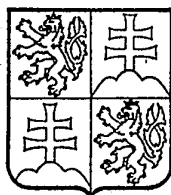


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

274 316

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl.⁵
C 07 C 65/10

(21) PV 2143-89.D

(22) Přihlášeno 07 04 89

(40) Zveřejněno 12 09 90

(45) Vydáno 31 07 92

(75) Autor vynálezu

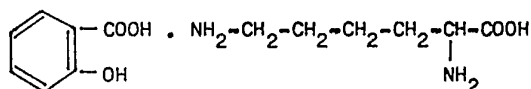
JANOUSEK VLADIMÍR ing.,
PRCHLÍK JAROSLAV ing. CSc.,
STUCHLÍK JIŘÍ ing.,
GRIMOVÁ JAROSLAVA MUDr. CSc.,
KŘEPELKA JIŘÍ ing. CSc., PRAHA

(54)

Způsob přípravy lysinsalicylátu

(57) Řešení se týká způsobu přípravy lysinsalicylátu reakcí base L-lysinu s kyselinou salicylovou za teploty 10 až 100 °C do hodnoty pH 3,5 až 8,0 a případné izolace pevného lysinsalicylátu oddělením vody vhodným organickým rozpouštědlem (alkylestery kyseliny octové a propionové, alkanoly, 4-methyl-2-pentanon). Lysinsalicylát je originální československá látka s významným analgetickým, antipyretickým a protizánětlivým účinkem.

Vynález se týká způsobu přípravy lysinsalicylátu vzorce



který slouží jako léčivo s významným analgetickým, antipyretickým a protizánětlivým účinkem.

V současné době se příprava lysinsalicylátu provádí podle československého autorského osvědčení č. 208971. Postupy přípravy lysinsalicylátu uvedené v obecné části a příkladech tohoto autorského osvědčení jsou založeny na smísení hmotnostně dávkovaných ekvimolárních množství base L-lysinu ve formě vodného roztoku a pevné kyseliny salicylové. Získaný koncentrovaný vodný roztok se naředí při přípravě lékové formy na příslušnou finální koncentraci nebo se po zahuštění na sirup připraví krystalická substance lysinsalicylátu. Tento postup přípravy však má některé, zejména technologické nevýhody. Především je obtížné a pracné dosáhnout dostatečné reprodukovatelnosti složení produktu reakce a tím i kvality substance. Současně tento postup neumožňuje plné uplatnění regulačních a řídících prvků. Rovněž krystalizace substance z vodného sirupu je časově, technologicky a energeticky velmi náročná, přičemž takto izolovaná substance může být mikrobiologicky nevyhovující, což vyžaduje další purifikační operaci - např. sterilizaci v ethanolu (japonský patent č. 82 32 212; CA 97:44 314 n).

Uvedené nevýhody odstraňuje způsob přípravy lysinsalicylátu reakcí base L-lysinu s kyselinou salicylovou podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že reakce probíhá při teplotě 10 až 100 °C, s výhodou 20 až 60 °C, do hodnoty pH 5,0 až 8,0, s výhodou 6,0 až 7,0. Pro přípravu lékové formy se použije buď přímo reakční roztok, nebo pevný lysinsalicylát získaný po oddělení vody azeotropickou destilací. Pro případnou azeotropickou destilaci se použijí některé z těchto rozpouštědel: alkylestery kyseliny octové nebo propionové, kde alkyl má 2 až 5 atomů uhlíku, alkanol se 4 až 6 atomy uhlíku nebo 4-methyl-2-pentanon. Destilace se provádí za normálního nebo sníženého tlaku, s výhodou za tlaku 10 až 27 kPa.

Způsob podle vynálezu se provádí tak, že se do izotermního vsádkového reaktoru předloží stanovené množství kyseliny salicylové, ke které se jednorázově přidá 60 až 95 % mol. vodného roztoku base L-lysinu a po temperaci reakční směsi na požadovanou hodnotu se za míchání dokončí dávkování roztoku base L-lysinu tak, aby hodnota pH byla v rozmezí 6,0 až 7,0. Vzniklý vodný roztok lysinsalicylátu může být základem pro výrobu lékových forem. Při přípravě pevné substance se azeotropicky oddestiluje voda za sníženého nebo normálního tlaku, krystalický lysinsalicylát se oddělí filtrací a vysuší. Aplikované azeotropické činidlo se regeneruje destilací a může být znovu použito.

Způsob podle vynálezu umožňuje vedením reakce do optimální hodnoty pH plně automatizovat přípravu a zajistit reprodukovatelnost složení finálního produktu, což je jedna z podmínek pro dosažení vysoké stability a nízké gastrotoxicity preparátu. Izolace substance pomocí azeotropické destilace vody eliminuje časově a energeticky náročnou krystalizaci substance z vodného sirupu a je při ní dosaženo vyšších výtěžků. Současně zaručuje vyhovující sterilitu lysinsalicylátu, která u postupu podle autorského osvědčení č. 208 971 musela být zajišťována další operací. Navíc se umožní příprava částic o velikosti 15 až 30 µm, což postupem podle autorského osvědčení č. 208 971 nelze dosáhnout.

Způsob podle vynálezu se v následujících příkladech provedení pouze dokládá, ale neomezuje.

Příklad 1

Do 500 ml skleněného reaktoru opatřeného míchadlem, teploměrem a elektrodou pro měření pH se vnese 24,29 g pevné 100% kyseliny salicylové a přidá se 87,80 g 26,2% roztoku base L-lysinu (tj. asi 90 % mol. vzhledem k množství kyseliny salicylové). Reakce se provádí za míchání při laboratorní teplotě. Kyselina salicylová se postupně rozpouští při klesající hodnotě pH. Pomocí automatické byrety se do reakční směsi dává 26,2% roztok base L-lysinu při dodržení maximální hodnoty pH 6,0. Reakce je ukončena, jakmile pH reakční směsi neklesá po dobu 15 min. pod tuto hodnotu. Celkové spotřebované množství 26,2% roztoku base L-lysinu je 97,94 g.

Vzniklý 40,9% roztok lysinsalicylátu je možno přímo použít pro přípravu lékové formy.

Příklad 2

K 40,9% roztoku lysinsalicylátu získanému podle příkladu 1 se přidá 200 ml octanu ethylnatého a za normálního tlaku se oddestiluje nejprve azeotropicky 65 ml vody a potom 150 ml octanu ethylnatého. Teplota v závěru destilace se pohybuje v rozmezí 76 až 78 °C. K vzniklé suspenzi lysinsalicylátu se za uvedené teploty přidá 350 ml ethanolu a suspenze lysinsalicylátu se rozpustí. Po snížení teploty na 40 °C začínají vypadávat krystaly. Krystalizace se ukončí ochlazením na 20 °C za míchání po dobu 3 hodin. Vzniklé krystaly lysinsalicylátu se odfiltrují, promyje 2 x 50 ml ethanolu a vakuově suší při 40 °C. Výtěžek 48,7 g, tj. 97,4 % teorie. T. t. produktu 188 až 190 °C.

Příklad 3

Z 40,9% roztoku lysinsalicylátu získaného podle příkladu 1 se vakuově za tlaku 13 kPa oddestiluje 40 ml vody. Teplota reakční směsi dosahuje max. 70 °C. K přibližně 60% vodnému roztoku lysinsalicylátu se přidá 60 ml octanu butylnatého a za tlaku 13 kPa a teploty do 72 °C se azeotropicky oddestiluje dalších 25 ml vody. K vzniklé suspenzi se přidá 350 ml ethanolu a při teplotě 70 °C se lysinsalicylát rozpustí. Po ochlazení na 40 °C vypadávají jemné krystaly produktu. Krystalizace se dokončí ochlazením na 20 °C za míchání po dobu 3 hodin. Suspenze se odfiltruje, promyje 2 x 50 ml ethanolu a vakuově suší při 40 °C. Výtěžek krystalického lysinsalicylátu 47,80 g, tj. 95,6 % teorie, při t. t. 189 až 191 °C.

Příklad 4

Bylo postupováno podle příkladu 3 s tím rozdílem, že k 60% roztoku lysinsalicylátu se přidá 50 ml 1-butanolu a za tlaku 13 kPa a teploty 76 °C se azeotropicky oddestiluje 22 ml vody. K suspenzi se při teplotě 70 °C přidá 300 ml ethanolu a dále se pokračuje podle příkladu 3. Výtěžek krystalického lysinsalicylátu je 45,81 g, tj. 91,5 % teorie, při t. t. produktu 189 až 191 °C.

Příklad 5

Bylo postupováno podle příkladu 3 s tím rozdílem, že k 60% roztoku lysinsalicylátu se přidá 70 ml 4-methyl-2-pentanonu a za tlaku 13 kPa a teploty do 85 °C se azeotropicky oddestiluje 25 ml vody. K vzniklé suspenzi se při teplotě 70 °C přidá 300 ml ethanolu a dále se pokračuje podle příkladu 3. Výtěžek krystalického lysinsalicylátu je 47,38 g, tj. 94,8 % teorie, při t. t. produktu 188 až 190 °C.

Příklad 6

Do 500 ml skleněného reaktoru opatřeného míchadlem, teploměrem a elektrodou pro měření pH se předloží 115 g 40% roztoku base L-lysinu, za míchání se přidá 48,58 g 100% kyseliny salicylové a suspenze se zahřeje na 60 °C. Kyselina salicylová se rozpustí, pH roztoku je 4,5. Pomocí automatické byrety se do reakční směsi dávkuje 40% roztok base L-lysinu při dodržení maximální hodnoty pH 5,0. Jakmile pH reakční směsi neklesá pod hodnotu 5,0 po dobu 5 min., je reakce ukončena. Připravený roztok je vhodný pro výrobu lékových forem sirupu a kapek.

Příklad 7

Bylo postupováno podle příkladu 6 s tím rozdílem, že se do reakční směsi dávkuje 40% roztok base L-lysinu do hodnoty pH 7,0. Roztok je vhodný pro přípravu injekční lékové formy.

Příklad 8

Z 56% roztoku lysinsalicylátu získaného podle příkladu 7 se za tlaku 10 kPa vakuově oddestiluje 50 ml vody. K přibližně 80% roztoku lysinsalicylátu se přidá 400 ml 1-butanolu a za tlaku 27 kPa se azeotropicky oddestiluje ještě 15 ml vody. Během destilace vykřystaluje lysinsalicylát, krystalizace se dokončí ochlazením na 20 °C za míchání po dobu 2 hod. Suspenze se odfiltruje, promyje 2 x 50 ml 1-butanolu a vakuově suší při 40 °C. Výtěžek krystalického lysinsalicylátu 97,0 g, tj. 97 % teorie, při t. t. produktu 186 až 189 °C a střední velikosti částic 22,4 µm.

P R Ě D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob přípravy lysinsalicylátu z base L-lysinu a kyseliny salicylové, zejména pro přípravu lékových forem, vyznačující se tím, že reakce probíhá při teplotě 10 až 100 °C, s výhodou 20 až 60 °C do hodnoty pH 5,0 až 8,0, s výhodou 6,0 až 7,0, přičemž se získaný roztok lysinsalicylátu použije přímo nebo se izoluje pevná substance pomocí azeotropického oddělení vody a krystalizace z organického rozpouštědla.
2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že jako azeotropické činidlo se použijí alkylestery kyseliny octové nebo propionové, kde alkyl má 2 až 5 atomů uhlíku.
3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že jako azeotropické činidlo se použijí alkanoly s počtem atomů uhlíku 4 až 6.
4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že jako azeotropické činidlo se použije 4-methyl-2-pentanon.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se azeotropická destilace provádí za normálního nebo sníženého tlaku, s výhodou za tlaku 10 až 27 kPa.