



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 41415

Kl. 12 p, 4

Société des Usines Chimiques Rhône-Poulenc

Paryż, Francja

Sposób wytwarzania trwałych na światło roztworów wodnych soli 3-chloro-10-(3'-dwumetyloaminopropylo)-fenotiazyny

Patent trwa od dnia 9 lutego 1956 r.

Pierwszeństwo: 12 lutego 1955 r. (Francja).

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania trwałych na światło roztworów wodnych soli 3-chloro-10-(3'-dwumetyloamino - propylo) - fenotiazyny.

3-chloro-10-(3'-dwumetyloaminopropylo)-fenotiazyna jest produktem używanym na bardzo szeroką skalę w medycynie. Do niektórych zastosowań należy ją przeprowadzić w roztwór wodny i w tym celu proponowano już stosować chlorowodorek. Powstały jednakże trudności przy wytwarzaniu i stosowaniu takich roztworów ze względu na to, że światło aktywne powoduje szybkie ich zabarwienie się, jak również zmniejszenie aktywności i zwiększenie toksyczności z powodu tworzenia się produktów rozkładu, stanowiących substancje trujące. Takie trudności napotymano też w przypadku innych pochodnych fenotiazyny i doświadczenie wykazało, że trudności te nie zależą jedynie od rodzaju anionu, gdyż roztwory wodne różnych związków

fenotiazyny, zawierających ten sam anion, zachowują się różnie przy wystawianiu ich na działanie światła aktywnego.

Według wynalazku stwierdzono obecnie niespodziewanie, że sole 3-chloro-10-(3'-dwumetyloaminopropylo)-fenotiazyny z alifatycznymi kwasami dwukarboksylowymi posiadającymi podwójne wiązania etylenowe i zawierającymi 4 lub 5 atomów węgla, dają wodne roztwory wykazujące większą trwałość względem światła, aniżeli znane sole rozpuszczalne, jak chlorowodorek, i że można je wytwarzać i używać w medycynie bez napotykaných dotąd trudności.

Wynik taki był całkowicie nie do przewidzenia.

Spośród kwasów, najkorzystniej jest stosować kwas fumarowy nie tylko ze względu na nadzwyczajną trwałość względem światła wytwarzanego fumaranu, lecz również ze wzglę-

du na niską cenę i słabą toksyczność jonu fumaranowego. Można jednakże stosować również inne kwasy wyżej wskazanego typu, na przykład kwas maleinowy, cytrakonowy, mezakonowy, itakonowy i glutakonowy.

Jeżeli kwaśne sole są słabo rozpuszczalne w wodzie, korzystnie jest przekształcać je w lepiej rozpuszczalną sól podwójną lub mieszaną przez traktowanie alkaliami. Kwaśny fumaran jest na przykład stosunkowo mało rozpuszczalny w wodzie i najlepiej przekształcić go na podwójny fumaran sodu i 3-chloro-10-(3'-dwumetyloaminopropyl)-fenotiazyny przez dodatek alkaliów, np. wodorotlenku sodowego lub dwuwęglanu sodowego. Można stosować 67—100%, a najlepiej 75%, równoważnika cząsteczkowego alkaliów. Gdy stosuje się mniej aniżeli 67%, to otrzymany produkt jest jeszcze niedostatecznie rozpuszczalny w wodzie. Można również od razu rozpuścić w wodzie odpowiednie ilości 3-chloro-10-(3'-dwumetyloaminopropyl) - fenotiazyny kwasu fumarowego i węglanu sodowego.

Według jednego lub drugiego z wyżej wskazanych postępowań otrzymuje się roztwory, których pH wynosi 4,7 — 6,5, a najlepiej około 5. Stężenia rzędu 0,1 — 5% na wagę nadają się do celów normalnych. Przygotowywanie roztworów o stężeniach wyższych nie wchodzi w rachubę, ponieważ są one źle tolerowane w zastrzykach. Roztwory wytwarzane sposobem według wynalazku są trwałe na świetle i względem ciepła, co umożliwia ich sterylizowanie. Można je uczynić izotonicznymi przez dodatek fumaranu sodowego. Niżej podany przykład wyjaśnia sposób realizacji wynalazku.

Przykład. Ciepły roztwór 25,5 g 3-chloro-10(3' - dwumetyloaminopropyl) - fenotiazyny w 30 ml etanolu dodaje się do ciepłego roztworu 9,3 g kwasu fumarowego w 220 ml etanolu.

Na skutek oziębienia tworzą się kryształy, które odsąca się, przemywa etanolem i suszy. Otrzymuje się 31 g kwaśnego fumaranu w postaci krystalicznego białego proszku topiącego się w temperaturze 180—181°C (Kofler).

Do 3,41 g tak uzyskanego kwaśnego fumaranu dodaje się roztwór 0,5 g dwuwęglanu sodowego w 70 ml wody. Mieszaninę ogrzewa się wstrząsając w temperaturze 50—60°C, aż do całkowitego rozpuszczenia i zaprzestania wydzielania się dwutlenku węgla. Otrzymany roztwór oziębia się następnie do zwykłej temperatury i rozcieńcza do 100 ml wodą destylowaną. Otrzymuje się w ten sposób 2,5%-owy roztwór wodny kwaśnego fumaranu sodu i 3-chloro-10-(3'-dwumetyloaminopropyl)-fenotiazyny wykazujący pH = 5.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania trwałych na światło roztworów wodnych soli 3-chloro-10-(3'-dwumetyloaminopropyl)-fenotiazyny, znamieny tym, że stosuje się sole 3-chloro-10-(3'-dwumetyloaminopropyl)-fenotiazyny z alifatycznymi kwasami dwukarboksylowymi posiadającymi podwójne wiązania etylenowe i zawierającymi 4 lub 5 atomów węgla.
2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że stosuje się sole 3-chloro-10-(3'-dwumetyloaminopropyl)-fenotiazyny z kwasem fumarowym.
3. Sposób według zastrz. 2, znamieny tym, że stosuje się podwójny fumaran sodu i 3-chloro-10-(3'-dwumetyloaminopropyl)-fenotiazyny.

Société des Usines Chimiques
Rhône-Poulenc

Zastępca: Kolegium Rzeczników Patentowych