



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 080 116** <sup>(13)</sup> **C1**  
(51) МПК<sup>6</sup> **A 61 K 31/19**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 93005246/14, 19.08.1991  
(30) Приоритет: 12.09.1990 DE P 4028906.0  
(46) Дата публикации: 27.05.1997  
(56) Ссылки: Патент США N 4927854, кл. А 61К 31/19, 1990.  
(86) Заявка РСТ:  
EP 91/01568 (19.08.91)

(71) Заявитель:  
ПАЦ Арцнейmittelъэнтвиклунгсгезельшафт  
мБХ (DE)  
(72) Изобретатель: Герд Гайссингер[DE],  
Кай Бруне[DE]  
(73) Патентообладатель:  
ПАЦ Арцнейmittelъэнтвиклунгсгезельшафт  
мБХ (DE)

(54) СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЙ ИЛИ ВОСПАЛЕНИЙ

(57) Реферат:  
Объектом изобретения является лекарственное средство для лечения болей или воспалений, содержащее 2-(2-фтор-4-бифенилил)-пропионовую кислоту в свободном виде или в виде фармакологически переносимой соли и, в случае необходимости, фармакологически переносимые носители и вспомогательные агенты. В случае болей или хронических

картин болезни с доминирующими состояниями боли 2-(2-фтор-4-бифенилил)-пропионовая кислота на 60-99,5% имеется в виде R(-)-энантиомера, причем остальное - в виде S(+)-энантиомера, а в случае воспалений и хронических картин болезни с доминирующими воспалениями - 60-99,5% в виде S(+)-энантиомера, причем остальное - в виде R(-)-энантиомера.

RU 2 080 116 C1

RU 2 080 116 C1



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 080 116** <sup>(13)</sup> **C1**  
(51) Int. Cl.<sup>6</sup> **A 61 K 31/19**

RUSSIAN AGENCY  
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 93005246/14, 19.08.1991  
(30) Priority: 12.09.1990 DE P 4028906.0  
(46) Date of publication: 27.05.1997  
(86) PCT application:  
EP 91/01568 (19.08.91)

(71) Applicant:  
PATs Artsnejmittel'ehntvklungsgezel'shaft  
mbKh (DE)  
(72) Inventor: Gerd Gajsslinger[DE],  
Kaj Brune[DE]  
(73) Proprietor:  
PATs Artsnejmittel'ehntvklungsgezel'shaft  
mbKh (DE)

(54) AGENT FOR PAIN OR INFLAMMATION TREATMENT

(57) Abstract:  
FIELD: pharmacy. SUBSTANCE: proposed  
agent has  
2-(2-fluoro-4-biphenyl)-propionic acid as  
a free form or as pharmacologically  
toleratable salt and if necessary acceptable  
carriers and additional agents. In the case  
of pain or state at dominating pain content

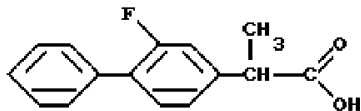
of R(-)-enantiomer of  
2-(2-fluoro-4-biphenyl)-propionic acid is  
60-99.5% and other - S-(+)-enantiomer; in  
the case of inflammation and chronic disease  
at dominating inflammation content of  
S-(+)-enantiomer is 60-99.5% and other -  
R(-)-enantiomer. EFFECT: enhanced  
effectiveness of treatment.

RU 2 080 116 C1

RU 2 080 116 C1

Изобретение относится к лекарственным средствам с анальгетическим, противовоспалительным и/или жаропонижающим действием, в частности к лекарственному средству для лечения болей и воспалений на основе флурбипрофена.

Известно лекарственное средство с анальгетическим, противовоспалительным и/или жаропонижающим действием, в частности, с анальгетическим действием, содержащее в качестве активного вещества флурбипрофен [2-(2-фтор-4-бифенилил)-пропионовую кислоту] формулы



в виде рацемата или S(+)-энантиомера, в основном свободного от R(-)-энантиомера, и, в случае необходимости, обычные фармацевтически переносимые носители и вспомогательные агенты, причем рацемат или S(+)-энантиомер имеет в свободном виде или в виде фармакологически переносимой соли (патент США N 4927854, кл. А 61 К 31/19, 1990). В данном источнике указывается на то, что R(-)-энантиомер или не имеет анальгетического действия, или он имеет лишь весьма незначительное анальгетическое действие.

И рацемат, и S(+)-энантиомер флурбипрофена имеют нежелательные побочные действия, в частности, в отношении желудочно-кишечной системы.

Задача изобретения заключается в получении лекарственного средства для лечения болей и воспалений на основе флурбипрофена, имеющего меньшие нежелательные побочные действия, чем известное лекарственное средство, и которое, кроме того, можно приспособлять к соответствующей картине болезни.

Указанная задача решается предлагаемым лекарственным средством для лечения болей и воспалений, содержащем флурбипрофен в свободном виде или в виде фармакологически переносимой соли и, в случае необходимости, фармацевтически переносимые носители и вспомогательные агенты, за счет того, что в случае болей или хронических картин болезни с доминирующими состояниями боли флурбипрофен представляет собой на 60-99,5% предпочтительно 60-95% R(-)-флурбипрофен, остальное S(+)-флурбипрофен, или R(-)-флурбипрофен, в основном свободный от S(+)-флурбипрофена, а в случае воспалений и хронических картин болезни с доминирующими воспалениями на 60-99,5% предпочтительно 60-95% S(+)-флурбипрофен, остальное R(-)-флурбипрофен.

Лекарственные средства, содержащие флурбипрофен в качестве активного вещества, имеются в качестве лекарств для людей и животных в виде таблеток, драже, порошка, гранулята или суппозиторий, или в виде используемого парентерально стерильного раствора, или в виде принимаемых через рот, нестерильных раствора или суспензии. Обычно желаемо быстрое действие, однако, возможно также получение препаратов с замедленным

высвобождением, обеспечивающих более длительный срок действия. Такими препаратами с замедленным высвобождением предпочтительно являются препараты, активное вещество которых высвобождается лишь на дистальном участке кишечника, например, в толстой кишке, т.е. с замедлением, но тогда спонтанно. Такое "лекарство предыдущего вечера" пациент, страдающий от ревматических недугов, например, утренней скованности, может принимать вечером с тем, чтобы, как предусмотрено изобретением, на следующее утро просыпаться без болей. Известные рецептуры для рацемического флурбипрофена и S(+)-энантиомера можно без изменений непосредственно использовать и для предлагаемого средства. Предпочтительно является, в частности, принятие через рот в виде таблеток, драже или капсул, или, в случае необходимости, в виде жевательных таблеток или жевательной массы, причем активные вещества в виде порошка с пригодным диапазоном размера частиц известным образом смешивают с известными фармацевтически переносимыми вспомогательными агентами и носителями с последующим прессованием в таблетки или драже или расфасовкой в капсулы из желатины.

В зависимости от формы введения содержание активного вещества в препарате составляет от 2 до 60%

Твердые препараты содержат от 20 до 80% наполнителей, в качестве которых можно использовать, например, крахмал, лактозу, глюкозу, маннит, карбонат кальция, целлюлозу или другие известные вещества. Для ускорения высвобождения и, тем самым, улучшения возможности для тела воспринимать активное вещество к препарату добавляют соответствующий агент в количестве от 2 до 10%. При этом рекомендуется использовать, например, карбоксиметилловый крахмал, карбоксиметилловую целлюлозу, поливинилпирролидон или силикагель. Кроме того, препарат может также содержать смазки в количестве от 0 до 5% например, тальк, или стеарат магния или кальция, или другие вспомогательные агенты с аналогичными свойствами, которые добавляют к порошку для облегчения переработки.

Обычно порошки смешивают в сухом виде, затем в мокром виде с использованием обычного связывающего агента, например, клеящего крахмала или же воды, их переводят в гранулят и сушат. Полученный гранулят можно затем прессовать в таблетки, в случае необходимости, при добавлении дальнейших смазок, или же его можно фасовать в капсулы. Предпочтительно таблетки затем снабжают покрытием из сахара или лаком из растворимого пленкообразователя, причем данное покрытие может также содержать ароматы и сладкие вещества. Кроме веществ, в фармацевтической технике обычно используемых для получения покрытия (сахаров как, например, сахарозы или лактозы, целлюлозы разных типов как, например, метилцеллюлозы или ацетатфталата целлюлозы, полиакрилатов, полиметакрилатов, или поливинилацетатфталата), в качестве

полирующего агента предпочтительно используют карнаубский воск.

Для расфасовки в капсулы препарат может иметься или в виде сухого порошка, гранулята или шариков, или в виде суспензии в растительном масле или в другом фармацевтически переносимом жидком носителе. Активные вещества, которые относительно трудно растворимы в воде, можно также суспендировать в воде с использованием пригодного суспендирующего агента как, например, траганта, метилцеллюлозы или др.

Известно также применение активного флурбипрофена в виде суппозиторий для ректального или влагалищного введения, причем кроме активного вещества в качестве носителя можно использовать жиры или полигликоли, точка плавления которых находится в области температуры тела человека, или которые растворяются после введения.

Кроме того, на скорость растворения можно также влиять тем, что вместо флурбипрофена используют его соли. При этом предпочитают растворимые в воде соли щелочных и щелочноземельных металлов, аммониевые соли или соли аминокислоты. Комплексные соли с основными аминокислотами можно при этом использовать непосредственно, смешанные соли с нейтральными или кислыми аминокислотами сперва переводят в соли щелочных или щелочноземельных металлов или в аммониевые соли. Известный метод при получении других лекарств, заключающийся в сочетании активного вещества с окисью алюминия в виде геля, можно также использовать для предлагаемых флурбипрофенов. Получаемые соли флурбипрофена можно затем перерабатывать вышеописанным образом. Предпочтительно соли флурбипрофена получают косвенно путем добавления требуемых для образования соли оснований к раствору связующего агента для гранулирования, так что соответствующие соли образуются во время процесса гранулирования.

Для лечения болей и воспалений с помощью предлагаемого лекарственного средства требуется примерно от 0,25 до 5 мг активного вещества на кг веса тела, которые дают, например, в 2 до 5 дозах за весь день. Форму лекарства с замедленным высвобождением активного вещества используют, в частности, для того, чтобы сокращать количество доз до 1 до 2 в день. Поэтому в данном случае индивидуальная доза должна содержать от 10 до 100 мг активного вещества.

В отличие от известного лекарственного средства согласно вышеуказанному патенту США в случае болей или в случае хронической болезни с доминирующими состояниями болей флурбипрофен дают или исключительно в форме R(-)-энантиомера, или же в виде смеси из 60-99,5% предпочтительно 60-90% R(-)-энантиомера и 0,5-40% предпочтительно 5-40% S(+)-энантиомера, в то время как в случае воспалений и хронических картин болезни с доминирующими воспалениями флурбипрофен дают в виде смеси 60-99,5% предпочтительно 60-95% S(+)-энантиомера и

0,5-40% предпочтительно 5-40% R(-)-энантиомера.

Тот неожиданный факт, что R(-)-флурбипрофен обладает более четкой выраженным анальгетическим действием чем S(+)-энантиомер, доказали с помощью опытов на двух видах животных, а именно, на мышках и крысах. В опытах, в которых у мышей вызывали судорожны боли, и в опытах, в которых у крыс интерлейкином 1 индуцировали боли, выявилось, что R-энантиомер обладает примерно на одну треть до половины более высоким действием. В случае судорожной боли торможение R(-)-энантиомером составляет примерно 66% по сравнению с примерно 44% S(+)-энантиомером. В случае индуцирования интерлейкином 1 боли R(-)-энантиомером достигалось примерно 58%-ного торможения по сравнению с 33%-ным торможением с помощью S(+)-энантиомера.

Неожиданным является и то, что S(+)-энантиомер обладает более выраженным противовоспалительным действием, в то время как R(-)-энантиомер имеет лишь небольшое противовоспалительное действие, что доказали опытами, описанными ниже в разделе "Фармакология".

Нижеследующие примеры поясняют возможные формы предлагаемого лекарственного средства.

Пример 1.

Таблетки.

Таблетки с содержанием 100 мг флурбипрофена получают следующим образом:

R(-)-флурбипрофен 60 г

S(+)-флурбипрофен 40г

Лактоза 75 г

Кукурузный крахмал 50г

Стеарат магния 4 г

Двуокись кремния 5 г

Отдельно получаемые энантиомеры в мельнице воздушной струей тонко измельчают, смешивают со вспомогательными агентами и предварительно прессуют. Из полученной массы известным методом получают гранулят, который прессуют в таблетки весом примерно 235 мг.

Аналогично данной рецептуре можно получать также таблетки с другим содержанием энантиомеров в таблетках в рамках предлагаемого соотношения. Кроме того, на основе данного состава можно также получать таблетки, имеющие, например, общее содержание активного вещества, составляющее 25 или 60 мг.

Пример 2.

Инъекционный раствор.

Стерильный водный раствор для парентеральной введения, содержащий 350 мг смеси энантиомеров на литр, например, в виде натриевой соли, получают следующим образом:

R(-)-флурбипрофен в виде натриевой соли 266 мл (чистотой 99,5%)

S(+)-флурбипрофен в виде натриевой соли 87 мл (чистотой 99,5%)

Вода, обессоленная, До 1000 мг

Вместо натриевых солей можно также использовать другие соли, получаемые после нейтрализации энантиомерно чистых активных веществ, например, аммиаком,

аминовыми кислотами как, например, лизином и т.п. соблюдая при этом соответствующие весовые эквиваленты. Растворы через фильтр подают в стерильные емкости и закрывают.

Пример 3.

Капсулы из твердой желатины

Капсулы из твердой желатины, содержащие 1000 мг R(-)-флурбипрофена и предназначенные для приема через рот, получают следующим образом:

R(-)-флурбипрофен 50 г

Лактоза 100 г

Кукурузный крахмал 20 г

Тальк 20 г

Стеарат магния 2 г

Тонкоизмельченный R(-)-флурбипрофен гомогенно смешивают с остальными компонентами и известным методом расфасуют в капсулы. Аналогичным образом можно получать капсулы, содержащие 25, 75 или 100 мг R(-)-флурбипрофена, или же смесь энантиомеров флурбипрофена в соотношении, находящемся в пределах согласно изобретению.

Пример 4.

Суспензия для приема через рот.

Для получения 1000 мл водной суспензии, причем одна единица дозы для приема через рот (1 чайная ложка 5 мл) содержит 5 мг R(-)-флурбипрофен и 95 мг S(+)-флурбипрофена в виде алюминиевых солей, исходят из следующих компонентов:

R(-)-флурбипрофен 1 г

S(+)-флурбипрофен 19 г

Лимонная кислота 2 г

Бензойная кислота 1 г

Сахар 700 г

Трагант 5 г

Лимонное масло 2 г

Вода, обессоленная, До 1000 мл

Сперва лимонную кислоту, бензойную кислоту, сахар, трагант и лимонное масло суспендируют в таком количестве воды, что получают примерно 800 до 900 мл суспензии. Затем при размешивании добавляют микронизированные энантиомеры флурбипрофена до получения гомогенной массы, и добавляют воду до 1000 мл.

Пример 5.

Суппозитории.

Суппозиторий, который может содержать от 10 до 100 мг смеси энантиомеров и имеет все примерно 2 г, имеет следующий состав:

R(-)-флурбипрофен 90 мг

S(+)-флурбипрофен 10 мг

Отвержденный жир 1890 мг

Токоферол 10 мг

В том случае, если уменьшается (уменьшаются) доля (доли) активного вещества, необходимо соответствующим образом повысить долю отвержденного жира.

Пример 6.

Крем.

Крем с содержанием 4% энантиомеров флурбипрофена получают известным образом, причем для типической рецептуры используют следующие компоненты:

R(-)-флурбипрофен 1,0 г

S(+)-флурбипрофен 3,0 г

Триглицериды: со средней длиной цепи 35,0 г

Смесь моностеарат глицерина и стеарата полиоксиэтилена 6,0 г

Сложный полиоксиэтиленовый эфир

жирной кислоты 4,0 г

1,2-пропандиол 4,0 г

Сложный метиловый эфир

4-оксибензойной кислоты в виде натриевой соли - 0,1 г

5

Ксантановый каучук 0,2 г

Вода, обессоленная, До 100,0 г

В масляной фазе, нагреваемой при температуре примерно 60°C, растворяют активные вещества. Затем при размешивании добавляют водную фазу, также предварительно нагретую, и до охлаждения продолжают равномерно размешивать. Жгут крема длиной примерно 2,5 см содержит примерно 100 мг смеси активных веществ.

Пример 7.

15

Таблетки с лаковым покрытием.

38,5 кг лизината R(-)-флурбипрофена, в основном свободного от S(+)-энантиомера, в сухом состоянии смешивают с 7,5 кг микрокристаллической целлюлозы. Затем с использованием 3 кг желатины (10% желатины в воде) полученный смесь переводят в гранулы с последующей сушкой. После этого добавляют 0,5 кг стеарата магния, 1 кг талька и 2 кг карбоксиметилцеллюлозы натрия.

25

Полученную массу прессуют в круглые таблетки диаметром 6 мм и весом 260 мг (остаточная влажность: 0,8-1,5%). Готовые таблетки снабжают лаковым покрытием из раствора, состоящего из 0,7% глицерина, 4% метилцеллюлозы, 0,7% полигликоля 6000, 58% воды и 36,6% ацетона и сушат.

30

Фармакология.

Опыт согласно Writhing по английскому действию. (Domer, Animal Exp. в Pharm. Analysis, 1971, с.312)

35

Для проведения опыта берут на половину мужских и на половину женских мышей породы NMRI со средним весом тела примерно 20 г. Животным по группам (по 6 животным) через рот дают или 1,0 мг S(+)-или 1,0 мг R(-)-флурбипрофена на кг веса тела или же соответствующее количество препарата без активного вещества. Примерно за 30 минут после дачи животным внутривенной инъекции дают водный раствор уксусной кислоты в обычной концентрации. Оценивают наличие или же отсутствие типических тянущих движений во время 30 минут. Животные в контрольной группе показывали 16 тянущих движений, животные, которым дали S(+)-энантиомер, 9 тянущих движений, а животные, которым дали R(-)-энантиомер, лишь 5 тянущих движений.

50

Действие в случае отека на лапе крысы, индуцированного с помощью Carrageenin. (Domer, Animal Exp. в Pharm. Analysis, 1971, с.303).

55

Мужским крысам породы Sprague Dawley с весом тела 120-150 г исследуемые вещества дали через желудочный зонд в количестве 0,3 мг на кг веса тела. Непосредственно после этого подподшвенно в левую заднюю лапу инъецировали 0,1 мл 1%-ного раствора Carrageenin с тем, чтобы вызвать отек. По истечении 3 ч с помощью плетизомера определяли объем лап (по модифицированному методу согласно Hofrichter). Выявилось, что S(+)-флурбипрофен содержит отек на 64% а R(-)-флурбипрофен-лишь на 18%

60

Токсичность в отношении желудочно-кишечной системы у крысы. (Beck

и др. Arch Toxicology, 1990, с. 210-217)

R(-)-флурбипрофен вызывает заметно меньше желудочно-кишечных изъятий после дачи через рот 25 мг вещества на кг веса тела в исследуемой группе 9 крыс чем S(+)-флурбипрофен или рацемический флурбипрофен.

Крыс убивали по истечении 24 ч, вынимали желудок и кишечник и очищали соляным раствором. Количество изъятий умножали на их диаметр в мм, в результате чего получали так называемый "индекс желудочных изъятий". В случае рацемата индекс составил 1,5 в случае S(+)-энантиомера 1,3, а в случае R(-)-энантиомера лишь 0,5. Тонкий кишечник в закрытом виде исследуют на наличие белых и

коричневых изменений цвета. Соответствующие участки вырезали, и определяли их вес в соотношении к общему весу как "кишечные изъятия" в При этом получали следующие результаты: рацемат 7% S(+)-энантиомер: 3% R(-)-энантиомер: нет повреждений.

#### Формула изобретения:

Средство для лечения болей или воспалений, включающее  
 2-(2-фтор-4-бифенил)-пропионовую кислоту, отличающееся тем, что оно содержит, мас. R(-)-энантиомер 60 99,5 и S(+)-энантиомер остальное для лечения болей и S(+)-энантиомер 60 99,5 и R(-)-энантиомер остальное для лечения воспалений.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60