

7-77  
455893

REF.: fdv/37173

435893

In. Cl.: C07C/A61K

# MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

## PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: NEOPHARMED S.p.A.

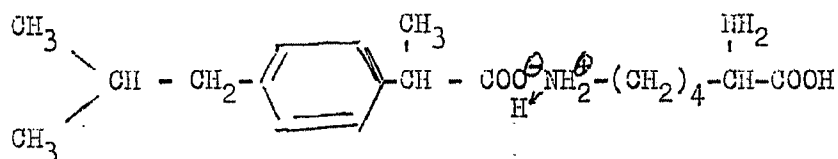
RESIDENCIA: BARANZATE DI BOLLATE, (Milano), ITALIA.

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE P-  
ISOBUTILFENILPROPIONATO DE LISINA.

Prioridad: Patente italiana nº 49557 A/74 del 22-3-74

1 La presente invención se relaciona con una sal de  
lisina dotada de marcada actividad antirreumática y analgésica.

5 Más concretamente, la presente invención se relaciona con el p-isobutilfenilpropionato de lisina, de fórmula



10 Es bien conocida la actividad antirreumática, anti  
inflamatoria y analgésica del ácido p-isobutilfenilpropióni-  
co, ampliamente utilizado en el campo terapéutico. Sin em-  
bargo, uno de los inconvenientes de tal compuesto es el de  
no poderse obtener en forma hidrosoluble, impidiendo por  
15 consiguiente cualquier empleo en forma inyectable y por tan-  
to de acción más rápida.

Se ha descubierto ahora, y ello constituye el obje-  
to de la presente invención, que la sal de lisina de este  
ácido no sólo es hidrosoluble, y por consiguiente utilizable  
en todas las formas farmacéuticas, sino que además está dota-  
20 da de una superior actividad terapéutica.

La preparación de la sal de lisina mencionada pre-  
vé la puesta en reacción de lisina básica, liberada reciente-  
mente a partir de un compuesto de la misma, con una solución  
alcohólica del ácido p-isobutilfenilpropiónico.

25 El producto según la presente invención se presen-  
ta en forma de microcristales blancos, higroscópicos, siendo  
muy soluble en agua y alcoholes.

Otra importante ventaja del producto de la presen-  
te invención frente al ácido del que deriva es la de estar  
30 próximo a un carácter neutro, eliminando así fenómenos de in-

1 tolerancia.

Para el uso de la sal de lisina, se formula en las normales formas farmacéuticas, como comprimidos, ampollas de liofilizado con soporte de manitol, frascos, supositorios y pomadas para uso tópico.

Ejemplo

En un matraz de tres cuellos y de 500 ml se colocan 20 g de lisina básica recién liberada de su clorhidrato a través de una columna de resina catiónica en forma ácida. Se calienta el matraz a 40°C y, manteniéndolo bajo agitación, se cuela lentamente una solución alcohólica que contiene 16 g de ácido p-isobutilfenilpropiónico. Se controla el pH final en un valor de 7,5 a 7,8 aproximadamente.

Terminada la adición, se mantiene la masa de reacción en agitación en una corriente de nitrógeno puro. Luego se concentra la solución resultante casi hasta su secamiento y se recoge con 3 volúmenes de alcohol etílico anhidro. Se cuela esta solución en 10 volúmenes de acetona anhidra y se enfría lentamente. Precipita el p-isobutilfenilpropionato de lisina en cristales blancos. Se filtra sobre un Buckner y se seca en vacío, obteniéndose 20 gramos de producto acabado.

Este último, después de su recristalización, presenta un punto de fusión de 158-160°C y su análisis da los siguientes resultados, para  $C_{19}H_{32}N_2O_4$ :

	%C	%N	%O
Calculado	64,75	7,95	18,16
Observado	63,95	7,8	18,3

Peso molecular: 352,422.

30 Sobre el compuesto según la presente invención se

1 han realizado investigaciones toxicológicas y fármaco-dinámicas.

5 En lo que respecta a la toxicidad aguda, se ha estudiado tanto por vía oral como intraperitoneal en ratones Swiss y ratas Sprague-Dawley, observándose los siguientes resultados:

para el ratón:  $DL_{50} = 149,7 \text{ mg/kg i.p.}$

para la rata:  $DL_{50} = 485,3 \text{ mg/kg i.p.}$

10 En ambas especies animales, la toxicidad resulta muy inferior cuando el suministro se efectúa por vía oral.

Queda además por señalar que los citados valores de toxicidad son notablemente superiores a la dosificación prevista para la terapia humana.

15 Se realizaron además dos pruebas comunes fármaco-dinámicas para evaluar la actividad antiinflamatoria de la sal de lisina, frente al ácido del que deriva, concretamente la prueba del caolín y la de la clara de huevo.

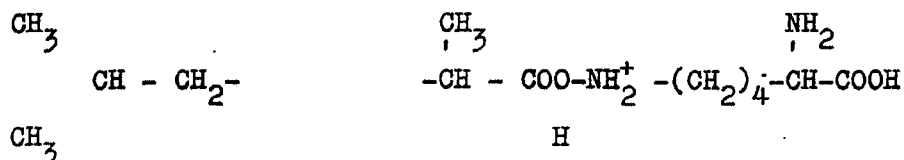
20 En ambas pruebas, los dos productos, o sea, el p-isobutilfenilpropionato de lisina y el ácido p-isobutilfenilpropiónico, han demostrado limitar la actividad antiinflamatoria provocada en la rata por inoculación de una suspensión de caolín y por inoculación de clara de huevo. Es importante observar que la sal de lisina ha demostrado una actividad casi doble, desde el momento en que, a igualdad de  
25 actividad, la cantidad de ácido p-isobutilfenilpropiónico presente en aquélla era del 50% molar aproximadamente.

30



REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparacion de p-isobutilfenilpropionato de lisina de fórmula:



caracterizado porque se hace reaccionar lisina básica recién liberada de un derivado de la misma, bajo agitación, con ácido p-isobutilfenilpropiónico.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1 que presenta una actividad antirreumática, antiinflamatoria y analgésica, caracterizado porque comprende, como ingrediente activo, p-isobutilfenilpropionato de lisina y adecuados excipientes y soportes.

3. Un procedimiento según la reivindicación 2 en el que la composición se presenta en forma de solución inyectable.

4. Un procedimiento según la reivindicación 2 en el que la composición se presenta en forma de frascos de liofilizado.

5. Un procedimiento según la reivindicación 2 en el que la composición se presenta en forma de pomada para uso tópico.

6. Un procedimiento según la reivindicación 2 en el que la composición se presenta en forma de comprimidos, supositorios y cápsulas.

1

7. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita por:  
UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE P-ISOBUTILFENILPROPIO  
NATO DE LISINA.

5

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de seis páginas mecanografiadas.

Madrid, 21 de marzo de 1.975

BERNARDO UNGRIA

P.º P.

10

15

20

25

30