

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 30 h, 2/30

Zgłoszono: 5.V.1967 (P 120 398)

Pierwszeństwo: 9.V.1966 Szwajcaria

MKP A 61 k 27/10

Opublikowano: 31.X.1969

UKD

Właściciel patentu: F. Hoffmann — La Roche u. Co., A.G., Bazylea
(Szwajcaria)Sposób otrzymywania roztworu sulfamidu i potencjatora sulfami-
du do wstrzykiwań

1 Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania roztworu sulfamidu i potencjatora sulfamidu do wstrzykiwań.

Jednoczesne wstrzykiwanie lekarstwa złożonego z kilku substancji czynnych, które nie mogą być zespolone w kombinowany preparat, napotyka na znaczne trudności. Poza przykrą dla pacjenta koniecznością przyjmowania dwóch lub kilku zastrzyków zamiast jednego, bardzo często niemożliwe jest wystarczająco dokładne zachowanie stosunku dawek poszczególnych składników. Rozważania te dotyczą nie tylko zastrzyków jako takich, lecz również infuzji, jak np. stałych kroplowych infuzji dożylnych.

Przy stosowaniu sulfamidów z potencjatorem, zarówno z uwagi na skuteczność działania, jak i ze względów toksykologicznych — szczególnie ważne jest utrzymanie określonego stosunku sulfamidu do potencjatora, dlatego możliwość stosowania kombinacji sulfamidów z potencjatorami sulfamidów w jednym jedynym zastrzyku jest w praktyce bardzo potrzebna. Podczas, gdy stosowanie chemoterapii w leczeniu ludzi przeprowadza się często doustnie, a zastrzyki stosuje się tylko w przypadku, gdy chodzi o szczególnie szybkie działanie, weterynarz stosuje chętniej w celach leczniczych, przynajmniej w pierwszym stadium leczenia, zastrzyki aniżeli doustne podawanie leku.

2 Przedstawiony problem występuje dlatego szczególnie ostro w medycynie weterynaryjnej.

Dotychczas niemożliwe było otrzymywanie roztworów do wstrzykiwania, zawierających w jednym preparacie zarówno sulfamidy jak i zasadowo reagujące potencjatory sulfamidów, wskutek szczególnych właściwości rozpuszczalności tych dwóch składników. Podczas, gdy sulfamidy tworzą tylko z zasadami przydatne rozpuszczalne sole, to znaczy np. wykazujące wystarczające stężenie przy fizjologicznie dopuszczalnej wartości pH, to zasadowo reagujące potencjatory sulfamidów dają tylko z kwasami przydatne sole rozpuszczalne. Zmieszanie roztworów tych dwóch składników powoduje strącenie, które uniemożliwia otrzymywanie roztworów do wstrzykiwań. Potencjatory podwyższają działanie sulfamidów przeciw bakteriom, wykazują również działanie chemoterapeutyczne. Zwiększenie efektu działania sulfamidów w przypadku określonej ilości sulfamidu i potencjatora przewyższa addytywną aktywność tych obu pojedynczych składników.

Stwierdzono, że otrzymuje się odpowiednie roztwory potencjatora sulfamidu nadające się do wstrzykiwań, jeśli rozpuszczalną sól sulfamidu rozpuści się w wodzie przy wartości pH około 11, zasadowo reagujący potencjator sulfamidu rozpuści się w rozpuszczalniku organicznym nadającym się do zastosowania w terapii, mieszającym

się z wodą, i połączy się obydwie otrzymane roztwory w jeden klarowny roztwór.

Stwierdzono również, że wodne roztwory sulfamidów dają się rozcieńczyć stosunkowo dużymi ilościami tego rodzaju organicznych rozpuszczalników, przy czym sulfamid nie wytrąca się nawet wówczas, gdy ten rozpuszczalnik sam zawiera jeszcze w wodzie trudno rozpuszczalne lub nierozpuszczalne składniki czynne. Efekt ten utrzymuje się w szerokich granicach stężenia, przy czym stężenie graniczne można łatwo ustalić za pomocą prostych prób.

Wynalazek nie ogranicza się do zastosowania określonych sulfamidów. Istotne jest jednak, aby te sulfamidy tworzyły sole rozpuszczalne w wodzie w wystarczającym stężeniu przy dopuszczalnej jeszcze ze względów fizjologicznych wartości pH.

Jako sulfamidy stosuje się przede wszystkim 5,6-dwumetoksy-4-sulfanilamidopirymidynę, 3,4-dwumetylo-5-sulfanilamidoizoksazol, 5-metylo-3-sulfanilamidoizoksazol, 2,4-dwumetoksy-6-sulfanilamidopirymidynę i/lub 4,6-dwumetylo-2-sulfanilamidopirymidynę.

W ostatnich latach wzrosło bardzo znaczenie potencjatorów sulfamidów i ciągle jeszcze dziedziną tą się rozwija. W pierwszym rzędzie zwraca się obecnie uwagę na zasadowe potencjatory, które należy zaliczyć do grupy pochodnych pirymidyny o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub niską grupę alkilową, zwłaszcza metylową i etylową, a R_2 oznacza grupę arylową, zwłaszcza resztę fenylową podstawioną przez jedną lub więcej niższych grup alkoksylowych, zwłaszcza metoksylowych i izobutoksylowych, aminowych, nitrowych, niższych grup alkilowych, zwłaszcza metylowych, trójfluorometylowych i hydroksylowych i/lub przez atom chlorowca, zwłaszcza chloru.

Niższa grupa alkilowa lub alkoksylowa oznacza grupę, zawierającą do 6 atomów węgla, liniową lub rozgałęzioną.

Jako potencjatory stosuje się korzystnie 2,4-dwuamino-5-(3,4-dwumetoksybenzylo)-pirymidynę, 2,4-dwuamino-5-(3,4,5-trójetoksybenzylo)-pirymidynę, 2,4-dwuamino-5-(3,4,6-trójetoksybenzylo)-pirymidynę, 2,4-dwuamino-5-(3,4-dwumetoksy-6-metylobenzylo)-pirymidynę i/lub 2,4-dwuamino-5-(4-chlorobenzylo)-6-etylopirymidynę.

Sposobem według wynalazku rozpuszcza się sól sulfamidów w możliwie niewielkiej ilości wody. Oczywiście możliwe jest połączenie procesu tworzenia soli z procesem rozpuszczania. Stężenie sulfamidów wynosi w odniesieniu do gotowego mieszanego roztworu 1–40 g/100 ml roztworu, korzystnie 10–30 g/100 ml roztworu.

Potencjator sulfamidowy rozpuszcza się w podwyższonej temperaturze w nadających się do zastosowania w terapii, organicznych mieszaninach z wodą rozpuszczalnikami. Przykładami tego rodzaju rozpuszczalników są estry poliglikoli etylenowych alkoholu czterowodorofurfurylowego z około trzema gramocząsteczkami tlenu etylenu na jedną gramocząsteczkę alkoholu, dwumetyloformamid, sulfotlenek dwumetylowy, dwumetylo-

acetamid, dwumetyloacetamid, 1,2-propylenoglikol, dwu- (1,2-propylenoglikol), 1,3-butylenoglikol, a korzystnie eter metylenowy gliceryny (25%, 4-hydroksymetylo-1,3-dioksolanu i 75% 5-hydroksy-1,3-dioksolanu) i poliglikole etylenowe zawierające 2–15 grup tlenu etylenu, zwłaszcza glikol dwumetylenowy.

Stężenie potencjatora w odniesieniu do gotowego roztworu mieszanego wynosi 1–10 g/100 ml roztworu, korzystnie 1–5 g/100 ml roztworu.

W gotowym roztworze mieszanym zawartość wody wynosi 5–50 g/100 ml roztworu, a zawartość rozpuszczalnika organicznego 30–80 g/100 ml roztworu.

Do roztworu dodaje się czasem środki pomocnicze na przykład etanol, alkohol benzylowy, butylowy, hydroksyanizol, siarczany itd. w celu uzyskania specjalnych właściwości (np. podwyższenie działania konserwującego, obniżenie lepkości, poprawienie trwałości, polepszenie tolerancji przez organizm przez dodanie składników lokalnie znieczulających).

Gotowe zwłaszcza roztwory otrzymywane sposobem według wynalazku można używać doustnie, np. jako dodatek do wody do picia.

Następujące przykłady ilustrują wynalazek.

Przykład I. Sporządza się następujące roztwory:

- a) 10 g 2,4-dwumetyloksy-6-sulfanilamidopirymidyny, 0,3 g dwuetanoloaminy i 1,3 g wodorotlenku sodowego rozpuszcza się ogrzewając do temperatury 75°C w 20 ml destylowanej wody,
- b) 2 g 2,4-dwuamino-5-(3,4-dwumetoksy-6-metylobenzylo)-pirymidyny rozpuszcza się ogrzewając do temperatury 75°C w mieszaninie 10 g absolutnego alkoholu, 10 g dwumetyloacetamidu i 45 g poliglikolu (400),

Obydwa roztwory a) i b) miesza się, następnie dopełnia poliglikolem (400) zawierającym około 3 grupy tlenu etylenu (poliglikol etylenowy o przeciętnym ciężarze cząsteczkowym 400) do 100 ml i przesącza w sterylnych warunkach.

Przykład II. Sporządza się następujące roztwory:

- a) 10 g 5-metylo-3-sulfanilamidoizoksazolu i 4,2 g dwuetanoloaminy rozpuszcza się ogrzewając do temperatury 60°C w 20 ml wody destylowanej,
- b) 2 g 2,4-dwuamino-5-(3,4-dwumetoksy-5-metylobenzylo)-pirymidyny rozpuszcza się ogrzewając do temperatury 75°C w mieszaninie 10 g alkoholu absolutnego, 10 g dwumetyloacetamidu i 15 g poliglikolu (400).

Obydwa roztwory a) i b) miesza się, następnie dopełnia poliglikolem (400) do 100 ml i sącza.

Przykład III. Sporządza się następujące roztwory:

- a) 20,4 g 5,6-dwumetoksy-4-sulfanilamidopirymidyny, 2,7 g wodorotlenku sodowego i 0,3 g dwuetanoloaminy rozpuszcza się ogrzewając do temperatury 60°C w 12 g wody destylowanej.
- b) 2 g 2,4-dwuamino-5-(3,4,5-trójetoksybenzylo)-pirymidyny rozpuszcza się ogrzewając do temperatury 80°C w około 50 g 1,2-glikolu propylenowego.

Obydwa roztwory a) i b) miesza się i dopełnia

1,2-glikolem propylenowym do 100 ml oraz sączy w sterylnych warunkach.

Przykład IV. Sporządza się następujące roztwory:

- a) 30,6 g 5,6-dwumetoksy-4-sulfanilamidopirymidyny, 4,0 g wodorotlenku sodowego i 0,3 g dwuetanoloaminy rozpuszcza się ogrzewając do temperatury 60°C w 20 ml wody destylowanej.
- b) 3 g 2,4-dwuamino-5-(3,4,5-trójetoksybenzylo)-pirymidyny rozpuszcza się ogrzewając do temperatury 85°C w 45 g poliglikolu (400).

Obydwa roztwory a) i b) miesza się i dopełnia poliglikolem (400) do 100 ml oraz sączy w sterylnych warunkach.

Przykład V. Sporządza się następujące roztwory:

- a) 20,4 g 5,6-dwumetoksy-4-sulfanilamidopirymidyny, 2,7 g wodorotlenku sodowego i 0,3 g dwuetanoloaminy rozpuszcza się ogrzewając do temperatury 70°C w 10 ml wody destylowanej.
- b) 4,08 g 2,4-dwuamino-3-(3,4,5-trójetoksybenzylo)-pirymidyny rozpuszcza się ogrzewając do temperatury 75°C w mieszaninie 10 g alkoholu absolutnego, 10 g dwumetyloacetamidu i 45 g poliglikolu (400).

Obydwa roztwory a) i b) miesza się i dopełnia poliglikolem (400) do 100 ml oraz sączy w sterylnych warunkach.

Przykład VI. Sporządza się następujące roztwory:

- a) 21,8 g soli sodowej 4,6-dwumetylo-2-sulfanilamidopirymidyny rozpuszcza się ogrzewając do temperatury 60°C w 20 g wody destylowanej.
- b) 2,04 g 2,4-dwuamino-5-(3,4,5-trójetoksybenzylo)-pirymidyny rozpuszcza się ogrzewając do temperatury 75°C w mieszaninie 10 g alkoholu absolutnego, 10 g dwumetyloacetamidu i 40 g poliglikolu (400).

Obydwa roztwory a) i b) miesza się i dopełnia poliglikolem (400) do 100 ml oraz sączy w sterylnych warunkach.

Przykład VII. Sporządza się następujące roztwory:

- a) 10 g 5,6-dwumetoksy-4-sulfanilamidopirymidyny, 0,3 g dwuetanoloaminy i 1,3 g wodorotlenku sodowego rozpuszcza się ogrzewając do temperatury 50°C w 40 ml wody destylowanej.
- b) 2 g 2,4-dwuamino-5-(3,4,5-trójetoksybenzylo)-pirymidyny rozpuszcza się ogrzewając do temperatury 50°C w 50 g eteru metylenowego gliceryny.

Obydwa roztwory a) i b) miesza się, dopełnia eterem metylenowym gliceryny do 100 ml i sączy w sterylnych warunkach.

Przykład VIII. Sporządza się następujące roztwory:

- a) 20,4 g 2,4-dwumetoksy-6-sulfanilamidopirymidyny, 0,3 g dwuetanoloaminy i 2,7 g wodorotlenku sodowego rozpuszcza się ogrzewając do temperatury 65°C w 10 g wody destylowanej.
- b) 4,08 g 2,4-dwuamino-5-(3,4,5-trójetoksybenzylo)-pirymidyny rozpuszcza się ogrzewając do temperatury 70°C w mieszaninie 10 g alkoholu absolutnego, 10 g dwumetyloacetamidu i 45 g glikolu dwuetylenowego.

Obydwa roztwory a) i b) miesza się, dopełnia glikolem dwuetylenowym do 100 ml oraz sączy w sterylnych warunkach.

Przykład IX. Sporządza się następujące roztwory:

- a) 20,4 g 5,6-dwumetoksy-4-sulfanilamidopirymidyny, 2,8 g wodorotlenku sodowego rozpuszcza się ogrzewając do temperatury 70°C w 10 ml wody destylowanej.
- b) 4,08 g 2,4-dwuamino-5-(3,4,5-trójetoksybenzylo)-pirymidyny rozpuszcza się ogrzewając do temperatury 70°C w mieszaninie 10 g alkoholu absolutnego i 50 g eteru poliglikolu etylenowego i alkoholu czterowodorofurfurylowego (około 3 gramocząsteczki tlenu etylenu na jedną gramocząsteczkę alkoholu).

Obydwa roztwory a) i b) miesza się, dopełnia wymienionym eterem do 100 ml i sączy sterylnie.

Przykład X. Sporządza się następujące roztwory:

- a) 10 g 5,6-dwumetoksy-4-sulfanilamidopirymidyny i 1,4 g wodorotlenku sodowego rozpuszcza się ogrzewając do temperatury 55°C w 10 ml wody destylowanej.
- b) 1 g 2,4-dwuamino-5-(3,4-dwumetoksybenzylo)-pirymidyny rozpuszcza się ogrzewając do temperatury 85°C w 65 g dwumetyloformamidu.

Obydwa roztwory a) i b) miesza się, dopełnia dwumetyloformamidem do 100 ml i sączy sterylnie.

Przykład XI. Sporządza się następujące roztwory:

- a) 20,4 g 5,6-dwumetoksy-4-sulfanilamidopirymidyny i 2,8 g wodorotlenku sodowego rozpuszcza się ogrzewając do temperatury 70°C w 10 ml wody destylowanej.
- b) 2,0 g 2,4-dwuamino-5-(3,4,5-trójetoksybenzylo)-pirymidyny rozpuszcza się ogrzewając do temperatury 70°C w 60 g dwu-(1,2-glikolu propylenowego).

Obydwa roztwory a) i b) miesza się, dopełnia dwu-(1,2-glikolem propylenowym) do 100 ml i sączy sterylnie.

Przykład XII. Sporządza się następujące roztwory:

- a) 10 g 5,6-dwumetoksy-4-sulfanilamidopirymidyny, 0,2 g dwuetanoloaminy i 1,35 g wodorotlenku sodowego rozpuszcza się ogrzewając do temperatury 75°C w 5 g wody destylowanej.
- b) 1 g 2,4-dwuamino-5-(3,4-dwumetoksybenzylo)-pirymidyny rozpuszcza się ogrzewając do temperatury 75°C w 70 g eteru metylenowego gliceryny.

Obydwa roztwory a) i b) miesza się, dopełnia eterem metylenowym gliceryny do 100 ml i sączy sterylnie.

Przykład XIII. Sporządza się następujące roztwory:

- a) 40 g 5,6-dwumetoksy-4-sulfanilamidopirymidyny i 5,6 g wodorotlenku sodowego rozpuszcza się ogrzewając do temperatury 80°C w 20 ml wody destylowanej.
- b) 2 g 2,4-dwuamino-5-(3,4,5-trójetoksybenzylo)-pirymidyny rozpuszcza się ogrzewając do temperatury 70°C w mieszaninie 2 g alkoholu ben-

zylowego i 40 g eteru metylenowego gliceryny.

Obydwa roztwory a) i b) miesza się, dopełnia eterem metylenowym gliceryny do 100 ml i sący.

Przykład XIV. Sporządza się następujące roztwory:

- a) 25,5 g 5,6-dwumetoksy-4-sulfanilamidopirymidyny, 3,35 g wodorotlenku sodowego i 0,3 g dwuetanoloaminy rozpuszcza się ogrzewając do temperatury 75°C w 13 g wody destylowanej.
- b) 5,1 g 2,4-dwuamino-5-(3,4,5-trójetoksybenzylo)-pirymidyny rozpuszcza się ogrzewając do 60°C w mieszaninie 8 g alkoholu absolutnego, 2 g alkoholu benzylowego i 50 g eteru metylenowego gliceryny.

Obydwa roztwory a) i b) miesza się, dopełnia eterem metylenowym gliceryny do 100 ml i sący sterylne.

Przykład XV. Sporządza się następujące roztwory:

- a) 10 g 3,4-dwumetylo-5-sulfanilamidoizoksazolu i 4 g dwuetanoloaminy rozpuszcza się ogrzewając do temperatury 60°C w 40 ml wody destylowanej.
- b) 2 g 2,4-dwuamino-5-(3,4,5-trójetoksybenzylo)-pirymidyny rozpuszcza się ogrzewając do temperatury 60°C w 50 g eteru metylenowego gliceryny.

Obydwa roztwory a) i b) miesza się, dopełnia eterem metylenowym gliceryny do 100 ml i sący sterylne.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania roztworu sulfamidu i potencjatora sulfamidu do wstrzykiwań, **znamienny tym**, że rozpuszcza się w wodzie przy wartości pH około 11 sól sulfamidu rozpuszczalną w wodzie, oddzielnie sporządza się roztwór potencjatora sulfamidu szeregu pirymidynowego reagującego zasadowo w rozpuszczalniku organicznym nadającym się do zastosowania w terapii oraz mieszającym się z wodą i odbywa otrzymane roztwory łączy się ze sobą w klarowny roztwór.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że sól sulfamidu oraz potencjator sulfamidu stosuje się w takich ilościach, aby zawartość soli

sulfamidu w mieszanym roztworze końcowym wynosiła 1—40 g/100 ml roztworu, zwłaszcza 10—30 g/100 ml roztworu, a zawartość potencjatora sulfamidu 1—10 g/100 ml roztworu, zwłaszcza 1—5 g/100 ml roztworu.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że wodę i rozpuszczalnik organiczny stosuje się w takich ilościach, aby zawartość wody w mieszanym roztworze końcowym wynosiła 5—50 g/100 ml roztworu, a zawartość rozpuszczalnika 30—80 g/100 ml roztworu.
4. Sposób według zastrz. 1 i 3, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik organiczny stosuje się eter metylenowy gliceryny lub poliglikole etylenowe, zawierające 2—15 grup tlenu etylenu.
5. Sposób według zastrz. 1 lub 2, **znamienny tym**, że jako sulfamid stosuje się 5,6-dwumetoksy-4-sulfanilamidopirymidynę, 3,4-dwumetylo-5-sulfanilamidoizoksazol, 5-metylo-3-sulfanilamidoizoksazol, 2,4-dwumetoksy-6-sulfanilamidopirymidynę i/ albo 4,6-dwumetylo-2-sulfanilamidopirymidynę.
6. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że jako potencjator sulfamidów stosuje się pochodną pirymidyny o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, zwłaszcza metylową i etylową, a R_2 oznacza grupę aryłową, zwłaszcza resztę fenyłową, ewentualnie podstawioną przez jedną lub więcej grup alkoksylowych zawierających 1—6 atomów węgla, zwłaszcza metoksylowych i izobutoksylowych, aminowych, nitrowych, alkilowych zawierających 1—6 atomów węgla, zwłaszcza metylowych, trójfluorometylowych, hydroksylowych i/ lub przez atom chlorowca, zwłaszcza chloru.
7. Sposób według zastrz. 6, **znamienny tym**, że jako potencjator sulfamidu stosuje się 2,4-dwuamino-5-(3,4-dwumetoksybenzylo)-pirymidynę, 2,4-dwuamino-5-(3,4,5-trójetoksybenzylo)-pirymidynę, 2,4-dwuamino-5-(3,4,6-trójetoksybenzylo)-pirymidynę, 2,4-dwuamino-5-(3,4-dwumetoksy-6-metylobenzylo)-pirymidynę i/ albo 2,4-dwuamino-5-(4-chlorobenzylo)-6-etylopirymidynę.

