



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

225 920

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 07 05 81
(21) PV 3391-81

(51) Int. Cl.³

A 61 K 31/195
//A 61 K 31/195
31/205
C 07 C 101/24

(40) Zveřejněno 29 07 83
(45) Vydáno 01 07 85

(75)
Autor vynálezu STRUHÁR MILAN RNDr.CSc., ZOHOR DVOŘÁKOVÁ EDITA RNDr.CSc.,
MANDÁK MILAN prof.PhMr.RNDr.CSc., BRATISLAVA KRÁL LUKÁŠ PhMr.RNDr., MARTIN
BEŇUŠKA NORBERT MVDr.ing.CSc., BUČKO MICHAL ing.CSc., BANSKÁ BYSTRICA

(54) Léčivo na bázi L-lyzínu s vápníkem a/nebo hořčíkem

1

Vynález se týká léčiva na bázi L-lyzínu s vápníkem a/nebo hořčíkem, zejména pro veterinární účely, určeného k léčení nedostatku vápníku a/nebo hořčíku, především u mláďat, například telat.

Funkce vápníku v organismu je mnohostranná, a to nejen mechanicko-statická, nýbrž především fyziologická. Vápník je nejrozšířenějším minerálním prvkem v živočišném organismu, jednak ve formě anorganických solí jednak jako součást proteinů; 97 až 99 % hmot. veškerého vápníku je v kostech a krvi, a to v koncentraci 2,2 až 2,8 mmol/dm³. Vápník v kostech a krvi je v dynamické rovnováze. Nejdůležitější úlohu má spolu s fosforem při tvorbě skeletu a zubů, permeabilitě buněčných membrán a cévních stěn; významně ovlivňuje nitrobuněčné děje. Vápník je nevyhnutelným hemokoagulačním faktorem, nepostradatelným iontem při tvorbě mléka; ovlivňuje glykogenolýzu ve svalích a glykogenozu v játrech a ledvinách. Má velký význam při trávení, v motorice předžaludků a zasahuje výrazně i do metabolismu ostatních minerálních látek, zejména fosforu a hořčíku. Jeho hladina v organismu závisí na přísunu v krmivu a vodě a ve schopnosti organismu jej absorbovat. Vstřebávání nastává jen při kyselé reakci, zejména v tenkém střevu. Nadbytek fosforečnanů, šťavelanů a tuků v krmivu vede k tvorbě neabsorbovatelných solí. Při nedostatečném přísunu, nesprávném poměru k ostatním minerálním látkám nebo při poruše absorpce dochází u zvířat nejdříve k latentním metabolickým poruchám, snižování užitečnosti až k závažným onemocněním s letálním koncem.

Jako léčiv se kromě již obsolentních chloridů používá především vápenatých solí polyhydroxykarboxylových kyselin, zejména glukonanu; více se však používá rozpustnějšího

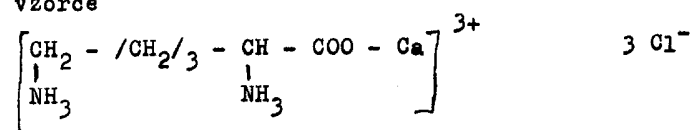
laktobionanu a glukheptonanu. Předností těchto sloučenin je dobrá snášenlivost a biologická dostupnost, avšak jejich nevýhodou je nízký obsah iontů vápníku.

Hořčík je s vápníkem součástí všech buněk a tkání a po draslíku je nejdůležitějším intracelulárním iontem. V kostech je obsaženo množství 10 g/kg, což jsou přibližně 2/3 veškerého hořčíku v organismu. Je nezbytný pro řádnou stavbu kostí, zubů a chrupavek a je nezastupitelný vápníkem. Za normálních okolností je hladina iontů hořčíku v séru dosti stálá, 0,70 až 1,0 mmol/dm³. V organismu se účastní mnoha biochemických reakcí: aktivizuje například fosfatázu, enolázu, peptidázy, lecitinázu a jiné enzymy; ovlivňuje svalovou kontrakci (i myokardu), syntézu bílkovin a tuků, podporuje enzymatické děje, které umožňují metabolismus nukleových kyselin. Jako aktivátor různých enzymů je hořčík významným faktorem při metabolismu bachoru přežvýkavců. Organismus nemá žádný regulační mechanismus, který by bránil poklesu hladiny hořčíku v séru; udržení této hladiny závisí na pravidelném přísunu hořčíku v krmivu. Při nedostatku hořčíku v krmivu. Při nedostatku hořčíku nebo při jeho nesprávném poměru k ostatním minerálům, zejména k vápníku, vznikají závažné poruchy zdravotního stavu, zejména poruchy svalové a nervové činnosti.

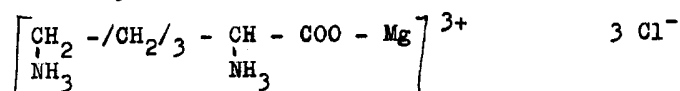
V běžné terapii se hořčík podává ve formě chloridu a síranu. Nové možnosti poskytly aminokyseliny, například po parenterální aplikaci roztoků chloridu L-lyzínu telatům byl zjištěn pozitivní efekt na hemopoézu v červené i bílé slizce, na hladinu vápníku v séru a parciální efekt na hladiny hořčíku, anorganického fosforu, sodíku a draslíku, rovněž se upravily zřetelně hypoproteinemické stavy nebo nastalo zmírnění odchylek v jednotlivých frakcích. Zlepšily se i imunodeficitní a acidotické stavy a rovněž absorpce minerálů.

První známý způsob přípravy sloučenin vápníku s lyzímem (USA patent č. 2 833 821) vychází z hydroxidu vápenatého a lyzínu; obě látky se nechají reagovat ve vodném roztoku v molárním poměru od 0,5 až 0,75 : 1, nezreagovaný hydroxid vápenatý se odfiltruje a filtrát se odpaří dosucha. Takto získaná látka je silně alkalická a není vhodná k přímému použití jako léčivo. NDR patent č. 110 488 uvádí obdobný způsob, při kterém se vychází z oxidu nebo hydroxidu vápenatého a chloridu lyzínia, který však nedává uspokojivé výsledky. Produkt -lyzínkalciumchlorid - se musí pro farmaceutické účely opět upravovat vhodnými kyselinami. Nevýhodou popsaných způsobů je to, že se výchozí vápenaté sloučeniny obtížně získávají v přiměřené čistotě, že se musí pracovat v atmosféře inertního plynu, že se lyzín jako výchozí volná báze izoluje velmi obtížně a konečně, že získané látky mají nízký obsah vápníku.

Uvedené nevýhody odstraňuje léčivo na bázi L-lyzínu s vápníkem a/nebo hořčíkem, podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že jako účinnou složku obsahuje trichlorid L-lyzínanu vápenatého vzorce



a/nebo trichlorid L-lyzínanu hořečnatého vzorce



Trichlorid L-lyzínanu vápenatého je bílá, amorfni, na dotek mastná látka, velmi dobře rozpustná ve vodě, nerozpustná v chloroformu; v ethanolu se rozkládá. Elementární analýza i infračervená spektra jsou v souladu s uvedeným strukturním vzorcem. Měrná otáčivost $[\alpha]_D^{20} = 15,13^\circ$.

Trichlorid L-lyzínanu hořečnatého je silně viskózní látka, velmi dobře rozpustná ve vodě, nerozpustná v chloroformu; v ethanolu se dobře rozkládá. Elementární analýza je v souladu s vypočítaným sumárním vzorcem. Měrná otáčivost $[\alpha]_D^{20} = 15,44^\circ$.

Způsob výroby uvedených nových sloučenin L-lyzínu s vápníkem a hořčíkem je velmi jednoduchý, obchází výrobu lyzínkalciuchloridu, jež vyžaduje dodatečnou úpravu pH léčivých přípravků. Vychází se z chloridu vápenatého nebo hořečnatého, a to buď z formy hydratované nebo bezvodé, a z chloridu L-lyzínia, popřípadě ze směsi chloridu vápenatého a hořečnatého v libovolném, předem zvoleném poměru $\text{Ca}^{2+} : \text{Mg}^{2+}$. Získané sloučeniny jsou velmi dobře rozpustné ve vodě, což je možno výhodně využít pro výrobu roztoků s vysokým obsahem iontů vápníku a hořčíku.

Má-li se získat pevná látka, rozpustí se chlorid vápenatý nebo hořečnatý, popřípadě jejich směs a chlorid L-lyzínia, v minimálním množství horké vody a roztok se odpaří dosucha.

Při výrobě tekutých léčivých přípravků, určených k parenterální aplikaci, se k žádané formě dospěje reakcí obou složek za teploty místnosti bez izolace pevné látky ve formě identifikačního chemického individua, pouze zředěním na zvolenou koncentraci.

Bližší podrobnosti výroby jsou zřejmé z následujících příkladů provedení.

Příklad 1

Naváží se 1 mol chloridu L-lyzínia a 1 mol Ca^{2+} ve formě hexahydrátu chloridu vápenatého, směs se rozpustí v potřebném množství horké vody a odpaří do sucha při teplotě 90°C . Získá se 99 % teorie produktu, tj. trichloridu L-lyzínanu vápenatého.

Příklad 2

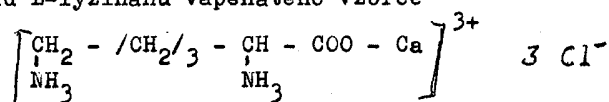
1 mol Ca^{2+} nebo Mg^{2+} ve formě chloridu /bezvodého nebo hydrátu/ a 1 mol chloridu L-lyzínia se rozpustí ve vodě a doplní vodou na žádaný objem podle zvolené koncentrace.

Příklad 3

Je-li žádoucí mít k dispozici preparát obsahující vápník i hořčík, postupuje se analogicky jako v příkladu 2, s tím rozdílem, že se místo chloridu vápenatého nebo hořečnatého použije jejich směs v žádaném poměru tak, aby součet Ca-Mg dával 1 mol. Podle potřeby se preparát aplikuje ve formě roztoku, popřípadě zředěného na vhodnou koncentraci a popřípadě s přísadou korigencí, nebo se zpracuje odpařením jako v příkladu 1. Konečně je možno získat tekutý preparát s obsahem Ca^{2+} a Mg^{2+} rozpuštěním potřebných množství trichloridu L-lyzínanu vápenatého nebo hořečnatého ve vodě.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Léčivo na bázi L-lyzínu s vápníkem a/nebo hořčíkem, vyznačující se tím, že jako účinnou složku obsahuje trichlorid L-lyzínanu vápenatého vzorce



a/nebo trichlorid L-lyzínanu hořečnatého vzorce

