



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

212740
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
A 61 K 31/18
A 61 K 31/505

(22) Přihlášeno 03 01 74
(21) (PV 35-74)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 05 01 73
(690/73) Velká Británie

(40) Zveřejněno 31 08 81

(45) Vydáno 15 07 84

(72)
Autor vynálezu HAZLETT JOHN R., HOLSTIUS ELVIN A., GREENVILLE (Sp. st. a.)

(73)
Majitel patentu THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, LONDÝN (Velká Británie)

(54) Způsob výroby čirého roztoku pro parenterální podání

1

Vynález se týká způsobu výroby chemoterapeutických farmaceutických přípravků ve formě roztoku s obsahem sulfonamidu a látky potencující účinek sulfonamidu.

Vodné roztoky určené k injekcím s obsahem sulfonamidu a látky potencující účinek sulfonamidu byly až dosud připravovány s použitím farmaceuticky přijatelné soli sulfonamidu, a to buď s obsahem potencující látky ve formě roztoku v organickém rozpustidle mísitelném s vodou, nebo ve formě částic jako disperze. V obou těchto případech je pH farmaceutického přípravku silně zásadité.

Bylo zjištěno, že v případě, že se pH těchto roztoků blíží k nižším hodnotám, tj. k neutrálnímu pH, mohou se tvořit nerozpustné komplexy sulfonamidu s potencující látkou, tj. například nerozpustné komplexy sulfamethoxazolu a trimethoprimu. Tvorba těchto komplexů způsobí, že přípravek je nevhodný pro injekční použití.

Přestože svrchu uvedené přípravky jsou použitelné, mají určitá omezení, například to, že vzhledem k vysokému pH může dojít k poškození tkání v místě vpichu nebo k hemolýze, což opět může způsobit tvorbu krevních sraženin na libovolném místě v žilách. Mimoto může ke tvorbě komplexu dojít rychleji v případě, že se přípravek přidá ke sla-

2

bě kyselému nebo neutrálnímu roztoku pro nitrožilní použití, například k fyziologickému roztoku nebo k dextróze.

Je samozřejmé, že se svrchu uvedené přípravky nehodí pro nitrožilní použití vzhledem k tomu, že obsahují dispergované částice.

Mimoto běžné přípravky pro toto použití i infúze obvykle mají neutrální až slabě kyselý pH, například fyziologický roztok, tzn. že v případě přidání svrchu uvedeného roztoku k infúznímu roztoku tohoto typu tvorba nerozpustných komplexů úplně znemožní infúzi (obvykle je žádoucí, aby infúze probíhala 8 až 24 hodin).

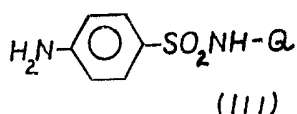
Bylo rovněž zjištěno, že sterilizace zásaditých injekčních přípravků v autoklávu při 121 °C 20 minut, což je výhodný sterilizační způsob, obvykle způsobí oxidaci sulfonamidu, například sulfamethoxazolu v zásaditém přípravku, čímž se přípravek zbarví do žluta. Takový přípravek je nevýhodný pro injekční použití.

Z tohoto důvodu by bylo velmi žádoucí navrhnout injekční přípravky, které by byly prosty omezení svrchu uvedených přípravků. Přípravek podle vynálezu je dokonalejší v tom smyslu, že jej lze pomalu vstříkovat přímo do žíly bez tvorby sraženin nebo bez poškození tkáně. Mimoto jsou roztoky vyrobe-

né způsobem podle vynálezu schopny smísení s kyselými infúzními roztoky, jako s fyziologickým roztokem, dextrózou nebo Ringerovým roztokem, protože k vysrážení nedochází ani po dlouhé době při použití dostatečného objemu. Farmaceutický přípravek vyrobený způsobem podle vynálezu je možno aplikovat i perorálně, a to neředěný i ředěný, což nelze provést v případě zásaditých roztoků nebo přípravků. I kdyby totiž byly zásadité přípravky přijatelné z farmaceutického hlediska, dochází vzhledem k vysoce zásadité reakci k poškození tkáně zažívací soustavy.

Způsobem podle vynálezu je možno získat čirý roztok pro perorální nebo parenterální podání s obsahem chemoterapeutického množství sulfonamidu s antimikrobiálním účinkem v organickém rozpustidle mísitelném s vodou, přijatelném z farmaceutického hlediska, přičemž přípravek současně obsahuje potencující množství ve vodě rozpustné, farmaceuticky přijatelné adiční soli látky umožňující účinek sulfonamidu s kyselinou, a to ve vodném prostředí, přičemž čirý roztok má pH v rozmezí 2 až 7.

Předmětem vynálezu je způsob výroby čirého roztoku pro parenterální podání s obsahem 1 až 40 hmotnostních/100 objemových procent sulfonamidu obecného vzorce III,



kde

Q znamená 2-pyrimidyl nebo 4-pyrimidyl, popřípadě substituovaný alespoň jednou methylovou nebo methoxylovou skupinou, nebo isoxazolylovou skupinu, substituovanou alespoň jednou methylovou skupinou, popřípadě acetylovou skupinou, 30 až 90 objemových procent vhodného s vodou mísitelného etherického rozpouštědla, 10 až 70 objemových procent vody a 1 až 10 hmotnostních/100 objemových procent monoadiční soli sloučeniny obecného vzorce I,



kde znamená

R₁ atom vodíku nebo nižší alkyl a

R₂ fenylový zbytek, substituovaný alespoň jedním substituentem ze skupiny alkoxykupina, aminoskupina, nitroskupina, atom ha-

logenu, trifluormethyl nebo hydroxyskupina, vyznačující se tím, že se mísí sulfonamid obecného vzorce III ve volné formě, organické rozpouštědlo, sloučenina obecného vzorce I ve formě ve vodě rozpustné monoadiční soli s farmaceuticky přijatelnou kyselinou a voda, načež se upraví pH čirého roztoku na hodnotu 4 až 6.

Vynález se tedy týká způsobu výroby nového, zlepšeného, čirého vodného roztoku pro injekční použití s obsahem chemoterapeuticky účinného množství sulfenamidu s antibakteriálním účinkem nebo jiným antimikrobiálním účinkem v organickém rozpustidle mísitelném s vodou spolu s účinným množstvím látky potencující účinek sulfonamidu ve formě adiční soli s kyselinou, rozpustnou ve vodě.

Dále je výhodné, aby injekční přípravek obsahoval určité množství kyseliny, přijatelné z farmaceutického hlediska k úpravě pH na kyselou stranu, aby nedocházelo k tvorbě nerozpustného komplexu sulfonamidu s látkou, která potencuje jeho účinek při výrobě roztoku nebo v hotovém přípravku. Ve vodě rozpustné farmaceuticky přijatelné soli látky potencující účinek sulfenamidu je možno vytvořit reakcí této látky s farmaceuticky přijatelnou kyselinou.

Farmaceuticky přijatelné adiční soli látky, potencující účinek sulfenamidu jsou monoadiční soli, tj. soli kyseliny s látkou, nesoucí jeden proton. pH tohoto roztoku a disociační konstanta kyseliny a látky umožňující účinek sulfonamidu určuje příslušný ionizační stupeň.

Je známo, že antibakteriální vlastnosti sulfonamidů a některých 2,4-diaminopyrimidinů se zvyšují v případě, že se tyto látky smísí. Z tohoto důvodu jsou 2,4-diaminopyrimidiny uváděny jako látky potencující účinek sulfenamidu.

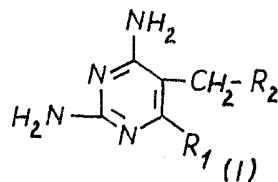
Specifické pyrimidiny a způsob jejich výroby jsou popsány například v britských patentech číslo: 715 813, 734 801, 875 562, 920 412, 957 797, 1 128 234, 1 133 766, 1 142 654, 1 223 881, 1 223 882, 1 261 455, 684 759, 774 034, 774 095, 913 710, 970 583, 1 084 103, 1 088 102, 1 129 084, v US paten-tech číslo: 2 926 166 a 3 021 332 a v jihoafrické přihlášce číslo 65/5618.

Potencující látky svrchu uvedeného typu jsou popsány rovněž v belgických patentech číslo 782 153, 782 154, 774 281 a 789 904.

Vynález není omezen na použití specifické potencující látky. Je však důležité, aby potencující látka tvořila přijatelné monoadiční soli, které jsou rozpustné ve vodě v dostatečných koncentracích při fyziologicky přijatelném pH.

Důležitou skupinou látek potencujících účinek sulfonamidu jsou farmaceuticky přijatelné monoadiční soli s kyselinami, odvozené od 2,4-diaminopyrimidinů, které nesou substituovanou benzylovou skupinu v poloze 5 a popřípadě ještě nižší alkylovou skupinu v poloze 6.

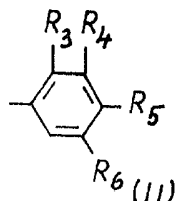
Výhodnou skupinou 2,4-diaminopyrimidinů se substituovaným benzylovým jádrem v poloze 5 jsou sloučeniny, které lze vyjádřit obecným vzorcem I,



kde

R₁ znamená atom vodíku nebo nižší alkyl, například methyl nebo ethyl, a

R₂ znamená aryl, například fenyl, substituovaný jednou nebo více alkoxy skupinami, například nižšími alkoxy skupinami, jako methoxy skupinou, ethoxy skupinou nebo isobutoxy skupinou, aminoskupinou, nitroskupinou, atomem halogenu, s výhodou chloru, alkylem, například nižším alkylem, jako methylem nebo ethylem, nebo trifluormethylou nebo hydroxylovou skupinou, zvláště výhodný je aryl vzorce II,



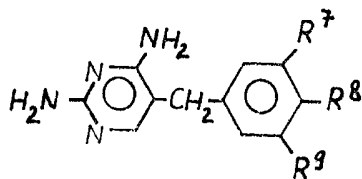
kde

R₃ a R₄ znamenají atom vodíku, atom halogenu, s výhodou chloru, nižší alkyl nebo nižší alkoxy a jeden nebo oba substituenty

R₅ a R₆ znamenají atom halogenu, s výhodou chloru nebo bromu, nižší alkyl a nižší alkoxy.

Ve svrchu uvedených vzorcích obsahují alkylové a alkoxylové skupiny 1 až 20 atomů uhlíku, nižší alkylové a nižší alkoxylové skupiny 1 až 6 atomů uhlíku, s výhodou 1 až 3 atomy uhlíku, a to ve formě přímého, nebo rozvětveného řetězce.

Zvláště výhodné skupiny 2,4-diamino-5-benzylpyrimidinů jsou vyjádřeny vzorcem



kde

R⁷, R⁸ a R⁹ mohou být stejné nebo různé a znamenají alkyl nebo alkoxy o 1 až 4 ato-

mech uhlíku, nebo spolu tvoří R⁷ a R⁸ alkylenovou dioxyskupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, například methylen-dioxyskupinu.

Specifickými sloučeninami, které jsou velmi cenné, jsou například:

trimethoprim-[2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidin],

diaveridin-[2,4-diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)pyrimidin],

2,4-diamino-5-(3,4,6-trimethoxybenzyl)pyrimidin,

ormetoprim-[2,4-diamino-5-(2-methyl-4,5-dimethoxybenzyl)pyrimidin],

2,4-diamino-5-(3,4-dimethoxy-5-bromobenzyl)pyrimidin a

pyrimethamin-[2,4-diamino-5-(4-chlorfenyl)-6-ethylpyrimidin].

Všechny tyto sloučeniny mají vysokou chemoterapeutickou účinnost a jsou látkami potencionujícími účinek sulfonamidů ve svrchu uvedeném smyslu.

Monoadiční sůl s kyselinou, která se způsobem podle vynálezu užívá, má pravděpodobně takovou strukturu, v níž je kyselina vázána na dusíkový atom v poloze 1 pyrimidinové skupiny.

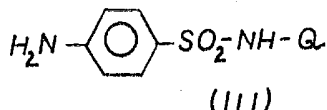
Látky, kterých je možno užít jako farmaceuticky přijatelných kyselin pro tvorbu ve vodě rozpustných monoadičních solí, jsou například anorganické kyseliny, jako sírová, fosforečná, solná, bromovodíková, jodovodíková, i farmaceuticky přijatelné organické kyseliny, například přijatelná karboxylová kyselina o 1 až 20 atomech uhlíku, s výhodou s 1 až 10 atomy uhlíku, jako je kyselina vinná, citrónová, mléčná, embonová, salicylová, glutamová, glutarová, naftová, octová a ethylendiamintetraoctová a další farmaceuticky přijatelné organické kyseliny, například kyselina methansulfonová. Kyseliny užívané k tvorbě solí nebo soli látek, které umocňují účinek sulfonamidu, musí být tvořeny z kyselin silnějších než jsou sulfonamidy, tzn., že musí mít nižší disociační konstantu. V současné době je výhodnou kyselinou kyselina citrónová, protože je velmi běžným produktem a přitom je velmi vhodná k provádění způsobu podle vynálezu.

Vynález není omezen na použití specifického sulfonamidu. Je však důležité, aby užitý sulfenamid byl rozpustný v organickém rozpustidle, mísitelném s vodou a přijatelném z lékařského hlediska, a musí rovněž být rozpustný v organickém rozpustidle, které se užívá při provádění způsobu podle vynálezu v žádané koncentraci. Zvolený sulfenamid musí tvořit stálý roztok s organickým rozpustidlem i s rozpustidlem podle vynálezu při fyziologicky přijatelné hodnotě pH a

nesmí tvořit nerozpustný komplex s látkou potencující jeho účinek.

Příklady sulfonamidů, které mají antimikrobiální, zejména antibakteriální účinnost a tedy vhodných k provádění způsobu podle vynálezu, jsou popsány v Remington's Pharmacetical Sciences, 13. vydání, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania (1970), vydáno Philadelphia College of Pharmacy and Science, str. 1195 až 1206.

Výhodnou skupinu sulfonamidů vhodných pro použití při provádění způsobu podle vynálezu je možno vyjádřit obecným vzorcem III,



kde

Q znamená substituovanou nebo nesubstituovanou pyrimidin-2-yl nebo -4-ylovou skupinu nebo substituovanou izoxazolylovou skupinu.

Jako příklady sulfonamidů s antimikrobiálním, popřípadě antibakteriálním účinkem vhodných pro použití při provádění způsobu podle vynálezu, tzn. schopných potenciace způsobem podle vynálezu, je možno uvést:

sulfadimethoxin [6-(4-aminobenzensulfonamido)-2,4-dimethoxypyrimidin],

sulfadiazin [2-(4-aminobenzensulfonamid)-pyrimidin],

sulfadoxin [4-(4-aminobenzensulfonamido)-5,6-dimethoxypyrimidin],

sulfadimethoxin [4-(4-aminobenzensulfonamido)-2,6-dimethoxypyrimidin],

sulfamethoxazol [3-(4-aminobenzensulfonamido)-5-methylisoxazol],

sulfachinoxalin [2-sulfonamidochinoxalin],

sulfadimidin [2-(4-aminobenzensulfonamido)-4,6-dimethylpyrimidin],

sulfafurazol [5-(4-aminobenzensulfonamido)-3,4-dimethylisoxazol] a

sulfacetamid [N-sulfanilylacetamid].

Sulfonamidy je možno rozpustit velmi snadno v organickém, z farmaceutického hlediska přijatelném, s vodou mísitelném rozpustidle smísením při teplotě místnosti. Je to možno provést tak, že se buď přidá sulfonamid ke směsi organického rozpustidla a vody současně nebo bez přítomnosti soli sloučeniny potencující účinek sulfenamidu, nebo se sulfenamid smísí s organickým roz-

pustidlem a tato směs se přidá do vody, která obsahuje nebo neobsahuje sůl sloučeniny potencující účinek sulfenamidu. Je výhodné, aby pH roztoku, k němuž se sulfonamid nebo sůl potencující látky přidává v jakémkoli pořadí, se pohybovalo na hodnotě, při níž se netvoří nerozpustné soli. Záleží také na dostatečném objemu rozpustidla. Při provádění způsobu podle vynálezu je možno postupovat například tak, že se sůl sloučeniny potencující účinek sulfonamidu přidá ke směsi organického rozpustidla, vody a sulfonamidu, nebo je možno vytvořit sůl sloučeniny potencující účinek sulfonamidu tak, že se farmaceuticky přijatelná kyselina přidá do vody současně s přítomností organického rozpustidla nebo bez jeho přítomnosti a současně s přidáním sulfonamidu nebo bez jeho přítomnosti za současného přidání volné sloučeniny potencující účinek sulfonamidu.

Výsledný produkt, tzn. roztok podle vynálezu, neobsahuje žádnou sraženinu.

Vhodnými farmaceuticky přijatelnými, s vodou mísitelnými organickými rozpustidly pro rozpouštění sulfonamidu jsou polární rozpustidla, například N,N-dimethylacetamid, polyethylenglykoly s průměrnou molekulovou hmotností 190 až 7 500 s obsahem 2 až 159 ethylenglykolových monomerů [$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$], dále 1,2-propylenglykol, glycerin, hexamethylenglykol, 1,3-butylenglykol, ethanol, diethylacetamid, dimethylacetamid, dimethylsulfoxid, dimethylformamid, di-[1,2-propylenglykol], glycerinformaldehyd, polyethylenglykolové ethery, tetrahydrofurfurylalkoholu a dimethylglykolu.

Poměr sulfonamidu ke sloučenině potencující jeho účinek se obvykle pohybuje v rozmezí, které dovoluje dosáhnout léčebného účinku, a to 5 : 1 hmotnostních dílů, přestože je zásadně možno užít poměrů 10 : 1 až 0,1 : 1 hmotnostních dílů, v některých případech až 20 : 1 až 0,1 : 1.

Injekční nebo perorální roztoky podle vynálezu obsahují 5 až 60, s výhodou 10 až 50, zvláště pak 20 až 40 % vody a 30 až 90 %, s výhodou 40 až 80, nejvýhodněji 50 až 70 procent organického rozpustidla. Tyto údaje jsou míněny jako objemová %, jinak jsou všechny procentuální údaje v průběhu popisu založeny na údajích hmotnost/objem.

Roztok podle vynálezu pro injekční nebo perorální podání rovněž obsahuje 1 až 40, s výhodou 10 až 30 % sulfonamidu a 1 až 10, s výhodou 1 až 5 % sloučeniny potencující jeho účinek, jako volná zásada.

Roztok podle vynálezu má pH v rozmezí 2 až 7, například 2 až 6, s výhodou 4 až 6 a nejvýhodněji 4,5 až 5,5, zejména v případě, že jde o roztoky trimethoprimu a sulfamethoxazolu. S výhodou se pH udržuje v tomto rozmezí přidáváním dostatečného množství farmaceuticky přijatelné kyseliny, a to 0,5 až 3,5 %. Příklady výhodných kyselin již byly uvedeny.

Aby bylo možno zajistit výhodné vlastnosti

roztoku podle vynálezu pro injekční nebo perorální použití, může být výhodné přidávat konzervační látky, sloučeniny působící místní umrtvení nebo činidla zajišťující stálost roztoku. Další přísady je možno přidávat, pokud nepůsobí snížení žádoucích vlastností roztoku vyrobeného způsobem podle vynálezu.

Množství roztoku podle vynálezu pro injekční nebo perorální použití, které může být aplikováno injekčně nebo perorálně savcům nebo jiným zvířatům k léčbě bakteriálních, popřípadě i protozoárních infekcí, se mění podle druhu živočicha, jeho rozměru, věku, celkového stavu a typu závažnosti infekce. Obvykle se k léčbě bakteriálních infekcí užívá 1 až 1 000 ml roztoku s obsahem 5 % sloučeniny potencující účinek sulfenamidu a 25 % sulfonamidu. Stejného množství roztoku se užívá i k léčbě infekcí, které byly způsobeny *Proteus mirabilis* nebo *Haemophilus influenzae*.

Intervaly, v nichž se roztok podle vynálezu podává, se mění v závislosti na koncentraci roztoku a na požadavcích léčby.

Za běžných podmínek se podává denně v několika dávkách až 200 mg/kg sulfonamidu a až 150 mg/kg sloučeniny umocňující účinek sulfonamidu (vypočítáno jako volná zásada). Toto rozmezí není kritické a dávky lze libovolně upravovat.

Roztoky vyrobené způsobem podle vynálezu jsou určeny především pro parenterální podání. Je však možno je užít i perorálně, neředěné nebo ředěné vodou, mlékem, ovocnými šťávami apod.

K roztokům je možno přidat také chuťové látky, například třešňovou nebo pomerančovou příchuť.

Roztoky pro perorální podání jsou zvláště vhodné u lidí, zvláště u dětí, a také u drůbeže k léčbě kokcidiózy.

Vynález bude osvětlen řadou příkladů, v nichž teploty jsou uvedeny ve stupních Celsia, není-li uvedeno jinak, a tam, kde teplota není při mísení udána, jde o teplotu místnosti. Vyšších nebo nižších teplot je ovšem možno užít v závislosti na tom, jak rychlá má být tvorba soli nebo mísení. Není-li jinak uvedeno, jsou v příkladech uvedena % hmot./obj.

Příklad 1

K vytvoření roztoku podle vynálezu bylo užito následujících složek:

bezvodá kyselina citrónová	1,2 g
sulfamethoxazol (SMX)	8,0 g
trimethoprim (TMP)	1,6 g
polyethylenglykol 400	30,0 ml
propylenglykol	40,0 ml
USP alkohol (95% ethanol)	13,0 ml
voda	17,0 ml

Kyselina citrónová se rozpustí ve vodě. Pak se vmísí alkohol a propylenglykol. Za stálé-

ho míchání se přidá trimethoprim, polyethylenglykol 400 a sulfamethoxazol a směs se míchá tak dlouho, až vznikne čirý roztok o pH 4,6. Tento roztok se zfiltruje za odsávání filtračním papírem Whatman č. 2. Roztok se pak probublává dusíkem 40 sekund a plní do ampulí do obsahu 5 ml. Zbylý prostor nad roztokem se promývá dusíkem 10 sekund. Ampule se pak zastaví a autoklávuji při teplotě 121 °C 20 minut.

Příklad 2

Opakuje se způsob podle příkladu 1, s tím rozdílem, že se po kyselině citrónové do vody přidá 0,1 g dvojsířičitanu drasíku. Zároveň se vynechá působení dusíku. Roztok se pak sterilizuje v autoklávu při teplotě 121 stupňů Celsia 20 minut.

Příklad 3

K výrobě roztoku podle vynálezu byly užity tyto složky:

bezvodá kyselina citrónová	1,2 g
sulfamethoxazol	8,0 g
trimethoprim	1,6 g
N,N-dimethylacetamid	50,0 ml
voda	50,0 ml

Kyselina citrónová se rozpustí ve vodě. Přidá se trimethoprim a roztok se míchá tak dlouho, až je čirý, načež se přidá dimethylacetamid a sulfamethoxazol a roztok se opět míchá tak dlouho, až je čirý. Jeho pH je 4,6. Roztok se zfiltruje ve vakuu filtračním papírem Whatman č. 2. Roztokem se pak nechá probublávat dusík 30 minut, načež se roztok plní do ampulí o obsahu 5 ml. Prostor nad roztokem se 10 sekund promývá dusíkem, pak se ampule zataví a sterilizují v autoklávu při 121 °C 20 minut.

Příklad 4

Opakuje se způsob podle příkladu 3 s tím rozdílem, že se užije 0,6 g kyseliny citrónové, čímž se získá roztok o pH 5,6.

Příklad 5

Obsah 1 ampule o obsahu 5 ml, vyrobené způsobem podle příkladu 3, se vyjme injekční stříkačkou a přenesse za stálého míchání do 1 litru chloridu sodného o koncentraci 0,9 %. V průběhu 16 hodin nedojde ke tvorbě sraženiny.

Příklad 6

Opakuje se postup podle příkladu 5, s tím rozdílem, že se užije 1 litru Ringerova roztoku, který obsahuje místo 0,9 % chloridu sodného 8,60 g chloridu sodného a 0,33 g chloridu vápenatého. V průběhu 16 hodin se nevytvoří sraženina.

Příklad 7

Při provádění způsobu podle vynálezu se užijí tyto složky:

bezvodá kyselina citrónová	1,0 g
polyethylenglykol 400	50,0 ml
alkohol (95% ethanol)	10,0 ml
propylenglykol	10,0 ml
sulfamethoxazol	8,0 g
trimethoprim	1,6 g
voda	30,0 ml

Kyselina citrónová se rozpustí ve vodě, přidá se trimethoprim a směs se míchá do vytvoření roztoku, pak se přidá polyethylenglykol 400, alkohol, propylenglykol a sulfamethoxazol a směs se míchá do rozpuštění těchto složek. Roztok, jehož pH je 4,6, se pak ve vakuu zfiltruje filtračním papírem Whatman č. 2. Roztokem se nechá probublávat dusík, načež se roztok plní do ampulí s obsahem 5 ml, ampule se promyjí dusíkem, zataví a autoklávuji při 121 °C 20 minut.

V případě, že bylo užito těchto složek i téhož postupu, s tím rozdílem, že bylo přidáno 0,1 g dvojsiřičitanu draslíku a roztok byl dále zpracováván stejně, byl rozdíl mezi oběma vzorky ten, že u vzorku, který byl probubláván dusíkem, došlo ke změně zabarvení, což nebylo možno pozorovat u vzorku s obsahem dvojsiřičitanu.

Příklad 8

K výrobě roztoku podle vynálezu byly užity následující složky:

voda	40,0 ml
bezvodá kyselina citrónová	0,9 g
trimethoprim	1,6 g
polyethylenglykol 4000	48,0 g
propylenglykol	10,0 ml
alkohol (95% ethanol)	10,0 ml
sulfamethoxanol	8,0 g

Kyselina citrónová se rozpustí ve vodě, za stálého míchání se přidá trimethoprim do vzniku čirého roztoku, v němž se rozpustí polyethylenglykol, propylenglykol, alkohol a sulfamethoxazol. Pak se roztok znovu míchá tak dlouho, až je čirý a má pH 5,1. Pak se roztok zfiltruje za odsávání filtračním papírem Whatman č. 2, získaný roztok se rozdělí na 2 poloviny. Polovina roztoku se promyje dusíkem, plní do 5 ml ampulí, opět promyje dusíkem, ampule se zataví a sterilizují v autoklávu při 121 °C 20 minut.

Ke druhé polovině roztoku se přidá 0,05 gramu dvojsiřičitanu draslíku a roztok se míchá tak dlouho, až je čirý. Pak se plní do 5 ml ampulí, tyto ampule se zataví a sterilizují v autoklávu při teplotě 121 °C 20 minut.

Příklady 9 až 14

V příkladu 9 a 10 byl opakován způsob podle příkladu 1 tak, že uvedené složky byly smíseny a v roztoku bylo rozpuštěno 8 g sulfomethoxazolu a 1,6 g trimetoprimu. V příkladu 11 a 12 bylo postupováno podle příkladu 3 a ke smíseným složkám bylo přidáno totéž množství sulfonamidu a potencující látky jako v příkladu 9 a 10. V příkladech 13 a 14 byl prováděn způsob podle příkladu 8 s přidáním téhož množství sulfonamidu i potencující látky. Výsledky jsou uvedeny v následující tabulce:

Příklad	Voda ⁺	Bezvodá kyselina citrónová	Polyethylen- glykol ⁺⁺	N,N-dimethyl- acetamid	USP alkohol	Propylen- glykol	pH	poznámka
9	15	1,2	400/30	—	10	45	4,7	
10	40	1,2	400/50	—	10	—	4,9	
11	50	1,2	400/10	40	—	—	4,6	
12	50	0,9	6000 ⁺⁺⁺ /12	40	—	—	4,6	
13	50	0,9	400/10	38	—	—	4,6	přidá se ještě 2 ml benzylalko- holu
14	50	0,9	4000 ⁺⁺⁺ /24	30	—	—	5,0	

⁺ Kapaliny jsou uvedeny v ml, pevné látky v gramech

⁺⁺ První číslo je užítý polyethylenglykol, druhé číslo znamená objem v ml nebo hmot-
nost v gramech, například v příkladech 13 a 14.

⁺⁺⁺ Pevné látky.

Příklad 15

K výrobě roztoku podle vynálezu se užijí tyto složky:

dimethylacetamid	7,5 ml
sulfacetamid	2,0 g
bezvodá kyselina citrónová	0,15 g
trimethoprim	0,40 g
voda	17,5 ml

Kyselina citrónová se rozpustí ve vodě, přidá se trimethoprim a směs se míchá do získání čirého roztoku, pak se přidá dimethylacetamid a sulfacetamid a směs se znovu míchá do získání čirého roztoku, jehož pH je 4,7.

Příklad 16

K výrobě roztoku podle vynálezu se užijí následující složky:

sulfamethoxazol	2,0 g
trimethoprim	0,4 g
voda	12,5 ml
dimethylacetamid	12,5 ml
ledová kyselina octová	0,1 ml

Ledová kyselina octová a dimethylacetamid se přidají do vody a směs se promísí, přidá se trimethoprim a směs se míchá do získání čirého roztoku, načež se přidá sulfamethoxazol a směs se opět míchá do získání čirého roztoku o pH 5,8.

Příklad 17

K výrobě roztoku podle vynálezu byly užity následující složky:

voda	15,0 ml
bezvodá kyselina citrónová	0,03 g
trimethoprim	0,03 g
polyethylenglykol 1000	7,5 g
sulfamethoxazol	0,125 g

Kyselina citrónová se rozpustí ve vodě, přidá se trimethoprim a směs se míchá do získání čirého roztoku. Pak se přidá polyethylenglykol a sulfamethoxazol a směs se znovu míchá do získání čirého roztoku. Injekční roztok má pak pH 4,0.

Příklady 18 až 21

Opakuje se postup podle příkladu 1, s tím rozdílem, že se místo trimethoprimu užijí jako látky potencující účinek sulfonamidu následující deriváty pyrimidinu:

2,4-diamino-5-(3,4-methylenedioxy-5-methoxybenzyl)pyrimidin,

2,4-diamino-5-(3,5-diethyl-4-methoxybenzyl)pyrimidin,

2,4-diamino-5-(3,5-dimethoxy-4-methylbenzyl)pyrimidin a

2,4-diamino-5-(3,4,5-triethylbenzyl)pyrimidin.

Příklad 22

K výrobě roztoku podle vynálezu se užijí tyto složky:

USP alkohol (95% ethanol)	9,0 ml
bezvodá kyselina citrónová	0,9 g
kapalná sacharóza	10,0 ml
polyethylenglykol 400	46,0 ml
dvojsířičitan draslíku	0,1 g
sodná sůl sacharinu	0,1 g
sulfamethoxazol	8,0 g
trimethoprim	1,6 g
rozpustná příchut' a voda do	
	100,0 ml

Kyselina citrónová, sodná sůl sacharinu a dvojsířičitan draslíku se rozpustí ve vodě, přidá se polyethylenglykol 400 a kapalná sacharóza, alkohol a rozpustná příchut' za stálého míchání. Pak se přidá trimethoprim a směs se míchá až do jeho rozpuštění, načež se přidá sulfamethoxazol a směs se míchá do získání čirého roztoku pro perorální podání. Příchut' může být jehličnatá, pomerančová, třešňová, malinová apod.

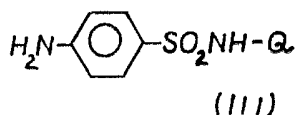
Příklad 23 a 24

Způsobem podle příkladu 22 se připraví roztoky pro perorální podání z následujících složek:

	Příklad 23	Příklad 24
USP alkohol (95% ethanol)	—	5,0 ml
bezvodá kyselina citrónová	0,9 g	0,9 g
rozpustná příchut'	q.s.	q.s.
glycerin	—	10,0 ml
kapalná sacharóza	10,0 ml	10,0 ml
polyethylenglykol 4000	60,0 g	48,0 g
sulfamethoxazol	8,0 g	8,0 g
trimethoprim	1,6 g	1,6 g
voda do	30,0 ml	35,0 ml
	100,0 ml	100,0 ml

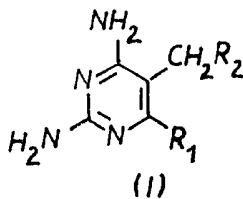
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby čírého roztoku pro parenterální podání s obsahem 1 až 40 hmotnostních/100 objemových procent sulfonamidu obecného vzorce III,



kde

Q znamená 2-pyrimidyl nebo 4-pyrimidyl, popřípadě substituovaný alespoň jednou methylovou nebo methoxylovou skupinou, nebo isoxazoylovou skupinou, substituovanou alespoň jednou methylovou skupinou, popřípadě acetylovou skupinou, 30 až 90 objemových procent vhodného s vodou mísitelného etherického rozpouštědla, 10 až 70 objemových procent vody a 1 až 10 hmotnostních/100 objemových procent monoadiční soli sloučeniny obecného vzorce I,

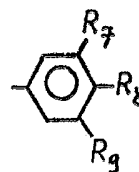


kde

R₁ znamená atom vodíku nebo nižší alkyl a

R₂ znamená fenylový zbytek, substituovaný alespoň jedním substituentem ze skupiny alkoxykupina, aminoskupina, nitroskupina, atom halogenu, trifluormethyl nebo hydroxykupina, vyznačující se tím, že se smísí sulfonamid obecného vzorce III ve volné formě, organické rozpouštědlo, sloučenina obecného vzorce I ve formě ve vodě rozpustné monoadiční soli s farmaceuticky přijatelnou kyselinou a voda, načež se upraví pH čírého roztoku na hodnotu 4 až 6.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že R₁ znamená atom vodíku a R₂ skupinu



kde

R₇, R₈ a R₉ stejné nebo různé, znamenají alkoxykupinu o 1 až 4 atomech uhlíku.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako sloučenina obecného vzorce I užije 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako sloučenina obecného vzorce I užije 2,4-diamino-5-(3,4-dimethoxybenzyl)-pyrimidin.

5. Způsob podle bodů 1 až 4, vyznačující se tím, že se ke tvorbě adiční soli sloučeniny obecného vzorce I s kyselinou užije z farmaceutického hlediska přijatelná karboxylová kyselina o 1 až 10 atomech uhlíku.

6. Způsob podle bodů 1 až 5, vyznačující se tím, že se jako sulfonamid užije [3-(4-aminobenzensulfonamid)-5-methylisoxazol]-sulfadimethoxin, [4-(4-aminobenzensulfonamid)-2,6-dimethoxypyrimidin] nebo sulfadiazin [2-(4-aminobenzensulfonamid)pyrimidin].

7. Způsob podle bodů 1 až 6, vyznačující se tím, že se pH upraví na hodnotu 4,5 až 5,5.

8. Způsob podle bodů 1 až 7, vyznačující se tím, že se pH roztoku upraví přidáním 0,5 až 3,5 hmotnostních procent farmaceuticky přijatelné kyseliny, vztaženo na celkovou hmotnost roztoku.

9. Způsob podle bodů 1 až 8, vyznačující se tím, že se s vodou mísitelné rozpouštědlo užije dimethylacetamid, polyethylenglykol, propylenglykol, ethanol nebo glycerinforinal.