



(19) KG (11) 267 (13) C2

(51)⁶ C07C 59/84, 215/10;
A61K 31/19

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

к патенту Кыргызской Республики

(21) 960471.1

(22) 05.08.1996

(86) РСТ/ЕР 93/03127

(31) Р 9202260

(32) 10.11.1992

(33) ES

(46) 30.12.1999, Бюл. №4

(71)(73) Лабораторное Менарини С.А. (ES)

(72) Джермано Карганико (IT), Давид Маулеон Каселлас (ES), М. Луиза Гарсия Перес (ES)

(56) WO 89/04658, 1989

EP 136470, 1984

EP 423467, 1990

SU 1574167, 1998

SU 602111, 1978

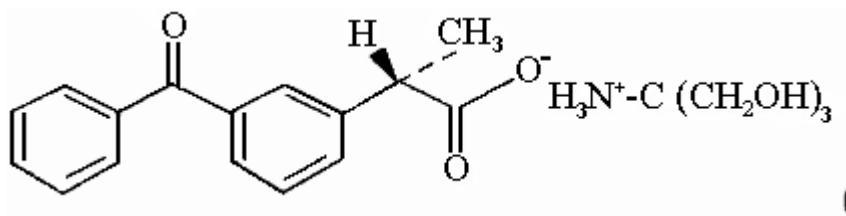
SU 457210, 1975

(54) Трометаминная соль (+)-(S)-2-(3-бензоилфенил) пропионовой кислоты, способ ее получения, фармацевтическая композиция

(57) Трометаминовая соль арилпропионовой кислоты, способ ее получения, а также фармацевтическая форма и анальгетическое средство на ее основе относится к органической химии, в частности, к соединениям, содержащим шестичленные ароматические ядра и может быть использована для утоляния болей и воспалений у человека и животных. Трометаминовая соль (+)-(S) кетопрофена лучше и быстрее других солей растворяется в воде. Это свойство позволяет легко вводить лекарственный препарат в организм, к тому же он, обладает анальгетическим свойством. Трометаминовая соль получается в результате реакции (+)-(S)-2-(3-бензоилфенил) пропионовой кислоты с трометамином, $\text{H}_2\text{NC}(\text{CH}_2\text{OH})_3$ в эквимолярном количестве. 3 с и 3 з.п. ф-лы, 2 пр., 2 табл.

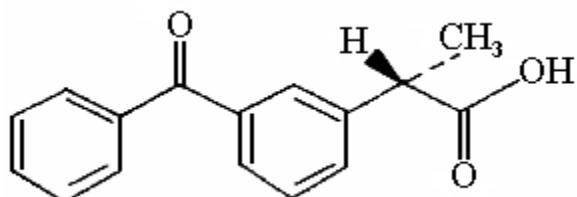
Изобретение относится к новым солям арилпропионовой кислоты, а именно к трометаминовой соли (+)-(S)-2-(3-бензоилфенил) пропионовой кислоты формулы 1

Изобретение также относится к терапевтическому применению этих новых соединений.



(1)

2-(3-Бензоилфенил) пропионовая кислота, известная также как кетопрофен 2, является известным нестероидным противовоспалительным лекарством, обладающим сильным анальгетическим и жаропонижающим действием.



(2)

Хотя до сих пор кетопрофен выпускается в виде рацемической смеси его (+)-(S) и (-)-(R) энантиомеров, известно (Yamagushi T. et al., Folia Pharmacol. Japon. 90, 2955 (1997)), что терапевтический эффект в основном обуславливают S энантиомеры. Более того, известно (WO 89/04658), что (+)-S энантиомеры кетопрофена являются более быстродействующими и сильными анальгетиками, чем эквивалентная доза рацемической смеси.

Структурно кетопрофен, аналогично другим арилпропионовым кислотам, имеет липофильную ароматическую группировку, из-за которой он слаборастворим в воде, и свободную карбоксильную группу, которая обуславливает его токсичность, приводя к образованию язв. Эти недостатки ограничивают его применение, так как слабая растворимость затрудняет его введение как перорально, так и любым другим образом.

Известно, что указанные недостатки арилпропионовых кислот могут быть практически устранены путем образования солей с основными аминокислотами, такими как соли лизина для ибупрофена (EP 424028) и кетопрофена (EP 136470; BE 882889); либо солей металлов, как в случае натриевых (Fujimura H. et al., Oyo Yakuri, 13, 709 (1977)) или цинковых (ES 20165503) солей кетопрофена.

Терапевтическое применение солей металла, таких как натриевая соль, может быть ограничено из-за того, что чрезмерная задержка указанного металла в организме может оказаться вредной, особенно, если лекарство принимают часто. В случае натриевой соли, ее гигроскопичность может ограничить пероральное введение в форме таблеток или других твердых форм, которые остаются стабильными с течением времени.

Соединение по изобретению представляет собой новую соль (+)-(S) энантиомера кетопрофена, на которую нет ссылок в литературе. Эта соль была выбрана среди ряда водорастворимых солей (+)-(S)-кетопрофена, таких как натриевая соль, соль алюминия, соль L-лизина и т.п. Неожиданно было обнаружено, что соединение формулы 1 лучше и быстрее растворяется в воде (>100 % в/об), чем другие соли (+)-(S)-кетопрофена. Совокупность этих двух признаков дает этой соли преимущества перед другими солями, так как, например, соль L-лизина также в высокой степени растворима в воде, но скорость растворения ее значительно ниже. Указанные характеристики позволяют вводить данное соединение внутримышечно или внутривенно, либо в виде быстрорастворимых таблеток, имеющих очень высокую скорость растворения. Дополнительно к легкости введения указанные соединения обнаруживают более быстрое возникновение анальгетического эффекта, усиленное анальгетическое действие и его большую длительность по сравнению с рацемическим кетопрофеном.

Эти новые производные быстро и полностью всасываются у животных и человека. Трометаминная соль (+)-(S)-кетопрофена действуют быстрее, и дает усиленный

анальгетический ответ, по сравнению с трометаминной солью рацемического кетопрофена.

Например, в обычной модели анальгезии животного, teste на фенилбензохиноновые судороги, было доказано, что соединение формулы 1 имеет такое же анальгетическое действие как двойная доза рацемического кетопрофена (таблицы 1 и 2), причем последнее вводили либо внутривенно в виде соли, либо перорально в виде свободной кислоты.

Известно (US 427996), что очистка солей арилпропионовой кислоты с аминокислотами, в частности, с нейтральными аминокислотами (L формы), является трудной. В случае трометаминовой соли (S)-кетопрофена ее высокая растворимость в этаноле (10 % в/об.) позволяет легко осуществлять кристаллизацию из смеси этанола и органического растворителя, такого как этилацетат с получением чистой соли, совершенно свободной от кислоты или трометамина.

Благодаря вышесказанному, трометаминовая соль (S)-кетопрофена неожиданно оказалась веществом, лишенным недостатков кетопрофена как в виде кислоты, так и известных до сих пор солевых форм. Фактически соединение по изобретению имеет благоприятные физико-химические характеристики, такие как очень высокая и чрезвычайно быстрая растворимость в воде при комнатной температуре, легкость получения и очистки, очень низкая гигроскопичность, физиологически приемлемое pH в водных растворах, высокая стабильность как в водных растворах, так и в твердом состоянии, отсутствие разложения при температуре (между 15 и 75°C) и на свету в течение длительного времени. Также преимуществами соединения по изобретению по сравнению с другими производными являются такие его фармакологические свойства, как слабое повреждение желудка, низкая токсичность и высокая биодоступность, благодаря высокой степени и скорости абсорбции. Было неожиданно обнаружено, что трометаминная соль (+)-(S)-кетопрофена намного меньше повреждает желудок у животных, чем (+)-(S)-кетопрофен, (-)-(R)-кетопрофен и рацемический кетопрофен. С другой стороны, введение человеку трометаминовой соли (+)-(S)-кетопрофена по изобретению приводит к повышению плазматических уровней активного (+)-(S) энантиомера в более короткий срок по сравнению с введением (+)-(S)-кетопрофена в форме свободной кислоты или введением двойной дозы рацемического кетопрофена в форме свободной кислоты. Более того, эти благоприятные свойства обеспечивают более сильное и быстрое анальгетическое действие соединения по изобретению и позволяют использовать его у пациентов с желудочно-кишечными нарушениями, гипертензиями или сердечными нарушениями, не переносящих введение натрия.

Все эти характерные свойства соединения 1 обуславливают тот же самый анальгетический эффект, но позволяют снизить дозы, требуемые в случае свободных рацемических кетопрофенов или их солей, причем они оказывают значительно меньшее повреждающее действие на желудок по сравнению со свободными кислотами или рацемическими кетопрофенами.

Таким же образом указанные физико-химические и фармакокинетические свойства приводят к тому, что соединение 1 имеет очевидные терапевтические преимущества перед известным (WO 89/04658) использованием (+)-(S) энантиомера кетопрофена в форме свободной кислоты.

(+)-(S)-2-(3-бензоилфенил) пропионовая кислота может быть приготовлена известным способом либо путем энантиомер-селективного синтеза (Fadel A., Synlett. 1, 48 (1992)), либо путем разделения рацемического кетопрофена путем кристаллизации с хиральными аминами, либо ферментативными методами (EP 423467; EP 227078; Патенты Испании № 9201189, 9201190, 9201191).

При осуществлении способа получения соединений 1 подвергают (+)-(S)-2-(3-бензоилфенил)пропионовую кислоту 2 взаимодействию с трометамином, $\text{H}_2\text{NC}(\text{CH}_2\text{OH})_3$, в эквимолярном количестве. Реакцию можно осуществлять в растворителе или в смеси

полярных растворителей, таких как вода, метанол, этанол, ацетонитрил, тетрагидрофуран или ацетон. Предпочтительно используют смесь вода - метанол или этанол. Температура реакции может варьироваться между 0°C и температурой дефлекции растворителя, предпочтительно между 15 и 40°C в течение 1 - 24 ч. Очистку соединения осуществляют путем кристаллизации в смеси органических растворителей, таких как этанол-этилацетат или этанол - этиловый эфир.

Для терапевтических целей соединение готовят в виде подходящих фармацевтических форм, используя традиционные технологии и эксципиенты (Remington's Pharmaceutical Science Handbook, Mack Publishing Co. N.Y. USA). Примерами таких форм являются таблетки, гранулы, растворы, сиропы, инъекции и т.п., содержащие от 1 до 1000 мг на единичную дозу. Следующие примеры иллюстрируют получение и результаты тестов на фармакологическую активность соединений по изобретению.

Пример 1. Получение трометаминной соли (+)-(S)-2-(3-бензоилфенил)пропионовой кислоты.

К раствору (+)-(S)-2-(3-бензоилфенил)пропионовой кислоты (5.0 г, 19.7 ммоль) в этаноле (15 мл) добавляют раствор трометамина (2.4 г, 19.7 ммоль) в воде (8 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 0.5 ч, затем выпаривают до сухого состояния с получением полутвердого остатка, который перерастворяют в этаноле и затем выпаривают до сухого состояния с получением несвязанного твердого вещества, которое кристаллизуют из смеси этанол - этилацетат и получают 6.8 г (92 %) соединения, указанного в заголовке в виде белого кристаллического твердого вещества.

Т.пл. 104.8-105.1°C.

$[\alpha]_D^{20} = -5.2^\circ$ (с=1, метанол).

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

ЯМР ^1H (300 МГц, CD_3OD) δ прт: 1.45 (d, 3H); 3.64 (s, 6H); 3.66 (q, 1H); 7.41-7.80 (т, 9H).

Элементный анализ для $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_6$:

Рассчитано, %: С 63.99; Н 6.71 N 3.73.

Найдено, %: С 63.60; Н 6.40; N 3.73.

Пример 2. Аналгетическая активность. Тест на фенилбензохиноновые судороги.

Этот стандартный тест, основанный на известной методике (Proc. Soc. Biol. and Med., 95, 729 (1957)) позволяет оценить анальгетическое действие соединения 1. В этом тесте используют произвольно набранные группы из 6 мышей, представляющих собой самцов швейцарских мышей весом от 20 до 25 г. Тестируемое вещество вводят внутривенно в хвостовую боковую вену. Используют вещество, растворенное в физиологической сыворотке в концентрации, определяемой вводимой дозой и тем, что объем инъекции равен 10 мл/кг. Немедленно после этой инъекции внутрибрюшно вводят 1.03 мМ фенилбензохинонового раствора в 1:20 смеси этанол : вода, объем данной инъекции 10 мл/кг. В каждой серии тестов используют контрольную группу, которой систематически вводят только несущую сыворотку. Через 5 мин после введения указанного агента в течение 5 мин подсчитывают судороги животных. Отсутствие судорог означает успешный результат. Степень анальгетической защиты может быть выражена в виде числа судорог по сравнению с контрольной группой. Таблица 1 ниже показывает, какое анальгетическое действие наблюдают у соединений 1, трометаминной соли рацемического кетопрофена и (-)-(R) энантиомера. Таблица 2 показывает результаты, полученные для соединения 1, растворенного в физиологической сыворотке, по сравнению с кетопрофеном в гомогенной суспензии (как смесь карбоксиметилцеллюлозы : твин в физиологической сыворотке), оба препарата вводят перорально при помощи пищеводного катетера за 30 мин до фенилбензохиноновой инъекции.

Таблица 1
Анальгетическое действие Фенилбензохиноновый тест (внутривенно)

Соединение	Доза (мг/кг)*	% ингибиования
Соединение 1	0.15	71.0±6.6
трометаминовая соль (R,S)-кетопрофена	0.30	62.9±11.7
трометаминовая соль (-)-(R)-кетопрофена	0.15	23.7±9.4

*количество кетопрофена, поступающего при каждом введении соли

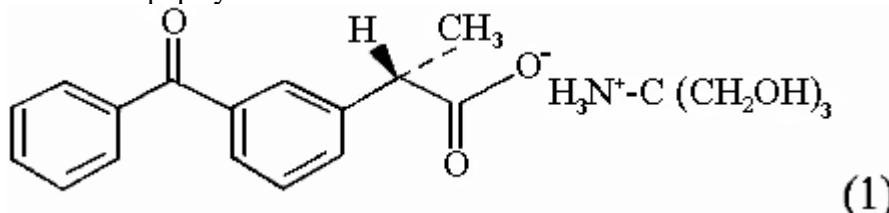
Таблица 2
Анальгетическое действие
Фенилбензохиноновый тест (перорально)

Соединение	Доза (мг/кг)*	% ингибиования
Соединение 1	0.15	53.0±12.7
(R,S)-кетопрофен	0.30	50.0±7.8

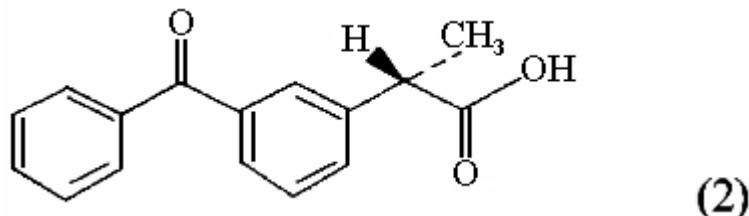
*количество кетопрофена, поступающего при каждом введении соли.

Формула изобретения

1. Трометаминная соль (+)-(S)-2-(3-бензоилфенил) пропионовой кислоты, по существу свободная от трометаминных солей (-)-(R)-энантиомеров 2-(3-бензоилфенил) пропионовой кислоты формулы 1



2. Способ получения трометаминной соли формулы 1, отличающийся тем, что (+)-(S)-2-(3-бензоилфенил) пропионовую кислоту формулы 2



подвергают взаимодействию с трометамином $\text{H}_2\text{NC}(\text{CH}_2\text{OH})_3$ в эквимолярном количестве в полярном растворителе или в смеси полярных растворителей, при температуре в интервале от 0°C до температуры кипения растворителя, в течение периода времени от 1 до 24 часов.

3. Способ по п. 2, отличающийся тем, что в качестве смеси полярных растворителей берут смесь воды с метанолом или этанолом.

4. Способ по п. 2, отличающийся тем, что процесс ведут при температуре от 15 до 40°C.

5. Фармацевтическая композиция, обладающая обезболивающим действием, содержащая активное вещество и фармацевтически приемлемый носитель, отличающаяся тем, что в качестве активного вещества содержит трометаминную

соль (+)-(S)-2-(3-бензоилфенил) пропионовой кислоты, по существу свободную от R-энантиомера, в эффективном количестве.

6. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что оно проявляет анальгетические свойства.

Составитель описания

Кожомкулова Г.А.

Ответственный за выпуск

Арипов С.К.

Кыргызпатент, 720021, г. Бишкек, ул. Московская, 62, тел.: (312) 68 08 19, 68 16 41, факс: (312) 68 17 03