

URZĄD PATENTOWY
w WARSZAWIE *A61 k 27/10*
OPIS PATENTOWY

Nr 28746.

Kl. 30 h, 3.

I. G. Farbenindustrie Aktiengesellschaft, Frankfurt n. M.

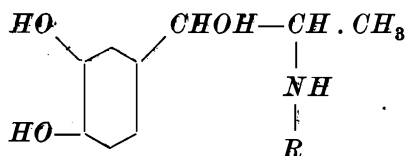
Sposób wytwarzania trwałych roztworów środków znieczulających.

Zgłoszono 17 kwietnia 1934 r.

Udzielono 3 lipca 1939 r.

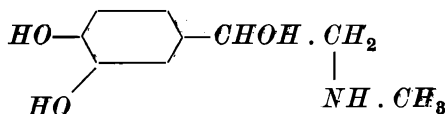
Pierwszeństwo: 22 kwietnia 1933 r. (Niemcy).

Niniejszy wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania środków znieczulających, zawierających oprócz środka działającego miejscowo znieczulająco również środek zwężający naczynia, będący związkiem o wzorze następującym:



w którym litera *R* oznacza wodór lub resztę alkylową; przez zastosowanie tych związków unika się niedogodności znanych środków tego rodzaju dotychczas używanych do miejscowego znieczulania.

Znane jest już stosowanie miejscowo znieczulających środków, zawierających oprócz związku o działaniu miejscowo znieczulającym środek, zwężający naczynia; działanie ostatnio wymienionego środka polega na zlokalizowaniu i przedłużeniu znieczulenia. Jako środek, zwężający naczynia, stosowano zwłaszcza 3,4 - dwuoksyfenyloetylolometyloaminę o wzorze następującym:

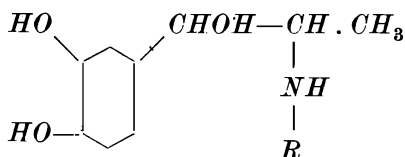


a jako środek miejscowo znieczulający, np. jednochlorowodorek *p* - aminobenzoylodwuetyloaminoetanolu.

Znane środki działające znieczulająco, zawierające 3,4 - dwuoksyfenyloetylolometyloaminę, jako środek do zwięzania naczyni, wykazują jednak wady.

Zwłaszcza trwałość znanych roztworów jest nieznaczna wskutek łatwego utleniania się 3,4 - dwuoksyfenyloetylolometyloaminy. Próbowano już usunąć albo chociażby w znacznej mierze zapobiec rozkładowi takich roztworów przez dodawanie środków redukujących, co jednak nie udało się zupełnie osiągnąć. Ta wada z powodu rozkładania się takich roztworów występuje zwłaszcza w otwartych ampulkach, ponieważ zawartość otwartych ampulek zmienia szybko swój kolor i staje się wskutek tego nieużyteczną.

Obecnie stwierdzono, że związki o następującym wzorze:



w którym litera *R* oznacza wodór lub resztę alkylową, czyli 3,4 - dwuoksyfenyloizopropylololominy lub jej wyższe homologi, podstawione w grupie aminowej, można z korzyścią stosować zamiast 3,4 - dwuoksy - fenilo - etylololometyloaminy, a mianowicie razem z miejscowo znieczulającymi środkami w celu zlokalizowania i przedłużenia działania znieczulającego. Nadspodziewanie stwierdzono, że takie kombinacje środków posiadają znacznie większą trwałość, niż znane dotychczas środki. Doświadczenia porównawcze wykazały, że roztwory środków znieczulających, do których dodano 3,4 - dwuoksyfenyloetylolometyloaminy, zmieniają w znacznym stopniu swoją barwę przy dostępie powietrza już po upływie 24 godzin, podczas gdy odpowiednie roztwory, zawierające wyższe homologi tego związku, nie wykazują w tym czasie jeszcze żadnej

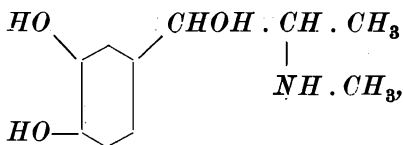
zmiany barwy. Oczywiście można trwałość roztworów, zawierających homologi te, jeszcze bardziej zwiększyć, zwłaszcza przy dostępie powietrza, przez dodanie substancji redukujących.

Ponadto stwierdzono, że takie kombinacje środków nie wywołują wyżej wymienionych działań trujących występujących przy stosowaniu 3,4 - dwuoksyfenyloetylolometyloaminy razem ze związkami miejscowo znieczulającymi, i że można je bez spowodowania działań pobocznych stosować do leczenia osobników chorych na hiperteryoidyzm, jak również w przypadkach zwapnienia tętnicy i wysokiego ciśnienia krwi. Oprócz tego stwierdzono również, że środki działające miejscowo znieczulająco, zawierające jako środek zwięzający naczynia, np. 3,4 - dwuoksyfenylo - izo - propylololominy, nie wywołują objawów podobnych do kolapsu, występujących niekiedy po stosowaniu 3,4 - dwuoksyfenyloetylolometyloaminy.

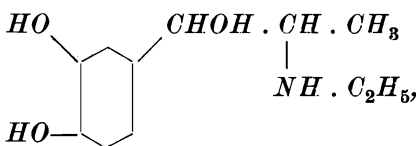
Wyżej opisane środki miejscowo znieczulające razem ze środkami zwięzającymi naczynia można w ten sam sposób stosować do wstrzykiwań lub znieczulania błon śluzowych w celu osiągnięcia miejscowego znieczulenia, jak środki miejscowo znieczulające, otrzymywane przy użyciu 3,4 - dwuoksy - feniloetylolometyloaminy.

Środki działające znieczulająco, otrzymywane według wynalazku, można wprowadzić do handlu w każdej postaci, stosowanej zwykle w praktyce farmaceutycznej, np. w postaci proszku, tabletek lub w postaci gotowych do użycia, wyjałowionych roztworów w zatopionych ampulkach szklanych lub flaszkiach. Środki te nie utleniają się i nie rozkładają w obecności wody.

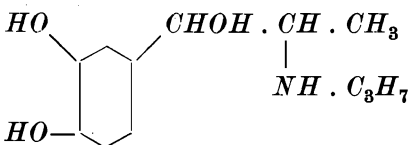
Oprócz 3,4 - dwuoksyfenylo - izopropylololominy można stosować w charakterze środków zwięzających naczynia 3,4 - dwuoksyfenyloizopropylolometyloaminę o wzorze:



3,4 - dwuoksyfenyloizopropyloloetyloaminę o wzorze:



3,4 - dwuoksyfenyloizopropylolopropylloaminę o wzorze:



Przy miejscowym znieczulaniu stosuje się razem ze środkami, zwięzającymi naczynia, jako środek działający znieczulająco, z korzyścią chlorowodorek *p* - aminobenzoylodwuetyloamino - etanolu. Ponadto estrami alkyloaminowymi kwasów aromatycznych, które mogą być stosowane jako środki działające znieczulająco, są np. siarczany *p* - aminobenzoylo - γ - butyloaminopropanolu, chlorowodorek *p* - aminobenzoylodwumetylo - aminometylobutanolu, chlorowodorek *p* - butyloaminobenzoylodwumetyloaminoetanolu, chlorowodorek *p* - aminobenzoylo - 2,2' - dwumetylo - 3 - dwuetyloamino - 1 - propanolu, chlorowodorek α - butylooksynechonylo - γ - dwuetyloetylenodwuamidku i chlorowodorek kwasu γ - (2 - metylopiperydylo) - propylobenzoowego.

Przy wytwarzaniu gotowych do użycia roztworów wodnych środków znieczulających, zawierających obok środka miejscowo znieczulającego również środek, zwięzający naczynia, można dodawać nieorganicznych środków redukujących rozpuszczalnych w wodzie. Jako środki redukujące

z korzyścią można stosować sole kwasu siarkowego i podsiarkawego lub ich pochodne, np. kwaśny siarczyn sodowy, kwaśny siarczyn potasowy, siarczyn sodu, formaldehido - dwusiarczyn, podsiarczyn sodu, acetonodwuksiarczyn i sulfoksylian formaldehydowy. Potrzebna ilość środka redukującego jest stosunkowo mała i zależy od charakteru stosowanego środka redukującego. Zasadniczo należy dodawać 50 — 200 mg środka redukującego na każde 100 cm³ roztworu.

Przykład I. 100 g chlorowodoru *p* - aminobenzoylodwuetyloaminoetanolu miesza się dokładnie z 1 — 2 g 3,4 - dwuoksyfenyloizopropyloloaminy w postaci chlorowodoru. Otrzymaną jednolitą mieszaninę wprowadza się do handlu bądź w postaci proszku, bądź w postaci tabletek. Dwuprocentowy wodny roztwór chlorowodoru *p* - aminobenzoylodwuetyloaminoetanolu otrzymuje się, rozpuszczając 2 g proszku lub tabletek w 100 cm³ wody.

Przykład II. 50 — 100 g chlorowodoru *p* - aminobenzoylodwuetyloaminoetanolu i 0,5 — 1 g 3,4 - dwuoksyfenyloizopropyloloaminy w postaci chlorowodoru lub innej w wodzie rozpuszczalnej soli tej aminy rozpuszcza się w 5 000 cm³ wyjałowionej wody lub 0,6%-owego wyjałowionego roztworu chlorku sodowego. Następnie dodaje się 5 — 10 g kwaśnego siarczynu sodowego jako środka redukującego, a otrzymany w ten sposób roztwór przesącza się.

Przykład III. 20 g chlorowodoru *p* - aminobenzoylodwuetyloaminoetanolu, 2 g chlorku sodowego, 4 g siarczynu potasowego i 20 cm³ 1%-owego roztworu 3,4 - dwuoksyfenyloizopropyloloaminy, zakwaszonego kwasem solnym, rozpuszcza się w takiej ilości wody destylowanej, że całkowita objętość wynosi 1 000 cm³.

W razie potrzeby można do otrzymanego roztworu dodać 2 g acetonodwuksiarczynu.

Przykład IV. 10 g chlorowodoru *p* - aminobenzoylodwumetyloamino - metylobutanolu, 6 g chlorku sodowego i 0,2 g chlorowodoru 3,4 - dwuoksyfenyloizopropyloloaminy rozpuszcza się w takiej ilości wody destylowanej, że całkowita objętość roztworu wynosi 1 000 cm³. Do otrzymanego roztworu można dodać 2 g octetomono - dwusiarczynu.

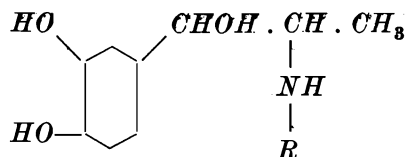
Przykład V. 10 g chlorowodoru estru β - piperydinoetylowego kwasu β - metoksyetyloaminobenzoowego, 4 g chlorku sodowego, 2 g kwaśnego siarczynu sodowego i 0,2 g chlorowodoru 3,4 - dwuoksyfenyloizopropyloloaminy rozpuszcza się w takiej ilości wody destylowanej, że całkowita objętość roztworu wynosi 1 000 cm³.

Przykład VI. 2 g chlorowodoru estru β - dwumetyloaminoetylowego kwasu 4 - butyloaminobenzoowego, 4 g chlorku sodowego, 4 g siarczynu potasowego i 0,2 g chlorowodoru 3,4 - dwuoksyfenyloizopropyloloaminy rozpuszcza się w takiej ilości wody destylowanej, że całkowita objętość roztworu wynosi 1 000 cm³. Do otrzymania

roztworu można dodać małe ilości kwasu siarkawego.

Zastrzeżenie patentowe.

Sposób wytwarzania trwałych roztworów środków znieczulających, znamienny tym, że środek działający znieczulająco przeprowadza się do roztworu razem ze środkiem zwężającym naczynia, będącym 3,4 - dwuoksyfenyloizopropyloloaminą o następującym wzorze:



w którym litera *R* oznacza wodór lub resztę alkylową.

I. G. Farbenindustrie
Aktiengesellschaft.
Zastępca: M. Skrzypkowski,
rzecznik patentowy.