

COA d 93/1



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ OPIS PATENTOWY

Nr 43417

Kl. 12 p, 4

Smith Kline & French Laboratories

Filadelfia, Stany Zjednoczone Ameryki

Sposób stabilizowania na światło związków fenotiazynowych

Patent trwa od dnia 15 lipca 1958 r.

Pierwszeństwo: 17 lipca 1957 r. (Stany Zjednoczone Ameryki).

Wynalazek dotyczy sposobu, umożliwiającego nadawanie związkom fenotiazynowym trwałości na światło.

Światło, na przykład słoneczne, wywołuje rozkład pierścienia fenotiazynowego i zmianę zabarwienia produktów zawierających ten pierścień. W rezultacie miano i zabarwienie preparatów o podstawie związków fenotiazynowych mogą ulec pogorszeniu. Stanowi to niedogodność w stosowaniu tych związków w medycynie i weterynarii, w których używa się ich ze względu na właściwości przeciwwymiotowe, uspokajające, łagodzące, antyhistaminowe, przeciwskurczowe i przeciwrakowe wobec drożdży lub pasożytnicze wobec drożdży. Zagadnienie psucia się związków fenotiazynowych jest szczególnie doniosłe w przypadku preparatów stanowiących wodne roztwory, jak też w przypadku gdy do wytwarzania preparatów fenotiazynowych stosuje się wodę, na przykład do granulacji na mokro.

Wspomniany problem rozwiązuje sposób stanowiący przedmiot wynalazku. Sposób ten polega na dodawaniu do związków fenotiazynowych sacharyny lub rozpuszczalnych soli sacharyny. Jako rozpuszczalne sole sacharyny nadają się do stosowania w sposobie według wynalazku zwłaszcza sole amonu, magnezu, wapnia i metali alkalicznych.

Stosunek ilościowy sacharyny do związku fenotiazynowego może wahać się od 1:1 do 1:1000, najkorzystniej od 1:5 do 1:500. Wystarczy bardzo niewielka ilość sacharyny do wyraźnej stabilizacji fenotiazyny i jej pochodnych.

Stabilizujące działanie sacharyny na związki fenotiazynowe wykazują następujące badania, przeprowadzone na etanodwusulfonianie 3-chloro - 10 - [3' - (4' - metylopiiperazylo) - propylo] - fenotiazyny, nazwanym „produktem A”.

	Slepa próba	Roztwór I	Roztwór II
Produkt A	0,5641 g	0,5641 g	0,5641 g
Sacharyna	0	0,0916 g	0,1832 g
Cytrynian jako czynnik buforu- jący (pH = 3)			
g. s.	50 cm ³	50 cm ³	50 cm ³

Próbki po 3 cm³ każdego roztworu poddano ekspozycji, w ciągu okresów czasu, odpowiadających 15, 25 i 30 minutom, źródła światła, przy czym naświetlenie każdej wynosiło 1,46.10⁻⁷ einsteinów/minutę/cm². Po tej próbie oznaczono spektrofotometrycznie miano pozostałego produktu A. Otrzymano następujące wyniki:

	Czas ekspozycji w minutach	Ilość odzyskane- go produktu
Slepa próba	0	11,14 mg/cm ³
	15	9,99
	25	9,30
	30	8,76

	Czas ekspozycji w minutach	Ilość odzyskane- go produktu
Roztwór I	0	11,29
	15	10,60
	25	10,07
	30	9,98
Roztwór II	0	11,40
	15	10,90
	25	10,40
	30	10,30

Inny szereg prób przeprowadzono z następującymi związkami:

z chlorowodorkiem 3-chloro-10-(3'-dwumetyloaminopropyl)-fenotiazyny (Produkt A):

z metanosulfonianem 3-dwumetylosulfamyl-10-(4"-metylo - 3'- piperazyliopropyl) - fenotiazyny (Produkt B).

I seria prób. Roztwory przygotowano jak wyżej, skład zestawu CL - 3033 jest bardzo zbliżony do zestawu w przykładzie III:

	Nr zestawu		
	CL - 3035	CL - 3033	CL - 3036
Produkt A	2,800 g(+)	2,800 g(+)	2,800 g(+)
sacharynian sodowy		0,200 g	0,400 g
Siarczyn sodowy obojętny.	0,100 g	0,100 g	0,100 g
roztwór kwaśnego siarczynu sodowego	0,3 ml	0,3 ml	0,3 ml
kwask askorbinowy	0,200 g	0,200 g	0,200 g
chlorek sodowy	0,675 g	0,675 g	0,675 g
Roztwór wodorotlenku sodowego w celu doprowadzenia do war- tości pH = 5	około 1,0 ml	około 0,5 ml	około 0,5 ml
Woda destylowana do	100,0 ml	100,0 ml	100,0 ml

(+) oznacza 2,5 g podstawy

Z każdego zestawu przygotowano i rozlano do ampulek część każdej partii w zwykłej atmosferze (CL - 3035 - 1, CL - 3033 - 1 i CL - 3036 - 1), a część w atmosferze azotu.

Roztwory w ampulkach po 5 ml sterylizowano przez ogrzewanie w temperaturze 100°C w ciągu 30 minut.

Część ampulek następnie poddano naświetla-

niu w ciągu 6 godzin w odległości 80 cm od lampy OSA „Ultravitalux” na 300 watt, traktowanemu jako światło dzienne.

Dawki otrzymane przed naświetlaniem i po naświetlaniu, przedstawione na tablicy poniżej wykazują działanie ochronne sacharyny

	CL-3035-1	CL-3035-2	CL-3033-1	CL-3033-2	CL-3036-1	CL-3036-2
Rozkład produktu A po 16 godzinach naświetlania	24%	24%	17%	18%	11%	9%

II Seria prób. Z metanosulfonianem 3-dwumetylosulfamilo-10-[3'-(4"metylopiperazy-nylo)-propylo]-fenotiazyny. Przygotowuje się jak

poprzednio 4 roztwory (2 w zwykłej atmosferze i 2 w atmosferze azotu) według dwóch niżej podanych zestawów:

	Nr zestawów	
	CL - 3039	CL - 3040
Produkt	1,434 g (+)	1,434 g (+)
Sacharynian sodowy metadwusiarczyny sodowy	0,050 g	0,200 g
		0,050 g
Obojętny siarczyny sodowy	0,100 g	0,100 g
Chlorek sodowy	0,650 g	0,650 g
Roztwór normalny wodorotlenku sodowego w celu doprowadzenia do wartości pH = 3,5	około 0,8 ml	około 0,8 ml
Woda destylowana do...	100,0 ml	100,0 ml

(+) oznacza 1,0 g podstawy

Partia rozlewana w warunkach dostępu powietrza ma nr CL - 3039 - 1 i CL - 3040 - 1, a partia rozlewana w atmosferze azotu nosi nr CL - 3039 - 2 i CL - 3040 - 2.

Ampułki 5 ml poddano sterylizacji przez ogrzewanie w temperaturze 100°C w ciągu 30 minut. Wyniki stabilizacji przedstawia następująca tablica:

	CL-3039-1	CL-3039-2	CL-3040-1	CL-3040-2
Rozkład produktu B po 6 godzinach naświetlania	wyższy od 25%	wyższy od 15%	15%	5%

Związki fenotiazynowe można stosować w postaci wolnej zasady lub w postaci soli kwasu nietoksycznego takiego, jak kwas winowy, kwas maleinowy, kwas etonodwusulfonowy, kwas solny, kwas fosforowy, kwas bromowodorowy, kwas siarkowy.

Sposób można stosować do związków fenotiazynowych lub do mieszanin z różnymi rozcieńczalnikami, stałymi lub ciekłymi, jak te, które są w użyciu do przygotowania preparatów farmaceutycznych lub weterynaryjnych. Takimi rozcieńczalnikami są na przykład skrobia, talk, laktoza, kwas stearynowy, żelatyna, woda, olej arachidowy, oliwa. Preparaty o pod-

stawie związków fenotiazynowych mogą poza tym zawierać czynniki konserwujące, jak alkohol benzylovowy lub p-hydroksybenzoesan metylu, czynniki buforujące pH i stabilizatory, np. kwas askorbinowy lub dwusiarczyny sodowy.

Podane poniżej przykłady wyjaśniają jak wynalazek może być stosowany w praktyce.

Preparaty opisane w przykładach: II, IV, V, VI, VII, VIII, IX i X otrzymuje się klasycznymi metodami, stosowanymi do produkcji roztworów iniekcyjnych. Preparat z przykładu XI otrzymuje się klasycznym sposobem stosowanym przy wyrobie syropów leczniczych.

Przykład I. Dwuchlorowodorek 3-tróji-fluorometylo-10-[3'-(4"-metylopiperazyńlo)-propylo]-fenotiazyny	
	0,30 g*)
Sacharynian sodowy	0,13 „
Fosforan jednosodowy	0,87 „
Winian sodowy	1,30 „
Woda do iniekcji	do 100 cm ³

Fosforan jednosodowy i winian sodowy rozpuszcza się w 50% zastosowanej ilości wody i dodaje się do otrzymanego roztworu pochodną fenotiazynową. Sacharynian sodowy rozpuszcza się w 30% zastosowanej ilości wody i roztwór dodaje do poprzedniego zbuforowanego roztworu. Następnie dopełnia się wodą do objętości końcowej, odsącza przez filtr bakteriologiczny i rozlewa do ampulek 2 cm³, które zamyka się i sterylizuje w autoklawie.

Przykład II. Etanodwusulfonian 3-chloro-10-[3'-(4"-metylopinerazynolo)-propylo]-fenotiazyny	
	0,75*) g
Sacharynian sodowy	0,09 „
Fosforan jednosodowy	0,50 „
Winian sodowy	1,20 „
Alkohol benzylowy	0,75 cm ³
Woda do iniekcji	do 100 cm ³

Alkohol benzylowy rozpuszcza się w 30% zastosowanej ilości wody i dodaje fosforan jednosodowy, pochodną fenotiazynową i winian sodowy. Sacharynian sodowy rozpuszcza się w 30% zastosowanej ilości wody i roztwór dodaje do poprzedniego roztworu, po czym dopełnia się wodą do 100 cm³ i filtruje. Otrzymany roztwór rozlewa się do ciemnych fiakonów na 13 cm³, zatyka korkami z czarnego kauczuku, zamyka i sterylizuje w autoklawie.

Przykład III. Chlorowodorek -3-chloro-10-(3'-dwumetyloaminopropylo)-fenotiazyny	
	2,50 g
sacharynian sodowy	0,200 „
siarczyn sodowy	0,100 „
dwusiarczyn sodowy	0,100 „
chlorek sodowy	0,675 „
kwas askorbinowy	0,200 „
woda do iniekcji	do 100 cm ³

Przykład IV. Winian 10-(3'-dwumetyloamino-2'-metylopropylo)-fenotiazyny	
	3,125 g
Sacharynian sodowy	0,250 „
Siarczyn sodowy	0,350 „
Kwas winowy	0,250 „
Woda do iniekcji	do 100 cm ³

Przykład V. Chlorowodorek 10-(3'-dwumetyloamino-propylo)-fenotiazyny	
	4,50 g
Sacharynian sodowy	1,0 „
Siarczyn sodowy	0,100 „
Dwusiarczyn sodowy	0,100 „
Chlorek sodowy	0,675 „
Kwas askorbinowy	0,200 „
Woda do iniekcji	do 100 cm ³

Przykład VI. Dwuchlorowodorek 3-chloro-10[3'-(3"-β-hydroksyetylo-1"-piperazyńlo)-propylo]-fenotiazyny	
	0,65 g
Fosforan jednosodowy	0,50 „
Winian sodowy	1,20 „
Sacharynian sodowy	0,09 „
Alkohol benzylowy	0,75 „
Woda do iniekcji	do 100 cm ³

Przykład VII. Dwuchlorowodorek 3-chloro-10-[3'-(3"-β-acetoksyetylo-1"-piperazyńlo)-propylo]-fenotiazyny	
	0,71 g
Fosforan jednosodowy	0,87 „
Winian sodowy	1,30 „
Sacharynian sodowy	0,13 „
Woda do iniekcji	do 100 cm ³

Przykład VIII. Winian 3-tróji-fluorometylo-10-(3'-dwumetyloamino-2'-metylopropylo)-fenotiazyny	
	1,75 g
Kwas winowy	0,250 „
Sacharynian potasowy	0,300 „
Siarczyn sodowy	0,250 „
Woda do iniekcji	do 100 cm ³

Przykład IX. Dwuchlorowodorek 3-tróji-fluorometylo-10-[3'-(4"-metylo-1"-piperazyńlo)-2'-metylopropylo]-fenotiazyny	
	0,61 g
Sacharynian sodowy	0,13 „
Winian sodowy	0,87 „
Kwas askorbinowy	1,30 „
Woda do iniekcji	do 100 cm ³

Przykład X. Chlorowodorek 3-chloro-10-(3'-dwumetyloamino-propylo)-fenotiazyny	
	2,50 g
Sacharyna	0,05 „
Siarczyn sodowy	0,100 „
Dwusiarczyn sodowy	0,100 „
Chlorek sodowy	0,675 „
Kwas askorbinowy	0,200 „
Woda do iniekcji	do 100 cm ³

Przykład XI. Chlorowodorek 3-chloro-10-(3'-dwumetyloaminopropylo)-fenotiazyny	
	0,20 g
Sacharyna rozpuszczalna	0,10 „

*) ilość odpowiadająca 5 mg zasady na 1 cm³ roztworu.

Benzoesan sodowy	0,05 „
Kwas cytrynowy	0,02 „
Kwas askorbinowy	0,10 „
Olejek pomarańczowy	0,01 cm ³
Oliwa jadalna	0,050 „
Syrop cukrowy	93,75 „
Woda destylowana	do 100 „

Przykład XII. Dwumaleinian 3-chloro-10- [3'-(4"-metylopiperazynolo)-propylo]-fenotiazyny

	16,21 mg/tabletkę
Terra Alba	219 „ „
Cukier	50 „ „
Sacharynian sodowy	3,09 „ „

Podane produkty miesza się dokładnie i granuluje z 15%-owym roztworem żelatyny

Skrobia	17 mg/tabletkę
Talk	5 „ „
Kwas cytrynowy	2 „ „

Po dodaniu tych trzech produktów mieszaninę tabletkuje się.

Przykład XIII. Preparat do użytku weterynaryjnego.

Fenotiazyna	1 g
Mączka kostna	1 „
Chlorek sodowy	1 „
Sacharyna	0,20 „

Podane produkty miesza się dokładnie i mieszaninę rozsypuje do kapsulek z twardej żelatyny.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób stabilizowania na światło związków fenotiazynowych, zaamienny tym, że związki te lub zestawy zawierające je miesza się ze związkami sacharynowymi, na przykład z samą sacharyną lub jej rozpuszczalnymi solami.

Smith Kline & French Laboratories

Zastępca: mgr Józef Kamiński,
rzecznik patentowy