

229801

229801



P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPOSICIONES MEJORADAS DE SULFONAMIDAS", a favor de F. HOFFMANN-LA ROCHE & Cie. Societé Anonyme, de nacionalidad suiza, domiciliada en BASILEA, (Suiza), Grenzacherstrasse, 124.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La invención tiene por objeto un procedimiento para la preparación de composiciones de sulfonamidas cuyas propiedades son mejoradas. En particular, la invención se refiere a la preparación de emulsiones del tipo aceite-en-agua que

5. contienen 3,4-dimetil-5-sulfanilamido-isoxazol o N¹-acetil-3,4-dimetil-5-sulfanilamido-isoxazol en cantidades terapéuticas.

El 3,4-dimetil-5-sulfanilamido-isoxazol (conocido de manera más general bajo la denominación sulfisoxazol) y el

10. N¹-acetil-3,4-dimetil-5-sulfanilamido-isoxazol (conocido de

229801

12



manera más general bajo la denominación de acetil-sulfisoxazol) son sulfonamidados conocidos, que poseen un espectro antibacteriano extendido y que son particularmente activos contra los micro-organismos tales como los estreptococos, los estafilococos, los pneumococos, etc. Ahora se ha encontrado que en

5.

la aplicación per os de estos sulfonamidados se puede conseguir un nivel sanguíneo más elevado y de duración más larga cuando se administra estas substancias en forma de una emulsión del tipo aceite-en-agua. Tales emulsiones poseen, por

10.

otra parte, una actividad antibacteriana más elevada de manera que el sulfonamidado en cuestión puede ser administrado en dosis más reducidas y más espaciadas.

El procedimiento para la preparación de composiciones de sulfonamidados de acción mejorada está caracterizado por el hecho de que se forma en agua una dispersión de aceite y de 3,4-dimetil-5-sulfanilamido-isoxazol o de su derivado N¹-acetilado, añadiendo emulsionantes y, en caso necesario, agentes de conservación, estabilizadores, edulcerantes, aromatizantes y anti-oxidantes. Un modo operatorio del invento

15.

consiste en emulsionar aceite en agua y en suspender el sulfonamidado en la emulsión obtenida. Según otra realización del invento se suspende el sulfonamidado en aceite y después se emulsiona la suspensión obtenida, en agua.

20.

Se utiliza preferentemente los aceites digeribles aptos para ser empleados para fines farmacéuticos, tales como el aceite de semillas de algodón o el aceite de cacahuets. Se obtiene buenos resultados cuando se utiliza a título de emulgente uno u otro, o una combinación de los cuerpos siguientes: lecitina, metiléter de celulosa, los ésteres de

25.

ácidos alifáticos superiores con los polihidroxiálcoholes o

30.

229801



sus anhídridos o sus derivados polioxialcoilados, la gelatina, la goma tragacanto, la goma arábica, las saponinas, la clara de huevo y el agar. Un grupo preferido de emulgentes comprende el monoestearato de polioxietileno-(20)-sorbitano o una mezcla de goma arábica, de goma tragacanto y de saponina, en caso conveniente en combinación con metil-éter de celulosa.

5.

Para obtener una emulsión estable y satisfactoria, la emulsión aceitosa en agua ha de contener, como mínimo, los

10.

compuestos siguientes: 1) sulfisoxazol o acetil-sulfisoxazol, 2) un aceite digerible, 3) un emulgente y 4) agua. El aceite digerible y el agua son utilizados preferiblemente en la proporción volumétrica de aproximadamente 1 a 1, por ejemplo aproximadamente 40% de agua en 60% de aceite. Es necesario

15.

utilizar una proporción de aproximadamente 1 a 10% de emulgente (peso del emulgente/volumen de la emulsión). Además es indicado añadir el sulfisoxazol o el acetil-sulfisoxazol a la emulsión en la proporción de aproximadamente 1 a 25% (de preferencia aproximadamente 10 a 20%). También se puede añadir

20.

agentes de conservación y anti-oxidantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de metilo, p-hidroxibenzoato de propilo, hidroxianisol butilado o benzoato de sodio, así como edulcerantes, aromatizantes y otros auxiliares utilizados habitualmente en la preparación de composiciones farmacéuticas.

25.

E J E M P L O 1.

Se disuelve 0.45 g de lecitina de soja (tipo RASM [se trata de una lecitina de soja soluble en alcohol incorporada en aceite digerible, tal como es vendida por la casa The Glidden Co., Chicago, Ill., EE.UU.] calentando ligeramente en

30.

25 cc de aceite de semillas de algodón (calidad según la Far-

229801 12



- macopea USA). De manera análoga, se disuelve 0.05 g de lecitina de soja (tipo RASP [lecitina de soja soluble en alcohol incorporada en propilenglicol, tal como es puesta a la venta por la firma The Glidden Co., Chicago, Ill. EE.UU.] en aproximadamente 20 cc de agua. Se añade la solución en aceite de semillas de algodón a la solución acuosa agitando muy energicamente, después se adiciona la emulsión aceitosa en agua así obtenida, continuando la agitación, de 5.0 g de sulfisoxazol y de agua destilada hasta un volumen total de 50.0 cc de emulsión.

E J E M P L O 2.

- Se disuelve 0.45 g de lecitina de soja (tipo RASM), calentando ligeramente, en 25 cc de aceite de semillas de algodón (calidad Farmacopea USA), y 0.05 g de lecitina de soja (tipo RASP) son disueltos en aproximadamente 20 cc de agua. Se añade, mientras se agita energicamente, la solución en aceite de semilla de algodón a la solución acuosa, después se añade la emulsión aceitosa en agua así obtenida, continuando la agitación, 5.9 g de acetyl-sulfisoxazol y agua destilada, hasta un volumen total de 50.0 cc de emulsión.

E J E M P L O 3.

- Se disuelve 0.5 g de hidroxianisol butilado, 5.0 g de monooleato de sorbitano, 45 g de monooleato de polioxietileno-(20)-sorbitano y 1.8 g de ácido benzoico, a 50°C en 250.0 cc de aceite de semillas de algodón (calidad Farmacopea USA). Cuando todas las substancias están disueltas, se enfría a la temperatura ambiente. Luego se añade a 150 cc de agua destilada caliente 1 g de benzoato de sodio, 0.3 cc de una solución acuosa al 34% de sal tetrasódica del ácido etilen-diaminotetraacético, 50 g de azúcar, 0.5 g de p-hidroxi-benzoato



- de metilo, 0.5 g de p-hidroxibenzoato de propilo, 0.1 g de citrato sódico y 0.25 g de ácido cítrico. La solución obtenida es completada con agua destilada hasta un volumen de 250 cc. Se añade en seguida, agitando, la solución en aceite de semilla de algodón a la solución acuosa así obtenida. Después de haber adicionado 0.375 cc de esencia de manzana y 0.166 cc de esencia de menta, se homogeneiza la mezcla. Luego se prepara una pasta a partir de 59.0 g de acetil-sulfisoxazol y de una pequeña cantidad de la emulsión obtenida. Tan pronto como esta pasta se ha vuelto homogénea, se le añade lentamente el resto de la emulsión y agua destilada hasta un volumen total de 500 cc. La mezcla es homogeneizada una vez más.

E J E M P L O 4.

15. Se disuelve 1.0 g de p-hidroxibenzoato de metilo, 1.0 g de p-hidroxibenzoato de propilo, 0.1 g de hidroxianisol butilado y 9 g de lecitina de soja (tipo RASM) a 50°C en 500 cc de aceite de semillas de algodón (calidad Farmacopea USA). Tan pronto como todas las sustancias están disueltas, se enfría la solución a la temperatura ambiente.
20. Se mezcla, lentamente, 6.0 g de metiléter de celulosa (15 cP), agitando, con 100 cc de agua destilada caliente, se añade 1.0 g de lecitina de soja (tipo RASP) y se continúa removiendo la mezcla durante unos 5 minutos. Se adiciona entonces de 170 cc de agua destilada helada. Mientras se remueve la solución acuosa obtenida, se le añade 100 cc de un jarabe de azúcar (Farmacopea USA XV), 0.3 cc de una solución de la sal tetrasódica del ácido etilendiamino-tetraacético, 0.8 g de ácido cítrico, 1.0 g de citrato sódico, 2.5 g de ciclohexil-sulfamato sódico y 1.0 g de benzoato sódico, después 0.75 cc de esencia de manzana y 0.32 cc de esencia de menta. Se
- 25.
- 30.



completa la solución con agua destilada hasta un volumen de 380 cc, después se la añade, agitando, a la solución acuosa. Luego, el todo es homogeneizado.

5. Se añade a 118.0 g de acetil-sulfisoxazol una pequeña cantidad de la emulsión obtenida tal como se ha descrito anteriormente hasta la formación de una pasta homogénea. Después se incorpora el resto de la emulsión y agua destilada hasta un volumen de 1 litro, y se homogeneiza de nuevo.

E J E M P L O 5.

10. Se disuelve 1 g de ciclohexilsulfamato sódico, 3 g de metiléter de celulosa (15 cP), 0.2 g de ácido cítrico, 0.5 g de citrato sódico y 0.5 g de lecitina de soja (tipo RASP) en 50 cc de agua hirviente, se remueve durante 5 minutos y después se añade 50 cc de un jarabe de azúcar (Farmacopea USA XV) y 100 cc de agua destilada fría. Se añade aún 0.5 g de p-hidroxibenzoato de metilo y 0.5 g de p-hidroxibenzoato de propilo, y se completa con agua destilada hasta un volumen total de 250 cc.

20. Agitando, se mezcla una solución de 4.5 g de lecitina de soja (tipo RASP) en 250 cc de aceite de semillas de algodón (calidad Farmacopea USA) con la solución acuosa descrita anteriormente. La mezcla es agitada aún durante 15 minutos, y después homogeneizada. Se añade 51.25 g de sulfisoxazol a la emulsión obtenida, se mezcla cuidadosamente y se homogeneiza el todo.
- 25.

E J E M P L O 6.

- Se tritura 118.3 g de acetil-sulfisoxazol con 300 cc de aceite de cacahuetes.
30. Se disuelve 200 g de azúcar, 1 g de ciclohexilsulfamato sódico, 1.5 g de ácido cítrico, 3.6 g de citrato sódico,

229801



12 18

1.8 g de benzoato sódico y 0.15 g de piro-sulfito sódico en 300 cc de agua destilada.

5. Se mezcla 0.5 g de saponina, 10 g de goma arábica y 3 g de goma tragacanto con 60 g de glicerina, después se le añade la solución acuosa. Se deja la mezcla en reposo durante 24 horas, después se la emulsiona con la suspensión aceitosa. Se lleva el volumen de la emulsión a 1000 cc mediante agua destilada, después se homogeneiza de nuevo. Finalmente se fija el pH a 5, ya sea por medio de hidróxido sódico, ya sea mediante ácido cítrico.
- 10.

- La invención, en su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de las indicadas a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, llevarse a la práctica con los medios, proporciones, tiempos y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido en el espíritu de las reivindicaciones.
- 15.

229801



N O T A

Descrito el objeto de la invención se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad estadounidense nº 521.908 del 13 de Julio de 1955.

5. 1. Procedimiento para la preparación de composiciones de sulfonamidos de acción mejorada, caracterizado por el hecho de que se dispersa en agua, aceite y 3,4-dimetil-5-sulfanilamidoisoxazol o su derivado N¹-acetilado, con adición de emulgentes y, en caso necesario, de agentes de conservación, de estabilizadores, de edulcerantes, de aromatizantes y de anti-oxidantes.
10. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el aceite es emulsionado en agua y el sulfonamido es suspendido en la emulsión.
15. 3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el sulfonamido es suspendido en aceite y la suspensión obtenida es emulsionada luego en agua.
20. 4. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se utiliza aceite de semillas de algodón y, a título de emulgente, monoestearato de polioxietilen-(20)-sorbitano.
25. 5. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por el hecho de que se utiliza aceite de cacahuetes y, a título de emulgente, una combinación de goma arábiga, de goma tragacanto y de saponina.
6. 6. Procedimiento según las reivindicaciones 4 y 5,

229801

12 J



caracterizado por el hecho de utilizar, como emulgente adicional, metiléter de celulosa.

7. Procedimiento para la preparación de composiciones mejoradas de sulfonamidas.

5. Según se describe y reivindica en la presente memoria, que consta de nueve hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 12 de Julio de 1956.

F. HOFFMANN-LA ROCHE & Cie. S.A.

p.a.

JAIME ISERN MIRALLES

P. P.



tr: mor
mp.