



(19) **HU**

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG
Magyar Szabadalmi Hivatal

(11) Lajstromszám: **225 887**

(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 93 00636**

(22) A bejelentés napja: **1991. 08. 19.**

(40) A közzététel napja: **1993. 09. 28.**

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi Közlöny és Védjegytesítőben: **2007. 11. 28.**

(51) Int. Cl.: **A61K 31/19** (2006.01)

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/EP 91/01568

(87) A nemzetközi közzétételi szám: **WO 9204018**

(30) Elsőbbségi adatok:

P 40 28 906 **1990. 09. 12.** **DE**

(72) Feltalálók:

Brune, Kay, Marloffstein (DE);
Geisslinger, Gerd, Nürnberg (DE)

(73) Jogosult:

PAZ Arzneimittelentwicklungsgesellschaft
mbH., Frankfurt/Main (DE)

(74) Képviselő:

ADVOPATENT Szabadalmi Iroda, Budapest

(54) **Eljárás flurbiprofent tartalmazó, fájdalomcsillapító gyógyszerkészítmények előállítására**

(57) Kivonat

A találmány szerinti eljárás során az ismert módon előállított flurbiprofen előzetesen szétválasztott enantiomerjeit vagy azok sóit vagy vegyületeit összekeverve fájdalomcsillapító hatású gyógyszer előállítására 60–99,5%, előnyösen 60–95% R(-)-flurbiprofent és a

fennmaradó részben S(+)-flurbiprofent tartalmazó enantiomerkeveréket készítenek, és az enantiomerkeveréket a gyógyszerkészítésben szokásos vivőanyagokkal és segédanyagokkal gyógyszerre alakítják.

HU 225 887 B1

A találmány a humán- és az állatgyógyászatban fájdalomcsillapító, flurbiprofenet tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására vonatkozik. Ezek a készítmények a szervezetben gyorsan vagy szabályozotlan szétterjedő, valamint gyorsan ható fájdalomcsillapító gyógyszerként alkalmazhatók.

A flurbiprofen, az (I) képletű 2-/2-fluor-4-bifenilil/-propionsav hosszú idő óta ismert gyógyászati hatóanyag (ismeretes például a 15 18 528 számú NSZK szabadalmi leírásból), melyet gyulladásgátló, lázcsillapító hatása miatt széles körben alkalmaznak (Martindale, The Extra Pharmacopoeia 20. Edit., 1989, 18. old.).

Kémiai szintetikus úton előállítva a flurbiprofen általában racemátként képződik, és ebben az alakban használják a különböző gyógyszerkészítményekben. Ismeretes az is, például Martindale előbb idézett művéből, hogy ez a vegyület jelentős nemkívánatos mellékhatást fejt ki, nevezetesen zavarokat és károsodást, például fekélyt vagy perforációt okoz a gyomor-bél rendszerben, különösen akkor, ha huzamos ideig használják fájdalommal járó vagy gyulladásos betegségek kezelésére.

Annak a ténynek az ismeretében, hogy sok farmakológiai szempontból hatásos 2-aril-propionsav egyik enantiomerjének in vitro aktivitása (prostaglandinszintézis gátló hatása vagy a trombociták aggregációját gátló hatása) nagyobb, mint a másiké, ezzel szemben a mellékhatásokat számos esetben mindkét enantiomer, sőt olykor éppen a farmakológiailag kevésbé hatásos enantiomer okozza, a 28 09 794 számú NSZK közrebocsátási iratban ismertetett módon javasolták a farmakológiailag hatásos enantiomerek részarányának a racemáttal szembeni növelését. Az idézett szakirodalmi helyen azonban nem közlik az enantiomerek farmakológiai hatását.

Ismeretes, hogy az S(+)-flurbiprofenet fájdalomcsillapítónak használják posztoperatív fájdalmak leküzdésére [Sunshine, A. és munkatársai, Clin. Pharmacol. Ther. 41(2), 162, 1987]. Az US 4 927 854 irat szerint fájdalomcsillapító szerként túlnyomórészt vagy teljes egészében S-flurbiprofenet tartalmazó gyógyszert ismertetnek. Megfigyelték ugyanis, hogy az S-flurbiprofen önmagában a racemátot felülmúló fájdalomcsillapító hatással rendelkezik, ha posztoperatív (fogműzés utáni) fájdalom enyhítésére alkalmazzák. Hasonlóképpen a Clin. Pharmacol. Ther. 41(2), 162, 1987 közlemény szerint 25 mg S(+)-enantiomer alkalmazásával erősebb fájdalomcsillapító hatást értek el, mint 50 g ismeret racemát, azaz 25 mg S(+)-és 25 mg R(-)-enantiomer keverékének felhasználásával.

A The Extra Pharmacopoeia 20. kiadás 1989, 18. oldal szerint ismert, hogy a racemát flurbiprofen, vagyis az S(+)- és R(-)-enantiomerek keveréke gyulladáscsökkentő, lázcsökkentő és fájdalomcsillapító hatással rendelkezik. Mivel a 2 aril-propionsavak esetében a szakirodalomból ismert, hogy az egyik enantiomer aktivitása nagyobb, mint a másik enantiomeré, így a flurbiprofen esetében is e gyógyszerek gyulladáscsökkentő és lázcsillapító hatását az S(+)-enantiomer javára írják.

Az előbbi ismerettel szemben arra a meglepő felismerésre jutottunk, hogy nem az S(+)-, hanem az R(-)-flurbiprofen rendelkezik kifejezett fájdalomcsillapító hatással, amely elismert fájdalommodellen kimutatható. Ezt a váratlan eredményt két állatmodellen, egéren és patkányon végzett vizsgálatokkal bizonyítottuk. Mind az egéren végzett görcsös fájdalom teszt, mind a patkányon végzett interleukinindukált fájdalom teszt azt igazolta, hogy az R-enantiomer mintegy egyharmadával felével nagyobb hatékonyságot mutat, mint a másik enantiomer, amint az az 1. és 2. ábrán leolvasható. Ezek az eredmények a patkánykísérletben is, eltérőleg más ismert aril-propionsavaktól, egyértelműen az enantiomerekhez rendelhetők, minthogy inverzió vagy egyáltalán nem, vagy csak csekély mértékben következett be mind az R-, mind az S-flurbiprofen alkalmazásakor.

Megfigyeltük továbbá, hogy az S(+)-flurbiprofen a fent idézett szakirodalmi forrásban olvasható megállapítástól eltérőleg posztoperatív alkalmazásakor elsősorban gyulladásgátló hatást fejt ki, és nem a fájdalomcsillapító hatása jelentős. Ezt a szintén meglepő eredményt két egymástól függetlenül kiválasztott gyulladásos modellen igazoltuk. Így makrofágon (egér hasártyáján) bizonyítottuk, hogy az S(+)-flurbiprofen határozottabban gátolja a prosztaglandin felszabadulást, mint az R(-)-alak, amint az a 3. ábrán jól látható.

A carrageenin okozta lábödéma kísérletben, melyet patkányon végeztünk, az S(+)-flurbiprofen gyulladásgátló hatásában szintén felülmúlja az R(-)-alakot, amint azt a 4. ábra mutatja.

A gyógyszerek hatásmechanizmusára vonatkozó jelenlegi ismereteink szerint a különféle eredetű fájdalmak eredményes leküzdéséhez az alábbi megkülönböztetéseket kell tennünk.

Kiemelkedő jelentősége van a fájdalomcsillapítóknál a hatás gyors bekövetkezésének. Ennek feltétele orális, topikális és más, nem parenterális alkalmazásakor mindenképp a hatóanyag vagy hatóanyagok meggyorsított felszabadulása és kielégítő biológiai disponibilitása. Minthogy a fájdalomérzést egy perifériáról a központi idegrendszerhez (ZNS) vezető rendszer közvetíti, további követelmény, hogy gátolják az olyan fájdalomközvetítőket, amelyek királis szerkezetű receptorokkal vesznek részt a ZNS különböző szintjein működő kontrollmechanizmusokban.

Elfogadjuk továbbá, hogy a prosztaglandinbioszintézis gátlása a fájdalomcsillapító és gyulladásgátló hatásmechanizmusának általános jellemzője (Vane, J. R., Nature 231ff, 1971, Higgs, G. A., Brit. J. Clin. Pharmacol. 10, 233ff, 1980). Így ez a hatás összekötő kapcsolatot tekinthet a fájdalomcsillapítás és a gyulladásgátlás között. Mindazonáltal nem lehet minden hatást egyedül ezzel a mechanizmussal megmagyarázni. Így például valószínű, hogy savas kémhatású fájdalomcsillapító és/vagy gyulladásgátló hatóanyagok esetében, mint amilyen a flurbiprofen is, neurofiziológiai hatásokra is lehet számítani az ilyen hatóanyagoknak a sejtmembránokra való beépülése következtében.

A prosztaglandinok hozzájárulnak a gyulladásos klasszikus szimptomáinak, mint a kivörösödésnek, az

izzadásnak, az ödémának, és így a fájdalomnak az előidézéséhez. Ezek a gyulladáshoz elválogatott gyulladásgátló hatóanyagokkal, aminek következtében a beteg egyúttal fájdalmának csökkenését is tapasztalja. Jelenleg ez a nem szteroid gyulladásgátlók fő alkalmazási területe. A gyulladásgátlók közül csak néhány hatóanyag használható differenciált vagy tisztán fájdalommentes kezelésre. Ilyenek például az indometacin, a naproxen vagy az ibuprofen, amelyek fájdalomcsillapítóként hatnak a simaizomok görcsei esetén is. A nem szteroid gyulladásgátlók sokkal nagyobb részének alkalmazása azok nem kielégítő fájdalomcsillapító hatása és egy sor nemkívánatos mellékhatása miatt a reumaellenes terápiára korlátozódik.

A találmány célja, hogy eljárást biztosítson olyan, jól bevihető és parenterális úton akadálytalanul beadható gyógyászati készítmények előállítására, amelyek hatásosan alkalmazhatók fájdalomcsillapításra, és amellet a lehető legcsekélyebb mellékhatással rendelkeznek. A találmány célja továbbá olyan gyógyszerek előállítása, amelyek az alkalmazás során könnyen szétterjednek, illetve szétterjedésük szabályozható, jó biológiai diszponibilitásuk van, és különböző, más-más fájdalomcsillapító alkalmazását igénylő betegségek leküzdésekor egyszerű variációval adaptálhatók a gyakran előforduló kórokozókhoz.

Vizsgálataink során arra a meglepő felismerésre jutottunk, hogy az előbb szétválasztott, azután a kívánt arányban kész gyógyszerben újra összekevert enantiomerekből a hatóanyag lényegesen gyorsabban szabadul fel, mint a racemátból. A terápiás alkalmazás szempontjából ez a tény igen jelentős, mert a gyorsabb hatóanyag-felszabadulás következtében a hatóanyag gyorsabban szétterjed a szervezetben, és ez az, ami a fájdalomcsillapítóknál rendkívül fontos.

E felismerés alapján a találmány szerint oly módon állítunk elő flurbiprofent [2-/2-fluor-4-bifenilil/-propionsavat] tartalmazó fájdalommentes gyógyászati készítményeket, hogy az ismert módon előállított flurbiprofen vagy flurbiprofensók előzetesen ismert módon szétválasztott enantiomerjeit összekeverve 60–99,5%, előnyösen 60–95% R(-)-flurbiprofent és a fennmaradó részben S(+)-flurbiprofent tartalmazó enantiomerkeveréket készítünk, és az enantiomerkeveréket a gyógyszerkészítésben szokásos vivőanyagokkal és segédanyagokkal fájdalommal járó betegségek kezelésére vagy elsősorban fájdalommal járó krónikus betegségek leküzdésére használható gyógyszerre alakítjuk.

A hatóanyagokat előnyösen gyógyászati szempontból elfogadható sóik alakjában használjuk a kompozíció készítéséhez. Így a találmány szerinti eljárásban az egyik vagy mindkét előzetesen szétválasztott enantiomert alkálifém-, alkáliföldfém- vagy ammóniumsója vagy aminosavakkal, előnyösen lizinnel képzett sója vagy alumíniumsója alakjában használjuk.

Speciális igény esetén, különösen a túlnyomórészt R(-)-flurbiprofent tartalmazó enantiomerkeverék feldolgozásakor elkészítjük a találmány szerinti kompozíciót oly módon is, hogy az enantiomerkeveréket könnyen

széteső segédanyagokkal gyorsan felszívódó gyógyszerre alakítjuk.

A gyógyászati kompozíciókat a beadás módjának megfelelő alakban készítjük el. Ezért az enantiomerkeveréket orális beadásra tablettává, dragszavá, rágómasszává vagy szuszpenzióvá, anális beadásra kúp-pá, parenterális, intramuszkuláris beadásra szuszpenzióvá alakítjuk.

A nem szteroid gyulladásgátlók alkalmazásakor a hatásmechanizmushoz szorosan kapcsolódnak ismert nemkívánatos mellékhatások, így például gyomor- és bélbántalmak. Ezeket a reumás betegségek kezelésekor számításba veszik a gyógyászatban. Azoknál a betegeknél azonban, akik elsősorban fájdalomcsillapításra szorulnak, e nemkívánatos mellékhatások arányának minimálisnak kell lennie. Ezt a flurbiprofentartalmú gyógyászati készítmények előállításakor a találmány szerint oly módon érjük el, hogy az R(-)-flurbiprofen részarányát megnöveljük az enantiomerkombinációban. Az R(-)-flurbiprofen ugyanis – mint fent említettük – akut esetben erősebb fájdalomcsillapító hatást fejt ki, mint az S-enantiomer, egyszersmind csekélyebb mértékű toxicitást mutat a gyomor-bél rendszerben, mint a racemát, illetve az S-enantiomer. A fájdalomcsillapításra szánt készítményeket ezért úgy állítjuk elő, hogy hatóanyagként 60–99,5%, előnyösen 60–95% R(-)-flurbiprofent és 40–0,5%, előnyösen 40–5% S(+)-flurbiprofent tartalmazó enantiomerkeveréket használunk.

Az enantiomereket vagy flurbiprofenracemátból készítjük a racemáthasítás ismert módján, vagy pedig sztereospecifikus szintézissel állítjuk elő.

A találmány alapját képező felismerés kísérleti igazolására a flurbiprofen oldódási sebességét az ibuprofentablettára vonatkozó gyógyszerkönyvi előírások szerint (USP XXII, 683. old.) határoztuk meg (0,9 l foszfát-puffer, pH=7,2, keverési sebesség 150 ford./perc, koncentrációmeghatározás UV-abszorpció mérésével 220 nm-en, átlagszámítás 10 tablettá vizsgálati eredményeiből). A vizsgálathoz 100 mg hatóanyagot tartalmazó tablettákat használtunk, melyeket az 1. példa szerint készítettünk el azzal a különbséggel, hogy a hatóanyag enantiomerjeit azonos mennyiségben vettük. Az eredményeket az 5. ábra diagramján mutatjuk be. Amint az ábráról leolvasható, az enantiomerek keverékét, az úgynevezett pszeudoracemátot tartalmazó mintából szembetűnően gyorsabban szabadult fel a hatóanyag, mint a racemátot tartalmazó mintából.

Vizsgálatainkat az enantiomerek találmány szerinti kombinációival folytattuk tovább. Évgett keveréket készítettünk 75% S(+)-flurbiprofenből és 25% R(-)-flurbiprofenből oly módon, hogy az előbbi enantiomerekből 7,5 g-ot és az utóbbiból 2,5 g-ot dörzsmozsárban elporítva homogenizáltunk. Az így kapott keveréket nevezük mechanikus úton előállított I. keveréknek. Ebből a keverékből 5 g-ot feloldottunk etanolban, és az oldatot szárazra bepárolva az oldószert eltávolítottuk. Az enantiomerek ekkor keverékkristályként váltak ki. A keverékkristályokat szintén elporítottuk. Ekkor kaptuk az etanolból kristályosított II. keveréket. Végül összehasonlítással a szintézisben képződő racém keveréket

vettük, melyet dörzsmozsárban ugyanolyan finomra porítottunk, mint a másik két anyagot.

Az I. keverék, a II. keverék és a racemát 100-100 mg-os vizsgálati mintáit 100 ml pH=6 foszfátpufferben szuszpendáltuk. 15, 30 és 60 perc elteltével szívósűrőn kiszűrtük a szilárd részt, és a feloldott anyag mennyiségét UV-kromometriásan határoztuk meg. A kapott koncentrációkat a kiindulási anyagmennyiség százalékában kifejezve az idő függvényében a 8. ábra diagramján mutatjuk be. Amint az ábrán látható, a racemát oldódik a leglassabban. Az átkristályosítás után kapott keverékkristályos enantiomerkeverék a racemátnál valamivel jobban oldódik, a leggyorsabban azonban a szétválasztott enantiomerek mechanikus keveréke megy oldatba. Minthogy az oldódási sebesség, és ennek folytán az időegység alatt a vérbe jutó hatóanyag-mennyiség a hatás közvetlen mértéke, ez az összehasonlító kísérlet világosan mutatja, hogy az előzetesen szétválasztott enantiomerek keverékének lényegesen gyorsabb és jobb hatása van, mint a csupán részleges elválasztás útján előállított keveréknek.

Ezt a kísérletet megismételtük egy olyan keverékkel is, melyet 25% S(+)-flurbiprofenből és 75% R(-)-flurbiprofenből készítettünk. A kísérlet során az előbbivel teljesen egybevágó eredményeket kaptunk, amelyek az ilyen összetételű enantiomerkombinációra nézve is igazolják a mechanikusan létrehozott enantiomerkeverék gyorsabb és jobb hatását.

A flurbiprofent tartalmazó gyógyszereket embereknek és állatoknak általában tablettá, drázsé vagy por, granulátum vagy kúp alakjában, valamint steril oldatként parenterálisan vagy nem steril oldat vagy szuszpenzió alakjában orálisan adjuk be. Általában az a kívánatos, hogy a hatás minél gyorsabban következék be, azonban készíthetünk késleltetett hatóanyag-fel szabadulást biztosító gyógyszereket is, amelyek hosszan tartó hatást fejtenek ki. Ilyen késleltetett hatóanyag-fel szabadulású kompozíciókra elsősorban akkor van szükség, ha az kívánatos, hogy a hatóanyag csak egy távolabbi bélszakaszban, mint a végbélben szabaduljon fel, vagyis a beadás idejéhez képest késleltetve, akkor azonban spontán megtörténjék a hatóanyag fel szabadulása. Ilyen „evening before pill” készítményt ajánlatos a találmány szerint a reumás bántalmakban, például úgynevezett reggeli merevségben szenvedő betegnek este bevenni, hogy másnap reggel fájdalomtól mentesen ébredjen fel, mely készítményt a racém flurbiprofent tartalmazó gyógyszerek ismert receptjei szerint készíthetünk el. Ezek a receptek ugyanis minden további változtatás nélkül közvetlenül alkalmazhatók a találmány szerinti eljárásban használt enantiomerkeverékekre.

Különösen előnyös a találmány szerinti eljárással előállított gyógyászati készítményeket orális úton, tablettá, drázsé vagy kapszula alakjában beadni, vagy adott esetben rágótablettá vagy rágómassza alakjában alkalmazni. Ezek elkészítésére a megfelelő szemcseeloszlású, por alakú hatóanyagot a szokásos módon, az ismert, gyógyászati szempontból elfogadható segéd-

anyagokkal és vivőanyagokkal összekeverjük, és tablettává vagy drázsévá sajtoljuk, illetve zselatinkapszulába töltjük.

A találmány szerinti eljárással előállított gyógyászati készítmények a beadási formától függően 2% és 60% között változó mennyiségű hatóanyagot tartalmaznak.

A szilárd készítmények előállításához 20–80% töltőanyagot használunk. Ilyenként használhatunk keményítőt, laktózt, glukózt, mannitot, kalcium-karbonátot, kalcium-foszfátot, cellulózt és más, e célra alkalmas ismert terméket. A hatóanyag felszabadulásának meggyorsítása, és ezáltal a diszponibilitás javítására 2–10% szétoszlást elősegítő szert adhatunk a készítményhez. Szétoszlást elősegítő szerként használhatunk karboxi-metil-keményítőt, karboxi-metil-cellulózt, poli(vinil-pirrolidon)-t; vagy kovasavgélt. Tartalmazhat a készítmény 0–5% csúsztatóanyagot is, ezért a feldolgozás megkönnyítése végett talkumot, magnézium-sztearátot vagy kalcium-sztearátot, illetve más csúsztatóhatású segédanyagokat adhatunk a porhoz.

A porokat általában szárazon keverjük össze, azután egy szokásos kötőanyaggal, például keményítő-csirizzel vagy vízzel is összekeverve nedvesen granuláljuk és megszárlítjuk. A granulátumot azután adott esetben további csúsztatószerrel hozzáadásával tablettává préselhetjük, vagy pedig kapszulába tölthetjük. Előnyösen lehet a tablettát azután még cukorbevonattal drázsírozni, vagy egy oldható filmképzővel lakkozni, mivel az így kialakított bevonat az alkalmazás megkönnyítésére még íz- és édesítőanyagokat is tartalmazhat. Ekkor a gyógyszerkészítési technikában szokásos bevonóanyagok (cukrok, mint szacharóz vagy laktóz, különböző cellulózok, mint metil-cellulóz, vagy cellulóz-acetát-ftalát, poliakrilátok, polimetakrilátok vagy polivinil-acetát-ftalát) mellett használhatunk előnyösen fényesítőanyagként karnaubaviaszt is.

Kapszulás készítmény előállításakor száraz port vagy granulátumot vagy pelletet vagy növényolajjal vagy más folyékony gyógyszerkészítési vivőanyaggal készített szuszpenziót töltünk a kapszulába. A vízben viszonylag nehezen oldható hatóanyagokat megfelelő szuszpendálószerrel, mint például tragantmézga vagy metil-cellulóz segítségével szuszpendálhatjuk vízben.

A flurbiprofen-hatóanyagokból ismert módon kúpot is készíthetünk rektális vagy vaginális beadás céljára. Ekkor a hatóanyag mellett olyan zsírokat vagy poliglukolokat alkalmazunk vivőanyagként, melyek vagy megolvadnak a testhőmérsékleten, vagy feloldódnak az alkalmazás során.

A hatóanyag feloldódásának a sebességét megváltoztathatjuk még oly módon is, hogy flurbiprofen helyett annak sóit használjuk a gyógyszer elkészítéséhez. Előnyösen a flurbiprofen alkálifém-, alkáliföldfém- vagy ammóniumsóit, vagy aminosavakkal képzett sóit használjuk, melyek vízben oldhatók. A bázikus aminosavakkal képzett komplex sókat közvetlenül felhasználhatjuk, a közömbös vagy savanyú kémhatású aminosavakkal képzett vegyes sókat előbb alkálifém-, alkáliföldfém- vagy ammóniumsóvá alakítjuk. Alkalmaz-

hatjuk a találmány szerinti eljárásban azt a más gyógyszer előállítására ismert módszert is, amely szerint a hatóanyagot alumínium-oxid-gélre visszük fel. Az előállított flurbiprofensókat azután ismert módon, a fent leírt úton dolgozzuk fel tovább. A flurbiprofensókat előnyösen közvetett módon állítjuk elő úgy, hogy a sóképzéshez szükséges bázisokat a granulálási kötőanyag-oldathoz adjuk, és így a megfelelő sók a granulálás közben képződnek.

A találmány szerinti eljárással előállított flurbiprofenes gyógyászati készítményekkel folytatott fájdalommentes kezeléshez testtömegkilogrammonként mintegy 0,25–5 mg hatóanyag szükséges, melyet például naponta 2–5 adagba elosztva lehet beadni. Ha retardált készítményt alkalmazunk, akkor azt 1 vagy 2 dózisa osztjuk. Az egységdózis ezért 10–100 mg hatóanyagot tartalmaz.

A találmány szerinti eljárással előállított gyógyászati készítmények hatásának igazolására farmakológiai vizsgálatokat végeztünk. Ezeket az alábbiakban ismertetjük.

Fájdalomcsillapító hatás vizsgálata (Writhing teszt)

A vizsgálatot a vonatkozó szakirodalmi helyen (Domer, Animal Exp. in Pharm. Analysis, 1971, 312) leírtak szerint végeztük.

Mintegy 20 g átlagos testtömegű NMRI egerek (meghatározott törzs) felerészben hím- és nőnemű egyedekből álló csoportjának dóziscsoportonként 1,0 mg S(+)-flurbiprofent, illetve 1,0 mg R(-)-flurbiprofent vagy annak megfelelő mennyiségű placebót (N=6) adtunk be orálisan testtömegkilogrammonként. A kísérleti készítmény beadása után mintegy 30 perccel az állatoknak intraperitoneális injekció alakjában szokásos koncentrációjú vizes ecetsavoldatot adtunk be. Megfigyeltük a jellegzetes végtagvonzolási mozgások megjelenését, illetve elmaradását a szekvenciális eljárással, 30 perc megfigyelési idő alatt.

Az eredményeket a 6. ábrán tüntettük fel. Az ordinátán a végtagvonzolási mozgások számát lehet leolvasni. Az eredmény az R-forma alkalmazása esetén szignifikáns a kontrollal szemben ($p < 0,05$, kétoldali Student's t-teszt).

Carrageeninindukált lábödéma vizsgálata patkányon

A vizsgálatot a szakirodalomban (Domer, Animal Exp. in Pharm. Analysis, 1971, 303) ajánlott módon végeztük.

120–150 g testtömegű hím Sprague–Dawley-patkányoknak testtömegkilogrammonként 0,3 mg vizsgált vegyületet adtunk be orálisan, nyelvcsőszondát alkalmazva. Közvetlenül ezután 0,1 ml 1%-os carrageeninoldatot adtunk be szubplantárisan az állatok bal hátsó lábába, hogy előidézzük az ödémát. 3 óra múlva pletizmométerrel (végtagtér fogat-mérő eszközzel) Hofrichter módosított módszerével meghatároztuk a láb térfogatát. Az ödémát az S(+)-flurbiprofen 64%-kal, az R(-)-flurbiprofen mindössze 18%-kal gátolta, amint az a 4. ábrán leolvasható.

Gasztrointesztinális toxicitás patkányon

A vizsgálatot a szakirodalmi ajánlás (Beck és munkatársai, Arch. Toxicology, 1990, 210–217) alapján végeztük.

5 A vizsgálat eredménye szerint az R(-)-flurbiprofen lényegesen kisebb mértékben okoz gyomorfekélyt testtömegkilogrammonként 25 mg vizsgálati vegyület orális beadása esetén a vizsgált éheztetett patkányokon (N=9), mint az S(+)- vagy a racém flurbiprofen. 10 A vékonybélben testtömegkilogrammonként 25 mg R(-)-enantiomer orális beadása nyomán táplálékfelvétel után semmilyen sérülés nem volt megfigyelhető, amint az a 7. ábrán szemléltetett eredményekből kivehető.

15 A kísérleti állatok csoportját mindig 24 óra elteltével levágtuk, a gyomrot és a belet kiemeltük, a gyomrot felnyitottuk és sóoldattal kitisztítottuk. A fekélyek számát mm-ben mért átmérőjükkel megszorozva megadtuk az úgynevezett gyomorfekélyindexet (gastric ulcer index). 20 A vékonybelet nem nyitottuk fel, és megvizsgáltuk rajta a fehér és barna elszíneződéseket. A megfelelő szakaszokat kivágtuk, tömegüket lemértük, és az össztömeghez százalékosan viszonyítva megadtuk az úgynevezett intesztinális fekély (intestinal ulcer) arányát. Az eredmények a t-tesztben szignifikánsnak bizonyultak a kontrollal szemben.

A találmányt az alábbi példával szemléltetjük.

1. példa

30 Darabonként 100 mg flurbiprofent tartalmazó 1000 db tablettát készítünk, hatóanyagként az enantiomerek keverékét használjuk. A tablettanyag összetétele:

35 R(-)-flurbiprofen	80 g
S(+)-flurbiprofen	20 g
laktóz	75 g
kukoricakeményítő	50 g
magnézium-sztearát	4 g
szilícium-dioxid	5 g

40 Az enantiomereket légsugármalomban finomra őröljük, összekeverjük a segédanyagokkal és elősajtoltjuk. Ezután ismert módon granulátumot készítünk belőle, amelyet mintegy 235 mg tömegű tablettákká prése-lünk.

45 Ezzel az eljárással az enantiomereket más mennyiségben és az igény szerinti arányban tartalmazó tablettákat is előállíthatunk.

50 Előállíthatunk a megadott összetétellel olyan tablettákat is, melyekben a hatóanyagok összmennyisége például 25 mg vagy 50 mg.

2. példa

55 Steril vizes oldatot készítünk parenterális alkalmazásra, amely literenként 350 mg enantiomerkeveréket tartalmaz nátriumsók alakjában. A készítmény előállításához 99,5% tisztaságú nátriumsókat használunk. A készítmény összetétele:

60 R(-)-flurbiprofen nátriumsó	266 mg
S(+)-flurbiprofen nátriumsó	87 mg
injekciós víz q. s. ad	1000 ml

A nátriumsók helyett használhatunk más sókat is, melyeket az enantiomer hatóanyagoknak például ammóniával, aminosavakkal, mint lizinnel való semlegesítésével kapunk, és amelyeket a mindenkori egyenértéknek megfelelő mennyiségben veszünk. Az oldatot steril edénybe szűrjük, és az edényt lezárjuk.

3. példa

Mintegy 1000 db, egyenként 50 mg R(-)-flurbiprofenet tartalmazó keményszelatin-kapszulát készítünk orális beadásra az alábbi összetétellel:

R(-)-flurbiprofen	
(optikai tisztasága 99,5%)	50 g
laktóz	100 g
kukoricakeményítő	20 g
talkum	20 g
magnézium-sztearát	2 g

A finomra őrölt R(-)-flurbiprofenet összekeverjük a többi alkotórésszel, a keveréket homogenizáljuk, és ismert módon kapszulába töltjük. Hasonló módon állíthatunk elő 25 mg, 75 mg vagy 100 mg R(-)-flurbiprofenet tartalmazó nem kívánt arányú flurbiprofen-enantiomer keveréket tartalmazó kapszulát.

4. példa

Kúpot készítünk, melynek tömege mintegy 2 g, és 10–100 mg enantiomerkeveréket tartalmazó hatóanyagként, az alábbi összetétellel:

R(-)-flurbiprofen	90 mg
S(+)-flurbiprofen	10 mg
keményzsír	1890 mg
tokoferol	10 mg

Ha a hatóanyag(ok) részarányát csökkentjük az összetételben, akkor a megfelelő arányban megnöveljük a keményzsír arányát.

5. példa

Bevonatos tablettát készítünk az alábbiak szerint.

38,5 kg flurbiprofen-lizinátot szárazon összekeverünk 7,5 kg mikrokristályos cellulózzal. A keveréket 3 kg zselatin 10%-os vizes oldatával granuláljuk. A granulátumot megszáritjuk, összekeverjük 0,5 kg magnézium-sztearáttal, 1 kg talkummal és 2 kg nátrium-

karboxi-metil-cellulózzal, majd 6 mm átmérőjű és 260 mg tömegű (maradék nedvesség: 0,8–1,5%) tablettákká préseljük. A kész tablettákra lakkbevonatot viszünk fel egy 0,7% glicerint, 4% metil-cellulózt, 0,7% poliglitol 6000-et, 58% vizet és 36,6% acetont tartalmazó oldatból, és a bevont tablettákat megszáritjuk.

A fenti recept szerint bevonatos tablettát készítünk 99–98% optikai tisztaságú R(-)-flurbiprofen, valamint S(+)- és R(-)-flurbiprofenet 40:60 arányban tartalmazó enantiomerkeverék felhasználásával.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

15 1. Eljárás flurbiprofen [2-/2-fluor-4-bifenilil/-propionsavat] tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az ismert módon előállított flurbiprofen vagy flurbiprofensók előzetesen ismert módon szétválasztott enantiomerjeit összekeverve 20 60–99,5%, előnyösen 60–95% R(-)-flurbiprofenet és a fennmaradó részben S(+)-flurbiprofenet tartalmazó enantiomerkeveréket készítünk, és az enantiomerkeveréket a gyógyszerkészítésben szokásos vivőanyagokkal és segédanyagokkal fájdalomcsillapító gyógyszerre alakítjuk.

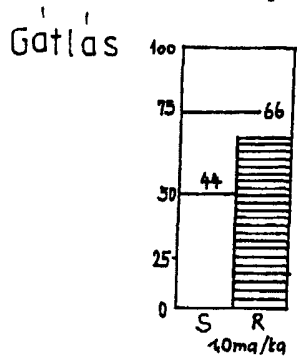
25 2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az egyik vagy mindkét szétválasztott enantiomert alkálifém-, alkáliföldfém- vagy ammóniumsó, aminosavas só, előnyösen lizinát vagy alumíniumsó alakjában 30 használjuk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az enantiomerkeveréket könnyen széteső segédanyagokkal gyorsan felszívódó gyógyszerre alakítjuk.

35 4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az enantiomerkeverékhez retardáns adalékot adunk, vagy a gyógyszert retardáns bevonattal látjuk el.

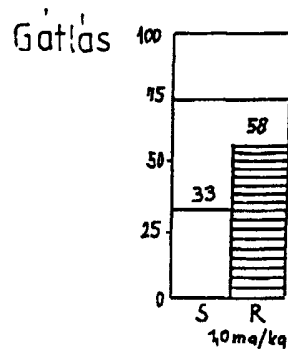
40 5. Az 1., 2–4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az enantiomerkeveréket orális beadás céljára tablettává, dragszévá, rágómasszává vagy szuszpenzióvá, anális beadásra kúp-pá, parenterális, intramuszkuláris beadásra pedig szuszpenzióvá alakítjuk.

Görcsös fájdalom



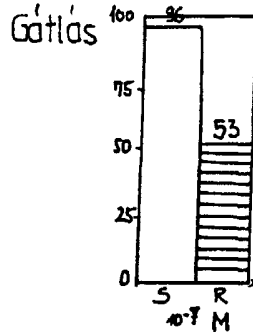
1. ábra

IL-1 fájdalom



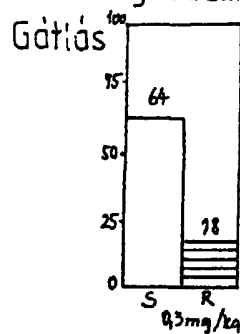
2. ábra

PG-szintézis



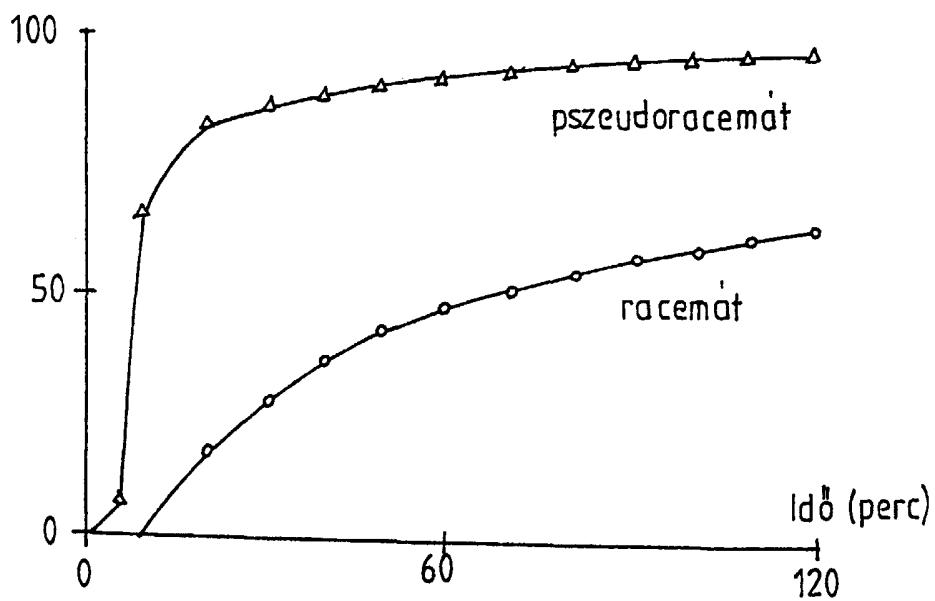
3. ábra

Carraig-ödéma

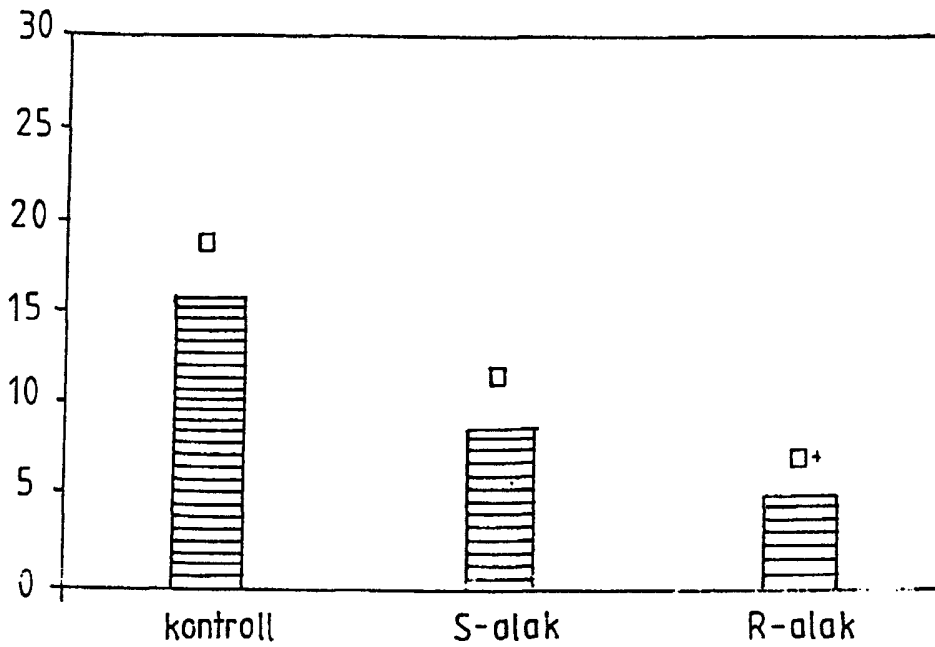


4. ábra

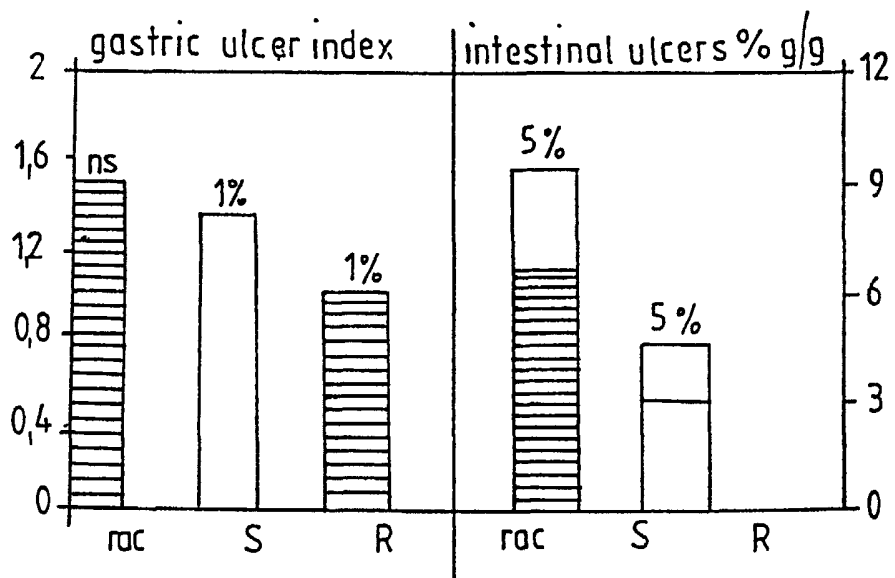
% Felszabadulás



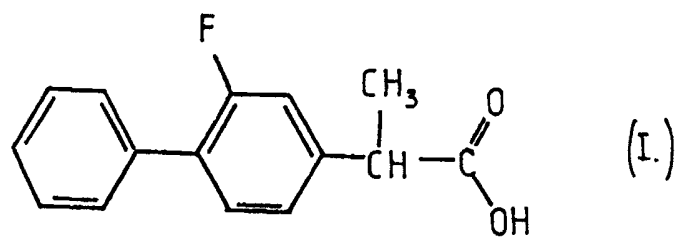
5. ábra

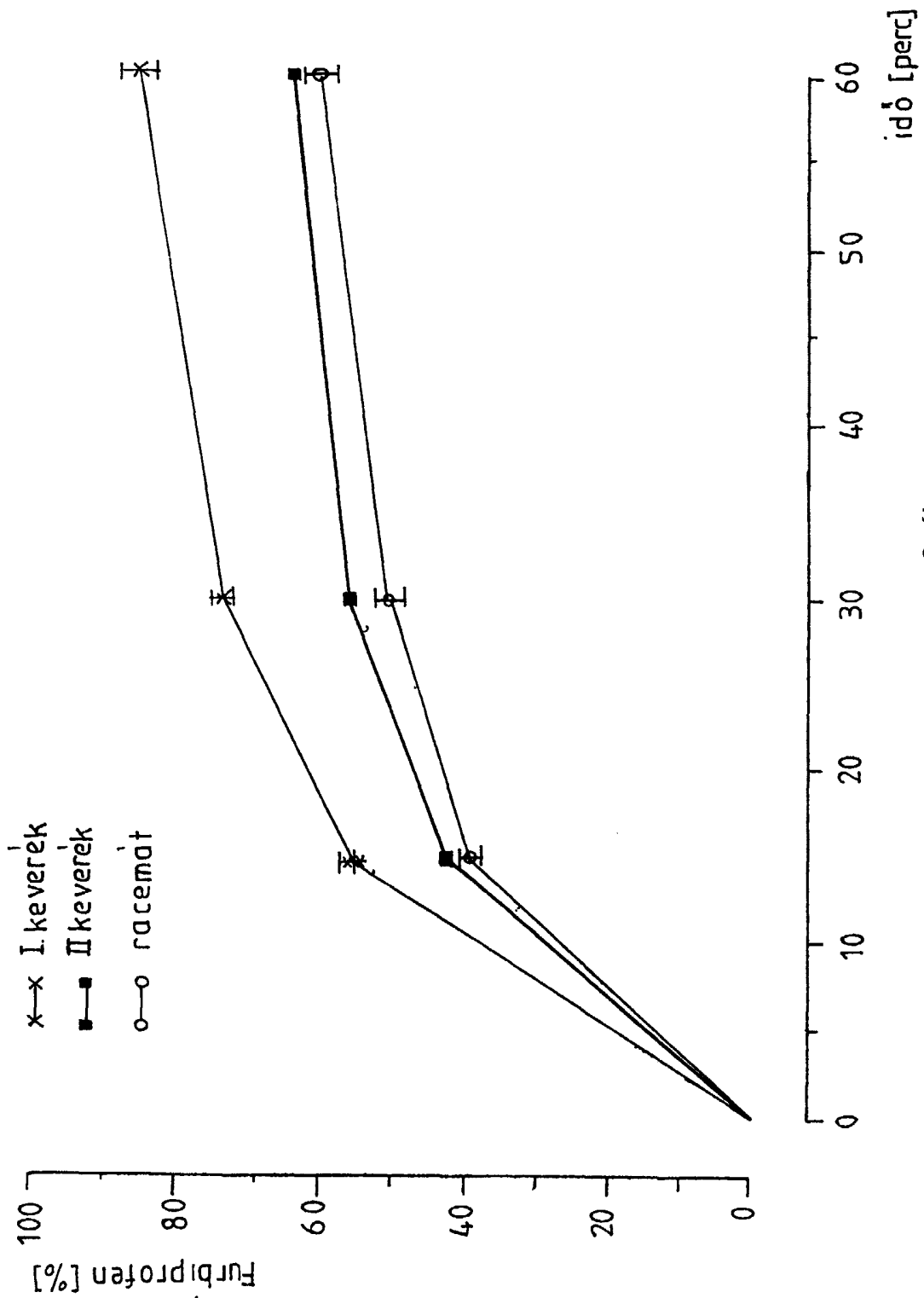


6. ábra



7. ábra





8. ábra