

Opublikowano dnia 15 sierpnia 1963 r.



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ OPIS PATENTOWY

Nr 47162

Kl. 30 i, 3
Kl. internat. A 61 1

SANDOZ A.G.

Bazyleja, Szwajcaria

Sposób wytwarzania mieszaniny dezynfekującej

Patent trwa od dnia 13 lipca 1961 r.

Pierwszeństwo: 15 lipca 1960 r. (Szwajcaria)

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania mieszaniny dezynfekującej w postaci pudru, masy, czopków, płynu itp. przez zmieszanie 5,7-dwubromo-8-hydroksy-chinoliny z dotąd nieznaną 5,7-dwuchlorowco-8-benzoilooksychinaldyną o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza wodór lub grupę metylową, a każde R_2 — chlor lub brom z dodatkiem wypełniacza. Stwierdzono, że antyseptyczne działanie tej mieszaniny jest silniejsze od działania, którego należałoby się spodziewać po zsumowaniu antyseptycznych właściwości każdego z wyżej wymienionych związków.

Nieznane do tej pory 5,7-dwuchlorowco-8-benzoilooksy-chinaldiny wytwarzać można z dobrą wydajnością przez reakcję 5,7-dwuchlorowco-8-hydroksy-chinaldiny o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 oznacza wodór lub grupę metylową, a każde R_2 — chlor lub brom, z chlorem benzoilu i/lub bezwodnikiem kwasu ben-

zoesowego. Syntezę tę przeprowadza się na przykład tak, że 5,7-dwuchlorowco-8-oksychinaldynę ogrzewa się z bezwodnikiem kwasowym w obecności dodatków katalizujących, na przykład stężonego kwasu siarkowego lub pirydyny w podwyższonej temperaturze przeważnie 130—160°C. Roztwór reakcyjny wlewa się następnie bezpośrednio do wody z lodem lub też najpierw oddestylowuje częściowo nadmiar środka acylującego i dopiero wtedy wlewa na lód. Po odsączeniu i przemyciu wodą otrzymuje się odpowiednie estry. Jeżeli do acylowania 5,7-dwuchlorowco-8-oksychinaldiny stosuje się jako środek acylujący chlorek kwasowy lub mieszaniny chlorku kwasowego i bezwodnika kwasowego, reakcję prowadzi się w ten sposób, że 5,7-dwuchlorowco-8-oksychinaldynę razem z halogenkiem acylowym rozpuszcza się w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, na przykład benzenie, toluenie, ksy-

lenie i pirydynie. Roztwór składnika reakcyjnego pozostawia się w pokojowej i/lub podwyższonej temperaturze, na przykład na łaźni parowej, wreszcie utworzony ester znanymi sposobami wydziela się i oczyszcza.

Wytworzona sposobem według wynalazku mieszanina może być stosowana ogólnie w medycynie dla ludzi i zwierząt, ponieważ substancje czynne w niej zawarte nie są toksyczne oraz nie są resorbowane, gdyż są one praktycznie nierozpuszczalne w roztworach wodnych. Preparaty te można stosować zawsze w przypadku dezynfekowania powierzchni organizmów żywych lub przedmiotów martwych. Substancje te mogą być również stosowane we włókiennictwie, do odkażania wszelkiego rodzaju materiałów włókienniczych, jak również do przeciwdziałania ich zakażeniu. Ponadto mieszanina wytworzona sposobem według wynalazku służy do zwalczania drobnoustrojów na instrumentach, przyrządach i urządzeniach jak również do odkażania pomieszczeń. W poniższej tablicy uwidoczniło przykładowo efekt synergistyczny 5,7-dwubromo-8-hydroksy-chinoliny i dotąd nieznanego 5,7-dwuchlorowco-8-benzilooksy-chinaldiny o ogólnym wzorze 1. Efekt synergistyczny 5,7-dwubromo-8-hydroksy-chinoliny (o symbolu A) i 5,7-dwubromo-8-benzo-

ilooksy-chinaldiny (o symbolu B) był specjalnie badany.

W celu zbadania stopnia hamowania wzrostu drobnoustrojów „in vitro” zarówno przez poszczególne składniki jak również ich mieszaninę wytworzoną sposobem według wynalazku, sporządzono szeregi rozcieńczeń tych substancji w odpowiednich rozpuszczalnikach. W przypadku drobnoustrojów gram-dodatnich i gram-ujemnych stosowano infuzję mózgowo-sercową „Difco” przy wartości wynoszącej 7,2, natomiast dla grzybów stosowano pożywkę składającą się z niezawierającej chmielu jasnej brzo- czki piwnej, o zawartości suchej substancji wynoszącej 2%, z dodatkiem 1% glukozy. Wartość pH tej brzo- czki wynosiła 6,4. Roztwory o różnym stężeniu zaszczepione drobnoustrojami gram-dodatnimi i gram-ujemnymi jak również grzybami *Candida albicans*, inkubowano w temperaturze 37°C i po 24 godzinach określano minimalne stężenie, przy którym następowało całkowite zahamowanie wzrostu drobnoustrojów. W przypadku patogennych grzybków skórnych inkubowano szeregi rozcieńczeń w ciągu trzech tygodni w temperaturze 22°C, po czym określono minimalne stężenie, przy którym następowało całkowite zahamowanie wzrostu.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Szczep	A γ/ml	B γ/ml	A+B γ/ml	A γ/ml	B γ/ml	A ‰	B ‰	A+B ‰
Drobnoustroje gram-dodatnie								
<i>Streptococcus pyogenes</i>	4,74	0,33	0,99	0,83	0,16	18	43	66
<i>Streptococcus faecalis</i>	12,1	16,8	9,90	8,26	1,64	68	10	78
<i>Bacillus subtilis</i>	7,6	0,52	1,27	1,06	0,21	14	40	54
Drobnoustroje gram-ujemne								
	x)							
<i>Escherichia coli</i>	30	>105	12,7	10,6	2,1	35	≤1	36
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	47	>105	19,8	16,5	3,3	35	≤2	37
<i>Salmonella enteritidis</i>	30	>105	15,9	13,3	2,6	44	≤2	46
<i>Salmonella typhosa</i>	30	>105	9,9	8,3	1,6	28	≤1	29
<i>Salmonella paratyphi</i>	12	>105	9,9	8,3	1,6	69	≤1	70
<i>Salmonella typhimurium</i>	30	>105	19,8	16,5	3,3	55	>2	57
<i>Shigella sonnei</i>	30	>105	12,7	10,6	2,1	35	≤1	36
<i>Vibrio el Tor</i>	7,6	1,68	3,97	3,32	0,65	43	39	82
Grzyby								
<i>Candida albicans</i>	1,21	3,3	0,63	0,53	0,10	44	3	47
<i>Candida albicans</i>	1,44	6,6	0,79	0,66	0,13	46	2	48
Drożdże piwne K 3	0,76	0,84	0,45	0,38	0,07	50	8	58
<i>Trichophyton interdigitale</i>	1,21	4,2	0,79	0,66	0,13	55	3	58
<i>Trichophyton rubrum</i>	0,61	2,1	0,49	0,41	0,08	68	4	72
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	0,95	4,2	0,63	0,53	0,10	56	2	58
<i>Trichophyton gypseum</i>	0,76	4,2	0,79	0,66	0,13	88	3	91
<i>Trichophyton gallinae</i>	0,76	4,2	0,49	0,41	0,08	54	2	56
<i>Aspergillus niger</i>	0,76	8,4	0,79	0,66	0,13	87	2	89

*) Składnik B przy stężeniu 105 γ/ml jest względem drobnoustrojów gram-ujemnych jeszcze nieczynny. Wyższego stężenia składnika B w roztworach wodnych nie można uzyskać, ponieważ wartość ta odpowiada roztworowi nasycenemu składnika B w wodzie przy temperaturze 30°C. Dla obliczenia podanego w kolumnie 8 procentu jaki stanowi stężenie składnika B w roztworze mieszaniny w stosunku do stężenia czystego roztworu tego składnika B, wywołującego zahamowanie wzrostu (kolumna 3) przyjęto więc wartość teoretyczną wyższego stężenia, tj. stężenia 166 γ/ml. Liczby podane w kolumnie 8 zostały obliczone na podstawie tego stężenia 166γ/ml i z tego względu oznaczono je dodatkowo symbolem „≤”.

W kolumnach 2 i 3 tabeli podano (wyrażając w γ/ml), jakie stężenia składnika A względnie składnika B należy stosować, aby osiągnąć całkowite zahamowanie wzrostu uwidoczniomych w kolumnie 1 drobnoustrojów. W kolumnie 4 podano stężenie mieszaniny, składającej się z 7 moli składnika A i 1 mola składnika B, powodujące zupełne zahamowanie wzrostu drobnoustrojów. Kolumny 5 i 6 podają bezwzględne stężenie składnika A lub B w mieszaninie. W kolumnie 7 podano jaki procent stężenia składnika A powodującego całkowite zahamowanie wzrostu (według kolumny 2) zawarty jest w roztworze mieszaniny, natomiast w kolumnie 8 podano analogiczną wartość dla składnika B. W kolumnie 9 podano sumę arytmetyczną tych wartości procentowych. Gdyby działanie bakteriobójcze poszczególnych składników mieszaniny dodawało się w sposób prosty, to w poszczególnych wierszach tabeli suma cyfr z kolumny 7 i 8 powinna wynosić 100%. Ponieważ suma ta dla cytowanych tutaj drobnoustrojów wynosi mniej niż 100%, a więc ma się tutaj do czynienia z efektem synergistycznym, czyli z wzajemnym potęgowaniem działania poszczególnych składników.

Wytworzona sposobem według wynalazku mieszanina jest praktycznie bezbarwna, bezwonna i bez smaku. Ponadto nie zawiera ona jodu, tak że można ją stosować również w tych przypadkach, w których obecność jodu wolnego lub związanego nie jest pożądana.

Najlepsze wyniki osiąga się, jeśli mieszanina na każde 4—9 moli składnika A zawiera 1 mol składnika B. Wynalazek niniejszy dotyczy również sposobu wytwarzania mieszanin, które zawierają większe ilości składnika A na przykład 100 moli, lub mniejsze na przykład 0,05 moli, na 1 mol składnika B. Najlepiej jest,

gdy gotowe preparaty zawierają od 1—60% wagowych substancji czynnej.

Optymalny stosunek zawartości substancji czynnej w gotowym preparacie, przeznaczonym do odkażania powierzchni wynosi 7 moli substancji A na 1 mol substancji B.

W niżej podanych przykładach opisano sposób według wynalazku. Przykłady te jednak nie ograniczają w jakikolwiek sposób zakresu wynalazku.

Podane w przykładach części oznaczają części wagowe.

Przykład I. Tabletki. Do roztworu zawierającego 47,5 g 5,7-dwubromo-8-hydroksy-chinaldyny (temperatura topnienia 125—126°C) w 100 ml pirydyny dodaje się porcjami, podczas chłodzenia w lodzie, 31,6 g chlorku benzoilu (temperatura wrzenia 194—196°C), poruszając jednocześnie naczyniem reakcyjnym. Po pozostawieniu mieszaniny reakcyjnej przez 3 godziny w temperaturze pokojowej odparowuje się całość w temperaturze 40°C pod próżnią, wytworzoną przy pomocy pompy wodnej. Pozostałość rozprowadza się w 100 ml wody z lodem, po czym dodaje 200 ml chloroformu. Warstwę chloroformową wytrząsa się dwukrotnie ze 100 ml, czyli łącznie 200 ml 10%-owego roztworu wodnego dwuwęglanu sodowego, po czym przemymwa dwukrotnie 25 ml, czyli łącznie 50 ml wody i zagęszcza pod próżnią nad siarczanem sodu do uzyskania surowej 5,7-dwubromo-8-benzoilooksy-chinaldyny o temperaturze topnienia 124—130°C. Po kilkakrotnym przekrystalizowaniu substancji z mieszaniny benzenu i lekkiej benzyny uzyskuje się analitycznie czystą 5,7-dwubromo-8-benzoilooksy-chinaldynę o stałej temperaturze topnienia 130—132°. Z tak otrzymanej 5,7 - dwubromo-8-benzoilo - oksychinaldyny wytworzono tabletki o poniższym składzie:

Substancje czynne:

5,7-dwubromo-8-hydroksy-chinolina	49,21	części
5,7-dwubromo-8-benzoilooksy-chinaldyna	9,72	„
stearynian magnezu	0,48	„
żelatyna	0,95	„
kwaskrzemowy, silnie rozdrobniony, bezpostaciowy	1,91	„
kwaskrzemowy	2,86	„
talk	4,76	„
skrobia kukurydziana	14,76	„
laktoza	do 100,00	„

W celu otrzymania tabletek z 5,8-dwubromo-8-benzoilo-oksychinaldyny zmieszano z kwasem krzemowym, laktozą oraz częścią skrobi ku-

kurydzianej i kwasu stearynowego, a następnie zgranulowano na mokro z żelatyną. Do wysuszonego granulatu dodano stearynian magnezu, talk i resztę kwasu stearynowego oraz skrobi kukurydzianej, po czym całość przetworzono na tabletki.

Przykład II. Proszek do posypywania.

Substancje czynne:

5,7-dwubromo-8-hydroksychinolina 8,26 części

5,7-dwubromo-8-benzoilooksychinaldyna, wytworzona sposobem według przykładu I 1,64 „

kwas krzemowy silnie rozdrobniony, bezpostaciowy 5,00 „

talk oczyszczony (wolny od żelaza) do 100,00 „

Substancje czynne miesza się z wypełniaczami i mieszaninę przesiewa przez sito o ilości oczek 36—40 na cm².

Przykład III. Maść.

Substancje czynne:

5,7-dwubromo-8-hydroksychinolina 8,26 części

5,7-dwubromo-8-hydroksychinaldyna, wytworzona sposobem według przykładu I 1,64 „

Stabilizator tłuszczu 0,10 „

Monostearynian gliceryny 0,20 „

Monostearynian polioksyetylenosorbitanu 1,00 „

Lanolina 4,00 „

Kwas krzemowy silnie rozdrobniony, bezpostaciowy 7,00 „

Mirystynian izopropylu 18,00 „

Ester olejowy kwasu olejowego 20,00 „

Olej z orzeszków ziemnych do 100,00 „

Substancje czynne miesza się z równą wagowo ilością oleju z orzeszków ziemnych. Stabilizator tłuszczu, monostearynian gliceryny, monostearynian polioksyetylenosorbitanu i lanolinę stapia się i miesza. Do tak uzyskanej, stopionej mieszaniny wprowadza się mirystynian izopropylowy, ester olejowy kwasu olejowego i resztę oleju z orzeszków ziemnych, po czym dodaje się kolejno uprzednio przygotowaną mieszaninę substancji czynnych i oleju z orzeszków ziemnych oraz kwas krzemowy. Maść poddaje się homogenizacji.

Przykład IV. Czopki.

Substancje czynne:

5,7-dwubromo-8-hydroksychinolina 2,47 części

5,7-dwubromo-8-benzoilooksychinaldyna, wytworzona sposobem według przykładu I 0,50 „

Kwas krzemowy silnie rozdrobniony,

bezpostaciowy 0,05 „

Glikol polietylenowy 1000 do 100,00 „

Substancje czynne i kwas krzemowy miesza się. Mieszaninę tę zawiesza się w stopionym glikolu polietylenowym. Zawiesinę wlewa się przy temperaturze 35—36°C do form.

Przykład V. Płyn do rozpylania

Substancje czynne:

5,7-dwubromo-8-hydroksy-chinolina 3,89 części

5,7-dwubromo-8-benzoilo-oksy-chinaldyna, wytworzona sposobem według przykładu I 1,05 „

Karboksy-metyloceluloza sodowa 1,00 „

Sorbit (70% w wodzie) 8,00 „

Woda destylowana do 100,00 „

Substancje czynne rozciera się z 70%-owym sorbitem. Do tej mieszaniny dodaje się roztwór karboksy metylocelulozy sodowej, rozpuszczonej w wodzie. Zawiesinę poddaje się homogenizacji.

Przykład VI. Tabletki

Substancje czynne:

5,7-dwubromo-8-hydroksy-chinolina 49,11 części

5,7-dwubromo-8-benzoilooksy-chinaldyna, wytworzona sposobem według przykładu I 9,82 „

Stearynian magnezu 0,48 „

Żelatyna 0,95 „

Kwas krzemowy silnie rozdrobniony, bezpostaciowy 1,91 „

Kwas stearynowy 2,86 „

Talk 4,76 „

Skrobia kukurydziana 14,76 „

Laktoza do 100,00 „

Substancje czynne miesza się z proszkiem mlecznym i częścią skrobi kukurydzianej i kwasu stearynowego. Mieszaninę tę granuluje się na mokro z żelatyną. Wysuszony granulát zadaje się stearynianem magnezu, talkiem i resztą kwasu stearynowego i skrobi kukurydzianej. Mieszaninę przetwarza się na tabletki.

Przykład VII. Tabletki.

Do roztworu zawierającego 34,2 g 5,7-dwuchloro-8-oksychinaldyny (temperatura topnienia 111—112°C) w 100 ml pirydyny dodaje się porcjami 32,7 g chlorku benzoilu podczas poruszania naczyniem reakcyjnym i chłodzenia przy pomocy lodu. Po odstaniu mieszaniny przez 4 godziny przy temperaturze pokojowej, odparowuje się całość do sucha pod próżnią w temperaturze 40°C. Pozostałość rozciera się ze 100 ml wody lodowatej, po czym dodaje się 250 ml chloroformu, a warstwę chloroformową wytrząsa się dwukrotnie, każdorazowo ze

100 ml 5%-owego wodnego roztworu dwuwęglanu sodu. Warstwę chloroformową przemywa się dwukrotnie, każdorazowo 25 ml wody, a następnie suszy nad siarczanem sodu. Po wysuszeniu całość zagęszcza się pod próżnią. Użytkuje się surową 5,7-dwuchloro-8-benzoilooksy-chinaldynę o temperaturze topnienia 118—121°C. Po kilkakrotnym przekrystalizowaniu z lekkiej benzyny uzyskuje się analitycznie czystą 5,7-dwuchloro-8-benzoilooksy-chinaldynę o stałej temperaturze topnienia 121—123°. Z tego produktu wytwarza się tabletki o poniższym składzie:

5,7-dwubromo-8-hydroksy-chinolina 50,95 części
5,7-dwuchloro-8-benzoilooksy-chinal-

dyna	7,98	„
Stearynian magnezu	0,48	„
Żelatyna	0,95	„
Kwas krzemowy silnie rozdrobniony, bezpostaciowy	1,91	„
Kwas stearynowy	2,86	„
Talk	4,76	„
Skrobia kukurydziana	14,76	„
Cukier mleczny	do 100,00	„

Substancje czynne, kwas krzemowy, laktozę oraz część skrobi kukurydzianej i kwasu stearynowego miesza się, a mieszaninę granuluje z żelatyną na mokro. Wysuszony granulat zadaje się stearynianem magnezu, talkiem i resztą kwasu stearynowego i skrobi kukurydzianej. Mieszaninę przetwarza się na tabletki.

Przykład VIII. Tabletki.

Roztwór zawierający 10,0 g 3-metylo-8-hydroksychinaldiny (temperatura topnienia 91—92°C), wytworzonej przez kondensację aminoketolu i aldehydu α -metyloketonowego) w 60 ml 85%-owego kwasu mrówkowego oziębia się do około 0°C i dodaje stale mieszając w ciągu 5 godzin 24 g bromu. Mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się 120 ml wody, dodaje 120 ml 20%-owego roztworu kwaśnego siarczynu sodowego i miesza przez jedną godzinę. Produkt sący się na lejku próżniowym, przemywa 2 litrami wody i suszy na talerzach glinianych. Krystalizację przeprowadza się z absolutnego alkoholu etylowego. Po ponownym przekrystalizowaniu z tego samego rozpuszczalnika otrzymuje się analitycznie czystą 3-metylo-5,7-dwubromo-8-hydroksychinaldynę o temperaturze topnienia 148—149°C.

Do roztworu zawierającego 1,0 g 3-metylo-

5,7-dwubromo-8-hydroksychinaldiny, rozpuszczonej w 2,0 ml pirydyny dodaje się podczas chłodzenia w wodzie z lodem 0,6 g chlorku benzoilu. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się na 17 godzin w temperaturze pokojowej, po czym zagęszcza się ją i suszy pod próżnią. Pozostałość po odparowaniu zadaje się 5 ml lodowatej wody i ekstrahuje chloroformem. Ekstrakt przemywa się kwaśnym węglanem sodu i suszy nad siarczanem sodu. Po wysuszeniu całość zagęszcza się pod próżnią. Po przekrystalizowaniu otrzymuje się analitycznie czystą 3-metylo-5,7-dwubromo-8-benzoilooksy-chinaldynę topniejącą w temperaturze 168,5—169,5°C

Z tego produktu wytwarza się tabletki o następującym składzie:

5,7-dwubromo-8-hydroksy-chinolina	48,86	części
3-metylo-5,7-dwubromo-8-benzoilooksy-chinaldyna	10,07	„
Stearynian magnezu	0,48	„
Żelatyna	0,95	„
Kwas krzemowy, silnie rozdrobniony, bezpostaciowy	1,91	„
Kwas stearynowy	2,86	„
Talk	4,76	„
Skrobia kukurydziana	14,76	„
Laktoza	do 100,00	„

Substancje czynne, kwas krzemowy, laktozę i część skrobi kukurydzianej i kwasu stearynowego miesza się. Mieszaninę granuluje się z żelatyną na mokro. Wysuszony granulat zadaje się stearynianem magnezu, talkiem oraz resztą kwasu stearynowego i laktozy. Mieszaninę przerabia się na tabletki.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania mieszaniny dezynfekującej w postaci tabletek, proszku, płynu do rozpylania, czopków i maści, znamieny tym, że 5,7-dwu-bromo-8-hydroksy-chinolinę miesza się z 5,7-dwuchlorowco-8-benzoilooksy-chinaldyną o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza wodór lub grupę metylową a każde R_2 — chlor lub brom, najkorzystniej w ilości 4—9 moli 5,7-dwubromo-8-hydroksychinoliny, na 1 mol 5,7-dwubromo-8-benzoilooksychinaldiny w obecności nośnika stałego lub ciekłego.

Sandoz A.G.

Zastępca: dr Andrzej Au
rzecznik patentowy