

389164

21 A



P.- 47.212

Case A 350

Memoria descriptiva

| |
|------------------------|
| SECCION TECNICA |
| CLASIFICACION I. P. C. |
| CLASE <u>A61</u> |
| SUBCLASE <u>B</u> |

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED

entidad / ~~de nacionalidad~~ británica

con domicilio en 183-193 Euston Road, Londres, Inglaterra

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UNA PREPARACION INYECTABLE ACUOSA" (Clase Internacional A61k C07d)

17.4.71

- 1 -

389164



La presente invención se refiere a composiciones terapéuticas inyectables.

Es bien sabido que las actividades quimioterapéuticas, especialmente las antibacterianas, de las sulfonamidas y de ciertas 2,4-diaminopirimidinas son reforzadas mutuamente cuando estos agentes actúan juntos. Aunque el refuerzo es mutuo, estas 2,4-diaminopirimidinas son denominadas en lo sucesivo potenciadores.

Las 2,4-diaminopirimidinas y los métodos de síntesis de las mismas se describen, por ejemplo, en las memorias descriptivas de las patentes británicas número 715.813, 734.801, 875.562, 957.797, 1.128.234; memoria descriptiva de la solicitud de patente británica número 5246/68 y memoria descriptiva de la solicitud de patente sudafricana número 65/5618.

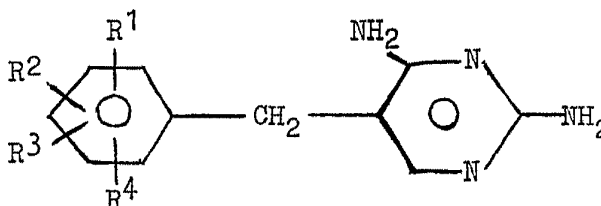
Una clase importante de tales potenciadores son las 2,4-diaminopirimidinas que llevan en posición 5 un grupo bencilo sustituido, o en posición 5 un grupo fenilo sustituido, junto con un grupo alcohol inferior en posición 6. Como compuestos específicos de valor se pueden mencionar el trimetoprim (2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxibencil)-pirimidina), diaveridina (2,4-diamino-5-(3,4-dimetoxibencil)-pirimidina), 2,4-diamino-5-(3,4,6-trimetoxibencil)-pirimidina, 2,4-diamino-5-(4-clorobencil)-6-etilpirimidina, ormetoprim (2,4-diamino-5-(2-metil-4,5-dimetoxibencil)-pirimidina), 2,4-diamino-5-(3,4-dimetoxi-5-bromobencil)-pirimidina, y pirimetamina (2,4-diamino-5-(4-clorofenil)-6-etilpirimidina).

Se sabe que todos estos compuestos tienen actividad quimioterapéutica valiosa, y son potenciadores de



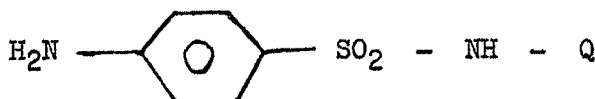
las sulfonamidas en el sentido antes mencionado.

Una clase preferida de potenciadores para el uso en la presente invención es el de la fórmula:



10 donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son los mismos o diferentes y cada uno puede ser: un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoholo, un grupo alcoxi ó un grupo benciloxi ó cuando R^1 y R^2 son cada uno átomos de hidrógeno, R^3 y R^4 agrupados puede ser un grupo dioximetileno.

Una clase preferida de sulfonamidas para el uso en la presente invención es la de la fórmula:



en donde Q es un grupo pirimidin-2-il ó -4-il sustituido o no sustituido ó un grupo isoxazolilo sustituido.

20 Usualmente la relación de sulfonamida a potenciador para el efecto terapeutico adecuado es del orden de 5:1 (peso/peso) con una relación preferida situada entre 10:1 y 2:1, aunque en ciertos casos puede ser deseable tener una relación tan alta como 20:1 (peso/peso) ó tan baja como 0,5:1 ó incluso 0,1:1.

25 Usualmente, la proporción entre sulfanamida y potenciador, para que haya un efecto terapéutico útil, es del orden de 5:1 (peso/peso), aunque son útiles las proporciones comprendidas entre 10:1 y 0,1:1 (peso/peso), y en ciertos casos puede resultar deseable tener una proporción tan grande como 20:1 (peso/peso).

30 Aunque tales preparaciones son administradas con frecuencia oralmente, también se necesitan preparacio

389164

1 ABR 1951



nes inyectables. Sin embargo, en la preparación de una com-
posición inyectable que contenga tanto una sulfonamida -
como un potenciador de sulfonamida de reacción básica se
presenta un problema, debido a las propiedades particula-
res de solubilidad de ambos componentes. Las sulfonamidas
solo forman sales solubles adecuadas con ciertas bases, -
mientras que los potenciadores de sulfonamida de reacción
básica solo dan sales solubles adecuadas con ciertos áci-
dos. La mezcla de soluciones iónicas acuosas, y otras far-
macéuticamente aceptables, de ambos componentes tiene co-
mo resultado una precipitación lo que hace imposible la -
manufactura de soluciones inyectables, de esta manera.

Se han hecho propuestas para formular sulfonami-
da y mezclas potenciadoras con diversos disolventes distin-
tos del agua, pero todas tales preparaciones padecen de -
las bien conocidas desventajas de las preparaciones de in-
yección en las que una parte sustancial del líquido vehí-
culo no es acuosa.

Otra desventaja de las preparaciones conocidas
de sulfonamida/potenciador que están en forma de solucio-
nes es que no se pueden aumentar las concentraciones de -
los ingredientes activos en solución sin aumentar la vis-
cosidad de la solución, el cual aumento de viscosidad pue-
de convertir a la solución en indeseable para fines de in-
yección.

La presente invención se basa, en parte en el des-
cubrimiento de que se pueden obtener altas concentraciones
del potenciador en una preparación acuosa inyectable, sin
la consiguiente viscosidad, indeseablemente alta, de la -
preparación, si el potenciador está presente en forma de
partículas finamente divididas suspendidas en una solución



acuosa de una sal de una sulfonamida con una base fuerte.

Los intentos iniciales para formar tal preparación no tuvieron éxito, debido a la inesperada formación de un complejo equimolar entre la sulfonamida, y el potenciador el cual complejo formaba cristales en la preparación inyectable.

La cristalización:

(a) causó una fluctuación de las concentraciones de los contenidos de las fases líquida y sólida, lo cual introdujo una incertidumbre en el uso, ya que la absorción de estas fases por el mamífero o ave transcurre a velocidades diferentes;

(b) resultó depender del tiempo, de manera que se halló que diversas cantidades de complejo equimolar estaban presentes como cristales de tamaños al azar, en muestras de diferentes envejecimientos; y

(c) creó cristales de tamaño al azar, que ocasionalmente actuaron como gérmenes para nueva cristalización. Las suspensiones de tales fases sólidas mostraron una variedad de propiedades físicas, por ejemplo viscosidad, que implicaron diferentes reacciones en el punto de administración de la preparación inyectable. El crecimiento cristalino del complejo 1-1 altera completamente la distribución de tamaños de partícula de la preparación, haciendo que no pueda ser usada para fines de inyección.

Mediante nuevas investigaciones, los solicitantes descubrieron que si se elevaba el pH de la preparación hasta un nivel al que el potenciador estuviese sustancialmente sin ionizar, la pequeña cantidad de complejo equimolar que se formaba, si es que se formaba, no era suficiente para exceder a su producto de solubilidad en la solución de sulfonamida, y por tanto no tenía

389164



lugar el crecimiento cristalino del complejo.

Un objeto de la presente invención es

5 proporcionar una preparación inyectable de una sulfonamida y un potenciador de la misma, en la que el vehículo líquido consiste principalmente en agua. La presente invención se refiere a preparaciones que son acuosas, y que en lo sucesivo se denominan "preparaciones acuosas inyectables". La presencia de disolventes orgánicos, por ejemplo alcohol, glicerina y propilén glicol, no se excluye, pero su presencia no es ventajosa, y puede alterar la estabilidad de la preparación, por sus acciones solubilizadoras.

10 Por tanto, la presente invención proporciona una preparación acuosa inyectable, según aquí se define, que comprende una suspensión de un potenciador finamente dividido, según aquí se define, teniendo sustancialmente todas las partículas de potenciador de la suspensión una dimensión máxima menor de $50 \mu m$, en una solución acuosa de una sal soluble en agua, farmacéuticamente aceptable, de una sulfonamida con una base fuerte.

15 Con el término "potenciador", tal como aquí se usa, se quiere decir todas las 2,4-diaminopirimidinas que son activas contra infecciones bacterianas de mamíferos o aves, y que no están sustituidas con grupos, tales como el grupo hidroxilo unido a un núcleo aromático, que reaccionen con la base de la que se deriva la sal de la sulfonamida.

20 Bajo las condiciones básicas anteriores, el potenciador está presente en la suspensión casi com-



pletamente en forma de base libre, es decir, en forma no ionizada. Según la solubilidad relativa del complejo equimolar, en comparación con la solubilidad del propio potenciador, puede pensarse en la formación de tales complejos equimolares. Sin embargo, tal formación puede evitarse - aumentando el pH de la suspensión. Usualmente el potenciador solo se ioniza en un grado muy pequeño, y se han obtenido composiciones adecuadamente estables según la - invención, por encima de pH 9,75. El pH de la preparación será normalmente al menos 10, y preferiblemente estará - comprendido entre 10 y 10,5. El límite superior del pH - no es crítico, y está determinado por factores bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como tolerancias a la solución inyectable por el animal que va a ser sometido a inyección. En general, es indeseable usar una suspensión que tenga un pH mayor de 12, en vista de la - irritación causada al animal o AVE al que se va a inyectar.

En otro aspecto de la invención se proporciona un método para tratar infecciones bacterianas en aves o mamíferos distintos de los seres humanos, que comprende inyectar por vía intramuscular o subcutánea una dosis - eficaz de la preparación inyectable de la invención.

Se ha hallado, sorprendentemente, que aunque uno de los componentes (concretamente la sulfonamida) está en solución y el otro está en estado sólido, la eficacia de la preparación no es perjudicada en forma alguna, y que por la presente invención se puede preparar fácilmente una preparación acuosa inyectable eficaz de sulfonamida y potenciador de la sulfonamida.



971

389164

Una característica importante y crítica --

de la presente invención estriba en el grado de subdivisión del potenciador de la sulfonamida suspendido. El --
grado de subdivisión en el que sustancialmente todas las
partículas, es decir, al menos el 95 % del número de --
partículas tiene una dimensión máxima de $50 \mu\text{m}$ es lo --
más que se puede tolerar. Normalmente, todas las partí-
culas tendrán una dimensión máxima menor de $50 \mu\text{m}$. Se
ha hallado que el objeto de la invención puede ser alcan-
zado con mucho éxito si el grado de subdivisión es tal --
que el 99,5 % del número de partículas tiene una dimen-
sión máxima menor de 5 micras. Sin embargo, se obtienen
resultados útiles si las partículas son mayores que es--
to; por ejemplo, es adecuado que el 95 % del número de
partículas tenga una dimensión máxima menor de 5 micras.
Preferiblemente el 90 % del número de partículas de po-
tenciador tiene una dimensión máxima menor de $20 \mu\text{m}$, más
preferiblemente el 95 % del número de partículas tiene --
una dimensión máxima menor de $20 \mu\text{m}$, y más preferible-
mente el 99,5 % del número de partículas tiene una di- --
mensión máxima de $20 \mu\text{m}$. Se entenderá fácilmente que --
los grados adecuados de subdivisión para cualquier for-
mulación concreta tomada en consideración pueden ser de-
terminados fácilmente por simples experimentos, usando --
técnicas bien conocidas y normalizadas.

Como se ha mencionado antes, el pH de la --
preparación tiene una importancia muy grande, en vista --
de la formación indeseable de cristales del complejo de
potenciador y sulfonamida que puede observarse en ciertos
intervalos de pH.



La naturaleza de la preparación inyectable es tal que no se recomienda para inyecciones intravenosas, a no ser que todas las partículas tengan un diámetro máximo menor que 10 μ m.

5 Una ventaja de la preparación según la invención es que en un volumen dado de preparación se puede incorporar una cantidad de medicamento considerablemente más grande que lo que ha sido posible con las formulaciones propuestas hasta ahora para el mismo fin. Mediante 10 la invención se puede producir una composición que tiene alta concentración de ingredientes activos, y que puede tener al mismo tiempo una viscosidad lo bastante baja para que sea inyectada fácilmente. Esto es una ventaja particularmente valiosa en medicina veterinaria, 15 cuando se desea someter a inyección animales mayores tales como caballos o ganado vacuno, ya que de lo contrario se requieren volúmenes de líquido indeseablemente grandes. Se halla que se pueden obtener preparaciones en la que hasta el 70% en peso/vol. (peso en volumen de la 20 formulación) consiste en medicamento; usualmente, el límite superior práctico está determinado por la viscosidad de la preparación, que no ha de ser demasiado alta, lo que impediría la inyección a través de jeringa y aguja. Sin embargo, las preparaciones más viscosas pueden ser 25 diluidas inmediatamente antes del uso. Es notable que las preparaciones de la invención, pese al hecho de que son suspensiones, proporcionan también un medio muy conveniente para administrar los medicamentos por administración oral, por dilución en el agua de beber.

30 Como ya se ha mencionado, la sulfonamida está

389164



5 presente como sal de una base fuerte; son sustancias adecuadas que pueden actuar como base los hidróxidos de metal alcalino, tal como hidróxido sódico. Con ciertas sulfonamidas se pueden usar ciertas bases orgánicas tales como monoetanolamina, dietanolamina y trimetanolamina, y ha de entenderse que tales bases están comprendidas para los objetivos de esta invención, dentro de la expresión "base fuerte".

10 De nuevo la idoneidad de una base para cualquier sulfonamida concreta puede hallarse fácilmente por simple ensayo y experimentación. La base fuerte ha de ser lo suficientemente fuerte para reaccionar con la sulfonamida y producir un pH final que sea lo bastante alto para dejar al potenciador lo bastante no ionizado para que la cantidad de complejo equimolar formado, si es que se forma, no sea suficiente para exceder de la solubilidad del complejo equimolar en la solución de sulfonamida. Se puede añadir base adicional, por encima de la requerida para reacción con la sulfonamida para producir el pH alto necesario.

15 Usualmente se halla que la presencia de agente humectante, que normalmente es un agente humectante no iónico, dado que generalmente no son tóxicos, ayuda a la estabilidad de la formulación. Como agentes humectante adecuado se puede mencionar el monoleato de polioxietileno. Generalmente se ha de evitar el uso de agentes humectantes aniónicos o catiónicos, ya que usualmente son tóxicos. También se pueden incorporar, si se desea, agentes flocculantes, por ejemplo citrato sódico.

20 Usualmente es conveniente preparar las composiciones de la invención por molienda aséptica, con bo-



las, del potenciador estéril en una solución estéril
la sal apropiada, por ejemplo sal sódica, de la sulfona
mida. Alternativamente, el potenciador estéril, finamen
te dividido, puede ser dispersado en una solución esté-
ril de la sal apropiada de la sulfonamida, usando una -
simple técnica de mezcla. La solución de sulfonamida -
puede ser esterilizada por métodos usuales, tales como
calentamiento o filtración. El potenciador puede ser es-
terilizado como sólido, por calentamiento o irradiación,
o puede ser preparado estéril.

De esta manera se pueden preparar fácilmente
preparaciones que contienen 40% en peso/vol. de sulfado
xina y 8% en peso/vol. de trimetoprim, e incluso se pue
den alcanzar concentraciones mayores, por ejemplo hasta
70% en peso/vol. de sulfadoxina y 14% en peso/vol. de -
trimetoprim, aunque a esta concentración máxima la pre-
paración demasiado viscosa es para ser inyectada satis-
factoriamente sin dilución previa. Análogamente, se pue
de preparar una preparación que contenga 20% de sulfadia
zina y 4% en peso/vol. de trimetoprim. La sulfonamida -
sulfametoxazol puede ser usada también de manera simi-
lar con trimetoprim.

Para conseguir una preparación de estabilidad
máxima y que tenga larga vida en almacenamiento es de-
seable que el potenciador tenga una solubilidad menor
de 0,5% en peso/vol. en la solución básica de la sulfo-
namida. Cuanto mayor sea la solubilidad del potenciador
suspendido, más fácilmente tiene lugar una transferen-
cia de masa entre las fases, lo que origina el crecimien
to de cristales, como resultado de lo cual se alteran -



389164

adversamente las características físicas de la suspensión preparada.

5

Sin embargo, la invención no está limitada al uso con potenciadores que tengan una solubilidad menor de 0,5 %, ya que se pueden obtener preparaciones terapéuticamente útiles, aunque con una estabilidad algo disminuída, si el potenciador tiene una solubilidad mayor que esa. La solubilidad de cualquier potenciador elegido puede ser determinada fácilmente por métodos normalizados.

10

La invención será descrita ahora por referencia a los ejemplos siguientes.

15

Ejemplo 1

Se usaron los siguientes ingredientes:

20

| | |
|---------------------------------------|-----------------|
| Sulfadoxima | 4080,0 g |
| Trimetoprim | 816,0 g |
| Monocoleato de polioxietilén sorbitán | 2,0 g |
| Dietanolamina | 60,0 g |
| Hidróxido sódico | 500,0 g |
| Solución de hidróxido sódico al 30% | c.s. |
| Agua para inyección | hasta 10.000 ml |

25

30

La sulfadoxina es dispersada en aproximadamente la mitad del volumen final del agua para inyec--

389164



5 ción. El hidróxido sódico y la dietanolamina son disueltos en aproximadamente la décima parte del volumen final de agua, y esta solución es añadida a la dispersión de sulfadoxina. Con agitación continua, se añade la solución de hidróxido sódico al 30% suficiente para disolver la sulfadoxina y dar un pH final de 10,0 a 10,3. - Luego se añade el monoletato de polioxietilén-sorbitá_n, la mezcla es filtrada y esterilizada a 115°C durante 30 min.

10 El trimetoprim es esterilizado por calentamiento a 150°C durante 1 hora en un horno de aire caliente, y es añadido con la solución antes mencionada, bajo condiciones asépticas, a un molino de bolas, de porcelana, esterilizado, y molido hasta que la mayoría de las partículas son menores de 5 micras (el 99% del número de partículas tiene una dimensión máxima de 20 μ), y luego se llenan viales de 50 ml, bajo condiciones asépticas.

15 Se halló que la preparación antes descrita - era muy conveniente para ser usada como preparación antibacteriana para inyección intramuscular a animales de granja, particularmente ganado vacuno, ovejas, cerdos y caballos. Preferiblemente no es administrada por las -

20 vías intravenosa ni subcutánea.

25

Ejemplo 2

30

Sulfadiazina B.P.

244,80 g

30.3.71

389164



| | | |
|---|---------------------------------------|-------------------|
| | Trimetoprim | 48,96 g |
| | Monocletato de polioxietilén sorbitán | 0,24 g |
| | Dietanolamina | 7,20 g |
| 5 | Hidróxido sódico | 33,00 g |
| | Metabisulfito sódico | 1,20 g |
| | Solución de hidróxido sódico al 30 % | c.s. |
| | Hidroxibenzoato de metilo | 1,20 g |
| | Agua para inyecciones | hasta 1.200,00 ml |

10

La mitad del volumen final de agua para --
inyección es calentada hasta 90° C, y se disuelve en --
ella el hidroxibenzoato de metilo. Se deja enfriar la
15 solución, y se suspende en ella la sulfadiazina. La --
dietanolamina y el hidróxido sódico son disueltos en la
vigésima parte del volumen final de agua para inyeccio--
nes, y la solución es añadida a la suspensión de sulfa--
diazina. Luego se añaden el metabisulfito sódico, di--
20 suelto en una pequeña cantidad de agua para inyección, --
y el monocletato de polioxietilénsorbitán.

Luego se añade ala suspensión la solución
de hidróxido sódico al 30 % suficiente para disolver --
la sulfadiazina y dar un pH comprendido entre 10,0 y --
25 10,5. La solución es filtrada y llevada hasta el volu--
men final menos el volumen de desplazamiento del trime--
toprim (supóngase que 1 g de trimetoprim desplaza 0,75 --
ml de vehículo). Luego se esteriliza la solución por --
calentamiento a 115° C durante 30 min.

30

El trimetoprim es esterilizado por calen--



5 tamiento a 150° C durante 1 hora en un horno de aire ca-
 liente. La solución esterilizada y el trimetoprim este-
 rilizado son molidos luego en un molino de bolas, de - -
 porcelana, esterilizado, hasta que la mayoría de las - -
 partículas son menores de 5 micras, siendo el 99 % me-
 nores de 20 . Con la suspensión se llenan vietas de
 20 ml bajo condiciones asépticas.

10 Se halló que la preparación antes descri-
 ta era muy conveniente para ser usada como preparación
 antibacteriana para inyección intramuscular o subcutá-
 nea en gatos. En los perros, la inyección subcutánea -
 produjo algo de irritación local, pero las inyecciones -
 intramusculares fueron toleradas bien.

15 Ejemplo 3

Se usaron los siguientes ingredientes:

| | | |
|----|--|-----------------|
| 20 | Sulfametoxazol | 20,00 g |
| | Trimetoprim | 4,00 g |
| | Acido isetiónico o ácido meta nosulfónico | c.s. |
| | Hidróxido sódico | c.s. |
| 25 | Polivinilpirrolidona | 4,00 g |
| | Monocletato de polioxietilén sorbitán | 0,02 g |
| | Agua para inyección | hasta 100,00 ml |

30

389164

21 ABR 1971



5 El trimetoprim es dispersado en una cantidad mínima de agua para inyección, y se añade el ácido isetiónico o ácido metanosulfónico suficiente para neutralizarlo y disolverlo; la solución es diluida con agua para inyección, dando una solución de concentración de aproximadamente 10% (peso/vol.).

10 El sulfametoxazol es dispersado en aproximadamente la quinta parte del volumen de agua para inyección, y se añade el hidróxido sódico suficiente para disolverlo, con suficiente exceso para precipitar el trimetoprim en la etapa siguiente y para conseguir un pH final comprendido entre 10 y 10,5. La polivinilpirrolidona y el monooleato de polioxietilén-sorbitán son disueltos luego, y, bajo condiciones de agitación a alta velocidad, la solución de trimetoprim es añadida en una región de alta turbulencia, precipitando así la base de trimetoprim en forma cristalina fina (el 90% del número de las partículas de trimetoprim tenía una dimensión máxima menor de 20 μ). La suspensión es diluida con agua.

20 La ventaja de este método es que todos los constituyentes de la fórmula pueden ser sometidos a esterilización por filtración en las etapas apropiadas del método antes indicado.

25 Ejemplo 4

| | |
|-------------------------|----------|
| Diaveridina | 0,64 gr. |
| Sulfaquinoxalina | 2,56 gr. |
| Agua pura hasta | 100 ml. |
| Hidróxido sódico | 0,35 gr. |
| Hidróxido sódico al 30% | c.s. |



5 El hidróxido sódico sólido fué disuelto en -
aproximadamente tres cuartos del volumen final de agua
pura. La sulfaquinoxalina fué luego añadida y disuelta,
utilizando un agitador mecánico y, si es necesario, ca
lentando por encima de 40°C.. La solución fué entonces
filtrada a través de un filtro de vidrio sinterizado -
Nº 3 y se completó hasta volumen, menos el volumen de
desplazamiento de la diaveridina, con el agua pura aña
dida a través del filtro.

10 La diaveridina fué molida con una parte de -
disolución de sulfaquinoxalina, utilizando un molino -
de bolas de porcelana, hasta que el 90% de las partícu
las tenían un diámetro mayor que por lo menos 5 µm.

15 El molino fué entonces vaciado y la suspensión
fué diluída con la solución remanente de sulfaquinoxali
na. Suficiente hidróxido sódico al 30% fué añadido para
ajustar un pH final para la suspensión de 10,0.

20 Esta solicitud que corresponde a la presenta
da en Gran Bretaña, el 13 de marzo de 1.970, bajo el nú
mero 12348/70, se acoge a los beneficios del Artículo
51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25 REIVINDICACIONES

30 Los puntos de Invención, propia y nueva, que
se presentan para que sean objeto de esta solicitud de

17.4.71

389164



Patente de Invención, en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la producción de una preparación inyectable acuosa, que comprende suspender
5 un potenciador finamente dividido en una solución acuosa de una sal soluble en agua, farmacéuticamente aceptable, de una sulfonamida con una base fuerte, teniendo sustancialmente todas las partículas de potenciador de la suspensión una dimensión máxima menor de 50 μ m y siendo
10 do el pH de la preparación mayor de 9,75.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, donde el pH de la preparación es igual a o mayor de 10.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación
15 2ª, donde el pH de la preparación está comprendido entre 10 y 10,5.

4ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el potenciador es 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxibencil)-pirimidina.

5ª.- Procedimiento según cualquiera de
20 las reivindicaciones 1ª a 4ª, donde la sulfonamida es 2-(4-aminobencenosulfonamido)-pirimidina.

6ª.- Procedimiento según cualquiera de
25 las reivindicaciones 1ª a 4ª, donde la sulfonamida es 4-(4-aminobencenosulfonamido)-5,6-dimetoxipirimidina.

389164



7^a.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1^a a 4^a, donde la sulfonamida es 3-(4-aminobencenosulfonamido)-5-metilisoxazol.

5 8^a.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el 90% del número de las partículas tiene una dimensión máxima menor de 20 μm .

10 9^a.- Procedimiento según la reivindicación 8^a, donde el 95% del número de las partículas tiene una dimensión máxima menor de 20 μm .

10^a.- Procedimiento según la reivindicación 8^a, donde el 99% de las partículas tienen una dimensión máxima menor de 20 μm .

15 11^a.- Procedimiento según la reivindicación 10^a, donde el 99,5% de las partículas tienen una dimensión máxima menor de μm .

12^a.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la sal farmacéuticamente aceptable de la sulfonamida es una sal sódica.

20 13^a.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que contiene adicionalmente un agente humectante no iónico.

14^a.- Procedimiento para la producción de una preparación inyectable acuosa.

25 Tal y como se ha descrito en la Memoria

