



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **34430** (13) **C2**

(51) 7 C07C53/134, A61K31/192

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) S(-)-2-(4-ІЗОБУТИЛФЕНИЛ)ПРОПІОНАТ НАТРІЮ ДИГІДРАТ, ПРИДАТНИЙ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАПАЛЕННЯ, БОЛЮ І ГІПЕРТЕРМІЇ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЙОГО ОСНОВІ ТА СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ S(-)-2-(4-ІЗОБУТИЛФЕНИЛ)ПРОПІОНАТУ НАТРІЮ

(21) 93004002

(22) 04.05.1992

(24) 15.03.2001

(31) 9110342.4, 9112058.4

(32) 13.05.1991, 05.06.1991

(33) GB, GB

(86) PCT/EP92/01025, 04.05.1992

(46) 15.03.2001, Бюл. № 2, 2001 р.

(72) Бернард Джон Армідедж (GB), Пол Фредерік Ко (GB), Джон Френсіс Лампард (GB), Алан Сміт (GB)

(73) ДЗЕ БУТС КОМПАНІ ПЛС (GB)

(56) 1. EP, A1, № 0418043, кл. A61K31/19, опубл. 20.03.1991.

2. EP, A1, № 0267321, кл. A61K31/19, опубл. 18.05.1988.

3. EP, A2, № 0340663, кл. C07C51/487, опубл. 08.11.1989.

(57) 1. S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия дигидрат, имеющий энантиомерную чистоту не менее 90%, пригодный для лечения воспаления, боли и гипертермии.

2. Фармацевтическая композиция для лечения воспаления, боли и гипертермии, включающая 2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия в качестве единственного активного ингредиента и фармацевтически приемлемый носитель, **отличающаяся** тем, что содержит от 1 до 99% вес. S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия, имеющего энантиомерную чистоту не менее 90%, и фармацевтически приемлемый носитель – остальное.

3. Композиция по п. 2, **отличающаяся** тем, что S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия присутствует в виде дигидрата.

4. Композиция по любому из пп. 2 или 3, **отличающаяся** тем, что указанная композиция включает: 10–99% вес. S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионата натрия, 1–90% вес. разбавителя, 0,1–10% вес. смазывающего агента, 0,1–15% вес. дезинтегрирующего агента и необязательно 0,1–15% вес. связующего.

5. Композиция по п. 4, **отличающаяся** тем, что указанная композиция представлена в виде таблетки или гранул.

6. Композиция по любому из пп. 2 или 3, **отличающаяся** тем, что указанная композиция представлена в виде капсулы, включающей: 10–80%

вес. S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионата натрия, и 20–90% вес. наполнителя, выбранного из сложного эфира жирной кислоты, содержащего один или более полиольных сложных эфиров и глицеридов жирных кислот, получаемых из природных растительных масел.

7. Композиция по любому из пп. 2 или 3, **отличающаяся** тем, что является шипучей и включает 10–30% вес. S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионата натрия и шипучую пару.

8. Композиция по п. 7, **отличающаяся** тем, что представлена в форме гранул или таблеток.

9. Композиция по любому из пп. 2 или 3, **отличающаяся** тем, что представлена в форме для орального применения, и включает: 0,1–10% вес. S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионата натрия, 1–50% вес. разбавителя, и воду до 100% вес.

10. Композиция по любому из пп. 2 или 3, **отличающаяся** тем, что представлена в форме крема, мази или геля.

11. Композиция по п. 10, **отличающаяся** тем, что указанная композиция представлена в форме геля и включает: 1–15% вес. S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионата натрия, 1–20% вес. гелеобразующего агента, 0,01–10% вес. консерванта, и воду до 100%.

12. Композиция по любому из пп. 2 или 3, **отличающаяся** тем, что представлена в форме компресса или пластыря для местного применения.

13. Композиция по любому из пп. 2 или 3, **отличающаяся** тем, что представлена в форме суппозитория и включает 10–30% S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионата натрия и 70–90% носителя.

14. Способ получения S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионата натрия, имеющего энантиомерную чистоту более 90%, **отличающийся** тем, что включает стадии: нейтрализации 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты, содержащей 85% или более S(+)-энантиомера, натрийсодержащим основанием в присутствии системы растворителя, кристаллизации для получения твердого S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионата натрия, и отделения указанного твердого продукта от системы растворителя.

15. Способ по п. 14, **отличающийся** тем, что система растворителя включает смесь воды и сме-

шивающейся с водой органической жидкости, выбранной из ацетона и C_{1-4} -спирта.

16. Способ по любому из пп. 14–15, **отличающийся** тем, что система растворителя содержит воду и не смешивающуюся с водой органическую жидкость, выбранную из алифатического или ароматического углеводорода, и в котором далее водный слой, содержащий S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия, отделяют и соль кристаллизуют из него.

17. Способ по любому из пп. 14–16, **отличающийся** тем, что стадию нейтрализации проводят при температуре в пределах от 10 до 80°C.

18. Способ по любому из пп. 14–17, **отличающийся** тем, что натрийсодержащее основание является гидроксидом натрия.

19. Способ по любому из пп. 14–18, **отличающийся** тем, что система растворителя содержит смесь толуола, ацетона и воды.

20. Способ по любому из пунктов 14–19, **отличающийся** тем, что S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия, полученный способом согласно любому из пп. 14–19, подкисляют для получения S(+)-2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты, имеющей повышенную энантиомерную чистоту в сравнении с чистотой S(+)-2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты, применяемой вначале.

Настоящее изобретение относится к соли S(+)-ибупрофена, к ее противовоспалительной, антипиретической и анальгезирующей активности, к фармацевтическим композициям, содержащим эту соль, к ее применению в качестве промежуточного продукта в процессе получения S(+)-ибупрофена высокой энантиомерной чистоты и к новой форме соли.

S(±)-2-(4-Изобутилфенил)пропионовая кислота, ибупрофен, является сильнодействующим и хорошо переносимым противовоспалительным, анальгезирующим и антипиретическим соединением. Рацемическая смесь состоит из двух энантиомеров, а именно S(+)-2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты или S(+)-ибупрофена и R(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты или R(-)-ибупрофена. Известно, что S(+)-ибупрофен является активным агентом и что R(-)-ибупрофен частично превращается в S(+)-ибупрофен в человеческом организме. Лекарство раньше продавалось в виде рацемической смеси, однако, в некоторых обстоятельствах может оказаться полезным давать S(+)-ибупрофен. Однако проблемы возникают, когда делаются попытки ввести в фармацевтические составы S(+)-ибупрофен, из-за его низкой температуры плавления 51°C.

Патент Германии 3922441 рассматривает проблемы создания композиций, связанных с низкой температурой плавления S(+)-ибупрофена, и предлагает решение проблемы путем использования кальциевой соли S(+)-ибупрофена как таковой или в смеси с соединением, выбранным из группы, состоящей из натриевой, калиевой или аммониевой соли S(+)-ибупрофена. Раскрывается, что фармацевтическая композиция должна содержать кальциевую соль в качестве существенного компонента, так как сами по себе соли S(+)-ибупрофена с щелочными металлами, например, натриевая соль, слишком гигроскопичны, чтобы обеспечить удовлетворительное таблетирование.

Авторы настоящего изобретения получили и охарактеризовали натриевую соль S(+)-ибупрофена и неожиданно нашли, что она обладает выгодными свойствами для создания рецептур. Натриевая соль (+)-ибупрофена имеет отрицательное оптическое вращение $-4,3^\circ$ и таким обра-

зом ее правильное название S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия.

Получение натриевой соли S(+)-ибупрофена в безводной форме для использования в качестве основания, как альтернатива использованию пиридина, в процессе рацемизации S(+)-ибупрофена, описано в патенте США 4946997. В этой ссылке не указываются подробности физических свойств получаемого материала и нет предположения, что материал пригоден для фармацевтического применения.

Сообщается о введении S(+)-ибупрофена в виде раствора в разбавленном гидроксиде натрия при изучении на добровольцах (Lec et al, J. Pharm. Sci. Vol. 73, № 11, 1984, pp. 1542–44). Однако вкус такого препарата неприемлем для огромного большинства пациентов.

Настоящее изобретение предлагает фармацевтические составы, содержащие S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия, имеющий энантиомерную чистоту по меньшей мере 90%, вместе с фармацевтически приемлемым носителем, за исключением (а) составов, содержащих раствор S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионата натрия в воде без дополнительного фармацевтического показателя и (б) составов, содержащих кальциевую соль S(+)-ибупрофена.

S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия обладает целым рядом преимуществ перед S(+)-ибупрофеном в части приготовления препаратов. S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия легко прессуется в таблетки даже при длинных циклах прессования, во время которых температура таблетировающего оборудования может повышаться. При подобных условиях S(+)-ибупрофен проявляет тенденцию слипаться и в целом показывает плохие текучие свойства. S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия также легко измельчать с полученными подходящего размера частиц. Эти преимущества нельзя было ожидать из рассмотрения уровня техники (ДЕ 3922441), упомянутого ранее.

Высокая точка плавления S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионата натрия, 220–222°C, позволяет использовать повышение температуры при сушке промежуточных продуктов в процессах создания рецептур смесей, например, гранул, в сравнении с соответствующими промежуточными

продуктами, содержащими S(+)-ибупрофен. Высокая температура плавления также сообщает повышенную физическую стабильность конечным рецептурам, содержащим S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия, во время хранения, например в жарком климате, в сравнении с конечными рецептурами, содержащими S(+)-ибупрофен, который может портиться при хранении при температурах, близких к точке плавления S(+)-ибупрофен.

S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия имеет более высокую растворимость в воде, чем S(+)-ибупрофен, и таким образом весьма полезен в разработке рецептур фармацевтических препаратов, содержащих воду. Такие препараты могут иметь яркий, прозрачный, эстетически приятный вид.

Еще одно преимущество при разработке рецептур состоит в том, что S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия не эстерируется наполнителями, содержащими гидроксильную группу, например моно-, ди- или полигидридные спирты. Например, с этой проблемой сталкиваются, когда готовят смеси S(+)-ибупрофен с жидкими наполнителями, например, эстерифицированными натуральными растительными маслами, которые могут содержать спирты.

Энантиомерная чистота S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионата натрия, используемого в фармацевтических системах настоящего изобретения, находится в пределах от 90 до 100%. Предпочтительно, энантиомерная чистота S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионата натрия, используемого согласно изобретению, превышает 98%, более предпочтительно, чтобы энантиомерная чистота была выше 98% и наиболее предпочтительно, чтобы энантиомерная чистота была выше 99%. В особо предпочтительном варианте настоящего изобретения, энантиомерная чистота составляет более 99,5%, например она выше, чем 99,8%. Мы нашли, что S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия может существовать в форме стабильного дигидрата, являющимся новым и ценным соединением для применения при создании фармацевтических составов. В последующем подробном описании составов настоящего изобретения термин S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия включает безводную форму и гидратированные формы. Предпочтительно, используется дигидрат.

Дигидрат S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионата натрия может существовать в более чем одной кристаллической форме, и настоящее изобретение включает каждую кристаллическую форму и их смеси.

В терапевтическом использовании, S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия может вводиться орально, ректально, парентерально или местно, предпочтительно орально или местно. Подходящие терапевтические составы настоящего изобретения могут принимать форму любых известных фармацевтических препаратов для орального, парентерального или местного введения. Фармацевтически приемлемые носители, подходящие для использования в таких составах, хорошо известны в фармацевтике. Составы согласно изобретению могут содержать

1–99% по весу S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионата натрия. Составы согласно изобретению, как правило, готовятся в форме единичной дозы. Предпочтительно единичная дозировка S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионата натрия составляет от 10 до 1200 мг и предварительно рассчитана таким образом, чтобы обеспечить дозы, эквивалентные по весу дозам например 100 мг, 200 мг, 400 мг или 800 мг S(+)-ибупрофена.

Твердые составы для орального введения являются предпочтительными составами настоящего изобретения, и для такого введения есть известные фармацевтические формы, например таблетки и капсулы. Подходящие таблетки могут быть приготовлены смещением S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионата натрия с инертным разбавителем, таким как фосфат кальция в присутствии дезинтегрирующих агентов, например стеарата магния, и таблетированием смеси известными методами. Такие таблетки могут, если это нужно, быть снабжены кишечными покрытиями известными методами, например путем использования фталат-ацетат целлюлозы. Подобно этому, капсулы, например твердые или мягкие желатиновые капсулы, содержащие S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия с добавленными эксципиентами или без них, могут быть приготовлены обычными средствами, и, если это требуется, снабжены кишечными покрытиями с помощью известных методов. Рецептатура таблеток, как это известно специалистам в данной области, может быть составлена таким образом, чтобы обеспечить регулируемое выделение соединения согласно настоящему изобретению. Другие составы для орального введения включают масляные суспензии, содержащие соединение по настоящему изобретению в подходящем растительном масле, например арахисовом масле.

Предпочтительно, твердая композиция содержит: а) 10–99% S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионата натрия, б) 1–90% разбавители и в) 0,1–10% смазочного агента, г) 0,1–15% дезинтегрирующего агента и возможно д) 0,1–15% связующего. Возможно добавление 0,1–10% агента, повышающего текучесть.

Предпочтительно, разбавитель включает лактозу, фосфат кальция, декстрин, микрокристаллическую целлюлозу, сахарозу, крахмал, сульфат кальция или их смеси. Предпочтительнее, чтобы разбавителем была лактоза или фосфат кальция. Смазочный агент предпочтительно включает стеарат магния, стеариновую кислоту, стеарат кальция или их смеси. Более предпочтительно, чтобы смазочный агент был стеаратом магния или стеариновой кислотой. Дезинтегрирующий агент включает микрокристаллическую целлюлозу, кукурузный крахмал, крахмальный гликоля натрия, малозамещенную гидроксипропиловую целлюлозу, альгиновую кислоту или кармеллозный натрий или их смеси. Связующее включает предпочтительно поливинилпирролидон, желатин, гидроксипропилметилцеллюлозу, крахмал или их смеси. Более предпочтительно, чтобы связующее было поливинилпирролидоном. Подходящие агенты текучести включают тальк и коллоидальный диоксид кремния. Специалисту в данной области должно быть ясно,

что конкретный эксципиент может осуществлять не одну, а более функций, например, кукурузный крахмал может разбавитель, связующее или как дезинтегрирующий агент.

Формы S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионата с контролируемым выделением включают препараты быстрого выделения, такие как гранулы или заполненные расплавом капсулы быстрого выделения, препараты задержанного выделения, такие как таблетки, снабженные кишечными покрытиями, например фталат-ацетат целлюлозы и, в частности, препараты с длительным выделением. Многочисленные типы препаратов длительного выделения известны специалистам в данной области. Как правило, S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия может быть капсулирован в задерживающие выделение оболочку, например, сополимер эфира и акрилата, или может быть сцеплен с мелкими частицами, такими как, например, частицы ионообменной смолы. Альтернативно, S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия можно внедрять в матрицу, содержащую замедляющий выделение агент, такой как гидрофильную смолу, например ксантановую смолу, производные целлюлозы, например гидроксипропилметилцеллюлозу или полисахариды, воск или пластмассу. Такой метод может обеспечить длительное поддержание уровня S(+)-ибупрофена в крови путем регулирования, например, эрозии, набухания, дезинтеграции и растворения препарата в желудочно-кишечном тракте.

Композиции с жидким наполнением, например с вязкожидким наполнением, жидкопластообразным наполнением или тиксотропным жидким наполнением, также подходят для орального введения. Составы с расплавленным наполнением могут быть получены смещением S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионата натрия с определенными сложными эфирами жирных кислот, содержащимися в растительном масле, например из ряда Gelucire (торговая марка), выпускаемых фирмой Gattefosse для обеспечения различных скоростей выделения. Например, капсула с расплавленным наполнением содержит а) 10–80% S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионата натрия, б) 20–90% эфира жирной кислоты в качестве эксципиента, который содержит один или более полиольных сложных эфиров и триглицеридов жирных кислот природных растительных масел.

Твердые составы, предназначенные для бурного выделения газа при добавлении к воде для образования шипучего раствора или суспензии, также пригодны для орального введения. Подходящий шипучий состав включает а) 1–50% S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионата натрия, б) фармацевтически приемлемую шипучую пару. Такой состав может быть представлен в форме таблетки или гранул. Хотя S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия может иметь благоприятные органолептические свойства по сравнению с натриевыми солями рацемического ибупрофена, предпочтительно шипучие составы дополнительно содержат вкусомаксирующий компонент, например подсластитель, отдушку, аргинин, карбонат натрия или бикарбонат натрия.

Твердые нешипучие композиции являются предпочтительными составами согласно настоя-

щему изобретению. Предпочтительно, такие составы содержат S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионата натрия в виде дигидрата.

Жидкие композиции для орального введения предпочтительно содержат а) 0,1–10% S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионата натрия, б) 1–50% разбавителя, в) воду до 100%. Композиция может содержать по выбору спирт и/или включать консервант. Подходящие разбавители включают подсластители, например сорбитол, ксилитол, сахарозу или Lycasin® (зарегистрированная торговая марка фирмы Roquette). Могут добавляться отдушки или другие вкусомаксирующие агенты, известные специалистам в данной области, например сахарин, натрийсахарин. Особенно выгодно использовать S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия в жидких водных составах, так как это дает прозрачные, однородные, яркие препараты, эстетически приятные для потребителя, в дополнение к оказываемому ими фармакологическому эффекту.

Предпочтительными композициями согласно настоящему изобретению являются также составы для местного введения. Например, S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия может быть диспергирован в фармацевтически приемлемом креме, мази или геле. Подходящий крем может быть приготовлен внедрением S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионата натрия в местный носитель, такой как петролатум и/или легкий жидкий парафин, с использованием поверхностно-активных веществ. Мазь может быть приготовлена смещением S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионата натрия с местным носителем, таким как минеральное масло, петролатум и/или воск, например парафиновый воск или пчелиный воск. Гель может быть приготовлен смещением S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионата натрия с местным носителем, содержащим агент желатинизации, например превращенный в основание Carbomer BP, в присутствии воды.

Подходящие композиции для нанесения могут также содержать матрицу, в которой диспергированы фармацевтически активные соединения согласно настоящему изобретению, так что соединения поддерживаются в контакте с кожей с целью введения соединений через кожу, например, в пластыре или компрессе. Подходящие составы для введения через кожу могут быть приготовлены смещением S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионата натрия с местным носителем, таким как вышеописанные, вместе с потенциальным трансдермальным ускорителем, таким как диметилсульфоксид, пропиленгликоль или масло перечной мяты.

Для местного применения предпочтительны полутвердые композиции, например в форме крема, мази и геля. Подходящие гели содержат а) 1–15% S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионата натрия, б) 1–20% агента желатинизации, в) 0,01–10% консерванта и г) воды до 100%. Агент желатинизации предпочтительно содержит 0,1–10% карбомера и нейтрализующего агента. Особым преимуществом настоящего изобретения является то, что в результате высокой растворимости в воде S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионата натрия получают прозрачные гели, имеющие прием-

лемый косметический вид и текстуру в дополнение к их фармакологическому действию.

Подходящий крем содержит а) 1–15% S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионата натрия; б) 5–40% масляной фазы; в) 5–15% эмульгатора; 30–85% воды. Подходящие масляные фазы содержат петролатум и/или легкий жидкий парафин.

Альтернативно, S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия может быть распределен в основании, содержащем а) 10–40% самозмульгирующего основания, б) 60–90% воды для образования крема. Примерами самозмульгирующихся оснований являются Labrafil и Gelot (оба торговые марки фирмы Gattefosse).

Подходящая мазь содержит а) 1–15% S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионата натрия и б) местный носитель до 100%. Подходящие местные носители включают минеральное масло, петролатум и/или воск.

Составы согласно изобретению, пригодные для ректального введения, являются известными фармацевтически формами для такого введения, например суппозитории с полиэтиленгликолевыми основаниями или полусинтетические глицериды. Состав в форме суппозитория предпочтительно содержит 10–30% S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионата натрия и 70–90% носителя, причем носитель выбран из основания, содержащего полиэтиленгликоль или полусинтетический глицерид.

Составы согласно изобретению, пригодные для парентерального введения, являются известными фармацевтическими формами для такого введения, например стерильные суспензии или стерильные растворы в подходящем растворителе.

В некоторых рецептурах может быть выгодно использовать S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия в форме частиц очень малого размера, например как они получают при размоле на струйной мельнице.

В составах согласно настоящему изобретению S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия может быть скомбинирован, если это нужно, с другими совместимыми фармакологически активными ингредиентами и/или усилителями. Так, например, S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия может быть скомбинирован с ингредиентом, обычно с используемым в лекарствах против кашля или простуды, например антигистамином, кофеином или другим производным ксантина, как средство подавления кашля, средство рассасывания застоя крови, отхаркивающее средство, как средство расслабляющее мускулы или их комбинации.

Подходящие антигистамины, предпочтительно не являющиеся успокоительными, включают акривастин, астемизол, азатадин, азеластин, бромодифенилдрамин, бромфенирамин, карбиноксамин, цетиризин, хлорфенирамин, ципрогептадин, дексбромфенирамин, дексхлорфенирамин, дифенгидрамин, эбастин, кетотифен, лодоксамид, лоратидин, левокубастин, мехитазин, оксатомид, фениндамин, фенилтолкамин, пириламид, сетастин, тазифиллин, темеластин, терфенадин, трипеленнамин или трипролидин. Подходящие подавители кашля включают карами-

фен, кодеин или декстрометорфан. Подходящие средства против застоя крови включают псевдоэфедрин, фенилпропаноламин и фенилэфрин. Подходящие отхаркивающие средства включают гуаифензин, цитрат калия, гуайакольсульфонат калия, сульфат калия и гидрат терпина.

S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия является противовоспалительным, анальгезирующим и антипиретическим средством. Поэтому, он показан для применения при лечении ревматоидного артрита, остеоартрита, анкилозирующего спондилита, серонегативных артропатий, периакулярных расстройств и поврежденных мягких тканей. S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия может быть также использован при лечении послеоперационной боли, послеампутационной боли, зубной боли, расстройства менструаций, головной боли, мышечно-костной боли или боли или дискомфорта, связанных со следующим: инфекции дыхательных путей, простуды или грипп, подагры или утренней неподвижности.

В другом отношении настоящее изобретение предлагает фармацевтическую композицию, содержащую S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия, имеющий энантиомерную чистоту не менее 90% вместе с фармацевтически приемлемым носителем для использования при лечении воспалений, болей и пирексии. Предпочтительно S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия присутствует в виде дигидрата.

В другом отношении настоящее изобретение предлагает применение фармацевтической композиции, содержащего S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия, имеющий энантиомерную чистоту не менее 90%, вместе с фармацевтически приемлемым носителем для изготовления лекарства для использования в качестве противовоспалительного, анальгетического и антипиретического средства. Предпочтительно S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия присутствует в виде дигидрата.

Понятно, что настоящее изобретение предлагает способ лечения воспаления, боли и пирексии путем введения фармацевтической композиции, содержащей S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия, имеющей энантиомерную чистоту не менее 90% вместе с фармацевтически приемлемым носителем, млекопитающим, например человеку, нуждающемуся в этом. Предпочтительно S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия присутствует в виде дигидрата.

S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия может абсорбироваться из желудочно-кишечного тракта быстрее, чем S(+)-ибупрофен, давая таким образом терапевтически приемлемые уровни плазмы в более короткий период времени. Этот эффект дает возможность выявлять начальный – ускоренный и/или усиленный терапевтический ответ, при использовании S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионата натрия, в сравнении с S(+)-ибупрофеном, что особенно важно в случаях, когда требуется обезболивание, например при головной или зубной боли. Так, настоящее изобретение включает способ выявления начально-ускоренного и/или усиленного анальгетического ответа, в сравнении с применением эквивалентной

дозы S(+)-ибупрофена млекопитающим, например человеку, включающий введение S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионата натрия млекопитающему, которое в этом нуждается.

Этот неожиданный эффект появляется не только, когда S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия вводится в растворе, но также в других препаративных формах, например в твердых препаратах для орального применения (например, таблетках или капсулах) или суппозиториях.

В другом аспекте настоящее изобретение предлагает способ приготовления фармацевтической композиции, содержащей S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия вместе с разбавителем или носителем, характеризуемый тем, что в качестве источника S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионата натрия используют дигидрат S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионата натрия.

В еще одном аспекте настоящее изобретение предлагает способ получения фармацевтической композиции, содержащей S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионата натрия, имеющий энантиомерную чистоту не менее 90% вместе с фармацевтически приемлемым носителем, предусматривающий сочетание S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионата натрия, имеющего энантиомерную чистоту не менее 90% в твердой форме, с фармацевтически приемлемым носителем и составление на них дозировочной формы.

Предпочтительный способ приготовления твердой композиции в форме таблеток предусматривает сочетание 10–90% S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионата натрия, имеющего энантиомерную чистоту не менее 90%, с 1–90% разбавителя, возможно добавление фармацевтически приемлемых наполнителей, выбранных из смазочных агентов, дезинтеграционных агентов, связующих вспомогателей текучести, мазей, жиров и восков, смещение ингредиентов для образования однородной смеси, и прессование полученной таким образом смеси в таблетки, которые могут быть при желании покрыты пленочным или сахарным покрытием.

Предложены способы получения S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионата натрия. Эти способы образуют другой аспект настоящего изобретения. В нижеследующем описании этих способов термин S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия включает как безводную, так и гидратированную форму, например гидрат.

S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия получают нейтрализацией S(+)-2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты натрийсодержащим основанием. Можно было бы ожидать, что для приготовления S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионата натрия с энантиомерной чистотой, например выше 90%, потребовалась бы S(+)-2-(4-изобутилфенил)пропионовая кислота, которая должна была бы иметь чистоту более 90%. При использовании этой методики получить S(+)-2-(4-изобутилфенил)пропионовую кислоту более чем 90%-ной энантиомерной чистоты, трудоемко и дорого. Обычно разлагают рацемический ибупрофен, используя S(-)-1-фенилэтиламин, как описано в *The Journal of Pharmaceutical Science* 1976, pag 26. Промежуточный продукт S(-)-1-фенилэтиламмониевая соль S(+)-2-(4-изобутил-

фенил)пропионовой кислоты требует нескольких перекристаллизаций для повышения энантиомерной чистоты полученного S(+)-ибупрофена, после гидролиза соли, до выше 90%. Используемый амин дорог и в теории выход полученного S(+)-ибупрофена не может превысить 50%. Нежелательный R(-)-ибупрофен может быть рацемизирован и процедура расщепления повторяется для получения большего количества S(+)-ибупрофена, но в целом процесс дорогостоящий, что касается рабочей силы, материалов и оборудования установки.

Известно, что ибупрофен кристаллизуется как рацемическое соединение, а не как смесь энантиомеров, и что, следовательно, преимущественно только кристаллизация не является эффективным процессом для удаления небольших количеств R(-)-ибупрофена из образца S(+)-ибупрофена.

Неожиданно, при приготовлении твердого S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионата натрия было обнаружено, что эта соль может быть очищена энантиомерно путем кристаллизации и что это неожиданное свойство может быть использовано в промышленном масштабе для создания простого, эффективного и очень недорогого процесса получения S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионата натрия высокой энантиомерной чистоты и создания процесса получения S(+)-ибупрофена высокой энантиомерной чистоты. Этот процесс может быть приспособлен для получения R(+)-2-(4-изобутилфенил)пропионата натрия высокой энантиомерной чистоты и возможно для получения R(-)-ибупрофена высокой энантиомерной чистоты.

В соответствии с этим, настоящее изобретение предлагает процесс получения натриевой соли желательного энантиомера 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты, причем указанная соль получается с энантиомерной чистотой выше, чем 90%, т.е. с чистотой 90–100%, предусматривающий стадии:

- а) нейтрализации 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты, содержащей 50% или более желательного энантиомера натрийсодержащим основанием в присутствии системы растворителя;
- б) кристаллизацию для получения твердой натриевой соли желательного энантиомера; и
- в) выделения указанного твердого продукта из системы растворителя; и либо
- г) перекристаллизацию указанного твердого вещества, либо
- д) превращение указанного твердого вещества в 2-(4-изобутилфенил)пропионовую кислоту и повторение стадий а, б и в.

Этот способ удивителен, так как из уровня техники известно, что чистые энантиомеры арилпропионовых кислот могут быть рацемизированы при нагревании в присутствии основания.

Желательно, чтобы используемая 2-(4-изобутилфенил)пропионовая кислота содержала 70% или более желательного энантиомера, предпочтительно 80% или более желательного энантиомера и более предпочтительно 85% или более желательного энантиомера.

В более предпочтительном воплощении изобретения предлагается способ получения S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионата натрия, имеющего энантиомерную чистоту выше чем 90%, предусматривающий стадии:

а) нейтрализации 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты, содержащей 85% или более S(+)-энантиомера натрийсодержащим основанием в присутствии системы растворителя;

б) кристаллизацию для получения твердого S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионата натрия и

в) выделение указанного твердого продукта из системы растворителя.

При необходимости S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия может быть перекристаллизован. При необходимости S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия может быть подкислен для получения S(+)-2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты более высокой энантиомерной чистоты, чем кислота, использованная как исходный материал.

Предпочтительно получать данным способом S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия, имеющий энантиомерную чистоту более чем 95%. Более предпочтительно, чтобы способ давал S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия с энантиомерной чистотой более чем 98%. Наиболее предпочтительно получать данным способом S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия, имеющий энантиомерную чистоту более чем 99%. В особо предпочтительном варианте процесс обеспечивает энантиомерную чистоту более 99,5%, например более чем 99,9%.

В наиболее предпочтительном воплощении настоящего изобретения заявка способ получения S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионата натрия, имеющего энантиомерную чистоту выше 99%, предусматривающий стадии:

а) нейтрализации 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты, содержащей 95% или более S(+)-энантиомера, натрийсодержащим основанием в присутствии системы растворителя;

б) кристаллизацию для получения твердого S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионата натрия и

в) выделения указанного твердого продукта из системы растворителя.

2-(4-изобутилфенил)пропионовая кислота, содержащая 50% желательного энантиомера, т.е. рацемический ибупрофен, может быть получен способами, известными специалистам в данной области. 2-(4-изобутилфенил)пропионовая кислота, содержащая более чем 50% желательного энантиомера, например 70%, 80%, 85%, 90%, 95% и 98%, может быть получена частичным расщеплением рацемического ибупрофена через образование соли с оптически активным амином, например S(-)-1-фенилэтиламином, с последующим выделением и гидролизом, как хорошо известно из уровня техники. Альтернативно, исходный материал для использования в процессе, содержащий более 50% желательного энантиомера 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты, может быть получен асимметрическим синтезом с использованием химических методов, например асимметрической гидрогенизации, или биохимических методов, например стереоселек-

тивным гидролизом энзиматического сложного эфира.

Термин нейтрализация, как он используется выше, означает, что используется в основном молярный эквивалент основания с приемлемой погрешностью эксперимента около 10%. Для специалиста должно быть ясно, что натриевая соль 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты даст в водном растворе значение pH более 7. На практике мы нашли, что наилучшие результаты получаются путем нейтрализации в пределах 90–98%, например 96% рассчитанного количества 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты и затем замера pH раствора, чтобы подтвердить, что он находится в пределах 8–9,9 перед кристаллизацией. Если необходимо, pH можно отрегулировать до заданного значения добавлением кислоты или основания. Понятно, что если раствор, имеющий pH более 10, нагревать в течение времени, то появляется возможность рацемизации.

Образование натриевой соли S(+)-2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты может быть осуществлено различными путями. Обычно кислоту подвергают реакции с эквивалентом натрийсодержащего основания в системе растворителя. Подходящим натрийсодержащим основанием является гидроксид натрия, карбонат натрия, бикарбонат натрия, алкоксид натрия, например метоксид натрия или этоксид натрия, гидрид натрия или амид натрия. Предпочтительно, чтобы натрийсодержащим основанием был гидроксид натрия или алкоксид натрия. Наиболее предпочтительно использовать гидроксид натрия.

Система растворителя, используемая в способе, зависит от применяемого натрийсодержащего основания и может представлять собой единственный растворитель или смесь растворителей. Система растворителя может содержать воду, когда используется гидролитически устойчивое натрийсодержащее основание, например гидроксид натрия, или система растворителя может быть существенно безводной, когда используется гидролитически неустойчивое натрийсодержащее основание, например алкоксид натрия или гидрид натрия. Назначение системы растворителя обеспечить контакт между кислотой и натрийсодержащим основанием, чтобы дать возможность образования натриевой соли кислоты, и обеспечить среду, из которой эта соль будет кристаллизоваться или осаждаться. Любая система растворителя, в которой эти цели достигаются, пригодна.

Удобно использовать систему растворителя, содержащую воду. Когда используемая система растворителя содержит воду в количестве, по меньшей мере в два раза превышающее стехиометрическое количество 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты, используемой в качестве исходного материала, тогда первоначально получаемый S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия находится в форме дигидрата, и он может быть высушен нагреванием, предпочтительно под вакуумом, для получения безводной формы. Когда применяемая система растворителя безводная, первоначально получаемый S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия безводен.

Подходящими системами растворителя для гидролитически устойчивых натрийсодержащих оснований являются вода или смеси воды и по меньшей мере одного смешивающегося с водой органического растворителя, например ацетона или C_{1-4} -спирта, например метанола, этанола, пропан-1-ола, пропан-2-ола или бутан-1-ола. Также годятся смеси воды и частично смешивающегося с водой органического растворителя, например метилэтилкетона. Предпочтительная система растворителя содержит смесь воды и ацетона.

Альтернативно, система растворителя может содержать смесь воды и не смешивающегося с водой органического растворителя в двухфазной системе растворителей, в которой 2-(4-изобутилфенил)пропионовая кислота растворена в органической фазе, а основание растворено в водной фазе. Смесь можно перемешивать, например механически или встряхиванием, для образования натриевой кислоты в водном слое. Натриевая соль может быть извлечена из водного слоя, возможно после разделения двух слоев, кристаллизацией, возможно после добавления органического растворителя, смешивающегося с водой, например ацетона. Подходящими не смешивающимися с водой растворителями являются, например, алифатические углеводороды, ароматические углеводороды, галогенированные углеводороды, простые и сложные эфиры. Предпочтительным растворителем, не смешивающимся с водой, является толуол.

Когда используют гидролитически неустойчивое натрийсодержащее основание, например алкоксид натрия, такой как метоксид натрия, подходящая система растворителя включает в основном безводный инертный органический растворитель, например толуол или метанол, который совместим с используемым основанием.

Желательно проводить образование натриевой соли при температуре в пределах от 0 до 150°C, хотя и более низкие температуры могут быть использованы, предпочтительно в пределах от 5 до 120°C и наиболее предпочтительно в пределах 10–80°C. В особо предпочтительном варианте образование натриевой соли осуществляется в пределах температур от окружающей температуры до 50°C при атмосферном давлении.

Удобно проводить кристаллизацию натриевой соли при температуре в пределах между точкой кипения применяемой системы растворителя и точкой застывания системы растворителя. Кристаллизация может быть проведена при температуре в пределах от -50°C до +50°C, предпочтительно в пределах от -20°C до окружающей температуры и наиболее предпочтительно от -10°C до +10°C при атмосферном давлении. Специалисту в данной области будет понятно, что можно регулировать величину кристаллов получаемого продукта путем подбора температуры кристаллизации и изменения скорости охлаждения.

В предпочтительном способе согласно настоящему изобретению S(+)-2-(4-изобутилфенил)пропионовая кислота превращается в натриевую соль путем реакции с гидроксидом на-

трия в присутствии системы растворителя, содержащей воду и ацетон. Удобно проводить процесс в пределах 0–80°C, предпочтительно между 40°C и 60°C. Желательно, чтобы объемное соотношение ацетона и воды было в пределах от 50:1 до 1:10, предпочтительно в пределах от 20:1 до 1:1 и наиболее предпочтительно в пределах от 15:1 до 2:1.

Натриевая соль может быть кристаллизована из системы растворителя методами, способствующими кристаллизации, которые известны специалисту. Например, система растворителя может быть охлаждена, сконцентрирована "затравлена" желаемым материалом или разбавлена растворителем, в котором натриевая соль менее растворима, или можно использовать любую комбинацию этих методов. Предпочтительно, систему растворителя выбирают так, чтобы натриевая соль кристаллизовалась немедленно, после того как она образовалась, или после охлаждения системы растворителя.

Кристаллизованная натриевая соль может быть отделена от системы растворителя методами, известными специалистам в данной области, например фильтрацией или центрифугированием.

В другом аспекте настоящего изобретения предлагается способ получения натриевой соли желательного энантиомера 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты, причем указанная натриевая соль имеет энантиомерную чистоту более 90%, способ включает стадии:

а) растворения 2-(4-изобутилфенил)пропионата натрия, содержащего 50% или более желательного энантиомера, в растворителе для образования насыщенного раствора;

б) введения в раствор затравки желательного энантиомера 2-(4-изобутилфенил)пропионата натрия;

в) регулируемого охлаждения указанного раствора для кристаллизации твердой натриевой соли;

г) отделения указанной твердой натриевой соли от растворителя;

д) повторения стадий а–г, пока не будет достигнут желаемый уровень энантиомерной чистоты.

Кристаллизационные маточные жидкости, которые могут содержать повышенные доли нежелательного энантиомера, могут быть рацемизированы известными методами, например нагреванием в присутствии основания, например гидроксида натрия, а рацемическую соль, полученную по желанию либо кристаллизацией либо выпариванием, может быть возвращена в цикл путем повторения стадий а)–д), стадий а)–д).

Возможно использовать в процессе рацемическую 2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия. Он может быть приготовлен гидролизом эфира 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты или гидролизом 2-(4-изобутилфенил)пропионитрила или гидролизом 2-(4-изобутилфенил)пропионамидного производного или другими методами, известными специалистам в данной области.

Может быть использован любой растворитель или смесь растворителей, в которых растворяется 2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия и

из которых соль может быть извлечена кристаллизацией. Желательно использовать смесь воды и органического растворителя, частично смешивающегося с водой, например метилэтилкетона. Предпочтительно, чтобы в качестве растворителя использовалась смесь воды и по меньшей мере одного смешивающегося с водой растворителя, выбранного из ацетона или C_{1-4} -спирта, например метанола, этанола, пропан-1-ола, пропан-2-ола или бутан-1-ола. Наиболее предпочтительным растворителем является смесь воды и ацетона.

Еще один аспект настоящего изобретения предусматривает подкисление S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионата натрия, полученного любым из вышеупомянутых способов, для получения S(+)-ибупрофена, имеющего повышенную энантиомерную чистоту по сравнению с чистой используемого вначале 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты. Этот способ коммерчески исключительно выгоден, так как S(+)-ибупрофен может быть получен разложением рацемической кислоты, как это описано выше, или путем асимметрического синтеза с использованием химических методов, например асимметрической гидрогенизацией, или биохимических методов, например, стереоселективным гидролизом энантиомерного сложного эфира. В таких методах стадия окончательной очистки часто является проблемой, если энантиомерная чистота полученного материала не отвечает требованиям стандарта. Прежде, требовалось бы дорогостоящее расщепление для повышения энантиомерной чистоты до приемлемого уровня, например до более чем 99% чистоты. Описанный здесь процесс позволяет иметь дешевый и эффективный способ повышения энантиомерной чистоты S(+)-ибупрофена до 99% и выше.

Подобным образом мы нашли, что энантиомерная чистота R(-)-ибупрофена может быть повышена путем конверсии в R(+)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия на основе того же процесса.

Как упоминалось выше, когда используемая система растворителя содержит воду в количестве, по меньшей мере в два раза превышающем стехиометрическое количество 2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты, используемой как исходный материал, получается дигидрат S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионата натрия, что является новым.

Соответственно, настоящее изобретение предлагает дигидрат S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионата натрия, имеющий энантиомерную чистоту по меньшей мере 90%. Предпочтительно, чтобы энантиомерная чистота дигидрата S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионата натрия была бы выше чем 95% (т.е. 95–100%), более предпочтительно, чтобы энантиомерная чистота была бы выше чем 98% и наиболее предпочтительно, чтобы энантиомерная чистота дигидрата S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионата натрия была бы выше чем 99%. В особо предпочтительном варианте настоящего изобретения энантиомерная чистота дигидрата S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионата натрия составляет более чем 99,5%, например более чем 99,9%.

Твердый дигидрат течет свободно и не абсорбирует больше воду. Конкретный предпочтительный вариант настоящего изобретения включает твердый дигидрат S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионата натрия, в котором на каждую молекулу S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионата натрия приходится две молекулы воды.

В другом аспекте настоящее изобретение предлагает S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия для использования в лечении воспалений, боли и пирексии.

Изобретение иллюстрируется следующими неограничительными примерами.

Образцы S(+)-2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты, используемой в качестве исходного материала в примерах, готовились расщеплением рацемического ибупрофена, используя S(-)-1-фенилэтиламин таким же образом, как это описано в J. Pharm. Sci. 65 (1976), pp. 269–273. Подкисление S(-)-1-фенилэтиламмониевой соли S(+)-2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты, полученной вначале, давало S(+)-2-(4-изобутилфенил)пропионовую кислоту, имеющую энантиомерную чистоту в пределах 85–88%. Перекристаллизация первоначально полученной соли из пропан-2-ола давала S(+)-2-(4-изобутилфенил)пропионовую кислоту с энантиомерной чистотой в пределах 95–99% после подкисления.

Образец R(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты, использованной как исходный материал, готовился путем расщепления рацемического ибупрофена с использованием R(+)-1-фенилэтиламина таким же образом, как это описано в J. Chromatography, 99, (1974) p. 541–551.

Энантиомерная чистота образцов S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионата натрия определялась следующим образом. S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия подкисляли 5М соляной кислотой и смесь экстрагировали эфиром. Объединенные эфирные вытяжки промывали водой, сушили и выпаривали, получая S(+)-2-(4-изобутилфенил)пропионовую кислоту.

Этот образец S(+)-2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты подвергали реакцию с тионилхлоридом и ацетилхлоридом для образования S(+)-2-(4-изобутилфенил)пропионилхлорид-гидрида, который затем подвергали реакции с N(-)-1-фенилэтиламином, получая N(-)-1-фенилэтил-S(+)-2-(4-изобутилфенил)пропионамид. Количество диастереоизомерного амида, образовавшегося из R(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты, присутствующей в каждом образце, определяли с использованием жидкостной хроматографии высокого давления.

Пример 1. Раствор гидроксида натрия (6,4 г) в воде (50 мл) добавляли в течение двух минут к перемешанному раствору S(+)-2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты (41,2 г, энантиомерная чистота 98,9%) в ацетоне (2 л) при комнатной температуре. После стояния в течение 30 минут собирали выпавшую в осадок соль, промывали ацетоном и сушили. Соль растворяли в теплой воде (45 мл) при 50–60°C и перемешивали, медленно в течение 5 минут добавляя ацетон (300 мл). Теплый раствор декантировали с осадка и, пока он оставался теплым, смешивали с ацетоном (650 мл). Материал, выкристаллизо-

вывавшийся при охлаждении, собирали фильтрацией, получая дигидрат S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия, т.пл. 220–222°C, $[\alpha]_D^{22} = -4,3^\circ$ (с 0,94). Образец, превращенный обратно в S(+)-2-(4-изобутилфенил)пропионовую кислоту, как описано выше, имел $[\alpha]_D^{22} = +58,7^\circ$ (с 1,116). Энантиомерная чистота была найдена равной по меньшей мере 99,9%.

Пример 2. Смесь S(+)-2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты (10,3 г, энантиомерная чистота 95,4%), ацетона (80 мл) и воды (8 мл) нагревали до 50°C. Прибавляли раствор гидроксида натрия (2,2 г) в воде (4 мл) и раствор охлаждали. Образовавшееся твердое вещество собирали фильтрацией, промывали ацетоном и сушили на воздухе, получая дигидрат S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия (выход 89%). Энантиомерная чистота составляла 99%.

Пример 3. Смесь S(+)-2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты (20,6 г, энантиомерная чистота 98,6%) и пропан-2-ола (100 мл) нагревали до 35°C. Прибавляли раствор чешуек гидроксида натрия (4,0 г) в воде (15 мл). После охлаждения до 2°C выкристаллизовавшуюся соль собирали фильтрацией, промывали пропан-2-олом (10 мл), содержание воды (10%), затем сушили на воздухе и наконец под вакуумом. Полученный S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия (выход 74%) превращали в S(+)-2-(4-изобутилфенил)пропионовую кислоту и анализировали, как описано выше. Энантиомерная чистота 99,9%.

Пример 4. Смесь S(+)-2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты (20,6 г, энантиомерная чистота 98,6%), воды (50 мл) и чешуек каустической соды (4,0 г) перемешивали и нагревали при 60°C, пока не образовывался раствор. Раствор охлаждали до 5°C и собирали выкристаллизовавшийся дигидрат S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия фильтрацией и сушили под вакуумом при 30°C, получая безводную форму (выход 53%). Соль превращали в S(+)-2-(4-изобутилфенил)пропионовую кислоту и анализировали как описано выше. Энантиомерная чистота 99,9%.

Пример 5. Раствор гидроксида натрия (2,0 г) в воде (7 мл) прибавляли к раствору S(+)-2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты (10,3 г, энантиомерная чистота 98,6%) в ацетоне (60 мл). Немедленно происходило образование осадка. Смесь охлаждали до 5°C и собирали дигидрат S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионата натрия фильтрацией, промывали ацетоном (5 мл), затем сушили на воздухе и наконец под вакуумом при 35°C, получая безводную форму (выход 83%). Соль превращали в S(+)-2-(4-изобутилфенил)пропионовую кислоту и анализировали, как описано выше. Энантиомерная чистота 99,8%.

Пример 6. Смесь S(+)-2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты (10,3 г, энантиомерная чистота 88%), ацетона (80 мл) и воды (8 мл) нагревали до 50°C. Прибавляли раствор чешуек гидроксида натрия (2,5 г) в воде (4 мл) и смесь охлаждали до температуры окружающей среды. Материал, который выкристаллизовывался, собирали фильтрацией и промывали ацетоном, получая дигидрат S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропио-

ната натрия (выход 53,7%). Энантиомерная чистота 98,2%.

Пример 7. Смесь S(+)-2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты (10,3 г энантиомерная чистота 98,6%), толуола (25 мл), воды (7 мл) и гидроксида натрия (2,0 г) нагревали до 80°C. Добавляли еще воды (5 мл). Смесь постепенно разделялась на два слоя. Нижний водный слой отделяли и нагревали до 65°C. К перемешанному теплomu водному слою по каплям добавляли ацетон (80 мл) и смесь охлаждали до 5°C. Еще добавляли ацетона (20 мл) и смесь перемешивали при 2–6°C в течение 1 часа. Образовавшийся дигидрат S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионата натрия собирали фильтрацией, промывали ацетоном и сушили на воздухе до постоянного веса (выход 78%). Соль превращали в кислоту и анализировали, как описано выше. Энантиомерная чистота 99,9%.

Пример 8. Раствор метоксида натрия, образовавшегося при растворении натрия (2,3 г) в метаноле (30 мл) при нагреве с обратным холодильником, добавляли к перемешанному раствору S(+)-2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты (20,6 г, энантиомерная чистота 98,6%) в толуоле (150 мл). После этого добавления прибавляют еще S(+)-2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты (0,8 г, оптическая чистота 98,6%) для доведения pH до 8. Метанол удаляли дистилляцией, пока температура насадки на кубе не достигала 100°C и затем смесь охлаждали до температуры окружающей среды и фильтровали, получая S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия (22,4 г, выход 94,5%). Соль превращали в кислоту и анализировали, как описано выше. Энантиомерная чистота 99,3%.

Пример 9. К раствору S(+)-2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты (211 кг, энантиомерная чистота 98,2%) в толуоле (850 кг) прибавляли ацетон (1080 л) и раствор фильтровали. В течение 30 минут при 50–55°C прибавляли раствор каустической соды (80 кг, уд. вес. 1,5), а затем добавляли воду (77 л). Смесь охлаждали до 5°C и выпавший осадок собирали фильтрацией, промывали профильтрованным ацетоном (2x200 л) и сушили под вакуумом при 50°C, получая S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия (84,4%, энантиомерная чистота 99,95%).

Пример 10. К раствору S(+)-2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты (151 кг, энантиомерная чистота 97,6%) в толуоле (531 кг) прибавляли раствор каустической соды (40 л, уд. вес 1,5) и воду (155 л), и смесь нагревали при 50°C в течение 0,5 часа с перемешиванием. Водную фазу отделяли и фильтровали. Органическую фазу промывали водой (50 л). Объединенные водные фазы нагревали с обратным холодильником и смесь остаточного толуола и воды (120 л) удаляли дистилляцией. Водный раствор охлаждали до температуры ниже 40°C и прибавляли профильтрованный ацетон (1451 л). Полученную взвесь нагревали при 55–60°C в течение 0,5 часов с перемешиванием. Полученный раствор охлаждали до 1,5°C и перемешивали при этой температуре в течение 1 часа. Смесь фильтровали и остаток промывали профильтрованным ацетоном (2x200 л) и сушили под вакуумом при 50°C для удаления

ацетона, получая дигидрат S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия (выход 88,7%, энантиомерная чистота 99,9%).

Ацетонные маточные жидкости (1570 кг) обрабатывали соляной кислотой (5 л, уд. вес 1,17) и водой (300 л) и нагревали до 70°C, и ацетон (1393 кг) удаляли дистилляцией. К остатку прибавляли воду (300 л) и водно-ацетонный азеотроп (107 кг) удаляли дистилляцией при 100°C. Водные остатки охлаждали до 57°C и затем добавляли гидрохлористую кислоту (5 л, уд. вес 1,17) и толуол (150 л). Водную фазу удаляли сепарацией, а толуоловую фазу промывали водой (300 л) при 60°C. Толуоловую фазу, содержащую неочищенную S(+)-2-(4-изобутилфенил)пропионовую кислоту, затем подвергали переработке, получая больше S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионата натрия.

Пример 11. К смеси S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионата натрия (203 кг, энантиомерная чистота 99,4%) воде (450 мл) и гептану (159 л) прибавляли гидрохлористую кислоту (76 л, уд. вес 1,18) в течение 15 минут. Водную фазу удаляли сепарацией, а раствор гептана промывали деионизированной водой (2x200 л) при 30°C. Гептановый раствор фильтровали и добавляли в течение прибл. 1,75 часа к охлажденному гептану (159 л). Смесь поддерживали при температуре ниже -10°C в течение 2 часов и твердое вещество собирали фильтрацией и сушили под вакуумом, получая S(+)-2-(4-изобутилфенил)пропионовую кислоту (121,3 кг, 76%, энантиомерная чистота 99,4%).

Пример 12. Готовили таблетки из следующих ингредиентов:

	мг/таблетка	% вес./вес.
Сердцевина		
S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия.дигидрат	680	75,2
Метоцел Е50	12	1,3
Высушенный аэрозоль лактозы	137	15,2
Натрийкроскармеллоза	33	3,7
Низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза	33	3,7
Стеарат магния	9	1,0
Пленочное покрытие		
Гидроксипропилметилцеллюлоза	20	
Белый красящий агент	6	
Тальк	4	

Лекарство гранулируют водным раствором метоцела. Сушенные гранулы смешивают с лактозой, кроскармеллозным натрием, гидроксипропилцеллюлозой и стеаратом магния. Смесь прессуют и затем покрывают, используя водный раствор ингредиентов пленочного покрытия.

Пример 13 (таблетка)

	мг/таблетка	% вес./вес.
S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия.дигидрат	512	57,7
Трикальцийфосфат	180	20,3

Микрокристаллическая целлюлоза	60	6,8
Поливинилпирролидон	36	4,1
Натрийкроскармеллоза	96	10,8
Стеарат магния	4	0,4

Лекарство, трикальцийфосфат и микрокристаллическую целлюлозу гранулируют с раствором поливинилпирролидона в спирте. Гранулы сушат и смешивают с кроскармеллозным натрием и стеаратом магния. Смесь прессуют, используя капсулирующее оборудование.

Пример 14 (таблетка)

	мг/таблетка	% вес./вес.
Сердцевина		
S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия.дигидрат	160	55,2
Кукурузный крахмал	128	44,2
Стеариновая кислота	1,6	0,6

Сахарное покрытие

Лаковый слой	1,3
Толченая акция	1,3
Рафинированный сахар	112
Кальцийсульфат.дигидрат	36
Натрийкарбоксиметилцеллюлоза	0,8
Красящий агент	2,0
Порошок карнаубского воска	0,2

Лекарство и часть кукурузного крахмала гранулируют с частью кукурузного крахмала в виде геля. Смесь сушат и смешивают с остаточным кукурузным крахмалом и прессуют. Сердцевинки снабжают сахарным покрытием, последовательно нанося лак, средство увеличения размера таблетки, умягчающие и красящий сиропы. Таблетки полируют карнаубским воском.

Пример 15 (капсулы, заполненные расплавом)

	мг/капсула	% вес./вес.
S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия.дигидрат	160	32,0
Gelucire 44/14	340	68,0
(Gelucire – это торговая марка фирмы Gattefosse).		

Лекарство диспергируется в расплавленном Gelucire и заливается в твердые желатиновые капсулы.

Пример 16 (суппозиторий)

	мг/суппозиторий	% вес./вес.
S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия.дигидрат	430	20,5
Witersol H 185	1000	47,6
(Witersol – это торговая марка фирмы Динамит Нобель)		
Witersol H 15	670	31,9
(Witersol – это торговая марка фирмы Динамит Нобель)		

Лекарство диспергируется в смеси расплавленных носителей. Смесь заливают в полоски, образуя суппозиторий 2,1 г.

Пример 17 (шипучая таблетка)

	мг/таблетка	% вес./вес.
S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия дигидрат	128	11,3
Бикарбонат натрия	800	70,7
Лимонная кислота	200	17,7
Лаурилсульфат натрия	4	0,35

Все ингредиенты смешиваются вместе и полученная смесь прессуется. При желании может добавляться связующее и/или вкусоароматизирующий компонент и/или отдушку.

Пример 18 (шипучая гранула)

	мг/мешочек	% вес./вес.
S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия дигидрат	512	16,5
Пульверизованный сахар	1000	32,2
Яблочная кислота	350	11,3
Натрийсахарин	25	0,8
Бикарбонат натрия	476	15,3
Карбонат натрия	143	4,6
Отдушка	100	3,2
β-Циклодекстрин	500	16,1

Все ингредиенты смешиваются вместе в сухом виде и упаковываются в фольгированный мешочек, образуя дозу 400 мг S(+)-ибупрофена.

Пример 19 (таблетка от простуды)

	кг/таблетка	% вес./вес.
Сердцевина		
S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия дигидрат	160	50,6
Псевдоэфедрин гидрохлорид	30	2,9
Микрокристаллическая целлюлоза	20	6,3
Натрий кроскармеллоза	32	10,1
Поливинилпирролидон	12	3,8
Трикальцийфосфат	60	19,0
Стеарат магния	2	0,6

Пленочное покрытие

Гидроксипропилметилцеллюлоза	9
Тальк	1,6
Желтый красящий агент	3,5

Натриевую соль S(+)-ибупрофена, трикальцийфосфат, микрокристаллическую целлюлозу и кроскармеллозный натрий гранулируют с раствором поливинилпирролидона в спирте. Высушенные гранулы смешивают с псевдоэфедрингидрохлоридом и стеаратом магния. Смесь прессуют и сердцевину покрывают пленкой, используя водный раствор фильмообразователя.

Пример 20 (гель местного применения)

	% вес./вес.
S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия дигидрат	3,25
Carbopol 980 NF ⁽¹⁾	2,0

Полиэтиленгликоль 300	10,0
2-Феноксизтанол	1,0
Пропиленгликоль	5,0
Гидроксид натрия	0,72
Очищенная вода	до 100

⁽¹⁾ Carbopol – это торговая марка фирмы B.F. Govolrich.

Полиэтиленгликоль смешивали с прибл. 25% требуемой очищенной воды и диспергировали в этой смеси Карбополь. Прибл. 56% от требуемого количества очищенной воды добавляли при быстром перемешивании, пока Карбополь хорошо не диспергируется и не гидратируется. Растворяли гидроксид натрия в минимуме очищенной воды и добавляли в общую массу при перемешивании. Дигидрат натриевой соли S(+)-ибупрофена растворяли в смеси феноксизтанол, пропиленгликоля и остатка очищенной воды и добавляли к гелю Карбополя при быстром перемешивании.

Получался прозрачный гель с вязкостью, подходящей для использования в качестве геля для местного втирания. Включение свободной S(+)-ибупрофеновой кислоты в вышеуказанные препаративную форму давало непрозрачный продукт высокой вязкости, не позволяющей использовать его для местного втирания.

Включение дозозжвляющего количества натриевой соли ибупрофенового рацемата в препаративную форму приводило к получению полностью неудовлетворительного продукта, который разделялся на прозрачный верхний жидкий и мутный вязкий нижний слой.

Пример 21 (гель местного применения)

	%
S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия дигидрат	4,27
Полиэтиленгликоль 300	10
Карбоксамер	1
2-Феноксизтанол	1
Триэтанолламин	1,35
Пропиленгликоль	5
Очищенная вода	до 100

Полиэтиленгликоль, феноксизтанол и пропиленгликоль добавляли к части воды и смешивали. Лекарство добавляли, и затем диспергировали карбоксамер. Карбоксамер желатинировали добавлением триэтанолламина в остающейся воде.

Пример 22 (таблетка длительного выделения)

	мг/таблетка	% вес./вес.
S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия дигидрат	641	52,1
Ксантановая смола	227	18,45
Поливинилпирролидон	20	1,6
Стеариновая кислота	9	0,7
Коллоидный диоксид кремния	3	0,2

Натриевую соль и часть ксантановой смолы гранулировали с раствором поливинилпирролидона в изопропанол. Другие ингредиенты и остаток ксантановой смолы смешивали, получая смесь, которую затем прессовали в таблетки.

Таблетки могут быть при желании покрыты пленкой.

Пример 23 (оральная жидкость малой крепости)

	% вес./вес.
S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия дигидрат	1,30
Lycasin® 80/55 ⁽¹⁾	40,0
Глицерин	20,0
Домифенбромид	0,005
Спирт 96%	2,0
Очищенная вода	до 100

⁽¹⁾Lycasin — это торговая марка фирмы Roquette.

Смешивали вместе Lycasin и глицерин. Растворяли в спирте домифенбромид. К этому спиртовому раствору прибавляли натриевую соль вместе с достаточным количеством очищенной воды, чтобы получить раствор. Водный спиртовой раствор прибавляли к Lycasin (глицериновой смеси) и хорошо перемешивали. Возможно добавление отдушек к указанным препаративным формам.

Свободная S(+)-ибупрофеновая кислота, когда ее добавляли в вышеуказанную препаративную форму, давала плохой продукт со значительной долей S(+)-ибупрофена, плавающего на поверхности продукта. Натриевая соль давала яркий прозрачный продукт.

Пример 24 (оральная жидкость малой крепости)

	%
S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия дигидрат	1,6
Ксилитол	35
Глицерин	20
Ксантановая смола	0,35
Домифенбромид	0,005
Спирт 96%	2,0
Отдушка	0,1
Ментол	0,01
Очищенная вода	до 100

Ксилитол растворяли в половинном количестве воды, ксантановую смолу диспергировали и давали ей гидратироваться, затем добавляли глицерин, натриевую соль S-(+)-ибупрофена, домифенбромида и натрийсахарин. Ментол и отдушку растворяли в спирте и добавляли в общую массу. Добавляли воду для заполнения объема.

Пример 25 (оральная жидкость повышенной крепости)

	% вес./вес.
S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия дигидрат	2,6
Lycasin 80/55 ⁽¹⁾	40,0
Глицерин	20,0
Домифенбромид	0,005
Спирт 96%	2,0
Очищенная вода	до 100

⁽¹⁾Lycasin — это торговая марка фирмы Roquette.

Смешивали вместе Lycasin и глицерин и разбавляли достаточным объемом воды. Натриевую соль диспергировали и растворяли в смеси. Домифенбромид растворяли в спирте и этот раствор медленно при перемешивании добавляли к общей массе. Препаративную форму

доводили до полного объема и хорошо перемешивали. Возможно добавление вкусовых добавок.

Включение свободной S(+)-ибупрофеновой кислоты в вышеуказанную препаративную форму давало неподходящий продукт с лекарством, плавающим на поверхности. Натриевая соль давала прозрачный яркий продукт.

Пример 26 (оральная жидкость высокой крепости)

	%
S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия дигидрат	3,2
Глицерин	40
Домифенбромид	20
Отдушка	0,005
Спирт 96%	0,2
Очищенная вода	2,0
Эта жидкость готовится так же, как и в примере 24.	до 100

Эта жидкость готовится так же, как и в примере 24.

Пример 27 (порошок от простуды (горячее питье))

	мг/мешочек	% вес./вес.
S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия дигидрат	130	6,5
-Циклодекстрин	441	22,0
Псевдоэфедрин-гидрохлорид	30	1,5
Натрийсахарин	20	1,0
Пulверизованный сахар	до 2000	до 100

Порошки просеивали через сито 30 меш и смешивали, затем засыпали в мешочки, содержащие 2000 мг порошка. Возможно добавление в вышеуказанную смесь отдушек. При добавлении горячей воде (70°C или выше) получается прозрачный раствор, который пациент может пить.

В той же препаративной форме основание S-(+)-ибупрофен давало неприятный на вкус маслянистый слой на поверхности горячей воды.

Пример 28 (средство от простуды (горячее питье на воде))

	мг/мешочек	% вес./вес.
S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия дигидрат	160	4,6
Псевдоэфедрин-гидрохлорид	30	0,9
Натрийсахарин	20	0,6
β-Циклодекстрин	1000	28,4
Пulверизованный сахар	2000	57,0
Отдушка	300	8,6

Ингредиенты смешивали друг с другом и упаковывали в мешочки.

В примерах 12–28 S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия дигидрат может быть заменен безводной формой или другими гидратированными формами.

Пример 29. Раствор гидроксида натрия (0,55 г) в воде (5 мл) добавляли к перемешанному раствору S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты (4,1 г) в ацетоне (200 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут и фильтрацией собирали

выкристаллизовавшееся твердое вещество, промывали ацетоном и сушили на воздухе. Этот материал растворяли в горячей воде (6 мл) и перемешивали, добавляя ацетон (200 мл). Материал, который выкристаллизовывался, собирали фильтрацией и сушили на воздухе получая R(+)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия дигидрат, т.пл. 220–221°C, $[\alpha]_D^{22} = +4,0^\circ$ (с 0,934).

Пример 30 (таблетка)

	мг/таблетка	% вес./вес.
S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия дигидрат	769	69,9
Микрокристаллическая целлюлоза	208	18,9
Натрийкроскармеллоза	32	2,9
Лактоза	84	7,6
Коллоидный диоксид кремния	1	0,1

Стеарат магния 6 0,6

Все ингредиенты смешивали вместе и полученную смесь спрессовывали в таблетки (таблетки А).

Свойства вышеуказанных таблеток сравнивали с таблетками, содержащими те же эксципиенты в тех же самых количествах, что и указаны выше, но с заменой S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионата натрия дигидрат 600 миллиграммами S(+)-2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты (сравнительная таблетка А).

Давление, при котором прессовались таблетки, указано в табл.1. Твердость полученных таблеток замерялась. Время дезинтеграции замерялось по методу Британской Фармакопеи, Аппарат 2, описанному в ЮС Фармакопея XXII, раздел 711, стр. 1578, с 900 мл фосфатным буфером указанных значений pH и скорости лопатки 50 оборотов в минуту.

Таблица 1

	Давление, кН	Твердость	Время дезинтеграции	Время растворения, минуты			
				pH 7,2		pH 6,0	
				T ₅₀	T ₈₀	T ₅₀	T ₈₀
Таблетка А	11,0	4,72	10 мин	9,1	16,0	—	—
	17,2	5,38	—	—	—	8,7	15,8
Сравнительная таблетка А	11,0	2,65	18 сек	6,3	19,0	—	—
	16,4	3,15	—	—	—	34,1	н.д.

Примечание: н.д. = не достигнуто.

T₅₀ = время, необходимое для выделения из таблетки 50% активного ингредиента.

T₈₀ = время, необходимое для выделения из таблетки 90% активного ингредиента.

Из полученных результатов можно видеть, что таблетка А давала более твердые таблетки, чем сравнительная таблетка А при прессовании при том же давлении, и что таблетка А имеет более предпочтительное время дезинтеграции и сравнимое растворение при pH 7,2, но лучшее растворение при pH 6,0.

Пример 31 (таблетка)

	мг/таблетка	% вес./вес.
S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия дигидрат	600	61,3
Трикальцийфосфат	180	18,4
Микрокристаллическая целлюлоза	60	6,1
Натрийкроскармеллоза	96	9,8
Повидон	36	3,7
Стеариновая кислота	6	0,6

Повидон растворяли в смеси изопропанола и воды (1:1 по объему). S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионат натрия смешивали с трикальцийфосфатом, микрокристаллической целлюлозой и натрийкроскармеллозой и затем гранулировали с раствором повидона. Гранулы сушили, классифицировали и смешивали со стеариновой кислотой и затем прессовали в таблетки (таблетка В).

Свойства вышеуказанных таблеток сравнивали с таблетками, содержащими те же эксципиенты в тех же количествах, как указано выше, но с заменой S(-)-2-(4-изобутилфенил)пропионата натрия дигидрата 600 миллиграммами S(+)-2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты (сравнительная таблетка В).

Время растворения полученных таблеток замеряли при pH 6, используя метод, описанный в примере 30 (см. табл. 2).

Таблица 2

	Время растворения (минуты)	
	T ₅₀	T ₈₀
Таблетка В	9,1	24,1
Сравнительная таблетка В	21,4	н.д.

Примечание:

н.д. = не достигнуто.

T₅₀ = время, необходимое для выделения из таблетки 50% активного ингредиента.

T₈₀ = время, необходимое для выделения из таблетки 80% активного ингредиента.

Можно видеть, что таблетка В показывает лучшую характеристику по растворению в сравнении со сравнительным примером В.

Тираж 50 екз.

Відкрите акціонерне товариство «Патент»
Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101
(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03

34430