



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

208971
(11) (B1)

(22) Přihlášeno 15 05 79
(21) (PV 3327-79)

(40) Zveřejněno 30 01 81
(45) Vydáno 01 02 84

(51) Int. Cl.³
C 07 C 65/10
A 61 K 31/205
C 07 C 101/24

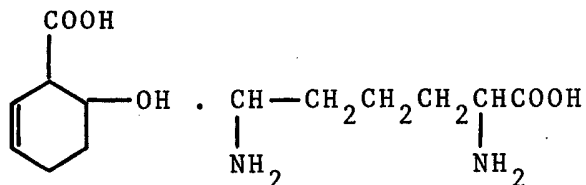
(75)

Autor vynálezu

PÁDR ZDENĚK RNDr. CSc., GRIMOVÁ JAROSLAVA MUDr. CSc.,
POHORSKÝ JAROSLAV RNDr. CSc.,
JEHLÍČKA STANISLAV, TŮMA JAN a
VYHNÁNEK KAREL RNDr. PhMr., PRAHA

(54) Lysinsalicylát

Vynález se týká lysinsalicylátu vzorce



nové látky, použitelné jako léčivo s analgetickými, antipyretickými a protizánětlivými účinky.

Ačkoliv v posledních letech byla do terapie zavedena řada nových účinných preparátů, salicyláty si vzhledem ke svým analgetickým, antipyretickým a protizánětlivým účinkům a pro relativně nízkou toxicitu udržely místo mezi nejčastěji používanými léčivy. Přes svoje zřejmé přednosti mají však i některé méně žádoucí vlastnosti. Kyselina acetylosalicylová v terapeutických dávkách vyvolává často gastrointestinální potíže, v některých případech až erozivní gastritidu. Navíc je velmi špatně rozpustná ve vodě a ve vodných roztocích nestabilní. Tato vlastnost ztěžuje podávání kojencům, malým dětem i starším kachektickým osobám, u nichž polykání tablet může způsobit značné těžkosti. Podávání sodných solí ve vodě rozpustných je ve větších dávkách nevhodné pro nadměr-

ný přísun sodíkového iontu. Podávání kyseliny acetylosalicylové ve směsi s alkáliemi nebo pufrů sice snižuje žaludeční potíže, někdy se však salicylát v této formě vstřebává jen neúplně, a ani zde není vyřešen problém okultního krvácení.

V šedesátých letech byl do terapie zaveden nový salicylát, cholinsalicylát, který má stejné terapeutické vlastnosti jako kyselina acetylosalicylová a přitom je velmi dobře snášen. Vzhledem k velmi dobré rozpustnosti ve vodě je umožněna jeho aplikace v kapkách nebo sirupu a zajištěn velmi rychlý nástup účinku. Tím splňuje cholinsalicylát požadavky kladené na antipyretikum vhodné pro dětskou praxi. Může být podáván ve velkých dávkách i v geriatrici.

Nyní bylo zjištěno, že obdobné vlastnosti farmakologické a terapeutické má lysinsalicylát, který až dosud připraven nebyl. Lysinsalicylát se projevuje velmi výhodnými vlastnostmi. Báze L-lysinu tvoří s kyselinou salicylovou dobře rozpustnou sůl lysinsalicylátu. Lysin je tu součástí inertní a bylo jej proto v minulosti použito k přípravě většího množství solí s různými organickými kyselinami, které mají terapeutické využití a byly proto předmětem patentové ochrany, jako jsou například lysinaspartát a lysinglutamát (stimulátory centrálního nervového systému), lysinorotát a lysinmethionát (anticirhotikum), lysinsukcinát a lysinadipát

208971

(nutriční účely), lysinadenylát a lysinisonikotinát (vasoaktivní účinek), lysinaskorbát (fixace vápníku), lysin-4-hydroxybutyrát (sedativní vlastnosti), lysinacetylsarkosinát (v terapii hyperamoniemie), lysincitrát (stabilisace krevních konserv) aj.

Lysinsalicylát, který je předmětem vynálezu, lze připravit z obou složek, lysinu a kyseliny salicylové, podle uvedených příkladů, při čemž výchozí složkou může být báze L-lysinu nebo L-lysin-mono-hydrát.

Lysinsalicylát je dobře rozpustný ve vodě a ve vodném roztoku stabilní. Z gastrointestinálního traktu se rychle vstřebává, takže maximálních hladin v krvi se dosahuje mnohem dříve než po podání kyseliny acetylosalicylové. Lysinsalicylát je velmi dobře snášen, nedráždí zažívací trakt a je tolerován ve vyšších dávkách než kyselina acetylosalicylová, což je důležité zvláště tam, kde je indikována dlouhodobá salicylanová terapie. Analgetické, antipyretické a protizánětlivé účinky lysinsalicylátu odpovídají účinkům kyseliny acetylosalicylové a jsou srovnatelné s cholinsalicylátem. Rozpustnost ve vodě umožňuje aplikaci v kapkách nebo sirupu. Má dobrou snášenlivost s rychlým nástupem účinku, čímž splňuje požadavky kladené na antipyretikum vhodné pro dětskou praxi.

Lysinsalicylát může být podáván ve velkých dávkách u geriatrických pacientů s kardiovaskulárními a ledvinovými chorobami, u kterých je nežádoucí přísun sodíku do organismu při aplikaci sodných solí salicylátů.

Dobrá snášenlivost lysinsalicylátu je důležitá pro terapii revmatoidní artritidy, kde optimálního terapeutického účinku se dosahuje dlouhodobým podáváním co nejvyšších tolerovaných dávek salicylátu. U akutního revmatismu je pro dobrý léčebný efekt nutné co nejrychlejší dosažení a udržení poměrně vysokých hladin v krvi po období akutní fáze onemocnění bez zažívacích potíží. Lysinsalicylát je možno podávat i v jiných vhodných lékových formách, například v čípcích, v tabletách, popřípadě ve formě suspensí nebo gelu v lokální terapii, například u zánětlivých onemocnění dutiny ústní, u stavů po extrakci zubů apod.

Vlastní aktivní složkou je kyselina salicylová. Lysin není účinnou složkou přípravku, je však esenciální aminokyselinou přítomnou prakticky ve všech známých bílkovinách, a proto lze jej považovat za zcela fyziologickou součást. Samotná volná kyselina salicylová je vhodná jen k zevnímu použití jako derivans, keratolytikum, antimykotikum a mírné lokální desinficiens. Při aplikaci per os pro velmi kyselou reakci silně dráždí zažívací trakt. Proto v terapii je používán salicylát sodný, který se dobře vstřebává, stejnoměrně rozděluje v organismu a rychle vylučuje močí. Nevýhodou však je, jak již uvedeno, nadměrný přísun sodíkových iontů.

Farmakologickými nálezy byla prokázána výhodnost lysinsalicylátu ve srovnání s cholinsalicylátem a kyselinou acetylosalicylovou. Lysinsalicylát byl po jednorázovém podání u krys obou pohlaví a u myších samic statisticky významně méně

toxický než cholinsalicylát. U myších samců se nelišily střední lethální dávky cholinsalicylátu a lysinsalicylátu. Rozdíl v toxicitě mezi samci a samičkami byl pozorován pouze u myši, kde byl lysinsalicylát významně méně toxický pro samice než pro samce. Při porovnání s akutní orální toxicitou kyseliny acetylosalicylové u myších samic činí relativní toxicita lysinsalicylátu pouze 88 % toxicity kyseliny acetylosalicylové, zatímco toxicita cholinsalicylátu je lehce vyšší než toxicita kyseliny acetylosalicylové ($R=106\%$).

Tabulka

Akutní orální toxicita LD_{50} (a interval spolehlivosti u lysinsalicylátu v mg/kp tělesné hmotnosti u myši a krys

	Myši	Krysy
Samci	1557 (1414; 1716)	2544 (2390; 2693)
Samice	1823 (1709; 2073)	2821 (2615; 3033)

Analgetická účinnost lysinsalicylátu v testu intraperitoneálního dráždění u myši se statisticky významně neliší od účinnosti cholinsalicylátu.

Tabulka

Analgetická účinnost lysinsalicylátu ve srovnání s cholinsalicylátem a s kyselinou acetylosalicylovou

Látka	Dávka mg/kp	% účinku	ED_{50} mg/kp
Lysinsalicylát	200	25	303 (220; 425)
	250	33	
	300	58	
	600	83	
Cholinsalicylát	100	25	263 (111; 489)
	200	50	
	400	50	
	500	58	
	700	92	
Kyselina acetylosalicylová	100	8	182 (141; 234)
	150	42	
	200	58	
	400	92	

Lysinsalicylát i cholinsalicylát jsou méně analgeticky aktivní ve srovnání s kyselinou acetylosalicylovou. Relativní účinnost činí 60 %, respektive 69 %, přičemž tento rozdíl je u lysinsalicylátu významný.

Tabulka

Ulcerogenní index lysinsalicylátu (LS), cholinsalicylátu (CHS) a kyseliny acetylosalicylové (AA). Výpočet ulcerogenního indexu proveden podle Roberta se sp.: Proc. Soc. exp. Biol. Med. 99, 443, 1958.

Závislost na čase

Látka	Dávka mg/kp	1/2	2	5	24 h
Kontrola	—	0	0	1	1
LS	200	16	16	55	36
CHS	175	152	153	153	35
AA	100	90	290	152	112

Závislost na dávce

Látka	Dávka mg/kp	Ulcerogenní index	% zvířat s ulceracemi
LS	200	54	50
	100	65	60
	50	23	35
CHS	175	171	80
	85	106	70
	40	16	35
AA	100	285	100
	50	300	100
	25	68	75
Kontrola	—	0	0

Maximum gastrotoxicity u kyseliny acetylosalicylové bylo pozorováno 2 hodiny po podání. Vliv cholinsalicylátu a lysinsalicylátu se projevuje dříve a změny jsou plně rozvinuty již za 1/2 hodiny po podání; za 24 hodin se část slizničních defektů hojí. U všech tří testovaných sloučenin existuje závislost gastrotoxického účinku na dávce při zachovaném pořadí podle velikosti a stupně tohoto účinku.

Průběh hladin salicylátu v krvi v pokuse na myších s jednorázovým podáním lysinsalicylátu nebo cholinsalicylátu v dávkách odpovídajících 100 mg kyseliny salicylové je u obou sloučenin velmi podobný. Pouze v počáteční fázi absorpce do 15 minut po podání jsou hladiny lysinsalicylátu výrazně vyšší než hladiny cholinsalicylátu. Maximální hladiny kyseliny salicylové v krvi psů bylo dosaženo po orálním podání lysinsalicylátu ve 20 % roztoku velmi rychle, a to již za jednu hodinu po podání, přičemž za 30 minut bylo dosaženo 95% hladiny. Bilogický poločas $T_{1/2}$ činí u lysinsalicylátu 6,1 h. ve srovnání s cholinsalicylátem, kde nalezena hodnota $T_{1/2}$ 7,0 h a u kyseliny acetylosalicylové 8,8 h.

Z farmakologických experimentů vyplývá, že lysinsalicylát je ve všech hodnocených parametrech srovnatelný s cholinsalicylátem a v některých ohledech je dokonce výhodnější. Týká se to především akutní toxicity, menší gastrotoxicity a rychlého nástupu účinku. Výhodou je velmi rychlá absorpce, k níž dochází v horní části zažívacího ústrojí. Farmakologické nálezy prokazují, že lysinsalicylát je vhodným terapeutikem pro léčbu revmatických chorob. Je poměrně málo toxický a léčba je relativně bezpečná.

Postup přípravy lysinsalicylátu sestává v principu ze dvou fází:

1. Příprava base L-lysinu a
2. Příprava lysinsalicylátu.

V první fázi se připraví z hydrochloridu L-lysinu (krmného) čistá báze L-lysinu pomocí ionexu, ve druhé fázi se z této báze L-lysinu a z kyseliny salicylové smísením v ekvimolekulárních množstvích získá koncentrát vodného roztoku lysinsalicylátu (přibližně 35 až 40 %), který se naředí při přípravě na příslušnou finální koncentraci (7% nebo 20%) nebo po dalším zahuštění připraví krystalická substance lysinsalicylátu.

Existují dvě alternativy přípravy báze L-lysinu z monohydrochloridu L-lysinu s použitím iontoměničů:

a) Jednokolonový způsob, který využívá v zásadě adsorpce báze L-lysinu na silně kyselý katex, eluci amoniakem (čpavkovou vodou) a odstranění amoniaku v konečné fázi při zahušťování eluátu ve vakuu.

b) Dvoukolonový, kde se opět zachytává báze L-lysinu na silně kyselém katexu, eluce se provede zředěným roztokem hydroxidu sodného, a z eluátu se získá volná base L-lysinu filtrací kolonou slabě kyselého karboxylového katexu, například Spofalit nebo IRC-50, na němž se lysin nezachytává, ale protéká do eluátu. Báze L-lysinu se získá z tohoto roztoku po zahuštění.

První jednokolonový způsob je podstatně rychlejší, ekonomičtější a tudíž výhodnější. Další možný způsob přípravy lysinsalicylátu vychází z L-lysinmonohydrátu, který se získává známým způsobem eventuálně z lysintartarátu a salicylanu draselného.

Přípravu lysinsalicylátu a provedení vhodných lékových forem lysinsalicylátu uvádějí jednotlivé příklady.

Příklad 1

Postup vychází z báze L-lysinu, která se připraví tzv. jednokolonovým způsobem. Ve smaltovaném duplikátoru celkového objemu 860 litrů vytápěném horkou parou a opatřeném míchadlem se rozpustí za míchání ve 400 litrech demineralizované vody teplé 40 až 50 °C surový krmný hydrochlorid L-lysinu (87 kg, přepočítáno na 100% L-lysin monohydrochlorid). Přidá se 5 kp karborafinu a míchá po dobu 30 minut, načež ještě teplý roztok se zfiltruje smaltovaným čočkovým filtrem o ploše 0,3 m² opatřeným vhodnou filtrační vložkou. Filtrát se jímá do zásobního smaltovaného duplikátoru. Celkové množství filtrátu se zředí dalšími 500 litry demineralizované vody, takže objem v duplikátoru činí 1000 litrů zfiltrovaného, přibližně 10% roztoku monohydrochloridu L-lysinu. L-lysin se zachytí na kyselém katexu typu kopolymeru divinylbenzenu se styrenem, obsahujícím sulfokyselinové skupiny (například Wofatit KPS 200), umístěném ve 4 kolonách (průměr 30 cm, výška 200 cm).

V každém sloupci je umístěno 106 litrů iontoměniče, který sahá v koloně do výše asi 150 cm. Ionex KPS 200 lze nahradit kterýmkoliv kyselým kate-

xem se sulfokyselinovými skupinami. Odpovídající vlastnosti mají například. Amberlit IR 120, Dovex 50, Zerolit 225, Katex S. Po průtoku veškerého množství 1000 litrů roztoku hydrochloridu L-lysinu se dalšími 400 litry demineralizované vody vymyjí chloridové ionty. Zachycená báze L-lysinu se z iontoměniče uvolní elucí 400 litry 5% čpavkové vody, která se připraví zředěním 25% čpavkové vody destilovanou vodou. Kolony jsou v uzavřeném systému, aby amoniak nezamořoval pracovní prostředí. Při celkovém množství 400 litrů 5% čpavkové vody zpracuje jedna kolona 100 litrů roztoku za jednu hodinu. Eluát se začne jímát až po odtečení zádržného objemu, tj. asi po 25 litrech z jedné kolony v okamžiku, kdy začne vytékat silně bázičkový eluát (indikátorový papírek). Po eluci čpavkovou vodou se každá kolona promyje ještě 100 litry destilované vody, nejlépe sterilní vody, při stejném průtoku asi 1,5 litru za minutu. Eluáty se spojí. Eluát obsahující bázi L-lysinu v 2,5% čpavkové vodě se jímá do smaltovaného zásobníku o celkovém objemu 1400 litrů, pracovní objem 1000 litrů, opatřeného odtahem. Sloupce iontoměničů se promyjí demineralizovanou vodou, s výhodou bakteriologicky nezávadnou (sterilní), a jsou opět připraveny pro novou adsorpci L-lysinu z hydrochloridu L-lysinu bez jakékoliv další recyklizace iontoměniče. Zpracování eluátu: Eluát obsahující bázi L-lysinu se zahustí na vakuové odparce na objem 200 litrů, ve kterých je obsaženo 60,675 kp báze L-lysinu. Obsah báze L-lysinu se stanoví analyticky, aby mohlo být přidáno ekvivalentní vypočítané množství kyseliny salicylové. V tomto příkladu je uvažována 87% výtěžnost na monohydrochlorid L-lysinu. Koncentrovanou bázi L-lysinu (35 až 40%) lze skladovat ve skleněných balonech v chladnici neomezeně dlouho při +5 °C, než bude zpracována dále. V případě, že se zpracovává ihned na lysinsalicylát, vnese se po částech během 15 minut 57,3 kp kyseliny salicylové k zahuštěnému roztoku base L-lysinu. Vnášení kyseliny salicylové se provede za přihřátí roztoku na teplotu do 50 °C a míchá se asi 1 hodinu až do úplného rozpuštění kyseliny salicylové. Vzniklý roztok lysinsalicylátu se zředí destilovanou vodou (asi 45 litry) na celkový objem 295 litrů, při čemž vznikne 40% vodný roztok lysinsalicylátu, který se uchovává ve skleněných uzavřených balonech obsahu 50 litrů a použije přímo k přípravě léčivé formy (sirupu). Odpařením ve vakuu na hustý sirup a odstavením do chladnice se získá substance lysinsalicylátu. Výtěžek v uvedeném příkladu činí 295 litrů 45% roztoku lysinsalicylátu, což po přepočtu odpovídá 118 kp lysinsalicylátu 100%.

Příklad 2

Base L-lysinu se připraví tzv. dvoukolonovým způsobem. Postup shodně jako v příkladu 1 vychází z monohydrochloridu L-lysinu s tím rozdílem, že eluce se neprovádí čpavkovou vodou, nýbrž roztokem hydroxidu sodného a získaný eluát se přímo filtruje další kolonou naplněnou slabě kyselým,

nejlépe karboxylovým katexem, například typu Amberlit IRC 50 který neadsorbuje L-lysin. Další postup se provede shodným způsobem podle příkladu 1 od operace označené zpracování eluátu.

Příklad 3

Výchozí sloučeninou pro přípravu lysinsalicylátu je lysinmonohydrát, který se získá postupem podle japonských patentů č. 77 31,020 a 77 83,709. V postupu přípravy se pokračuje, jak uvedeno v příkladu 1, při dalším zpracování base L-lysinu získaného v eluátu z iontoměniče.

Postup přípravy léčkových forem

Příklad 4

Lysinsalicylát 7% roztok pro děti

Lysinsalicylát,	70 g
Aroma jahodové 1 : 10 000	80 mg
Olejan sorbimakrogelu	80 mg
Alkohol 96%	1,84 g
Voda destilovaná do	1000 ml
Postup: lysinsalicylát koncentrovaný roztok se zředí destilovanou vodou na objem 950 ml. Za míchání se přidá do tohoto roztoku tekavý roztok aroma a olejanu sorbimakrogelu, doplní se destilovanou vodou na 1000 ml, promíchá a sfiltruje.	

Příklad 5

Lysinsalicylát 20% roztok pro dospělé

L-lysin báze 37,8%	9 527,8 g
Kyselina salicylová	3 398,5 g
Esence citronová	52,5 g
Voda destilovaná do	35,0 litrů
Postup: koncentrovaný roztok báze L-lysinu se zředí destilovanou vodou asi na objem 20 litrů. Za stálého míchání se přidává po částech kyselina salicylová až do úplného rozpuštění; pH roztoku je přibližně 5. Za intenzivního míchání se vnese pozvolna esence a roztok se doplní destilovanou vodou na předepsaný objem, načež se sfiltruje a plní do lékovek.	

Příklad 6

Příprava gelu

Lysinsalicylát	10 g (tj. 25 g 40 % roztoku)
Alkohol 96%	40 g
Glycerin	5 g
Methylcelulóza (např. Viscontran PK 72)	2,5 g
Voda destilovaná	100,0 g

Uvedená množství methylcelulózy, glycerinu a alkoholu se smísí s 27,5 g destilované vody, míchá až do vzniku homogenního gelu, do kterého se potom vmísí roztok lysinsalicylátu a pečlivě se zhomogenizuje.

Příklad 7

Příprava gelu

Lysinsalicylát	10 g (tj. 25 g 40% roztoku)
Alkohol 96%	40 g

208971

Glycerin	5 g
Polymerát kyseliny akrylové (například Carbopol R 940)	3 g
Diisopropylamin	2 g
Voda destilovaná do 100,0 g	

Postup: uvedené množství alkoholu, glycerinu, polymerátu kyseliny akrylové a 15 g destilované vody se smísí a do této směsi se přidá a rozmíchá uvedené množství lysinsalicylátu. Separátně se smísí diisopropylamin s 10 ml destilované vody a vnese do výše uvedeného připraveného roztoku lysinsalicylátu s dalšími uvedenými součástmi a vše se míchá. Vznikne průhledný gel.

Příklad 8

Příprava čípků	
Lysinsalicylát	0,200 g
Amorfní kysličník křemičitý hydrofobní	0,010 g
čipkový základ oleofilní	1,000 g

Postup: čipkový základ se rozežře na vodní lázni při teplotě 50 °C, účinná látka lysinsalicylát smísená s amorfním hydrofobním kysličníkem křemičitým se suspenduje do čipkového základu předem ochlazeného na 40 °C. Suspense se vylévá do čipkových forem při 36 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Lysinsalicylát, vzorce

