

五、發明說明 (1)

本發明係關於一種 S(+)-ibuprofen 鹽類之消炎、解熱、及止痛作用，包括此鹽類之製藥組成，及在製備高鏡像結構純度之 S(+)-ibuprofen 和此鹽類新形態之過程中作為中間產物之應用。

S(+)-2-(4-異丁基苯基)丙酸、ibuprofen、為一種有效且具良好耐藥性之消炎、解熱和止痛化合物。外消旋混合物包括兩種鏡像結構物，稱為 S(+)-2-(4-異丁基苯基)丙酸或 S(+)-ibuprofen 及 R(-)-2-(4-異丁基苯基)丙酸或 R(-)-ibuprofen。已知 S(+)-ibuprofen 為活性劑而 R(-)-ibuprofen 在人體內會部份轉化為 S(+)-ibuprofen。此藥曾被以外消旋混合物之形式販售，但在某些情況下施用 S(+)-ibuprofen 應較佳。但是，由於其熔點很低僅 51°C，因此在試圖將 S(+)-ibuprofen 合成製藥組成時就發生了一些問題。

DE 3922441 考慮到因 S(+)-ibuprofen 之低熔點所產生之配方問題而提出一解決辦法，即利用 S(+)-ibuprofen 之鈣鹽或和選自包括 S(+)-ibuprofen 之鈉鹽、鉀鹽、或銨鹽，ibuprofen 或 S(+)-ibuprofen 族群之化合物混合。已揭示製藥組成必須以鈣鹽為主要成份，而 S(+)-ibuprofen 之鹼金屬鹽類則吸濕性太強而無法適當地壓片。

目前我們已製備及了解 S(+)-ibuprofen 之特性，並且驚訝地發現其具有有利的配方性質。S(+)-ibuprofen 之鈉鹽具有 -4.3° 之負旋光因此可正確地命名為 S(-)-2-(4-異丁基苯基)丙酸鈉。

在 US 第 4,946,997 號專利中已敘述，在 S(+)-ibuprofen 之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (2)

消旋過程中，將 S(+) - ibuprofen 之鈉鹽製備成無水形式以作為鹼、及作為吡啶之替代物。在此參考資料中對所得物質之物理性質並未詳細敘述，且對此物質是否適於製藥用途亦未作建議。

曾經有使正常人服用溶於稀氫氧化鈉之 S(+) - ibuprofen 溶液之志願者研究之報導 (Lee et al, J. Pharm Sci. Vol. 73, No. 11, 1984, pp 1542 - 44) 。但是，對大多數病人而言此種製劑之味道很難接受。

本發明提供之製藥組成包括鏡像結構純度至少 90 % 之 S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉，及一製藥學上可接受之載體，例外者為 (a) 包括溶於水之 S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉溶液且無其他製藥賦形劑之組成及 (b) 包括 S(+) - ibuprofen 鈣鹽之組成。

S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉具有許多配方優於 S(+) - ibuprofen 。 S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉可輕易地壓成片劑，即使在很長壓片過程中壓片器具溫度上升時亦然。在類似情況下，S(+) - ibuprofen 會黏塊且通常會呈現不佳的流動特性。S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉亦可輕易地磨成適當大小之顆粒。這些優點在先前提及之早期成品 (DE 3922441) 之各項考慮中是未曾預料的。

S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉之高熔點，220-222 °C，使在成形過程中，例如顆粒，於乾燥中間產物時比起包括 S(+) - ibuprofen 之相對中間產物來能使用較高之溫度。高熔點亦使包括 S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉之最終

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (3)

配方在貯存過程中，例如在高溫下，物理穩定性得以提高，相對之下包括 S(+) - ibuprofen 之最終配方在貯存於接近 (+) - ibuprofen 熔點之溫度時即可能變質。

S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉比 S(+) - ibuprofen 具有較高之水溶解度，因此在合成含水之製藥組成時相當有用。這些組成可製成具鮮豔、清澈、美學上很吸引人之外觀。

S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉在配方上另一個優點為加入包括羥基，例如一元、二元、三元或多元醇，之賦形劑時可抗酯化。在以液態填充賦形劑，例如可能含醇類之酯化天然植物油，配方 S(+) - ibuprofen 時即會遭遇這個問題。

本發明製藥組成中所用之 S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉其鏡像結構純度範圍為 90 - 100 % 。所用之 S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉其鏡像結構純度以大於 95 % 較佳，鏡像結構純度大於 98 % 更佳，鏡像結構純度大於 99 % 尤其佳。在本發明一特別佳之具體形式中，鏡像結構純度大於 99.5 % ，例如大於 99.9 % 。我們已証實 S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉可以一種穩定二水合物之形態存在，這是一種用在製備製藥組成上新且有價值之化合物。在以下本發明組成之詳細敘述中，S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉一詞包括無水形式及水合形式。最好使用二水合物。

S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉二水合物可以一種以上之晶形存在，而本發明包括每一種晶形和其混合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (4)

在醫療用途上，S(-)-2-(4-異丁基苯基)丙酸鈉可口服、肛門施用、注射給藥、或局部用藥，最好是口服或局部用藥。本發明之醫療組成可製成任何已知可口服、肛門施用、注射給藥、或局部用藥之製藥組成之形式。適用於這些組成且在製藥學上可接受之載體在製藥工業上為眾所週知。本發明之組成含有重量比1-99%之S(-)-2-(4-異丁基苯基)丙酸鈉。本發明之組成通常是以單位劑量之形式製備。S(-)-2-(4-異丁基苯基)丙酸鈉之單位劑量範圍最好為10-1200 mg，為經事先計算可供給重量上相當於例如100mg、200mg、400mg、或800mg S(+)-ibuprofen之劑量。

供口服施用之固態組成為本發明中較佳之組成，已知適於此種施用方式之製藥形式很多，例如錠劑及膠囊。錠劑之製備最好是將S(-)-2-(4-異丁基苯基)丙酸鈉和一種如磷酸鈣等惰性稀釋劑在散解劑，例如玉蜀黍澱粉，及潤滑劑，例如硬脂酸鎂，存在下混合，再以已知之方法將混合物壓片。若有需要可將這些錠劑以已知方法加上腸溶錠衣，例如利用苯二甲酸乙酯纖維素。同樣地，含有S(-)-2-(4-異丁基苯基)丙酸鈉之膠囊，例如硬質或軟質明膠囊，亦可以傳統方法製備，若有需要亦可以已知方法加上腸溶錠衣。錠劑可用熟悉此工業者所熟知之方式來合成，俾使本發明化合物之釋出得以控制。其他用於口服之組成包括含有溶於一適當植物油，例如花生油，本發明化合物之油懸浮液。

最好一固態組成包括a) 10-99% S(-)-2-(4-異丁基苯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (5)

基) 丙酸鈉; b) 1 - 90% 之稀釋劑及 c) 0.1 - 10% 之潤滑劑, d) 0.1 - 15% 之散解劑以及可選擇的 e) 0.1 - 15% 之黏合劑。亦可選擇性地加入 0.1 - 10% 之助流劑。

稀釋劑最好包括乳糖、磷酸鈣、糊精、微晶纖維素、蔗糖、澱粉、硫酸鈣或其混合物。稀釋劑為乳糖或磷酸鈣更佳。潤滑劑最好包括硬脂酸鎂、硬脂酸、硬脂酸鈣或其混合物。潤滑劑為硬脂酸鎂或硬脂酸更佳。散解劑最好包括微晶纖維素、玉蜀黍澱粉、羥基乙酸鈉澱粉、低取代物之羥基丙基纖維素、海藻酸、croscarmellose sodium 或其混合物。黏合劑最好包括聚乙烯四氫吡咯酮、明膠、羥基丙基甲基纖維素、澱粉或其混合物。黏合劑聚乙烯四氫吡咯酮更佳。適當之助流劑包括滑石及膠態二氧化矽。熟悉此工業者將瞭解一特別的賦形劑可能具有一種以上之功用, 例如玉蜀黍澱粉可作為一稀釋劑、黏合劑或散解劑。

可控效力型之 S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉包括如可溶性顆粒或熔融填充式快效性膠囊等速效性配方, 如覆以腸溶錠衣 (例如苯二甲酸乙酯纖維素) 之錠劑等遲延性配方, 以及特別的持續性配方。熟悉此工業之人仕皆熟知許多種類之持續性配方。通常可將 S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉包覆於一阻滯性包衣, 例如: 一乙醚纖維素和丙烯酸醋之共聚合物中, 或者亦可將其與如離子交換樹脂珠等小顆粒結合。同樣地, 亦可將 S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉和一含有親水性膠等阻滯劑, 例如一種纖維素衍生物, 黃酸膠, 例如羥基丙基甲基纖維素, 或一多醣

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (6)

類、蠟或塑膠物質，之基質中。這些技術可使血液中 S(+)-ibuprofen 之濃度經由不同方式，例如：在腸胃道中使此組成浸蝕、膨脹、散解及溶解，持續性地被控制。

液態填充組成，例如：黏滯性液態填充物、液態糊狀填充物、流動減黏性液態填充物，亦可適用於口服施用。熔融液態填充組成亦可得自將 S(-)-2-(4-異丁基苯基)丙酸鈉與某些天然植物油脂肪酸之酯類，例如：可取自 Gattefosse 之 Gelucire (商標)，混合而可提供各種釋出率。一熔融填充膠囊最好包括 a) 10 - 80% 之 S(-)-2-(4-異丁基苯基)丙酸鈉及 b) 20 - 90% 之脂肪酸酯賦形劑，包括一種或多種多羥醇酯類及天然植物油脂肪酸之甘油三酸酯。

固態組成會發泡，加入水中會形成發泡溶液或懸浮液亦皆適於口服施用。發泡組成最好包括 a) 1 - 50% 之 S(-)-2-(4-異丁基苯基)丙酸鈉及 b) 製藥學上可接受之發泡力偶。此類組成可能以錠劑或顆粒形式存在。雖然比起外消旋 ibuprofen 之鈉鹽來，S(-)-2-(4-異丁基苯基)丙酸鈉具有較佳之感官特性，更好的是發泡組成還含有一種味覺遮蓋劑，例如：甜料、香味劑、魚精胺酸、碳酸鈉或碳酸氫鈉。

固態不起泡組成爲本發明之較佳組成。這些組成最好包括 S(-)-2-(4-異丁基苯基)丙酸鈉之二水合物。

口服液態組成最好包括 a) 0.1 - 10% 之 S(-)-2-(4-異丁基苯基)丙酸鈉 b) 1 - 50% 之稀釋劑 c) 加水至 100%。此組成還可選擇性地含有乙醇及/或包括一防腐劑。適當之稀釋

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (7)

劑包括甜味劑，例如：花楸醇、木糖醇、蔗糖、或 LYCASINR (Roquette 之註冊商標)。香味劑或其他味覺遮蓋劑乃熟悉此工業者所熟知，例如：可加入糖精、糖精鈉。將 S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉應用於水液狀組成特別佳，因其可提供清澈、均勻、鮮豔之配方，因此除了具良好藥效外亦可在美觀上吸引消費者。

用於局部施用之組成亦為本發明之較佳組成。可將 S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉適當地分散於製藥學上可接受之乳霜、軟膏或凝膠中。一適當乳霜之製備為使 S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉與如石蠟脂及/或輕液態石蠟等局部施用媒液結合，再分散於使用界面活性劑之液態介質中。軟膏之製備為將 S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉與如礦油、石蠟脂及/或一種蠟（例如石蠟或蜜蠟）等局部施用媒液混合。凝膠之製備為在水存在時將 S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉與包括一膠凝劑，例如鹼化 Carbomer BP，之局部施用媒液混合。

適當之局部施用組成亦可包括一種可使本發明中製藥學活性化合物分散於其上之基質，而使化合物得以持續和皮膚接觸，因此將化合物以例如布片或膏藥方式施用於皮膚。一適當皮膚用組成之製備為將 S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉與前述之局部施用媒液混合，再和一種如二甲亞碲、丙二醇、或薄荷油等皮膚加速劑混合。

局部施用最好用半固態組成，例如：以乳霜、軟膏或凝膠形式存在之化合物，適當之凝膠包括 a) 1 - 15% 之 S (-)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (8)

- 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉 ; b) 1 - 20% 之膠凝劑 c) 0.01 - 10% 之防腐劑及 d) 加水至 100% 。膠凝劑最好包括 0.1 - 10% 之 carbomer 及一中和劑。本發明一個很特別之優點為所得到之高水溶性 S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉清澈凝膠除了其製藥活性外還具有可接受之外觀和構造。

一適當之乳霜包括 a) 1 - 15% 之 S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉 ; b) 5 - 40% 之一種油相 ; c) 5 - 15% 之乳化劑 ; d) 30 - 85% 之水。適當之油相包括石蠟脂及/或輕液態石蠟。

同樣地, S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉亦可分佈於一種包括 a) 10 - 40% 之自乳化基劑 b) 60 - 90% 之水, 之基劑以形成乳霜。LABRAFILL 及 GELOT (皆為 Gattefisse 之商標) 皆為自乳化基劑之例。

一適當之軟膏包括 a) 1 - 15% 之 S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉及 b) 加入一局部施用媒液至 100% 。適當之局部施用媒液包括礦油、石蠟脂及/或一種蠟。

適合肛門施用之本發明組成為此類施用方式所常用之製藥形式, 例如含聚乙二醇或半合成甘油酯之栓劑。栓劑之組成最好包括 10 - 30% 之 S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉及 70 - 90% 之載劑, 其中載劑係選自包括聚乙二醇或半合成甘油酯之基劑。

適合注射給藥之本發明組成為此類施用方式所常用之製藥組成, 例如溶於一適當溶劑之無菌懸浮液或無菌溶液。

在某些配方中最好使用非常小粒徑之顆粒, 例如得自

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (9)

流體能研磨者。

若有需要可將本發明組成中 S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉與其他相容之製藥活性成份及/或增強劑結合。即例如可將 S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉與任何一般常用於治療咳嗽或感冒之成份，例如：抗組織胺、咖啡鹼或其他 2,6, 二羥基嘌呤衍生物、止咳劑、解充血劑、去痰劑、肌肉鬆弛劑、或其組合物，結合。

適當之抗組織胺最好為非鎮靜劑，包括 acrivastine、astemizole、azatadine、azelastine、bromodiphenhydramine、brompheniramine、carbinoxamine、cetirizine、chlorpheniramine、cyproheptadine、dexbrompheniramine、dexchlorpheniramine、diphenhydramine、ebastine、ketotifen、lodoxamide、loratidine、levocubastine、mequitazine、oxatomide、phenindamine、phenyltoloxamine、pyrilamine、setastine、tazifylline、temelastine、terfenadine、tripelennamine、或 triprolidine。適當之止咳劑包括 caramiphen、codeine、或 dextromethorphan。適當之解充血劑包括 pseudoephedrine、苯丙醇胺及苯腎上腺素、適當之止咳劑包括 quaifensin、檸檬酸鉀、potassium guaiacolsulphonate、硫酸鉀及 terpin hydrate。

S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉為一消炎、鎮痛、解熱劑。因此，被指定用來治療類風濕性關節炎、骨關節炎、骨節黏連脊椎炎、血清反應陰性關節病、關節周圍不適及軟組織傷害。S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉亦可用來治療手術後疼痛、產後疼痛、牙痛、痛經、骨骼肌肉

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (10)

疼痛或因呼吸道感染、感冒或流行性感冒、痛風或清晨僵直所引起之疼痛或不適。

另一方面本發明提供一製藥組成包括一鏡像結構至少 90% 之 S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉及一製藥學上可接受之載劑，可用於治療發炎、疼痛及發熱。此處之 S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉最好為二水合物。

本發明進一步提供一種包括鏡像結構至少 90% 之 S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉及製藥學上可接受載劑之製藥組成用於製造消炎、鎮痛及解熱劑之用途。此處之 S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉最好為二水合物。

值得重視的是本發明提供一種治療發炎、疼痛及發熱之方法，即將一包括鏡像結構純度至少 90% 之 S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉及製藥學上可被接受載劑之製藥組成施用於需要之哺乳類，例如：人類。此處之 S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉最好為二水合物。

人類腸胃道對 S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉之吸收比對 S (+) - ibuprofen 之吸收快得多，因此可在較短時間內使血漿濃度為治療學上所接受。此作用提供誘發一起始--促進及/或加速治療反應，例如使用 S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉相較於使用 S (+) - ibuprofen，這在需要止痛，例如：頭痛或牙痛時，尤其重要。換言之，本發明包括一種誘發一起始--促進及/或加速治療反應，相較於將相當劑量之 S (+) - ibuprofen 使用於哺乳類，如人類，之方法，包括將 S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉施用於需要之哺乳類。

五、發明說明 (11)

此驚人作用不僅發生於S(-)-2-(4-異丁基苯基)丙酸鈉以溶液方式施用時，施用其他配方，例如：口服（例如錠劑或膠囊）或栓劑之固態配方，時亦然。

本發明另一方面提供一製備包括S(-)-2-(4-異丁基苯基)丙酸鈉和一稀釋劑或載劑之製藥組成之方法，其特性為S(-)-2-(4-異丁基苯基)丙酸鈉之來源為S(-)-2-(4-異丁基苯基)丙酸鈉二水合物。

本發明進一步提供一製備包括鏡像結構純度至少90%之S(-)-2-(4-異丁基苯基)丙酸鈉及製藥學上可被接受載劑之製藥組成，及包括將固態鏡像結構純度至少90%之S(-)-2-(4-異丁基苯基)丙酸鈉及製藥學上可被接受載劑結合以合成劑量形式，之方法。

製備一錠劑形式固態組成之較佳方法包括將10-90%鏡像結構純度至少90%之S(-)-2-(4-異丁基苯基)丙酸鈉與1-90%之稀釋劑結合，可選擇性地加入製藥學上可接受選自潤滑劑、散解劑、黏合劑、助流劑、油、脂肪和蠟之賦形劑，將這些成分一一混合以形成一均勻之混合物，壓縮此混合物以得到錠劑，可選擇地被覆以薄膜錠衣或糖衣。

現在將敘述製備S(-)-2-(4-異丁基苯基)丙酸鈉之方法。這些方法構成本發明之另一部份。在下列這些方法之詳細敘述中，S(-)-2-(4-異丁基苯基)丙酸鈉一詞包括無水形式及水合物形式，例如二水合物。

S(-)-2-(4-異丁基苯基)丙酸鈉之製備可將S(+)-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (12)

2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸與含鈉之鹼中和而得。爲了製備純鏡像結構形式，例如大於 90% ，之 S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉，所使用之 S (+) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸應要求在 90% 以上。使用此方法在製備鏡像結構純度至少 90% 以上之 S (+) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸時，相當費時且昂貴。通常外消旋 ibuprofen 由 S (-) - 1 - 苯乙胺分解而得，如 Journal of Pharmaceutical Sciences , 65 (1976) , 267-273 頁所述。中間產物 S (-) - 1 - 苯乙胺 S (+) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鹽需要經過幾次再結晶以提高所生成 S (+) - ibuprofen 之鏡像結構純度至 90% 以上（在鹽類水解之後）。所使用之胺相當昂貴，且理論上所得 S (+) - ibuprofen 之產量不會超過 50%。可將不需要之 R (-) - ibuprofen 消旋，並重覆分解步驟以生成更多之 S (+) - ibuprofen，但整體而言整個方法在人力、材料以及工廠設備上皆相當昂貴。

已知 ibuprofen 結晶會形成消旋化合物而非鏡像結構物之混合物，因此特別的結晶法並非自 S (+) - ibuprofen 樣本中去除少量 R (-) - ibuprofen 之有效方法。

在製備固態 S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉時我們意外發現，此鹽類可以結晶法鏡像結構純化，此驚人發現在工業上可用來作爲製備高鏡像結構純度 S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉時一種簡單、有效且非常便宜之方法，且可提供一種製備高鏡像結構純度 S (+) - ibuprofen 之方法。本方法亦可適用於供給高鏡像結構純度之 R (+) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉並選擇性地用以製備高鏡像結構純度之

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (13)

R(-) - ibuprofen 。

因此，本發明提供一種製備所需 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鏡像結構物之鈉鹽的方法，所述鈉鹽其鏡像結構純度至少大於 90%，即 90 - 100%，包括以下步驟：

- a) 在溶劑系統存在下，以含鈉之鹼中和所需鏡像結構物含量至少在 50% 以上之 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸；
- b) 結晶以生成所需鏡像結構物之固態鈉鹽；及
- c) 自溶劑系統中分離所述固態物；及下列二者之一
- d) 再結晶所述固態物

或

- e) 將所述固態物轉化為 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸，並重複步驟 a、b 及 c。

此方法很令人驚奇，因為在此工業中已知，在鹼存在下將芳基丙酸之純鏡像結構物加熱可消旋。

所使用之 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸以含有 70% 以上所需之鏡像結構物較適當，最好含有 80% 以上之所需鏡像結構物，所需鏡像結構物在 85% 以上則更佳。

在一本發明更佳具體形式中提供一種製備鏡像結構純度至少 90% 以上之 S(-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉之方法，包括以下步驟：

- a) 在溶劑系統存在下，以含鈉之鹼中和含 85% 以上 S(+) - 鏡像結構物之 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸；
- b) 結晶以生成固態之 S(-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉，及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

五、發明說明 (14)

c) 自溶劑系統中分離所述固態物。

S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鹽可選擇性地再結晶。S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鹽可選擇性地酸化以生成鏡像結構純度高於起始物質所用酸之 S (+) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸。

此法最好提供鏡像結構純度大於 95% 之 S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉。此法提供提供鏡像結構純度大於 98% 之 S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉更好。此法提供鏡像結構純度大於 99% 之 S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉則更佳。在一特別佳之方法中鏡像結構純度可大於 99.5%，如大於 99.9%。

在一本發明最佳具體形式中提供一種製備鏡像結構純度至少 99% 以上之 S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉之方法，包括以下步驟：

a) 在溶劑系統存在下，以含鈉之鹼中和含 95% 以上 S (+) - 鏡像結構物之 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸；

b) 結晶以生成固態之 S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉，及

c) 自溶劑系統中分離所述固態物。

含有 50% 所需鏡像結構物，即外消旋 ibuprofen，之 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸，可以熟悉此工業者所熟知之方法製備。含有 50% 以上所需鏡像結構物，例如 70%、80%、85%、90%、95% 及 98%，之 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸可將外消旋 ibuprofen 以部分分解法製備，經由與可選擇之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (15)

活性胺，例如 S (-) - 1 - 苯乙基胺，形成鹽類，再繼之以此工業所常用之分離及水解作用。

前面所提及中和一詞是指所使用莫耳當量之鹼實質上在大約 10% 之實驗誤差範圍內。熟悉此工業者將會注意的是，2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸之鈉鹽會使水溶液之 pH 值大於 7。實際上我們已發現，在 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸計算量之 90 - 98% 範圍內，如 96%，中和作用可達最佳結果，然後測定溶液之 pH 以確定其在結晶前 pH 位於 8 - 9.9 之範圍內。若有需要，可加入較多之酸或鹼將 pH 調整至所需之值。值得注意的是，若將 pH 大於 10 之溶液加熱，不論時間多長皆可能發生消旋作用。

S (+) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸之鈉鹽可經由許多方式形成。通常是使酸和相當量含鈉之鹼在溶劑系統中進行反應。適當含鈉之鹼為氫氧化鈉、碳酸鈉、碳酸氫鈉、醇鈉，例如甲醇鈉或乙醇鈉，氫化鈉或鈉胺。含鈉之鹼最好為氫氧化鈉或醇鈉。含鈉之鹼為氫氧化鈉則更佳。

所使用之溶劑系統視所用含鈉之鹼而定，可能為單一溶劑亦可能為多種溶劑之混合物。若使用具水解穩定性之含鈉鹼，例如氫氧化鈉，則溶劑系統可能含有水，若使用具水解不穩定性之含鈉鹼，例如醇化鈉或氫化鈉，則溶劑系統實質上可能為無水。溶劑系統之目的在使酸和含鈉鹼接觸而生成該酸之鈉鹽，並可作為此鹽結晶或沉澱之介質。任何可達成這些目的之溶劑系統皆可使用。

溶劑系統最好含有水。若所使用溶劑系統含有水且其

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (16)

量至少為作為起始物質之 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸化學計算量之兩倍以上時，則最初得到之 S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉為二水合物，將其加熱並選擇性地置於真空中可得到無水形式。若所使用之溶劑系統為無水則最初生成之 S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉為無水。

具水解穩定性含鈉鹼之適當溶劑系統為水或水和至少一種具水可溶混性有機溶劑，例如丙酮或含 1 至 4 個碳之醇類，如甲醇、乙醇、丙醇 - [1]、丙醇 - [2]、或丁醇 - [1]，之混合物。水和一種具部分水可溶混性有機溶劑（例如甲基乙基酮）之混合物亦為適當。溶劑系統最好包括水和丙酮之混合物。

同樣地，溶劑系統亦可包括在一二相溶劑系統中水和與水不互溶有機溶劑之混合物，其中 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸係溶於有機相而鹼係溶於水相。可將此混合物以攪動或搖動方式攪拌俾能在水液層形成該酸之鈉鹽。可將此鈉鹽自水液層回收，可選擇地在二層相分離之後，方法為可選擇地在加入如丙酮等可與水溶混之有機溶劑之後進行結晶作用。適當與水不互溶之溶劑為例如脂肪烴類、芳香類、鹵化烴類、醚類或酯類。與水不混溶之溶劑最好為甲苯。

使用具水解不穩定性含鈉鹼，例如甲醇鈉等醇鈉時，應使用包括例如甲苯或甲醇等實質上無水之惰性有機溶劑之適當溶劑系統，以配合所使用之鹼。

鈉鹽之生成作用以在溫度 0 - 150 °C 範圍內進行較適當

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (17)

，可使用較低之溫度，最好是在 5 - 120 °C 範圍內，10 - 80 °C 溫度範圍則更佳。在一尤其佳之具體形式中，鈉鹽之生成作用是在大氣壓力下周圍溫度至 50 °C 之溫度範圍內進行。

進行鈉鹽結晶作用之適當溫度範圍為介於所使用溶劑系統之沸點至溶劑系統之凝固點之間。結晶作用可在 - 50 °C 至 + 50 °C 之溫度範圍內適當地進行，最好是在 - 20 °C 至周圍溫度之間，在大氣壓力下 - 10 °C 至 + 10 °C 之溫度範圍則更佳。熟悉此工業者皆注意到，所得產品之結晶大小可藉調整結晶溫度及改變冷卻速率而改變。

在一本發明較佳具體形式中，係在包括水和丙酮混合物之溶劑系統存在下，使 S (+) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸和氫氧化鈉反應以轉化為其鈉鹽。反應在 0 - 80 °C 範圍內進行較適當，最好是在 40 °C 至 60 °C 之間。丙酮和水之適當體積比為 50 : 1 至 1 : 10，最好是在 20 : 1 至 1 : 1，15 : 1 至 2 : 1 則更佳。

鈉鹽可以熟悉此工業者希望之方法自溶劑系統中結晶出來。例如可將溶劑系統冷卻、濃縮、種入所需物質或以鈉鹽較不溶之溶劑稀釋，或者使用這些方法之任何組合。選用之溶劑系統最好能使鈉鹽在形成後或溶劑系統冷卻時立即結晶。

結晶後之鈉鹽可用熟悉此工業者所熟知之方法將其自溶劑系統中分離出來，例如過濾或離心法。

本發明之另一部分提供製備 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (18)

酸所需鏡像結構物之鈉鹽的方法，所述鈉鹽之鏡像結構純度大於 90%，包括以下步驟：

- a) 將含有 50% 以上所需鏡像結構物之 2-(4-異丁基苯基)丙酸鈉溶於一溶劑中使形成飽和溶液；
- b) 將 2-(4-異丁基苯基)丙酸鈉之所需鏡像結構物種入所稱溶液中；
- c) 將所稱溶液在控制條件下冷卻以造成固態鈉鹽之結晶作用；
- d) 自溶劑中分離所稱固態鈉鹽；
- e) 重覆步驟 a 至 d，直至達到所需之鏡像結構純度。

含有較高比例非所需鏡像結構物之母液，可用已知之方法，例如在氫氧化鈉等鹼存在下加熱，將其消旋，可選擇地以結晶或蒸發所得之外消旋鹽類可進行前述步驟 a) 至 e) 而再循環。

此方法中用到適當之外消旋 2-(4-異丁基苯基)丙酸鈉。其製備方法為水解 2-(4-異丁基苯基)丙酸之酯或水解 2-(4-異丁基苯基)丙腈，或水解 2-(4-異丁基苯基)丙醯胺衍生物，或使用其他熟悉此工業者所知之方法。

2-(4-異丁基苯基)丙酸鈉可溶於其中且鹽類可自其中以結晶方式回收之任何適當溶劑或溶劑之混合物皆可使用。適當之水和一與水部分溶混有機溶劑（例如甲基乙基酮）之混合物亦可使用。溶劑最好為水和至少一種選自丙酮或含 1 至 4 個碳之醇類，如甲醇、乙醇、丙醇 - [1]、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (19)

丙醇 - [2]、或丁醇 - [1]等與水可溶混有機溶劑之混合物。溶劑包括水和丙酮之混合物則更佳。

在本發明之進一步方面中，可將以前述任一方法所得之 S(-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉酸化以生成 S(+) - ibuprofen，其鏡像結構純度高於開始所用之 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸。此方法在商業上非常有用，因為 S(+) - ibuprofen 可用稍早速及之分解外消旋酸，或利用不對稱氫化等化學技術，或立體選擇酯水解等生化技術進行不對稱合成等方式來製備。在這些方法中若所得到之物質其鏡像結構純度不符所要求之標準，則最終之純化步驟通常是個問題。早期需要使用昂貴之方法來將鏡像結構純度提升至可接受之程度，例如使純度大於 99%。本文所述之方法提供增加 S(+) - ibuprofen 鏡像結構純度之便宜且有效之方法，以生成鏡像結構純度在 99% 以上之 S(+) - ibuprofen。

在類似情況下我們已發現，R(-) - ibuprofen 之鏡像結構純度可經由將其用相同方法轉化為 R(+) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉，而提高。

如前所述，若使用之減劑系統含有水且其量至少為作為起始物質之 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸化學計算量之兩倍以上時，則會生成新的 S(-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉二水合物。

同樣地，本發明可提供鏡像結構純度至少為 90% 以上之 S(-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉二水合物。S(-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉二水合物之鏡像結構純度最好為

五、發明說明 (20)

大於 95% (即 95 - 100%)，鏡像結構純度大於 98% 更佳，S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉二水合物之鏡像結構純度大於 99% 尤其佳。在一本發明之極佳具體形式中，S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉二水合物之鏡像結構純度為大於 99.5%，例如大於 99.9%。

固態二水合物化合物可自由流動而不會進一步吸收水分。在本發明一極佳具體形式中，包括固態之 S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉其中每一分子之 S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉含有兩分子之水。

本發明提供 S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉之用於治療發炎、疼痛及發熱。

本發明可以下列非限制性之例證來闡明。

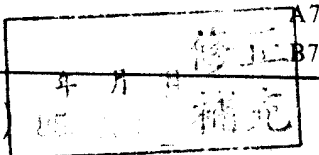
例證中用來作為起始物質之 S (+) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸樣本，其製備法為分解外消旋 ibuprofen 以與 J. Pharm. Sci. 65 (1976) 269 - 273 頁中所述相似之方法利用 S (-) - 1 - 苯乙胺。酸化最先生成之 S (-) - 1 - 苯乙胺 S (+) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鹽，所得 S (+) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鹽之鏡像結構純度範圍為 85 - 88%。將最先生成之鹽類自丙醇 - [2] 再結晶，酸化後所得 S (+) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸之鏡像結構純度範圍為 95 - 99%。

用來作為起始物質之 S (+) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸樣本，其製備法為分解外消旋 ibuprofen 以與 J. Pharm. Sci. 99 (1974) 541 - 551 頁中所述相似之方法利用 R(+)- 1 - 苯乙胺。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(21)



鏡像結構純度測定

S(-)-2-(4-異丁基苯基)丙酸鈉樣本之鏡像結構純度可以下列方式測定。以 5 M 鹽酸酸化 S(-)-2-(4-異丁基苯基)丙酸鈉，再以乙醚萃取混合物。用水沖洗合併之乙醚萃出物，再乾燥、蒸發而得 S(+)-2-(4-異丁基苯基)丙酸。

將 S(+)-2-(4-異丁基苯基)丙酸樣本與二氯化亞碲與氯化乙醯反應而生成氯化 S(+)-2-(4-異丁基苯基)丙酸，再使其與 S(-)-1-苯乙胺反應而生成 N-(-)-1-苯乙基-S(+)-2-(4-異丁基苯基)丙醯胺。用 HPLC 測定每一樣本中得自 R(-)-2-(4-異丁基苯基)丙酸之非對應立體結構醯胺之量。

例證 1

在大氣溫度下將溶於水(50 ml)之氫氧化鈉(6.4 g)溶液於兩分鐘內加入溶於丙酮(2 l)之 S(+)-2-(4-異丁基苯基)丙酸(41.2 g, 鏡像結構純度 98.9%)攪拌溶液中。靜置 30 分鐘後收集沉澱之鹽類，以丙酮沖洗並乾燥之。將鹽類置於 50 - 60 °C 之溫水(45 ml)中，攪拌並於 5 分鐘內緩慢加入丙酮(300 ml)。將溫熱溶液倒出留下殘渣，在仍是溫熱時與丙酮(650 ml)混合。以過濾法收集冷卻後結晶出來之物質而得 S(-)-2-(4-異丁基苯基)丙酸鈉二水合物，熔點 220 - 222 °C、 $[\alpha]_D^{22} = -4.3^\circ$ (c 0.94)。如前所述轉化為 S(+)-2-(4-異丁基苯基)丙酸之樣本其 $[\alpha]_D^{22} = +58.7^\circ$ (c 1.116)。其鏡像結構純度至少在 99.9% 以上。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (22)

例證 2

將 S (+) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸 (10.3 g , 鏡像結構純度 95.9%) 、 丙酮 (80 ml) 及水 (8 ml) 之混合物加熱至 50°C 。 加入溶於水 (4 ml) 之氫氧化鈉 (2.2 g) 溶液並冷卻之。以過濾法收集所生成之固體，於空氣中乾燥而得 S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉二水合物 (產量 89%) 。 鏡像結構純度 99% 。

例證 3

將 S (+) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸 (20.6 g , 鏡像結構純度 98.6%) 及丙醇 - [2] (100 ml) 之混合物加熱至 35°C 。 加入溶於水 (15 ml) 之氫氧化鈉片 (2.2 g) 溶液。冷卻至 2°C 後以過濾法收集冷卻後結晶出來之鹽類，以丙醇 - [2] (10 ml 含 10% 之水) 沖洗然後置於空氣中最後再置於真空中乾燥之。將所得之 S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉 (產量 74%) 轉化為 S (+) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸再進行前述之分析。鏡像結構純度 99.9% 。

例證 4

將 S (+) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸 (20.6 g , 鏡像結構純度 98.6%) 、 水 (50 ml) 及氫氧化鈉片 (4.0 g) 之混合物攪拌並加熱至 60°C 直至形成溶液。將溶液冷卻至 5°C ，以過濾法收集結晶出來之 S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉二水合物，於 30°C 、 真空下乾燥而得無水形式 (產量 53%) 。 將此鹽轉化為 S (+) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸再進行前述之分析。鏡像結構純度 99.9% 。

五、發明說明 (23)

例證 5

將溶於水 (7 ml) 之氫氧化鈉 (2.0 g) 溶液加入溶於丙酮 (60 ml) 之 S (+) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸 (10.3 g , 鏡像結構純度 98.6%) 溶液。立即生成沉澱。將混合物冷卻至 5°C , 以過濾法收集 S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉二水合物, 以丙酮 (5ml) 沖洗然後置於空氣中最後再置於 30°C、真空下乾燥而得無水形式 (產量 83%)。將此鹽轉化為 S (+) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸再進行前述之分析。鏡像結構純度 99.8%。

例證 6

將 S (+) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸 (10.3 g , 鏡像結構純度 88%)、丙酮 (80 ml) 及水 (8 ml) 之混合物加熱至 50°C。將溶於水 (4 ml) 之氫氧化鈉片 (2.5 g) 溶液加入混合物中並冷卻至周圍溫度。以過濾法收集結晶出來之物質, 以丙酮沖洗而得 S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉二水合物 (產量 53.7%)。鏡像結構純度 99.8%。

例證 7

將 S (+) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸 (10.3 g , 鏡像結構純度 98.6%)、甲苯 (25 ml)、水 (7 ml) 及氫氧化鈉 (2.0 g) 之混合物加熱至 80°C。再加入水 (5 ml)。此混合物逐漸分離為兩層。分離下方之水液層並加熱至 65°C。將丙酮 (20ml) 逐滴加入攪拌之溫熱水液層中, 並將此混合物冷卻至 5°C。再加入丙酮 (20ml) 並將此混合物於 25°C 下攪拌 1 小時。以過濾法收集生成之 S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (24)

二水合物，以丙酮沖洗並置於空氣中乾燥至恆重（產量 78%）。將此鹽轉化為 S (+) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸再進行前述之分析。鏡像結構純度 99.8%。

例證 8

將溶解鈉 (2.3g) 於甲醇 (30ml) 所生成之甲醇鈉溶液在回流情況下加入溶於甲苯 (150ml) 之 S (+) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸 (20.6 g, 鏡像結構純度 98.6%) 攪拌溶液中。再加入 S (+) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸 (0.8 g, 鏡像結構純度 98.6%) 將 pH 調整至 8。以蒸餾法去除甲醇直至蒸餾器頂部溫度達 100°C, 再將混合物冷卻至周圍溫度, 然後過濾而得 S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉 (22.4g, 產量 94.5%)。將此鹽轉化為酸再進行前述之分析。鏡像結構純度 99.3%。

例證 9

將丙酮 (1080 l) 加入溶於甲苯 (850 Kg) 之 S (+) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸 (211 Kg, 鏡像結構純度 98.2%) 溶液中, 並過濾此溶液。在 50 - 55°C 時於 30 分鐘內加入氫氧化鈉 (80 Kg, SG 1.5), 再加入水 (77 l)。將混合物冷卻至 5°C, 以過濾法收集固體沉澱, 以經過濾之丙酮 (2 * 200 l) 沖洗, 置於 50°C、真空下乾燥而得 S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉 (84.4%, 鏡像結構純度 99.95%)。

例證 10

將氫氧化鈉溶液 (40 l, SG 1.5) 及水 (155 l) 加入溶於甲苯 (531 Kg) 之 S (+) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸 (151

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (25)

Kg, 鏡像結構純度 97.6%) 溶液中, 將混合物加熱至 50°C 攪拌 0.5 小時。分離水液相並過濾之。以水 (50 l) 沖洗有機相。將混合之水液相加熱至回流, 殘留之甲苯與水 (120 l) 之混合物則以蒸餾法去除之。將水溶液冷卻至 40°C 以下, 加入經過濾之丙酮 (145 l)。將生成之漿體加熱至 55 - 60°C 攪拌 0.5 小時。將所得溶液冷卻至 1.5°C, 在此溫度下攪拌 1 小時。過濾混合物, 將殘留物以經過濾之丙酮 (2 * 200 l) 沖洗, 置於 50°C、真空下乾燥, 去除丙酮而得 S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉二水合物 (產量 88.7%, 鏡像結構純度 99.9%)。

將丙酮母液 (1570 Kg) 以鹽酸 (5 l, SG 1.17) 及水 (300 l) 處理之, 加熱至 70°C, 以蒸餾法回收丙酮 (1393 Kg)。將水 (300 l) 加入殘留物中, 在 100°C 下蒸餾以去除水 / 丙酮共沸混合液 (107 Kg)。將液態殘留物冷卻至 57°C, 然後加入鹽酸 (5 l, SG 1.17) 及甲苯 (150 l)。分離以去除水液相, 在 60°C 下以水 (300 l) 沖洗甲苯相。甲苯相含有原 S (+) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸, 可再加工以生成更多之 S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉。

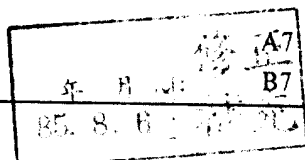
例證 11

將鹽酸 (76 l, SG 1.18) 在 15 分鐘內加入 S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉 (203 Kg, 鏡像結構純度 99.4%)、水 (450 ml) 及庚烷 (159 l) 之混合物中。分離以去除水液相, 在 30°C 下以去離子水 (2 * 200 l) 沖洗庚烷相。過濾庚烷溶液, 於 1.75 小時內加入急冷之庚烷 (159 l)。將混合物維

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

304940



五、發明說明(26)

持在 -10°C 以下 2 小時，過濾收集固體，置於真空下乾燥而得 S (+) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸 (121.3 Kg, 76%, 鏡像結構純度 99.4%)。

例證 12

錠劑係以下列成分製備：

	毫克 / 錠	% 重量比
核 心		
S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基)		
丙酸鈉二水合物	680	75.2
methocel E50	12	1.3
噴乾乳糖	137	15.2
croscarmellose sodium	33	3.7
低取代物羥基丙基纖維素	33	3.7
硬酯酸鎂	9	1.0
薄膜錠衣		
羥基丙基甲基纖維素	20	
白色色素	6	
滑石	4	

將此藥以 methocel 水溶液粒化。將乾燥顆粒與乳糖、croscarmellose sodium、羥基丙基纖維素及硬酯酸鎂攪合。將攪合物壓錠再以薄膜錠衣成分之水溶液覆膜。

例證 13 (錠劑)

	毫克 / 錠	% 重量比
S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基)		

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (27)

丙酸鈉二水合物	512	57.7
磷酸三鈣	180	20.3
微晶纖維素	60	6.8
聚乙烯四氫吡咯酮	36	4.1
croscarmellose sodium	96	10.8
硬酯酸鎂	4	0.4

將此藥、磷酸三鈣及微晶纖維素以溶於乙醇之聚乙烯四氫吡咯酮溶液粒化。將乾燥顆粒與 croscarmellose sodium 及硬酯酸鎂攪合。將攪合物以膠囊成型機壓片。

例證 14 (錠劑)

	毫克 / 錠	% 重量比
核 心		
S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基)		
丙酸鈉二水合物	160	55.2
玉蜀黍澱粉	128	44.2
硬酯酸	1.6	0.6
糖 衣		
清漆層	1.3	
粉狀阿拉伯膠	1.3	
精糖	112	
硫酸鈣二水合物	36	
羥基甲基纖維素鈉	0.8	
色素	2.0	
棕櫚蠟粉	0.2	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (28)

將此藥與一部分玉蜀黍澱粉以一部分膠狀玉蜀黍澱粉粒化。將混合物乾燥，攪合殘餘之玉蜀黍澱粉再壓片。將核心系列施用清漆層、聚集劑、平滑劑及色素糖漿以被覆糖衣。將錠劑以棕櫚蠟磨光。

例證 15 (熔融填充式膠囊)

	<u>毫克 / 膠囊</u>	<u>% 重量比</u>
S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基)		
丙酸鈉二水合物	160	32.0
GELUCIRE 44/14	340	68.0

(GELUCIRE 為 Gattefosse 之商標)

將此藥分散於熔融之 (GELUCIRE) ，填充至硬質明膠膠囊中。

例證 16 (栓劑)

	<u>毫克 / 栓劑</u>	<u>% 重量比</u>
S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基)		
丙酸鈉二水合物	430	20.5
WITEPSOL H 185	1000	47.6

(WITEPSOL 為 Dynamit Nobel 之商標)

WITEPSOL H 15

(WITEPSOL 為 Dynamit Nobel 之商標)	670	31.9
----------------------------------	-----	------

將此藥分散於熔融載體之混合物中。將混合物倒入孔中而得每個 2.1g 之栓劑。

例證 17 (起泡錠劑)

	<u>毫克 / 錠</u>	<u>% 重量比</u>
--	---------------	--------------

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (29)

S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基)

丙酸鈉二水合物	128	11.3
碳酸氫鈉	800	70.7
檸檬酸	200	17.7
硫酸月桂醇鈉	4	0.35

將所有成分攪合，並將所生成之混合物壓片。可選擇性地加入黏合劑及 / 或味覺遮蓋劑及 / 或香味劑。

例證 18 (起泡顆粒)

	<u>毫克 / 粉囊</u>	<u>% 重量比</u>
S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基)		
丙酸鈉二水合物	512	16.5
粉糖	1000	32.2
蘋果酸	350	11.3
糖精鈉	25	0.8
碳酸氫鈉	476	15.3
碳酸鈉	143	4.6
香味劑	100	3.2
β - 環糊精	500	16.1

將所有成分以乾式攪合，裝入箔囊中使每一顆粒之劑量為 400mg 之 S(+) - ibuprofen。

例證 19 (感冒解除錠劑)

	<u>毫克 / 錠</u>	<u>% 重量比</u>
核心		
S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基)		

五、發明說明 (30)

丙酸鈉二水合物	160	50.6
pseudophedrine hydrochloride	30	2.9
微晶纖維素	20	6.3
croscarmellose sodium	32	10.1
聚乙烯四氫吡咯酮	12	3.8
磷酸三鈣	60	19.0
硬脂酸鎂	2	0.6
薄膜錠衣		
羥基丙基甲基纖維素	9	
滑石	1.6	
黃色色素	3.5	

將 S(+) - ibuprofen 之鈉鹽、磷酸三鈣、微晶纖維素及 croscarmellose sodium 以溶於乙醇之聚乙烯四氫吡咯酮溶液粒化。將乾顆粒與 pseudophedrine hydrochloride 及硬脂酸鎂攪合。將攪合物壓片並以薄膜形成物之水溶液將核心覆以薄膜錠衣。

例證 20 (局部施用明膠)% 重量比

核心

S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基)

丙酸鈉二水合物	3.25
Carbopol 980 NF (1)	2.0
聚乙二醇 300	10.0
2-苯氧基乙醇	1.0

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (31)

丙 二 醇	5.0
氫 氧 化 鈉	0.72
純 水	至 100

(1) CARBOPOL 為 B. F. Goodrich 之註冊商標。

將聚乙二醇與所需純水之 25% 混合，使 Carbopol R 分散於此混合物。加入所需純水之大約 25%，同時迅速攪拌直至 Carbopol R 已完全分散且已呈水合狀態。將氫氧化鈉溶於最少量之純水中，邊攪拌邊加入之。將 S(+) - ibuprofen 鈉鹽二水合物溶於苯氧基乙醇、丙二醇及所於純水之混合物中，在快速攪拌下加入 Carbopol R 明膠中。

生成黏度適用於局部用膠之清澈明膠。前述配方中分離 S(+) - ibuprofen 酸之內容物會生成高黏度之不透明產物，不適用於局部用膠。

配方中一劑量當量 ibuprofen 鈉鹽外消旋物之內容物會生成一非常不理想之產物，會分離成澄清之上層液及混濁且具黏性之下層。

例證 21 (局部施用明膠)

	%
S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基)	
丙酸鈉二水合物	4.27
聚乙二醇 300	10
Carboxamer	1
2- 苯氧基乙醇	1
三乙醇胺	1.35

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (32)

丙 二 醇

5

純 水

至 100

將聚乙二醇、苯氧基乙醇丙二醇加入一部分之水並混合之。加入此藥再使 Carboxamer 分散之。加入溶於剩餘水之三乙醇胺使 Carboxamer 膠化。

例 證 22 (持續藥效錠劑)

	毫 克 / 錠	% 重 量 比
S (-) - 2 - (4 - 異 丁 基 苯 基)		
丙 酸 鈉 二 水 合 物	641	52.1
黃 酸 膠	227	18.45
聚 乙 烯 四 氫 吡 咯 酮	20	1.6
硬 酯 酸	9	0.7
膠 態 二 氧 化 矽	3	0.2

將鈉鹽和一部分黃酸膠以溶於異丙醇之聚乙烯四氫吡咯酮溶液粒化。將其他成分和剩餘之黃酸膠攪入混合物中，再壓成錠劑。錠劑可選擇性地覆上薄膜錠衣。

例 證 23 (口服低強度液體)

	% 重 量 比
S (-) - 2 - (4 - 異 丁 基 苯 基)	
丙 酸 鈉 二 水 合 物	1.30
LYCASIN R 80/55 (1)	40.0
甘 油	20.0
Domiphen bromide	0.005
乙 醇 96%	2.0

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (33)

純水

至 100

(1) LYCASIN 為 Roquette 之註冊商標。

將 LYCASIN R 與甘油混合。將 domiphen bromide 溶於乙醇中。將鈉鹽加入此乙醇溶液中，同時加入足量之純水使生成溶液。將水液酒精溶液加入 LYCASIN R / 甘油混合物中混合均勻。可選擇性地將香味劑加入前述配方中。

前述配方中包括 S(+) - ibuprofen 游離酸時，會生成一相當差之產物，有相當比例之 S(+) - ibuprofen 浮在產物表面。鈉鹽則會生成清澈透明之產物。

例證 24 (口服液體 (低強度))

	%
S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基)	
丙酸鈉二水合物	1.6
木糖醇	35
甘油	20
黃酸膠	0.35
Domiphen bromide	0.005
乙醇 96%	2.0
香味劑	0.1
甲醇	0.01
純水	至 100

將木糖醇溶於一半之水中，使黃酸膠分散於其中並使進行水合作用，再加入甘油、S(+) - ibuprofen 之鈉鹽 domiphen bromide 及糖精鈉。將甲醇及香味劑溶於乙醇再加入其中。

五、發明說明 (34)

加入水至足量體積。

例證 25 (高強度口服液體)

	<u>% 重量比</u>
S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基)	
丙酸鈉二水合物	2.6
LYCASIN R 80/55 (1)	40.0
甘油	20.0
Domiphen bromide	0.005
乙醇 96%	2.0
純水	至 100

(1) LYCASIN 為 Roquette 之註冊商標。

將 LYCASIN R 與甘油混合，以適當量之水稀釋之。將鈉鹽分散於其中並使溶於混合物中。將 domiphen bromide 溶於乙醇中，在攪拌狀態下緩慢加入其中。使配方達足量體積並混合均勻。可選擇性地將香味劑加入前述配方中。

前述配方中包括 S(+) - ibuprofen 游離酸時，會生成一相當不適當之產物，藥劑會浮在表面上。鈉鹽則會生成清澈透明之產物。

例證 26 (口服液體 (低強度))

	<u>%</u>
S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基)	
丙酸鈉二水合物	3.2
LYCASIN R 80/55 (1)	40
甘油	20

五、發明說明 (35)

Domiphen bromide	0.005
香味劑	0.2
乙醇 96%	2.0
純水	至 100

製備方式與例證 24 相似。

例證 27 (感冒解除粉劑 (熱飲))

	毫克 / 粉囊	% 重量比
S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基)		
丙酸鈉二水合物	130	6.5
β - 環糊精	441	22.0
pseudoephedrine hydrochloride	30	1.5
糖精鈉	20	1.0
粉糖	至 2000	至 100

將粉劑以 30 篩孔之篩篩選並攪合之，再充填入含 2000mg 粉劑之粉囊中。可選擇性地將香味劑加入前述混合物中。加入熱水 (70°C 或更高溫) 即成為清澈溶液，可供病人飲用。

在相同配方中，鹼性 S(+) - ibuprofen 會在熱水表面生成不適口之油層。

例證 28 (感冒解除 (熱飲))

	毫克 / 粉囊	% 重量比
S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基)		
丙酸鈉二水合物	160	4.6
pseudoephedrine hydrochloride	30	0.9

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (36)

糖精鈉	20	0.6
β -環糊精	1000	28.4
粉糖	2000	57.0
香味劑	300	8.6

將乾燥之各種成分攪合並裝入粉囊中。

在例證 12 - 28 中，S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉二水合物可以無水形式或其他水合物形式取代之。

例證 29

將溶於水 (5 ml) 之氫氧化鈉 (0.65 g) 溶液加入溶於丙酮 (200 ml) 之 R (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸 (4.1 g) 之攪拌溶液中。在周圍溫度下將此混合物攪拌 30 分鐘，過濾收集結晶之固體，以丙酮沖洗並置於空氣中乾燥。將此混合物溶於熱水 (6 ml) 中，攪拌並同時加入丙酮 (200 ml)。過濾收集結晶之物質，置於空氣中乾燥，而得 R (+) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉二水合物，熔點 220 - 221°C、 $[\alpha]_D^{25} = +4.0^\circ$ (c 0.934)。

例證 30 (錠劑)

	毫克 / 錠	% 重量比
S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基)		
丙酸鈉二水合物	769	69.9
微晶纖維素	208	18.9
croscarmellose sodium	32	2.9
乳糖	84	7.6
膠態二氧化矽	1	0.1

五、發明說明 (37)

硬酯酸鎂

6

0.6

攪合所有之成分並將所產生之混合物壓成錠劑 (錠劑 A)。

前述錠劑之性質可和含有與前述等量賦形劑，但以 600 mg S (+) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸取代 S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉之錠劑相比較 (相當錠劑 A)。

壓錠所用之壓力如下表所述。並測量所生成錠劑之硬度。散解時間以 British Pharmacopeia 1980 之方法測定，溶解時間利用 US Pharmacopeia XXII 所述之 Apparatus 2 來測定，使用 900 ml 指定 pH 之磷酸緩衝液及每分鐘 50 轉之攪拌速度。

	壓力 (KN)	硬度 (KP)	散解時間	溶解時間 (分鐘)			
				pH 7.2		pH 6.0	
				T50	T80	T50	T80
錠劑 A	11.0	4.72	10 m	9.1	16.0	-	-
	17.2	5.38	-	-	-	8.7	15.8
相當錠劑 A	11.0	2.65	18 s	6.3	19.0	-	-
	16.4	3.15	-	-	-	34.1	NA

五、發明說明 (38)

s = 秒

m = 分

NA = 未得到

T50 = 50% 之活性成份自錠劑釋出所需之時間

T80 = 80% 之活性成份自錠劑釋出所需之時間

由所得結果可知，在相同壓縮壓力下錠劑 A 較相當錠劑 A 硬，而錠劑 A 具較長之散解時間，在 pH 7.2 時溶解情形相當，而 pH 6.0 時錠劑 A 之溶解情形則好得多。

例證 31 (錠劑)

	<u>毫克 / 錠</u>	<u>% 重量比</u>
S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基)		
丙酸鈉二水合物	600	61.3
磷酸三鈣	180	18.4
微晶纖維素	60	6.1
croscarmellose sodium	96	9.8
povidone	36	3.7
硬脂酸	6	0.6

將 povidone 溶於異丙醇和水 (體積比 1:1) 之混合物中。將 S (-) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸鈉二水合物和磷酸三鈣、微晶纖維素及 croscarmellose sodium 攪合。再以 povidone 之溶液粒化。將顆粒乾燥、上糊、與硬脂酸攪合，再壓成錠劑 (錠劑 B)。

前述錠劑之性質可和含有與前述等量賦形劑，但以 600 mg S (+) - 2 - (4 - 異丁基苯基) 丙酸取代 S (-) - 2 - (4 - 異

五、發明說明 (39)

丁基苯基) 丙酸鈉之錠劑相比較 (相當錠劑 B)。

所生成錠劑之溶解時間係在 pH 6 時以例證 30 所述之方法測定。

	溶解時間 (分鐘)	
	T50	T80
錠劑 B	9.1	24.1
相當錠劑 B	21.4	NA

NA = 未得到

T50 = 50% 之活性成份釋出所需之時間

T80 = 80% 之活性成份釋出所需之時間

可知錠劑 B 之溶解情形比相當錠劑 B 要好得多。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

304940

申請日期	81. 5. 12
案 號	81103698
類 別	C07C57/20, A61K31/1

年 月 日	修正 補充
-------	----------

(以上各欄由本局填註)

Int. Cl.	公告
----------	----

發明 專利說明書

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

一、發明 名稱	中 文	鏡像結構純度至少為90%之S(-) 2-(4-異丁基苯基) 丙酸鈉之製法
	英 文	PROCESSES TO PREPARE S(-) SODIUM 2-(4-ISOBUTYLPHENYL) PROPIONATE HAVING AN ENANTIOMERIC PURITY OF AT LEAST 90%
二、發明 人	姓 名	1. 阿 米 泰 吉 3. 約 翰 瀾 帕 2. 保 羅 可 4. 艾 倫 史 密 斯
	籍 貫 (國籍)	均為英國
	住、居所	1. 英國諾丁漢市泰西路一號 2. 英國諾丁漢市泰西路一號 3. 英國諾丁漢市泰西路一號 4. 英國諾丁漢市泰西路一號
三、申請人	姓 名 (名稱)	英商波馳公共公司
	籍 貫 (國籍)	英國
	住、居所 (事務所)	英國諾丁漢市泰西路一號
	代表人 姓 名	艾迪蒙森

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

年 月 日

修正

304940

A5
B5

85.8.6 5740

四、中文發明摘要(發明之名稱: 鏡像結構純度至少為90%之S(-) 2-(4-異丁基苯基) 丙酸鈉之製法)

本發明提供之製藥組成包括鏡像結構純度至少90%之S(-)-2-(4-異丁基苯基)丙酸鈉, 及一製藥學上可接受之載體, 例外者為(a)包括溶於水之S(-)-2-(4-異丁基苯基)丙酸鈉溶液且無其他製藥賦形劑之組成及(b)包括S(+)-ibuprofen 鈣鹽之組成。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

英文發明摘要(發明之名稱: PROCESSES TO PREPARE S(-) SODIUM 2-(4-ISOBUTYLPHENYL) PROPIONATE HAVING AN ENANTIOMERIC PURITY OF AT LEAST 90%)

The present invention provides pharmaceutical compositions comprising S(-)sodium 2-(4-isobutylphenyl) propionate having an enantiomeric purity of at least 90%, together with a pharmaceutically acceptable carrier, with the exception of (a) compositions consisting of a solution of S(-)sodium 2-(4-isobutylphenyl) propionate in water with no additional pharmaceutical excipient and (b) compositions comprising the calcium salt of S(+)-ibuprofen.

附註: 本案已向 英 國(地區) 申請專利, 申請日期: 1991.5.13 1991.6.5
案號: 9110342.4 9112058.4

六、申請專利範圍

85. 8. 6 補充

1. 一種用以製備所需 2-(4-異丁基苯基)丙酸鏡像結構物之鈉鹽之方法，所述鈉鹽具有一大於 90% 之鏡像結構純度，包含以下步驟：

(a) 在有一包含水、水與一由丙酮及 C_{1-4} 醇中所選出水混溶性有機液體所成混合物、或水與一由脂肪族或芳香族烴中所選出非水混溶性有機液體所成混合物之溶劑系統存在時，以 $10-80^{\circ}\text{C}$ 之溫度範圍用一含鈉之鹼將含有 85% 或更多之所需鏡像結構物之 2-(4-異丁基苯基)丙酸中和；

(b) 結晶化以生成所需鏡像結構物之固體鈉鹽；

(c) 自該溶劑系統中分離所述固體；並

(d) 將所述固體再結晶化；或

(e) 藉酸化作用將所述固體轉化成 2-(4-異丁基苯基)丙酸且重覆步驟 (a)、(b) 及 (c)，

其中在步驟 (d) 中獲得之所述固體鈉鹽或步驟 (e) 中獲得之所述固體 2-(4-異丁基苯基)丙酸與起初在步驟 (a) 中所用之所述酸相較具有增高之鏡像結構純度。

2. 如^{申請}專利範圍第 1 項之方法，係用以製備鏡像結構純度大於 90% 之 S(-)-2-(4-異丁基苯基)丙酸鈉，包含以下步驟：

(a) 在有一溶劑系統存在時用一含鈉之鹼將含有 85% 或更多之 S(+)-鏡像結構物之 2-(4-異丁基苯基)丙酸中和；

(b) 結晶化以生成固體 S(-) 2-(4-異丁基苯基)丙酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

鈉；以及

(c) 自該溶劑系統中分離所述固體。

3. 如申請專利範圍第 2 項之方法，其中含有該 S(-) 2-(4-異丁基苯基) 丙酸鈉之水液層係予分離出而由之使該鹽結晶化。

4. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該含鈉之鹼為氫氧化鈉。

5. 如申請專利範圍第 1 項之方法，包含以下步驟：

(a) 在有一包含水、甲苯、丙酮及 C₁₋₄ 烷醇中之一或多項之溶劑系統存在時，用氫氧化鈉將含有 85% 或更多之 S(+) 鏡像結構物之 2-(4-異丁基苯基) 丙酸中和；以及

(b) 用一溶劑以選自冷卻、濃縮、加種或稀釋中之一或多種方法結晶化，其中該鈉鹽溶解性較小以產生鏡像結構純度大於 98% 之固體 S(-) 2-(4-異丁基苯基) 丙酸鈉。

6. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該溶劑系統包含一由甲苯、丙酮與水所成混合物。

7. 一種用以製備所需 2-(4-異丁基苯基) 丙酸鏡像結構物之鈉鹽之方法，所述鈉鹽具有一大於 90% 之鏡像結構純度，包含以下步驟：

(a) 將含有 85% 或更多所需鏡像結構物之 2-(4-異丁基苯基) 丙酸鈉溶於一包含水、水與至少一由丙酮或 C₁₋₄ 醇中所選出水混溶性溶劑所成混合物、或水與一由脂肪族或芳香族烴中所選出非水混溶性有機液體所成混合物之溶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

六、申請專利範圍

劑中以形成一飽和溶液；

(b) 將 2-(4-異丁基苯基) 丙酸鈉之所需鏡像結構物種入所述溶液內；

(c) 以一經控制之方式將所述溶液冷卻以導致該固體鈉鹽之結晶化；

(d) 自該溶劑中分離所述固體鈉鹽；以及

(e) 重覆步驟(a)至(d)迄獲致所需鏡像結構純度為止，

其中在步驟(d)中獲得之所述固體鈉鹽或步驟(e)中獲得之所述固體 2-(4-異丁基苯基)丙酸與起初在步驟(a)中所用之所述酸相較具有增高之鏡像結構純度。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂