



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 03.IX.1964 (P 105 635)

Pierwszeństwo: 18.IX.1963 Stany
Zjednoczone
Ameryki

Opublikowano: 28.II.1967

Kl. 30 h, 2/36

MKP A 61 k 27/00

UKD

Współtwórcy wynalazku: Bernard Loev, Donald Thomas Walz

Właściciel patentu: Smith Kline & French Laboratories City of Philadelphia (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania środków farmaceutycznych przeciwbólowych i przeciwgorączkowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania środków farmaceutycznych posiadających działanie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe nie powodujących tworzenia się metahemoglobiny.

Jak podają Goodman i Gilman w The Pharmacological Basis of Therapeutics, str. 311—316 (2-gie wyd., 1955, Mc Millan Comp.) jednym z ważniejszych efektów ubocznych działania acetanilidu i acetofenetydyny jest tworzenie się metahemoglobiny.

Środki farmaceutyczne wytwarzane sposobem według wynalazku jako składnik czynny zawierają pochodne m-trójfluorometyloanilidu, dzięki temu ich użyteczne działanie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe nie jest związane z niepożądanym tworzeniem się metahemoglobiny.

Według wynalazku znany nośnik farmaceutyczny miesza się ze związkiem terapeutycznie czynnym o podanym na rysunku wzorze ogólnym, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, zaś R_2 oznacza niższą grupę alkilową, alkenylową, alkinyłową lub cykloalkilową. Szczególnie korzystne jest stosowanie związku o podanym wzorze, w którym R_2 oznacza niższą grupę alkilową, zwłaszcza trójfluorometyloacetanilidu.

Określenie „niższa grupa alkilowa” oznacza grupę zawierającą około 1—4 atomów węgla, określenie „niższa grupa alkenylowa” i „niższa grupa alkinyłowa” oznaczają grupy o około 2—4 ato-

2

mach węgla, zaś „grupa cykloalkilowa” oznacza grupę zawierającą około 3—6 atomów węgla. Związki o podanym wzorze otrzymuje się znany sposóbem przez acylowanie m-trójfluorometyloaniliny odpowiednim kwasem karboksylowym, chlorkiem kwasowym lub bezwodnikiem kwasowym.

Nośnik farmaceutyczny stosowany w środkach wytwarzanych sposobem według wynalazku może być nietoksycznym ciałem stałym lub ciekłym. Do nośników stałych należą, na przykład laktoza, stearynian magnezu, glin kaolinowa, sacharoza, talk, kwas stearynowy, żelatyna, agar, pektyna, tragakanta i guma arabska. Do nośników ciekłych należą, na przykład olej arachidowy, oliwkowy, sezamowy i glikole. W celu sporządzenia zawiesiny składnika czynnego można również zastosować wodę i tragakantę albo gumę arabską. Nośnik lub rozpuszczalnik może zawierać materiał opóźniający działanie środka, jak monostearynian albo dwustearynian glicerylu, bez dodatku lub z dodatkiem wosku.

Środek farmaceutyczny wytwarzany sposobem według wynalazku można sporządzić w różnej postaci posługując się znanymi sposobami. W przypadku użycia stałego nośnika farmaceutycznego, środek można tabletkować, sporządzać w postaci proszku farmaceutycznego, umieszczać w kapsułkach żelatynowych, wytwarzać w postaci pastylek lub słodzonych pastylek do ssania. W przy-

padku użycia ciekłego nośnika farmaceutycznego środek można umieszczać w miękkich kapsułkach żelatynowych lub w ampułkach, albo sporządzać w postaci ciekłej zawiesiny.

Środek podaje się doustnie lub pozajelitowo w jednostkach dozowych, zawierających 50–500 mg składnika czynnego, korzystnie 75–300 mg. Stosuje się 50–2000 mg aktywnego składnika dziennie, najkorzystniej 100–1500 mg dziennie.

Lek podaje się w przybliżeniu dwa do sześciu razy dziennie. Przy podawaniu według powyższego wskazania uzyskuje się znieczulenie i obniżenie gorączki bez wytwarzania się metahemoglobiny. Naturalnie, wielkość dawki dziennej oraz dozy jednostkowej w podanym zakresie dobiera lekarz.

Poniższe przykłady ilustrują sposób według wynalazku, lecz nie stanowią jego ograniczenia.

Przykład I

Składnik	Ilość
m-trójfliuorometyloanilid	100 mg
sacharoza	50 mg
skrobia	25 mg
talk	5 mg
kwasy stearynowy	2 mg

Składnik czynny i sacharozę miesza się i granuluje z 10%-owym roztworem żelatyny. Wilgotną masę przeprowadza się przez sito nr 4 (sito nr 4 wg PN/A-401) bezpośrednio na półki suszarni. Następnie granulaty miesza się ze skrobią, talkiem i kwasem stearynowym, przeprowadza przez sito nr 250 i prasuje na tabletki.

Podawanie: po 2 tabletki 3 razy dziennie.

Przykład II. Tabletki sporządza się jak w przykładzie I, stosując jako składnik czynny m-trójfliuorometylopropion-anilid w ilości 500 mg i m-trójfliuorometylowaleranilid w ilości 250 mg.

Przykład III. Mieszaninę 4,0 g m-trójfliuorometyloaniliny i 3,5 g jodku metylu w etanolu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną chłodzi się i traktuje nadmiarem roztworu węgla sodowego. Po stężeniu i przesączeniu otrzymuje się N-metylo-m-trójfliuorometyloanilinę.

Do roztworu 3,5 g N-metylo-m-trójfliuorometyloaniliny w 10 ml kwasu octowego lodowatego dodaje się 2,2 g bezwodnika octowego. Mieszaninę tę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut. Po ochłodzeniu, wylaniu na wodę z lodem, przesączeniu i rekrytalizacji z mieszaniny etanolu z wodą, otrzymuje się N-metylo-m-trójfliuorometyloacetanilid.

W podobnej reakcji m-trójfliuorometyloaniliny z równoważną ilością bromku n-butylo otrzymuje się N-(n-butylo)-m-trójfliuorometyloanilinę. Po acylowaniu w sposób opisany powyżej otrzymuje się N-(n-butylo)-m-trójfliuorometyloacetanilid.

Przykład IV. Mieszaninę 16,1 g m-trójfliuorometyloaniliny i 20 ml kwasu akrylowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin.

Po schłodzeniu, wylaniu na wodę, przesączeniu i rekrytalizacji z mieszaniny etanolu z wodą otrzymuje się m-trójfliuorometyloakrylanilid.

Podobnie, przez ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną m-trójfliuorometyloaniliny z kwasem krotowym lub kwasem propionowym otrzymuje się odpowiednio m-trójfliuorometyloakrotonanilid lub m-trójfliuorometylopropionanilid.

Przykład V. Mieszaninę 16,1 g m-trójfliuorometyloaniliny i 14,8 g chlorku kwasu cykloheksanokarboksylowego w etanolu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się i wylewa do wody z lodem. Po przesączeniu i rekrytalizacji z mieszaniny etanolu z wodą otrzymuje się m-trójfliuorometylocykloheksanokarboksyanilid.

Podobnie, stosując chlorek kwasu cyklopropanokarboksylowego lub chlorek kwasu cyklopentanokarboksylowego otrzymuje się odpowiednio m-trójfliuorometylocyklopropanokarboksyanilid lub m-trójfliuorometylocyklopentanokarboksyanilid.

Przykład VI

Składnik	Ilość
N-metylo-m-trójfliuorometyloacetanilid	200 mg
laktoza	100 mg

Składniki przesiewa się przez sito nr 400, przenosi do mieszalnika i po dokładnym wymieszaniu otrzymanym proszkiem napełnia twardą kapsułkę żelatynową.

Przykład VII

Składnik	Ilość
m-trójfliuorometyloakroton-anilid	250 mg
olej arachidowy	150 mg

Składniki miesza się ze sobą. Otrzymaną gęstą papką napełnia miękką kapsułkę żelatynową.

Przykład VIII

Składnik	Ilość
m-trójfliuorometylocykloheksanokarboksyanilid	50 mg
laktoza	75 mg

Mieszaninę składników napełnia się twardą kapsułką żelatynową.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania środków farmaceutycznych przeciwbólowych i przeciwgorączkowych, **znamienny tym**, że nośnik farmaceutyczny miesza się ze związkiem terapeutycznie czynnym o podanym na rysunku wzorze ogólnym, w którym R₁ oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, zaś R₂ oznacza niższą grupę alkilową, alkenylową, alkinyłową lub cykloalkilową.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako związek terapeutycznie czynny wprowadza się m-trójfliuorometyloacetanilid.

