

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810105086.9

[51] Int. Cl.

C07C 57/30 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
C07C 279/14 (2006.01)
C07C 229/26 (2006.01)
C07D 233/64 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 9 月 17 日

[11] 公开号 CN 101265178A

[22] 申请日 2008.4.25

[21] 申请号 200810105086.9

[71] 申请人 北京阜康仁生物制药科技有限公司

地址 100070 北京市丰台区富丰路 4 号
A1603

[72] 发明人 姚勇敢

权利要求书 1 页 说明书 5 页

[54] 发明名称

一种右旋布洛芬的氨基酸盐及其药用组合物

[57] 摘要

本发明提供一种已有抗炎解热镇痛药物布洛芬的右旋光学异构体的碱性氨基酸类药用盐的制备、合成方法及其药用组合物。这些药用盐与必要的辅料混合后，经过必要的制剂学操作，可以制备成口服固体制剂如口服液、颗粒剂、片剂、分散片剂、胶囊剂、包衣片剂、缓释片剂、胶囊等，也可以制备成供静脉给药的制剂，如水针、冻干粉、无菌粉、大容量输液等。

- 1、一种右旋布洛芬的氨基酸盐。
- 2、权利要求1所述的氨基酸盐优选为碱性氨基酸，包括赖氨酸、精氨酸、组氨酸。
- 3、权利要求1所述的氨基酸盐优选为L-赖氨酸、L-精氨酸。
- 4、含有权利要求1所述右旋布洛芬氨基酸盐的药用组合物，其特征在于，是以右旋布洛芬氨基酸盐为活性成分，与药用载体混合而成的组合物。
- 5、权利要求4所述的组合物可制成口服制剂或注射剂。
- 6、权利要求5所述的组合物，其特征在于，口服制剂包括口服液、颗粒剂、片剂、分散片剂、胶囊剂、包衣片剂、缓释片剂、胶囊等。
- 7、权利要求5所述的组合物，其特征在于，注射剂可以以水针、冻干粉、无菌粉、大容量输液的形式存在。
- 8、权利要求1所述右旋布洛芬氨基酸盐，在制备抗炎解热镇痛药物中的用途。

一种右旋布洛芬的氨基酸盐及其药用组合物

技术领域

本发明涉及一种右旋布洛芬的氨基酸盐及其药用组合物，属于化工、制药技术领域。

背景技术

布洛芬是抗炎解热止痛类药品，是临床使用最普遍的NSAID类药物之一，被广大医师广泛地用于治疗风湿或类风湿疾病，以及关节肌肉痛、头痛、痛经等多种疼痛。布洛芬是20世纪50年代和60年代，在开发治疗类风湿关节炎的“超级阿司匹林”过程中长期研究的产物。将布洛芬誉为“超级阿司匹林”，意味着与当时的其他药物相比，疗效相同，但更具安全性。布洛芬是一种非选择性环氧合酶（COX）抑制剂，最近的证据表明，其抗炎特性是通过调节白细胞活性、减少细胞因子产生、抑制自由基和信号转导等途径达成的。布洛芬可能也通过背角发挥中枢镇痛作用，其应用前景还可能包括在某些癌症和阿尔茨海默病、老年痴呆症中具有的保护作用。布洛芬是一种疗效适中的NSAID，具有可预测的药代动力学，而且没有因代谢物而产生的潜在毒性。

近20年以来随着药学研究工作的深入，已表明药物对映体的立体选择性的不同，使其与各受体的亲和力不同而导致药理作用的极大差异。如熟知的DL-（+）-氯霉素的疗效仅为D-（-）氯霉素的一半；普萘洛尔L-异构体的药物活性比D-异构体大100倍。利用“手性”技术，人们可以有效地将药物中不起作用或有毒副作用的成分剔除，生产出具有单一定向结构的纯手性药物，从而让药物成分更纯，在治疗疾病时疗效更快、疗程更短。因此，手性药物的研究目前已成为国际新药研究的新方之一。

右旋布洛芬是已被广泛应用的非甾体抗炎药布洛芬（外消旋体）的S-（+）-异构体，1994年在奥地利上市，用于治疗类风湿性关节炎，在临床上被广泛应用的外消旋化合物，其抗炎作用就是由S-异构体抑制前列腺素的合成而产生的。现已阐明30%~60%的R-异构体会在体内经过一种辅酶A硫酯中间体转化成其S-异构体，R-布洛芬辅酶A的生成竞争性的抑制了许多依赖于辅酶A的反应，从而对肝细胞中间代谢和线粒体功能产生干扰。因此，应用纯的S-布洛芬的优点主要是可以降低剂量和减少副作用。

布洛芬水溶性不太好，所以目前应用的布洛芬大都是其口服制剂，而且口服生物利用度也不是很理想，此外口服布洛芬对胃肠道存有一定的刺激性，长时间服用会给患者带来不适感。赖氨酸和精氨酸均是人体必需氨基酸，均显碱性，而且具有很好的亲水性，酸性布洛

芬与碱性的赖氨酸或精氨酸成盐后，其水溶性明显增加，能促进胃肠道粘膜对布洛芬的吸收，使得布洛芬可能以更快、更有效的形式释放，大大提高布洛芬的生物利用度，药物效果更佳，同时也为将布洛芬制成各种液体制剂提供可能。此外布洛芬成盐后，其水溶液显中性，减轻了布洛芬的不良反应。赖氨酸和精氨酸本身均是人体的营养成分，无任何不良反应且对肝脏有保护作用。布洛芬赖氨酸或精氨酸盐的理化性质表明，此盐易解离，且解离得到的布洛芬与游离型布洛芬具有相同的性质。

发明内容

本发明涉及的是一种右旋的布洛芬光学异构体。而且这种光学异构体通常则以氨基酸盐的形式存在。

因为布洛芬的酸性，所以这些氨基酸通常为碱性氨基酸，包括赖氨酸、精氨酸、组氨酸。与之对应形成的化合物则称之为赖氨酸右旋布洛芬、精氨酸右旋布洛芬、组氨酸右旋布洛芬等。

以上所描述的右旋布洛芬相配的氨基酸中，较为优选为 L-赖氨酸、L-精氨酸。

这种具有特异性旋光的布洛芬化合物，加入一些必要的药学可接受的材料后，可以将其制备成药物制剂。这些药物制剂既可以口服，也可以供人体静脉给药。

口服的药物制剂剂型，可以为任何可供口服的固体、半固体、液体制剂。这些口服剂型包括但不限于口服液、颗粒剂、片剂、分散片剂、胶囊剂、包衣片剂、缓释片剂、胶囊等。

可供静脉给药的药物制剂剂型，则主要以水针及冻干粉、无菌粉的形式存在。因之，其涉及的剂型包括但不限于小容量注射液、大容量注射液、冻干粉、无菌粉等。

具体实施方式

实施例 1 L-赖氨酸右布洛芬

将 25g 右旋布洛芬溶于 250ml 乙醇中，室温下滴加 35.4g50% (m/m) 的 L-赖氨酸水溶液—180ml 乙醇，滴毕后室温反应 1h，0℃保温 2h，过滤，少量的乙醇洗涤，真空干燥，得 39.4 克产品，收率 92.3%。元素分析 (C₁₉H₃₂N₂O₄, %): 计算值: C 64.77, H 9.09, N 7.95; 测定值: C 64.86, H 9.01, N 7.76。

实施例 2 L-精氨酸右布洛芬

将 25g 右旋布洛芬溶于 250ml 乙醇中，室温下滴加 42.3g50% (m/m) 的 L-精氨酸水溶液—200ml 乙醇，滴毕后室温反应 1h，0℃保温 2h，过滤，少量的乙醇洗涤，真空干燥，得 41.8 克产品，收率 90.5%。元素分析 (C₁₉H₃₂N₄O₄, %): 计算值: C 60.00, H 8.42, N 14.74; 测定值: C 60.22, H 8.52, N 14.56。

实施例 3 L-赖氨酸右布洛芬片剂的制备

处方:

组分	用量
L-赖氨酸右布洛芬	150g
微晶纤维素	90g
CMS-Na	12.5g
微粉硅胶	1.5g
共制成	1000 片

制备方法:

将 L-赖氨酸右布洛芬、微晶纤维素分别过 80 目筛,混合均匀,备用;另取 50%乙醇溶液适量,作为粘合剂制软材,24 目筛制粒,50℃干燥,20 目筛整粒,加入微粉硅胶、CMS-Na,混合均匀后采用适宜冲模压制片剂,即得。

如果给上述片剂进行包衣,则得到包衣片剂,可为薄膜衣片、肠溶片等。

实施例 4 L-精氨酸右布洛芬胶囊的制备

处方:

组分	用量
L-精氨酸右布洛芬	150g
淀粉	50g
硬脂酸镁	3g

制备方法:

将 L-赖氨酸右布洛芬过 80 目筛,与淀粉混合均匀后,备用;另取 50%乙醇溶液适量,用此溶液作为粘合剂制软材,24 目筛制粒,50℃干燥,20 目筛整粒,加入硬脂酸镁,混合均匀,分装,即得。

所用胶囊壳可为普通胶囊,也可为肠溶胶囊。

实施例 5 L-赖氨酸右布洛芬注射剂的制备

处方

组分	用量
L-赖氨酸右布洛芬	20g
亚硫酸钠	5g
EDTA-2Na	0.2g
注射用水加至	2000ml
共制成	1000 支

制备方法:

将亚硫酸钠和 EDTA-2Na 溶解于约 1200ml 注射用水中,加入 L-赖氨酸右布洛芬,搅拌使溶解完全;继续添加注射用水直至 2000ml 混合均匀,加入 0.05% 的药用活性炭,60℃保温吸附 15—25min,脱炭,用 0.22 微米的微孔滤膜,注入 2ml 安瓿中,封口,灭菌,即得。

实施例6 L-精氨酸右布洛芬冻干粉针剂剂的制备 处方

组分	用量
L-赖氨酸右布洛芬	20g
亚硫酸钠	5g
甘露醇	100g
注射用水	加至 2000ml
共制成	1000 支

制备方法:

将甘露醇、硫酸钠溶解于约 1600ml 注射用水中, 加入 L-赖氨酸右布洛芬, 搅拌使溶解完全; 继续添加注射用水直至 2000ml 混合均匀, 加入 0.05% 的药用活性炭, 60℃保温吸附 15—25min, 脱炭, 用 0.22 微米的微孔滤膜, 灌装, 每支 2ml, 药液置于冻干箱, 冷冻 3 ~ 6 小时, 使温度下降至 -35 ~ -75℃; 第一次升华 6 ~ 18 小时, 温度上升至 -5℃ 左右; 第二次升华 2 ~ 8 小时, 温度上升至 25 ~ 50℃, 真空压盖后取出, 即得。

实施例7 药理实验

其药理作用已经通过如下的实例证明。

1. 抗炎作用

取KM种小鼠40只, 雌雄各半, 体重18—22g, 随机分为4组, 每组10只。灌胃给药, 1天3次连续3 d, 最后一次给药45 min后, 于小鼠右耳两面涂二甲苯0.05 mL / 只致肿, 左耳不涂为正常耳, 45min后颈椎脱臼处死小鼠, 用9 mm打孔器分别在相同部位打下圆片, 称重, 计算肿胀度、肿胀抑制率, 进行组间比较。

结果显示, 相对于对照组, 各治疗组均有明显的抗炎作用, 右布洛芬的氨基酸盐注射组效果更为显著。见表1。

表1 对二甲苯致小鼠耳肿胀的抗炎作用

组别	剂量 (g/kg)	耳廓肿胀度 (ml)	抑制率 (%)
模型对照	等容积生理盐水	0.0186±0.0072	—
L-赖氨酸右布洛芬	0.006	0.0027±0.0032	85.5
L-精氨酸右布洛芬	0.006	0.0033±0.0047	82.3
右布洛芬	0.006	0.0046±0.0031	75.3

2 镇痛作用

取KM种小鼠40只, 雌雄各半, 体重18—22g, 随机分为4组, 每组10只。灌胃给药。给药45min后, 各鼠腹腔注射0.6%醋酸溶液0.1 mL / 10 g。观察15min内出现的小鼠扭体反应次数, 计算镇痛抑制率, 进行组间比较。结果表明, 相对于对照组, 各治疗组均有明显的镇痛作用, 右布洛芬的氨基酸盐组作用更为显著。见表2

表2 药物对小鼠醋酸性扭体反应的抑制作用

组别	剂量 (g/kg)	扭体次数	抑制度 (%)
模型对照	等容积生理盐水	45.6±10.7	—
L-赖氨酸右布洛芬	0.006	10.3±8.6	77.4
L-精氨酸右布洛芬	0.006	9.6±7.3	78.9
右布洛芬	0.006	14.2±5.4	68.9

3 解热作用

取SD大鼠若干只, 体重(200±20)g。选取体温在36.6℃~38.3℃内的大鼠80只, 雌雄各半, 随机分为4组, 每组20只。灌胃给药, 1天3次连续3 d, 于实验前禁食12 h, 自由饮水, 实验当日测体温2次, 隔2 h 1次, 选择温差不超过0.3℃的合格大鼠40只, 最后一次给药后立刻于大鼠背部皮下注射干酵母(15%)混悬液10 mL/kg, 然后于2、4、6、10 h测定肛温值, 进行组间比较。结果表明, 相对于对照组, 各治疗组均有一定的解热作用, 但右布洛芬的氨基酸盐注射组效果更为明显。见表3

表3 对干酵母致大鼠发热的影响

组别	剂量 (g/kg)	药前体温 (℃)	药后体温 (℃)			
			2h	4h	6h	10h
模型对照	等容积生理 盐水	37.51±0.42	38.59±0.43	38.84±0.62	39.27±0.26	39.04±0.44
L-赖氨酸右 布洛芬	0.006	37.47±0.31	37.66±0.28	37.63±0.38	37.74±0.42	37.68±0.19
L-精氨酸右 布洛芬	0.006	37.46±0.44	37.42±0.37	37.72±0.44	37.63±0.51	37.60±0.14
右布洛芬	0.006	37.53±0.21	38.26±0.42	38.13±0.32	37.94±0.33	37.81±0.29