



(12) **BREVET DE INVENȚIE**

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată
în termen de 6 luni de la data publicării

(21) Nr. cerere: 92-01296	(61) Perfecționare la brevet: Nr.
(22) Data de depozit: 09.10.1992	(62) Divizată din cererea: Nr.
(30) Prioritate: 11.10.1991 HU 3222/91;	(86) Cerere internațională PCT: Nr.
(41) Data publicării cererii: BOPI nr.	(87) Publicare internațională: Nr.
(42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 30.07.1997 BOPI nr. 7/1997	(56) Documente din stadiul tehnicii: GB 2066068
(45) Data eliberării și publicării brevetului: BOPI nr.	

(71) Solicitant: **EGIS GYOGYSZERGYAR, H-1106 BUDAPESTA, HU;**

(73) Titular: **EGIS GYOGYSZERGYAR, H-1106 BUDAPESTA, HU;**

(72) Inventatori: **SZAUER HEDVIG, H-1144 BUDAPESTA, HU; NAGY MARGIT, H-1025 BUDAPESTA, HU; NAGY ATTILA, H-1031 BUDAPESTA, HU; PUSKAS LASZLO, H-1113 BUDAPESTA, HU; KOVACS MARIA, H-9700 SZOMBATHELY, HU; MOSONYI ANTAL, H-9900 KORMEND, HU; SUMEG KATALIN, H-1015 BUDAPESTA, HU; GORA MAGDOLNA, H-2117 ISASZEG, HU; EGRI JANOS, H-1036 BUDAPESTA, HU; BARANEK KATALIN, BUDAPEST, HU; MARIAN THEODORA, BUDAPEST, HU; CLEMENTIS ILDIKO, BUDAPEST, HU;**

(74) Mandatar: **ROMINVENT S.A. (AGENȚIE PENTRU BREVETE, DESENE, MĂRCI ȘI TRANSFER TEHNOLOGIE) BUCUREȘTI**

(54) **COMPOZIȚIE VETERINARĂ INJECTABILĂ LIPSITĂ DE EFECTE COLATERALE**

(57) **Rezumat:** Compoziția veterinară injectabilă, lipsită de efecte colaterale, conform invenției, este constituită din: 1,4... 5 % în greutate 2,4-diamino-5-(3,4'-trimetoxibenzil)-pirimidină, 7...25 % în greutate 3-(4-aminofenilsulfonamido)-5-metiloxazol, 50...58 % în greutate solvenți organici miscibili cu apa, constituiți din 7...9 % în greutate etanol și 43...49 % în greutate polietilenglicol, raportat la greutatea totală a compoziției, 3,5...27 %

în greutate apă, 3...9 % în greutate polivinilpirolidonă, 0,6...1 % în greutate hexametilentetramină, 2,5...9 % în greutate uree și 0,5...2 % în greutate aditivi, constituiți din 0,15... 0,3 % în greutate unul sau mai mulți antioxidanți și 0,3...1,3 % în greutate acid *mono-, di* și tricarboxilic, având 3...6 atomi de carbon și substituit cu o grupă hidroxil sau amino, raportat la greutatea totală a compoziției.

Revendicări: 10

RO 112241 B1



Prezenta invenție se referă la o compoziție veterinară injectabilă, lipsită de efecte colaterale, care poate fi utilizată în terapia veterinară pentru tratamentul diferitelor infecții de origine bacteriană.

Se cunoaște bine că acțiunea sulfonamidelor este potențată de 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimetoxibenzil)-pirimidină (trimetoprim) (Cererea de brevet GB nr. 1176395). O sulfonamidă utilizată foarte des este 3-(4-amino-fenil-sulfonamido)-5-metiloxazolul (sulfametoxazolul), și compozițiile farmaceutice ce o conțin trimetoprim și sulfametoxazol ce pot fi administrate oral fiind foarte răspândite.

În medicina veterinară, în special, pentru tratamentul animalelor cu corp mare cum ar fi vitele, porcii și oile, sunt necesare compoziții injectabile. Este o cerință de bază cu aceste compoziții injectabile să fie lipsite de efecte colaterale, de exemplu, să nu producă schimbări la locul injectării sau în vecinătatea acestui loc.

La prepararea solvenților stabili cuprinzând trimetoprim și sulfametoxazol ca substanțe active, este o problemă serioasă că un acid slab (de exemplu, sulfametazolul) să fie combinat cu o bază slabă (de exemplu, trimetoprim) de obicei, în raporturi altele decât cele stoechiometrice. Conform brevetului GB nr. 1176395 s-a încercat să se rezolve această problemă prin adăugarea soluției apoase de o sare de sulfametazol la o soluție de trimetoprim în acid organic (de exemplu, etanol, polietilenglicol sau dimetilacetamidă). Totuși, valoarea pH-ului soluției obținute este de 8 la 11, astfel, încât țesutul este atacat prin soluția injectabilă după administrare.

Când pH-ul soluției este ajustat la o valoare mai scăzută sau chiar neutră, un complex insolubil de compuși constând din sulfametoxazol și trimetoprim poate să se separe din soluție. Pe de altă parte, în cazul sterilizării soluției cu valoarea pH-ului bazică, sulfonamida este adesea oxidată datorită aplicării căldurii. Pentru înlăturarea acestei deficiențe se

prepară o soluție ca valoarea pH-ului cuprinsă între 4 și 6, preferabil între 4,5 și 5,5, conform brevetului GB nr. 1469521. Pentru acest scop substanțele active sunt dizolvate în amestecul de diferiți solvenți organici în prezența unui acid organic. Cu toate acestea, soluția injectabilă obținută este încă toxică pentru țesut.

În concordanță cu brevetul european nr. 187501, o sare solubilă în apă a sulfametoxazolului și trimetoprimului se dizolvă în apă împreună cu o aldehydă, cum ar fi aldehyda formică. Se formează un complex în soluție având pH-ul de 8,6 ... 9,6. Această valoare este, de asemenea, foarte ridicată, valoarea echivalentă acceptabilă fiziologic fiind de aproximativ 7,4, astfel țesutul animalului fiind iritat de soluția injectabilă cunoscută.

Conform brevetului nr. 2538678 trimetoprimul liofilizat este dizolvat, înainte de utilizare, într-o soluție de sulfametoxazol în acid organic cuprinzând polivinilpirolidonă. Deși se obține o soluție cu valoarea pH-ului de 7,2 ... 7,6 aceasta este stabilă numai pe o durată scurtă de timp, încât soluția nu poate fi stocată pe o perioadă mai mare de 12 h, în general.

Conform brevetului GB nr. 2066068 substanțele active sunt dizolvate în N,N-dimetilacetamidă, și soluția obținută este completată prin adăugare de polietilenglicol și oleat de etil. Cu toate că soluția injectabilă are valoarea pH-ului de 7,5 ... 8 și posedă o acțiune mai îndelungată datorită prezenței oleatului de etil, are dezavantajul de a conține N,N-dimetilacetamida care este toxică pentru țesuturi. Astfel, în zona administrării soluției injectabile se dezvoltă o regiune roșie invadată de sânge - un focar inflamator care se necrozează sau se formează un abces. Leziunea este însoțită de dureri și duce la o scădere a greutatei și a creșterii animalului. Suplimentar, lezarea mușchiului are consecințe serioase asupra cărnii din punctul de vedere igienic.

Problema pe care o rezolvă inven-

70

ția este de a se obține o compoziție veterinară injectabilă cuprinzând sulfametoxazolul și trimetoprim care să fie practic lipsită de efecte colaterale toxice.

Compoziția veterinară injectabilă lipsită de efecte secundare toxice, conform invenției, este constituită din 1,4 până la 5% în greutate 2,4 diamino-5-(3',4',5'-trimetoxibenzil)-pirimidină, 7 până la 25% în greutate 3-(4-aminofenilsulfonamido)-5-metiloxazol; 50 până la 58% în greutate solvenți organici miscibili cu apa constituiți din 7 până la 9% în greutate etanol și 43 până la 49 % în greutate polietilenglicol raportat la greutatea totală a compoziției; 3,5 până la 27 % în greutate apă; 3 până la 9% în greutate polivinilpirolidonă; 0,6 până la 1% în greutate hexametilentetramină; 2,5 până la 9% în greutate uree și 0,5 până la 2 % în greutate aditivi constituiți din 0,15 până la 0,3% în greutate din unul sau mai mulți antioxidanți și 0,3 până la 1,3 % în greutate acid mono- di și tricarboxilic având 3 până la 6 atomi de carbon și substituit cu o grupă hidroxil sau amino, raportat la greutatea totală a compoziției.

Astfel, compoziția veterinară, conform prezentei invenții, este lipsită de orice efect lateral acut sau cronic, nu reduce nici creșterea și nici greutatea animalelor și nu are consecințe nefavorabile asupra cărnii din punct de vedere igienic, când animalele sunt sacrificate.

S-au studiat diverse compoziții injectabile, de un veterinar, dintre care exemplificăm o compoziție constituită din : 0,8 la 6 părți în greutate de 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimetoxibenzil)-pirimidină, 4 la 30 părți în greutate 3-(4-aminofenilsulfonamidă)-5-metiloxazol, 25 ... 65 părți în greutate din unul sau mai mulți solvenți organici ce sunt miscibili cu apa, 1 la 40 părți în greutate apă, 3 la 12 părți în greutate din unul sau mai mulți agenți de solubilizare, 2 la 10 părți în greutate uree și 0,2 la 4 părți în greutate din unul sau mai mulți aditivi.

În compoziția, conform prezentei

invenții, solventul organic fiind miscibil cu apa este preferabil reprezentat de etanol și/sau polietilen glicol. Agentul de solubilizare preferat este reprezentat de polivinilpirolidonă și/sau hexametilentetramină. În general, aditivul este un antioxidant cum ar fi: piro-sulfitul de potasiu, glutation în formă redusă (*gamma*-L-glutamyl-L-citeinil-glicină), etc., și/sau un *mono- di* sau tricarboxilic acid având 3 la 6 atomi de carbon și substituit cu o grupare hidroxil sau amino, de exemplu: acid lactic, acid citric, acid glutamic, acid epsilon-aminocaproic, etc. Compoziția, conform prezentei invenții, poate cuprinde mai mult de un antioxidant și mai mult de un acid organic din categoria celor prezentați mai sus.

S-a formulat o compoziție constituită din 1,5 la 5,5 părți în greutate de 2,4-diamino-5-(3', 4', 5'-trimetoxibenzil)-pirimidină 8 la 27 părți în greutate de 3-(4-aminofenilsulfonamida-5-metiloxanol, 8 la 10 părți în greutate de etanol, 48 la 55 părți în greutate de polietilenglicol, 1 la 40 părți în greutate de apă, 4 la 10 părți în greutate polivinilpirolidonă, 0,7 la 1,1 părți în greutate de hexametilentetramină, 3 la 10 părți în greutate uree, 0,08 la 0,3 părți în greutate de antioxidant și 0,4 la 1,5 părți în greutate de acizi *mono- di* sau tricarboxilic având 3 la 6 atomi de carbon și substituit cu o grupare hidroxil sau o grupare amino.

Compoziția, conform prezentei invenții, se prepară prin amestecarea ingredientelor astfel : 1,4 până la 5 % în greutate 2,4 diamino- 5-(3', 4', 5' trimetoxibenzil)-pirimidină; 7 până la 25% în greutate 3-(4-aminofenilsulfonamido)-5-metiloxazol; 50 până la 58% în greutate solvenți organici miscibili cu apa constituiți din 7 până la 9% în greutate etanol și 43 până la 49% în greutate polietilenglicol raportat la greutatea totală a compoziției; 3,5 până la 27 % în greutate apă; 3 până la 9 % în greutate polivinilpirolidonă; 0,6 până la 1 % în greutate hexametilentetramină; 2,5 până la 9 % în greutate uree și 0,5 până la 2% în greutate aditivi constituiți din 0,15 până la 0,3 % în greutate din unul

sau mai mulți antioxidanți și 0,3 până la 1,3% în greutate acid *mono*-, *di* și *tri*-carboxilic având 3 până la 6 atomi de carbon și substituit cu o grupă hidroxil sau amino, raportat la greutatea totală a compoziției.

Este preferabil să se dizolve agentul de solubilizare sau o parte a acestuia, (de exemplu, polivinilpirolidonă), după care mai mult acid organic în apă. Apoi solventul organic fiind miscibil cu apa sau o parte a acestuia se adaugă la soluția apoasă obținută. Trimetoprimul este dizolvat în amestecul obținut, apoi antioxidantul, uree, sulfametoxazolul și partea rămasă din agentul de solubilizare se adaugă la soluție. Când dizolvarea este completă, soluția se filtrează, filtratul clar se introduce în sticle sau fiole ce sunt închise ermetic și se sterilizează prin intermediul căldurii.

Ordinea adăugării anumitor componente poate fi schimbată, totuși, este preferabil să se dizolve trimetoprimul mai întâi, și să se adauge sulfametoxazolul la soluția apoasă cuprinzând solventul sau solventii organici și trimetoprim.

Se dau, în continuare, 5 exemple de realizare, a invenției :

Exemplul 1. La 20 g de apă distilată se adaugă 5 g de polivinilpirolidonă, 1,4 g de acid lactic și 10 g de alcool etilic 96% vol, și în amestecul obținut se dizolvă și 4 g de trimetoprim. Soluției clare i se adaugă 49,8 g de polietilenglicol având un grad de polimerizare de 300, 0,15 g de glutathion redus, 0,05 g de piro-sulfat de potasiu și 3 g de uree, și amestecului obținut i se adaugă 20 g de sulfametoxazol și 0,75 g de hexametilentetramină. Soluția obținută se filtrează, se introduce în sticle sau fiole ce sunt închise și sterilizate la 120°C timp de 20 min.

Fiolele preparate în această manieră sunt stocate la temperatura camerei timp de 2 ani. Nu s-a observat opalescență, decolorare sau separare de substanță.

Exemplul 2. 6 g de polivinilpirolidonă și 0,42 g de acid citric se dizolvă

în 30 g de apă distilată. Se adaugă 8 g de alcool etilic 96% vol și 55 g de polietilenglicol având un grad de polimerizare de 200 și amestecului obținut i se adaugă 1,6 g de trimetoprim. În soluția clară obținută se dizolvă 4 g de uree, 0,08 g de glutathion redus, 0,1 g de piro-sulfat de potasiu, 8 g de sulfametoxazol și 0,9 g hexametilentetramină. Apoi, procedeul descris în cadrul exemplului 1, este urmat din nou.

Exemplul 3. 1,4 g de acid lactic se dizolvă în 4 g de apă distilată, se adaugă 4 g polivinilpirolidonă, 55 g polietilenglicol având gradul de polimerizare de 300 și 10 g de alcool etilic 96% vol și în soluția astfel obținută se adaugă 5,8 g de trimetoprim. La soluția clară se adaugă, 0,05 g de piro-sulfat de potasiu, 6,5 g uree, 0,25 g glutathion redus, 26,5 g sulfametoxazol și 1,1 g hexametilentetramină. Apoi, procedeul descris în cadrul exemplului 1, se urmează din nou.

Exemplul 4. La 54 g de polietilenglicol având un grad de polimerizare de 300 se adaugă 1 g de acid epsilon-aminocaproic, 6 ml de apă distilată, 8 g de polivinilpirolidonă și 10 g de alcool etilic de 96% vol, în amestecul obținut dizolvându-se 4 g de trimetoprim și la soluția obținută adăugându-se 0,1 g de glutathion redus, 10 g uree, 0,08 g piro-sulfat de potasiu, 20 g de sulfametoxazol și 0,9 g hexametilentetramină. Apoi, procedeul dat în exemplul 1, se repetă.

Exemplul 5. 0,8 g de acid glutamic și 10 g de polivinilpirolidonă se dizolvă în 12 g de apă distilată și se adaugă 58,1 g de polietilenglicol având gradul de polimerizare de 200 și 10 g de alcool etilic 96% vol. În soluția obținută se dizolvă 4 g de trimetoprim, apoi se adaugă 0,08 g de piro-sulfat de potasiu, 0,15 g de glutathion redus, 8 g de uree, 20 g de sulfametoxazol și 1 g de hexametilentetramină, și procedeul descris în cadrul exemplului 1, se repetă.

Compoziția, conform prezentei invenții, are valoarea pH-ului de 6 ... 7.

Compoziția veterinară injectabilă, conform prezentei invenții, a fost exa-

minată din punctul de vedere al lezării țesutului, și surprinzător, s-a găsit că foarte puțin este atacat țesutul în contrast cu compozițiile veterinare injectabile cunoscute care produc chiar și necroza țesutului.

În acest sens, porci sănătoși de 24 la 84 kg au fost tratați în regiunea cu carne albă, intramuscular cu compoziția conform, exemplului 1, al prezentei invenții. Substanța de referință a fost compoziția din exemplul 1 al BPS nr.2066 068 cuprinzând cantități identice de ingrediente active. Dozele de 1 ml/16 kg corp au fost urmărite timp de 14 zile asupra efectului tratamentului, apoi animalele au fost sacrificate. Mușchii longitudinali ai toraxului au fost desprinși și tăiați transversal, și zonele indicând alterări au fost examinate histologic.

În cazul injectării compoziției, conform prezentei invenții, după 6 h, s-a putut observa o mică alterare de aproximativ mărimea unei lentile. Alterarea nu a evoluat în cursul următoarelor zile. După 14 zile, alterările au devenit complet organizate prezentând țesut cu cicatrice pe tendoane.

În cazul injectării compoziției cunoscute, utilizate de referință, după 6

h, s-a observat o zonă de aproximativ mărimea unui bob de fasole de zonă necrozată. În prima zi, zona necrozată s-a mărit. În 14 zile, necroza musculară dezvoltată nu s-a organizat.

Astfel, testele de mai sus indică cu claritate că, compoziția veterinară injectabilă, conform prezentei invenții, practic nu atacă țesuturile la locul injectării și nici în vecinătatea ei.

Compoziția veterinară injectabilă, conform invenției, este caracterizată prin o eliminare relativ lungă, de exemplu, activitatea terapeutică durează timp îndelungat, cu toate că eliminarea din organism începe la scurt timp după injectare. Aceste caracteristici ale compoziției, conform prezentei invenții, au fost testate pe viței. Compoziția din exemplul 1 a fost administrată intramuscular la doze de 1 ml/10 kg corp, și probe de sânge au fost apoi prelevate de la animalele respective la intervale de timp stabilite, determinându-se concentrația de sulfametoxazol, apoi perioada de înjumătățire a ingredientelor active și valoarea rezidului în a 6-a zi de la administrare. Datele obținute sunt prezentate în tabel.

Timpul de înjumătățire și reziduu la vițel

Ingredient activ	Timp de înjumătățire, minute	Reziduu în a 5-a zi după administrare, mg/kg
Sulfametoxazol	850	0,1
Trimetoprim	485	0,05

Din tabel se poate vedea că injectarea intramusculară a compoziției veterinare, conform prezentei invenții, produce acțiune terapeutică pe timp relativ lung, în timp ce jumătate din ingrediente active administrate părăsesc organismul în cel mult 14 la 8 h. În același timp, după acțiunea terapeutică ingredientele active sunt ușor eliminate așa cum arată cantitatea de reziduu după a 6-a zi care este de numai aproximativ o sutime din cantitatea originală injectată.

Compoziția, conform prezentei invenții, poate fi preparată pe o cale sim-

plă, fără a se utiliza suporturi speciale.

Revendicări

1. Compoziție veterinară injectabilă lipsită de efecte colaterale toxice, pe bază de substanță activă 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimetoxibenzil)-pirimidină și 3-(4-aminofenilsulfonamido)-5-metiloxazol, **caracterizată prin aceea că** este constituită din 1,4 până la 5% în greutate 2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimetoxibenzil)-pirimidină, 7 până la 25% în greutate 3-(4-aminofenilsulfonamido)-5-metiloxazol,

50 până la 58% în greutate solvenți organici miscibili cu apa, 3,5 până la 27% în greutate apă, 3 până la 9% în greutate polivinilpirolidonă, 0,6 până la 1% în greutate hexametilentetramină, 2,5 până la 9% în greutate uree și 0,5 până la 2% în greutate aditivi.

2. Compoziție veterinară injectabilă, conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** solventul organic este format din 7 până la 9% în greutate etanol și 43 până la 49% în greutate polietilenglicol raportat la greutatea to-

tală a compoziției.

3. Compoziție veterinară injectabilă, conform revendicării 1 sau 2, **caracterizată prin aceea că** aditivul este constituit din 0,15 până la 0,3% în greutate din unul sau mai mulți antioxidanți și 0,3 până la 1,3 % în greutate acid mono-, di- sau tricarboxilic având 3 până la 6 atomi de carbon și substituit cu o grupă hidroxil sau amino, raportat la greutatea totală a compoziției.

Președintele comisiei de examinare: **farm. Pentelescu Elena**

Examinator: **farm. Anghel Doina**

PREȚ: 1650