképpen azt eredményezik, hogy az (I)

képletű vegyület nyilvánvaló előnyökkel rendelkezik az ismert [Sunshine A. *et al.*, WO 89/04658] szabad sav formájú ketoprofén (+)-(S) enantiomerjéhez képest.

A (+)-(S)-2-(3-benzoil-fenil)-propionsav az irodalomból ismert módon állítható elő, vagy enantioszelektív szintézissel [Fadel A., *Synlett.*, 1, 48 (1992)], vagy a racém ketoprofén királis aminosokkal végzett kristályosításával történő rezolválással, vagy enzimatisz módszerekkel [Nohira H. *et al.*, EP 423467; Sih C.L. *et al.*, EP 227078; Carganico G *et al.*, ES 9201189, ES 9201190 és ES 9201191].

Az (I) képletű vegyületet úgy állítjuk elő, hogy (III) képletű (+)-(S)-2-(3-benzoil-fenil)-propionsavat $H_2NC(CH_2OH)_3$ képletű trometaminnal reagáltatunk, ekvimoláris mennyiségben. A reakciót egy oldószerben vagy poláros oldószer, például víz, metanol, etanol, acetonitril, tetrahidrofuran és/vagy aceton elegyében hajtjuk végre. Előnyösen víz és metanol vagy etanol elegyét alkalmazzuk. A reakcióhőmérséklet $0^\circ C$ és az oldószer visszafolyatási hőmérséklete között, előnyösen 15 és $40^\circ C$ között lehet, a reakcióidő 1 és 24 óra között változhat. A vegyület tisztítását szerves oldószer, például etanol és etil-acetát vagy etanol és dietil-éter elegyből történő kristályosítással végezzük.

Terápiás alkalmazáshoz a vegyületet szokásos technológiák és segédanyagok, például a Remington's Pharmaceutical Science Handbook (Mack Publishing Co., N. Y. USA) irodalmi helyen ismertetett anyagok és technológiák használatával megfelelő farmakológiai formává alakítjuk. Ilyen formák például tabletták, granulátumok, oldatok, szirupok, injekciók stb., amelyek dózisegységenként $1-1000$ mg hatóanyagot tartalmazhatnak.

A következő példákkal a találmány szerinti vegyület előállítását és a farmakológiai aktivitására vonatkozó tesztek eredményét mutatjuk be.

1. példa

(+)-(S)-2-(3-benzoil-fenil)-propionsav-trometaminsó előállítása

$5,0$ g ($19,7$ mmol) (+)-(S)-2-(3-benzoil-fenil)-propionsav 15 ml etanollal készült oldatához hozzáadjuk $2,9$ g ($19,7$ mmol) trometamin 8 ml vízzel készült oldatát. Az elegyet szobahőmérsékleten fél óra hosszat keverjük, majd szárazra pároljuk. A kapott félszilárd maradékot etanolban feloldjuk, majd újra szárazra pároljuk. A kapott laza, szilárd terméket etanol és etil-acetát elegyből kristályosítjuk, így $6,8$ g (92%) cím szerinti terméket kapunk fehér, kristályos anyag formájában.

Olvadáspont: $104,8-105,1^\circ C$.

$[\alpha]_D^{20} = -5,2^\circ$ ($c=1,47$, metanol)

IR (KBr): $3060, 1650, 1570, 1400, 1360, 1290, 1020, 720, 650\text{ cm}^{-1}$.

1H -NMR (300 MHz , CD_3OD) δ ppm.: $1,45$ (d, 3H), $3,64$ (s, 6H), $3,66$ (q, 1H), $7,41-7,80$ (m, 9H).

Elemanalízis a $C_{20}H_{25}NO_6$ képlet alapján:

Számított: C $63,99\%$; H $6,71\%$; N $3,73\%$

Talált: C $63,60\%$; H $6,40\%$; N $3,73\%$

2. példa

Fájdalomcsillapító hatás vizsgálata fenil-benzokinon fájdalomtesztben

Ezt a tesztet Siegmund és munkatársai módszere [Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 95, 729 (1975)] alapján végeztük. $20-25$ g testtömegű him Swiss-egereket véletlenszerűen hatos csoportokba osztottunk. A vizsgálandó terméket fiziológiás szérumban az adagolandó dózisnak megfelelő koncentrációban oldva, 10 ml/kg mennyiségben intravénásan adagoltuk a farokvénán keresztül. Közvetlenül az injektálás után $1:20$ térfogatarányú etanol-víz elegyben oldott $1,03\text{ mmol/l}$ fenil-benzokinont adagoltunk intraperitoneálisan 10 ml/kg mennyiségben. A kontrollcsoportnak csak a hordozóanyagként alkalmazott szérumot adagoltuk. Az említett anyag adagolása után 5 perccel az állatok rángásait számláltuk 5 percen át. A rángások hiánya a sikeres eredményre utal. A fájdalomcsillapító hatás mértéke a kontrollcsoporthoz viszonyított rángások számával mérhető. Az alábbi 1. táblázat az (I) képletű vegyület esetén megfigyelhető, valamint összehasonlításképpen a racém ketoprofén-trometaminsó és a (-)-(R) enantiomer fájdalomcsillapító hatását mutatja. A 2. táblázat a fiziológiás szérumban oldott (I) képletű vegyület, és összehasonlításképpen a ketoprofén (karboxi-metil-cellulóz és Tween elegyével fiziológiás szérumban készült) homogen szuszpenziójával kapott eredményeket mutatja, mindkettőt orálisan, ezofagel katéteren keresztül, 30 perccel a fenil-benzokinon injektálása előtt adagoltuk.

1. táblázat

Fájdalomcsillapító hatás a fenil-benzokinon-tesztben, intravénásan adagolva

Vegyület	Dózis (mg/kg) ^a	Gátlás (%)
(I) képletű	$0,15$	$71,0 \pm 6,6$
(R,S)-ketoprofén-trometaminsó	$0,30$	$62,9 \pm 11,7$
(-)-(R)-ketoprofén-trometaminsó	$0,15$	$23,7 \pm 9,4$

^aAz injektált sóban levő ketoproféntartalom.

2. táblázat

Fájdalomcsillapító hatás a fenil-benzokinon-tesztben, orálisan adagolva

Vegyület	Dózis (mg/kg) ^a	Gátlás (%)
(I) képletű	$0,15$	$53,0 \pm 12,7$
(R,S)-ketoprofén	$0,30$	$50,0 \pm 7,8$

^aAz injektált sóban levő ketoproféntartalom.

3. példa

(+)-S-ketoprofén különböző sóinak tulajdonságai

Só	Megjelenés	Olvadáspont (°C)	Oldhatóság ¹
– (szabad sav)	Fehér, szilárd (nem higroszkópos)	74–75	H ₂ O: 0 Etanol: + + + +
Trometamin	Fehér, szilárd (nem higroszkópos)	104–105	H ₂ O: + + + + Etanol: + + +
L-lizin	Enyhén higroszkópos, fehér, szilárd	142–143	H ₂ O: + + + + Etanol: + + +
L-arginin	Higroszkópos, fehér, kristályos, szilárd	172–180 ²	H ₂ O: + + + Etanol: + + +
N-metil-D-glutamin	Nagyon higroszkópos, fehér, olajos, szilárd	meghatározhatatlan ³	H ₂ O: + + + Etanol: + + +
Dietanol-amin	Nagyon higroszkópos fehér por	meghatározhatatlan ³	H ₂ O: + + + Etanol: + + +
Nátrium	Higroszkópos fehér por	241–242	H ₂ O: + + + + Etanol: + +
Kalcium	Fehér por (vízzel szolvatált)	meghatározhatatlan ⁴	H ₂ O: 0 Etanol: + +
Cink	Fehér por (vízzel szolvatált)	meghatározhatatlan ⁴	H ₂ O: 0 Etanol: +
Alumínium	Fehér por ⁵	176–178	H ₂ O: 0 Etanol: 0

¹Oldhatóság: + + + + több mint 1 g/ml
+ + + 100–1000 mg/ml
+ + 10–100 mg/ml
+ 1–10 mg/ml
0 kevesebb mint 1 mg/ml

²Bizonytalan tartomány a nagy higroszkóposság miatt.

³Olvadáspont nem volt meghatározható a nagy higroszkóposság miatt.

⁴Meghatározhatatlan a különböző kapott hidrátok miatt.

⁵Bizonytalan sztöchiometrikus összetétel.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) képletű (+)-(S)-2-(3-benzoil-fenil)-propionsav-trometaminsó, amely lényegében véve mentes a 2-(3-benzoil-fenil)-propionsav-trometaminsó (–)-(R) enantiomerjétől.

2. Gyógyszerkészítmények embereknél gyorsan létrejövő és nagyfokú fájdalomcsillapító hatás kialakítá-

sára, *azzal jellemezve*, hogy terápiásan hatékony mennyiségű, 2-(3-benzoil-fenil)-propionsav-trometaminsó (–)-(R) enantiomerjétől lényegében véve mentes, (I) képletű (+)-(S)-2-(3-benzoil-fenil)-propionsav-trometaminsót és nem toxikus, farmakológiailag elfogadható hordozóanyagot és/vagy egyéb segédanyagot tartalmaznak.

