

Warszawa, 22 czerwca 1935 r.

URZĄD PATENTOWY

A 61 k 27/10



## RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

# OPIS PATENTOWY

Nr 21538.

Kl. 30 h, 4.

H. A. Metz Laboratories, Inc.  
(New York, N. Y., Stany Zjednoczone Ameryki).

### Sposób wytwarzania środka znieczulającego.

Zgłoszono 30 września 1933 r.

Udzielono 18 maja 1935 r.

Pierwszeństwo: 3 października 1932 r. (Stany Zjednoczone Ameryki).

Znany jest w farmakologii środek, stosowany do wstrzykiwań, składający się ze środka znieczulającego i środka, zwężającego naczynia krwionośne, w takim połączeniu, że stężenie jonów wodorowych wstrzykiwanego środka leczniczego posiada wartość  $p_{H'}$  możliwie zbliżoną do wartości  $p_H$  cieczy, zawartej w tkance, do której wykonywa się wstrzyknięcie. Ciecz tkanki reaguje słabo alkalicznie. Ponieważ zarówno środek znieczulający, jak i środek, zwężający naczynia krwionośne, w roztworze o odczynie słabo alkalicznym rozkładają się stosunkowo łatwo, przeto roztwory, nastawione na wartość  $p_H$  słabo alkalicznej cieczy tkankowej, nie są dotychczas do handlu wprowadzone. Wobec tego środki, zawierające sub-

stancje znieczulające i środki, zwężające tkanki, wytwarzano bądź w postaci preparatów stałych (tabletki), bądź w postaci roztworów o takim stężeniu jonów wodorowych, aby jego wartość  $p_{H'}$  wynosiła 5—6, ewentualnie była nawet mniejsza od 5, a zatem z nastawieniem kwaśnym. Ponieważ przed użyciem takich kwaśnoreagujących preparatów w większości przypadków potrzebne jest dodatkowe nastawienie środka leczniczego odpowiednio do wartości  $p_H$  cieczy tkankowej, a nastawianie to jest bardzo kłopotliwe i wymaga wiele czasu, przeto zapotrzebowanie środków znieczulających, wykazujących już pożądaną wartość  $p_{H'}$ , jest bardzo wielkie.

Wykryto, że można zapobiec na dłuższy

czas rozkładowi, zachodzącemu normalnie w roztworze, zawierającym sól substancji znieczulającej, środek, zwężający naczynia krwionośne, oraz pewną ilość substancji buforowej, potrzebną do osiągnięcia stężenia jonów wodorowych o wartości  $p_H$ , wynoszącej mniej więcej 7. Uzyskuje się to w myśl wynalazku niniejszego w ten sposób, że preparat, zawierający środek znieczulający, środek, zwężający naczynia, i substancję buforową, wytwarza się praktycznie w nieobecności wody, dodając jednocześnie rozpuszczalnego w wodzie środka redukującego. Zupełna, praktycznie biorąc, nieobecność wody posiada doniosłe znaczenie, pokazało się bowiem, iż rozkład omawianego preparatu wywoływany jest częściowo tem, iż składniki czynne rozszczepiają się w obecności drobnych nawet ilości wilgoci. Inne szkodliwe wpływy, sprzyjające również rozkładowi, a które należy przypisać działaniu utleniającemu, ulegają zubożeniu dzięki obecności środka redukującego.

Preparat, wytworzony według wynalazku niniejszego, można wprowadzać do handlu w postaci, przyjętej w praktyce farmaceutycznej, np. w postaci tabletek o określonej zawartości składników aktywnych, dzięki czemu staje się możliwym sporządzenie roztworu wodnego środka znieczulającego w połączeniu z 3,4-dwuoksyfenyloetanolo-( $\alpha$ )- $\beta$ -metyloaminą, odpowiadające stężeniu jonów wodorowych płynu fizjologicznego, zawartego w tkance, przez rozpuszczenie takiej tabletki w potrzebnej ilości wody bez potrzeby regulowania stężenia jonów wodorowych powstałego roztworu. Roztwór, wytworzony przez rozpuszczenie tabletek, można wyjąć przez odpowiednie nagrzanie. Przechowuje się on bez zmiany w luźno zamkniętym zbiorniku co najmniej przez jedną dobę, można przeto sporządzać zapas podobnego roztworu na cały dzień.

W charakterze środka znieczulającego można z korzyścią stosować chlorowoderek

estru dwu-etyloaminoetylowego kwasu para-aminobenzoesowego. Zamiast chlorowodoru można jako środków znieczulających użyć np. siarczanu estru wymienionego lub innych estrów alkaminowych kwasów aminobenzoesowych, np. chlorowodoru estru dwumetyloaminometylobutyloвого kwasu para-aminobenzoesowego, chlorowodoru estru dwumetyloaminoetylowego kwasu parabutyloaminobenzoesowego, siarczanu estru dwubutyloamino-propylowego kwasu para-aminobenzoesowego oraz chlorowodoru estru 2,2-dwumetylodwuetiloamino-1-propylowego kwasu para-aminobenzoesowego.

W charakterze środków, zwężających naczynia krwionośne, można używać z korzyścią wspomnianą na wstępie 3,4-dwuoksyfenyloetanolo-( $\alpha$ )- $\beta$ -metyloaminy w postaci dwuwinienu w zwykłe stosowanych stężeniach; inne sole, jak chlorowoderek 3,4-dwuoksyfenyloetanolo-( $\alpha$ )- $\beta$ -metyloaminy, można stosować z równie dobrym skutkiem. Ponieważ przy zastosowaniu preparatów znieczulających według wynalazku niniejszego chodzi naogół o działanie soli 3,4-dwuoksyfenyloetanolo-( $\alpha$ )- $\beta$ -metyloaminy, zwężającej naczynia krwionośne, przeto zamiast 3,4-dwuoksyfenyloetanolo-( $\alpha$ )- $\beta$ -metyloaminy można stosować również i inne substancje o podobnym działaniu, zwężające naczynia krwionośne, np. paraoksyfenylo-metyloaminoetanol.

Substancje buforowe są to, jak wiadomo, substancje, mogące zubożniać znaczne ilości kwasu lub czynnika zasadowego, albo obu tych czynników jednocześnie w roztworze bez istotnej zmiany wartości  $p_H$  stężenia jonów wodorowych w roztworze. W sposobie niniejszym stosuje się substancje buforowe, które przy stężeniu jonów wodorowych o wartości  $p_H$ , wynoszącej mniej więcej 7, wykazują w dużym stopniu właściwość regulowania stężenia jonów wodorowych, a zwłaszcza substancje, obdarzone zdolnością zubożenia znacznych ilości kwasów, a więc takie substancje buforowe, które, nie

zmieniając istotnie wartości stężenia jonów wodorowych, którego  $p_H$  = mniej więcej 7, zobojętniają znaczne ilości kwasu w roztworze. Takimi substancjami buforowymi są zwykle sole mocnych zasad i słabych kwasów, np. fosforan dwusodowy, dwuwęglan sodu, następnie boran sodu lub podobne, słabo działające środki zasadowe, np. niewielka ilość środka znieczulającego w postaci jego zasady, albo jego soli ze słabymi kwasami, np. kwasem borowym.

W charakterze środków redukujących można stosować rozpuszczalne w wodzie substancje nieorganiczne. Może być korzystne zastosowanie soli kwasu siarkawego lub podsiarkawego albo ich pochodnych, np. siarczynu sodu, siarczynu potasu, dwusiarczynu sodu, dwusiarczynu formaldehydowego, dwusiarczynu acetonu, podsiarczynu sodu oraz sulfoksylanu formaldehydowego. Sole zasadowe kwasu fosforawego i podfosforawego okazały się również skutecznymi w roli utrwalaczy preparatów, wytwarzanych według sposobu niniejszego. Zaleca się niekiedy stosować mieszaninę kilku środków redukujących. Potrzebna ilość środka redukującego jest stosunkowo niewielka, zmienia się ona nieco w zależności od rodzaju środków redukujących, użytych do sporządzania preparatów. Naogół zaleca się stosować środek redukujący w ilości, wynoszącej mniej więcej 4—5% wagi preparatu.

Aby roztwór w wodzie preparatu o wymaganej stężeniu był roztworem izotonicznym względem tkanki lub krwi, zaleca się nastawiać zawartość soli w tym roztworze preparatu w sposób zwykły, przez dodanie odpowiedniej ilości soli obojętnej, np. chlorku sodu, siarczynu sodu, siarczynu potasu albo mieszaniny takich soli. Można również stosować sole, powodujące wiązanie wody, jak np. wyprażony siarczan sodu.

W myśl wynalazku niniejszego wytwarza się w sposób bardzo prosty i dogodny roztwory do wstrzykiwań, zawierające jednocześnie środek znieczulający i środek,

zwiężający naczynia krwionośne, wykazujące stężenie wodorowe o wartości  $p_H$  = mniej więcej 7 i w razie potrzeby izotoniczne z płynami, zawartymi w żywej tkance.

Przykład I. 100 części wagowych chlorowodoru *p*-aminobenzoylo - dwuetylaminoetanolu miesza się dokładnie z 0,182 części wagowych dwuwinianu 3,4-dwuoksyfenyloetanolometyloaminy (odpowiadającymi 0,10 częściom wagowym 3,4-dwuoksyfenyloetanolo-( $\alpha$ )- $\beta$ -metyloaminy), z 2,5 części wagowych bezwodnego fosforanu dwusodowego, 5 częściami wagowymi bezwodnego siarczynu sodowego oraz 22,5 części wagowych chlorku sodowego. Wytworzoną mieszaninę suszy się w próżni w temperaturze mniej więcej 40°C, aby usunąć całkowicie zawartą w niej wilgoć. Z suchej mieszaniny tej prasuje się następnie tabletki żądanej wielkości i suszy je w próżni przez kilka dni. Po rozpuszczeniu wytworzonej tabletki, zawierającej 0,026 części wagowych preparatu, w jednym cm<sup>3</sup> wody otrzymuje się 2%-owy roztwór chlorowodoru *p*-aminobenzoylo-dwuetyloaminoetanolu o ciśnieniu osmotycznym oraz o stężeniu jonów wodorowych, posiadającym wartość  $p_H$  = mniej więcej 7,4, t. j. takim, jakie posiada krew.

Przykład II. 10 części wagowych chlorowodoru *p*-amino-benzoylodwuetyloaminoetanolu miesza się dokładnie z 0,5 części wagowych siarczynu sodu, 0,75 części wagowych boranu *p*-aminobenzoylodwuetyloaminoetanolu oraz 0,0182 części wagowych dwuwinianu 3,4-dwuoksyfenyloetanolometyloaminy. Do mieszaniny tej można dodać odpowiednią ilość chlorku sodowego, aby wytworzony z niej następnie roztwór o stężeniu, odpowiadającym 2%-owemu roztworowi chlorowodoru *p*-aminobenzoylodwuetyloaminoetanolu, uczynić izotonicznym z cieczą, zawartą w tkance żywej. Mieszaninę tę uwalnia się w zupełności od zawartej w niej wilgoci, susząc ją w ciągu kilku dni w próżni w temperaturze mniej

więcej 40°C. Z otrzymanego preparatu wytwarza się tabletki po 0,022 części wagowych. Przez rozpuszczenie takiej tabletki w 1 cm<sup>3</sup> wody otrzymuje się 2%-owy roztwór chlorowodorku *p*-aminobenzoylodwuetyloaminoetanolu o stężeniu jonów wodorowych, posiadającym wartość  $p_H = 7,3 - 7,4$ .

Przykład III. 10 części wagowych chlorowodorku *p*-aminobenzoylodwuetyloaminoetanolu miesza się dokładnie z 0,5 części wagowych siarczynu sodu, 1,5 części wagowych dwuwęglanu sodu i 0,0182 części wagowych dwuwinianu 3,4-dwuoksyfenyloetanolometyloaminy. Do mieszaniny tej można dodać odpowiednią ilość chlorku sodu, aby wytworzony następnie roztwór o stężeniu, odpowiadającym 2%-owemu roztworowi chlorowodorku *p*-aminobenzoylodwuetyloaminoetanolu, był izotoniczny z cieczą, zawartą w tkance żywej. Wytworzoną mieszaninę uwalnia się całkowicie od zawartej w niej wilgoci, susząc ją w ciągu kilku dni w próżni w temperaturze mniej więcej 40°C. Z preparatu, otrzymanego w ten sposób, sporządza się tabletki, po 0,024 części wagowych. Po rozpuszczeniu takiej tabletki w 1 cm<sup>3</sup> wody otrzymuje się 2%-owy roztwór chlorowodorku *p*-aminobenzoylodwuetyloaminoetanolu, w którym stężenie jonów wodorowych posiada wartość  $p_H = 7,3 - 7,4$ .

Przykład IV. 10 części wagowych chlorowodorku *p*-aminobenzoylodwuetyloaminoetanolu miesza się z 0,25 części wagowych hydrosiarczynu sodowego, 1,75 części wagowych bezwodnego fosforanu dwusodowego i 0,0182 części wagowych dwuwinianu 3,4-dwuoksyfenyloetanolometyloaminy. Do wytworzonej mieszaniny można dodać odpowiednią ilość chlorku sodu, aby wytworzony z niej roztwór o stężeniu, odpowiadającym 2%-owemu roztworowi chlorowodorku *p*-aminobenzoylo-dwuetyloaminoetanolu, uczynić izotonicznym z cieczą, zawartą w tkance. Mieszaninę tę uwalnia się całkowicie od wilgoci, susząc ją przez kilka

dni w próżni w temperaturze mniej więcej 40°C. Z produktu tego wytlacza się następnie tabletki, po 0,024 części wagowych. Po rozpuszczeniu takiej tabletki w 1 cm<sup>3</sup> wody otrzymuje się 2%-owy roztwór chlorowodorku *p*-aminobenzoylodwuetyloaminoetanolu, w którym wartość  $p_H$  stężenia jonów wodorowych wynosi 7,3 — 7,4.

Przykład V. 10 części wagowych chlorowodorku *p*-aminobenzoylo-dwuetyloaminoetanolu miesza się dokładnie z 0,5 części wagowych dwusiarczynu acetonu, 2 częściami wagowymi bezwodnego fosforanu dwusodowego oraz 0,0182 części wagowych dwuwinianu 3,4-dwuoksyfenyloetanolometylaminy. Do mieszaniny tej można dodać odpowiednią ilość chlorku sodowego, aby wytworzony z niej następnie roztwór o stężeniu, odpowiadającym 2%-owemu roztworowi chlorowodorku 3,4-aminobenzoylodwuetyloaminoetanolu, uczynić izotonicznym z cieczą, zawartą w tkance żywej. Wytworzoną mieszaninę uwalnia się całkowicie od zawartej w niej wilgoci, susząc ją w próżni w ciągu kilku dni w temperaturze mniej więcej 40°C. Z preparatu, otrzymanego w ten sposób, wytwarza się tabletki po 0,025 części wagowych. Po rozpuszczeniu jednej takiej tabletki w 1 cm<sup>3</sup> wody otrzymuje się 2%-owy roztwór chlorowodorku 3,4-aminobenzoylo - dwuetyloaminoetanolu, w którym stężenie jonów wodorowych posiada wartość  $p_H = 7,2 - 7,3$ .

Przykład VI. 10 części wagowych chlorowodorku *p* - aminobenzoylodwuetyloaminoetanolu miesza się dokładnie z 0,5 części wagowych dwusiarczynu acetonu, 0,75 części wagowych *p* - aminobenzoylodwuetyloaminoetanolu oraz 0,0182 części wagowych dwuwinianu 3,4 - dwuoksyfenyloetanolometyloaminy. Do mieszaniny tej można dodać odpowiednią ilość chlorku sodu, aby wytworzony w ten sposób roztwór o stężeniu, odpowiadającym 2%-owemu roztworowi chlorowodorku *p*-aminobenzoylo-dwuetyloaminoetanolu, uczynić izotonicznym

z cieczą, zawartą w tkance żywej. Następnie mieszaninę uwalnia się zupełnie od zawartej w niej wilgoci, susząc ją w ciągu kilku dni w próżni w temperaturze mniej więcej 40°C.

Z preparatu, otrzymanego w ten sposób, wytwarza się tabletki po 0,0225 części wagowych. Po rozpuszczeniu takiej tabletki w 1 cm<sup>3</sup> wody otrzymuje się 2%-owy roztwór chlorowodorku *p* - aminobenzylo - dwuetyloaminoetanolu o stężeniu jonów wodorowych, posiadającym wartość  $p_H = 7,3 - 7,4$ .

Przykład VII. 10 części wagowych chlorowodorku estru dwumetyloaminometylobutyłowego kwasu para - aminobenzoowego miesza się dokładnie z 0,0364 części wagowych dwuwiniianu 3,4 - dwuoksyfenyloetanolometyloaminy, 3,6 części wagowych chlorku sodu, 2 częściami wagowymi siarczynu potasu, 3 częściami wagowymi dwusiarczynu sodu i 1,51 części wagowych drugorzędowego fosforanu sodu. Mieszaninę tę uwalnia się zupełnie od zawartej w niej wilgoci, susząc ją w próżni w ciągu kilku dni w

temperaturze mniej więcej 40°C. Z uzyskanego preparatu wytwarza się tabletki po 0,017 części wagowych. Po rozpuszczeniu takiej tabletki w 1 cm<sup>3</sup> wody otrzymuje się 1%-owy roztwór chlorowodorku estru dwumetyloaminometylobutyłowego kwasu *p*-aminobenzoowego, w którym stężenie jonów wodorowych posiada wartość  $p_H = 7,3 - 7,4$ ; roztwór ten jest izotoniczny z cieczą, zawartą w tkance żywej.

#### Zastrzeżenie patentowe.

Sposób wytwarzania środka znieczulającego, połączonego ze środkiem, zwężającym naczynia krwionośne, i tak zwaną substancję buforową, znamienny tem, że proces wytwarzania tego środka wykonywa się w zupełnej praktycznie nieobecności wody z zastosowaniem środka redukującego.

H. A. Metz Laboratories, Inc.

Zastępca: M. Skrzypkowski,  
rzecznik patentowy.