



ESPAÑA

19	ES	11	NUMERO	455696	10	AI
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION			

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
51 NUMERO	59 FECHA	63 PAIS
497/76	6 de Febrero de 1976	DINAMARCA
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	A61K	
64 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO DE PRODUCCION DE UNA SOLUCION ESTABLE E INYECTABLE QUE CONTENGA UNA SULFONAMIDA Y UN POTENCIADOR"		
71 SOLICITANTE (S)		
Aktieselskabet Rosco		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
30, Tastrupgardsvej DK-2630 TASTRUP (Dinamarca)		
72 INVENTOR (ES)		
D. José Bou Casals		
73 TITULAR (ES)		
el solicitante		
74 REPRESENTANTE		
VICTOR GIL VEGA		

16 NOV. 1977

Memoria Descriptiva

La presente invención se relaciona con la producción de preparados inyectables que contienen una sulfonamida y un potenciador del tipo de 2,4-diamino-pirimidinas.

El potenciador acentúa el efecto terapéutico de la sulfonamida.

Como compuestos de especial valor entre los potenciadores, pueden mencionarse la diaveridina (2,4-diamino-5-(3,4-dimetoxibencil)-pirimidina) y la trimetoprim (2,4-diamino-5-(3,4,5-(trimetoxibencil)-pirimidina).

Una sulfonamida preferida para su uso de acuerdo con la invención es el sulfafurazol (3,4-dimetil-5-sulfanilamidoisoxazol) como sal dietanolamina.

Las sulfonamidas forman en agua sales solubles con ciertas bases, en tanto que los potenciadores forman en agua sales solubles solamente con ciertos ácidos. Por consiguiente, mezclando soluciones acuosas de los dos componentes, tiene lugar una precipitación, siendo esta la razón por la que se ha considerado imposible la producción de composiciones inyectables mediante tal mezcla.

La presente invención se basa en la sorprendente observación de que pueden producirse preparados inyectables estables si el potenciador se halla

presente en forma de lactato y la sulfonamida en forma de la sal dietanolemina, cuando el valor del pH se halla dentro del nivel neutro.

5 Se conocen otros métodos de producción de soluciones de sulfonamida y potenciador inyectables. Así, la patente británica nº 1.176.395 se relaciona con la producción de soluciones, en las que la sulfonamida, como una sal metálica alcalina, se disuelve en agua y el potenciador se disuelve en
10 un disolvente orgánico mezclable con agua, después de lo cual se unen ambas soluciones. El uso de una sal metálica alcalina de la sulfonamida tiene por resultado una reacción fuertemente básica, lo que significa que el preparado irrita los tejidos en
15 el lugar de inyección. Si se ajusta el pH a una reacción más suave (neutra), tiene lugar una precipitación del preparado.

Se conoce otro método de producción de un preparado inyectable de dichos componentes de
20 acuerdo con la patente danesa nº 128.229, que describe la producción de una suspensión dotada de un pH de 9,75 a 12,0. Este pH es indudablemente elevado y el preparado no puede usarse, por ejemplo, para inyección intravenosa.

25 Finalmente, la publicada memoria alemana nº 2.445.400 describe un preparado consistente en sulfadimidina, sulfatiazol y trimetoprim disuel-

tos en N,N-dimetil-acetamida. Así, esta publicación
representa un intento de evitación de precipitaciones
mediante uso de dos sulfonamidas diferentes para
obtener la deseada concentración de sulfonamida.
5 Sin embargo, debido al bajo contenido de agua, aproximadamente un 15% en la solución resultante, la presión osmótica será elevada, lo cual es indeseable a efectos de inyección.

De acuerdo con la presente invención, -
10 se hace frente a las citadas desventajas y se obtiene una solución de sulfonamida y potenciador estable e inyectable, cuando se disuelven la sal dietanolamina de una sulfonamida y el lactato de diaveridina o trimetoprim en una mezcla de agua, propilenglicol
15 y N-metilpirrolidona, siendo el contenido en agua del 10% al 50% p/v, el contenido en propilenglicol del 15% al 30% p/v y el contenido en N-metilpirrolidona del 20% al 40% p/v, y siendo el pH del preparado de 5,5 a 7,5. La reacción de tal solución ante
20 los flúidos de los tejidos de los animales inyectados será sustancialmente neutra.

La sulfonamida preferida es el sulfafurazol, pero la invención no se limita en tal sentido, puesto que también pueden emplearse otras sulfonamidas que pueden formar sales dietanolaminas de suficiente estabilidad en la citada mezcla.
25

Correspondientemente, la sal preferida

del potenciador es el lactato, si bien pueden usarse también otras sales, como el citrato o el hidrocioruro.

5 La relación entre sulfonamida y potenciador puede variar dentro de amplios límites, concretamente entre 20:1 y 1:1. Clínicamente, la relación más usada es la de 5:1.

10 Las soluciones de acuerdo con la invención se producen fácilmente disolviendo el potenciador en ácido láctico y añadiendo N-metilpirrolidona, en tanto, que en un recipiente separado, la sal dietanolamina de la sulfonamida, se disuelve en una mezcla de agua y propilenoglicol y finalmente se mezclan ambas soluciones.

15 Los contenidos de los componentes activos en el preparado pueden variarse entre el 6% y el 40% p/v, siendo preferiblemente del 12% y el 36% p/v, variando el contenido en agua entre el 10% y el 50% p/v y preferiblemente entre el 20% y el 40% p/v.

20 El contenido en agua relativamente elevado de los disolventes mezclados ayuda a reducir los daños a los tejidos en el lugar de inyección, después de una inyección intramuscular.

25 A continuación se ilustra el procedimiento de la invención mediante algunos ejemplos.

Ejemplo 1.

En un vaso que contiene 5 g de ácido láctico y 10 ml de agua, se disuelven 4 g de diavridina y se añaden luego 30 ml de N-metilpirrolidona con agitación, a temperatura ambiente.

En otro vaso se disuelven 20 g de sulfafurazol y 8,3 g de dietanolamina en una mezcla de 20 ml de agua y 20 ml de propilenoglicol, calentando a 60°C y, cuando la solución adquiere limpidez, se enfría a temperatura ambiente.

Se vierte lentamente la primera solución en la que contiene sulfonamida y se ajusta el pH en 6,7 a 7,0. Luego se añade 1 ml de fenilcarbino_l y se ajusta el volumen de la solución con propilenoglicol, para completar hasta 100 ml. Finalmente, se somete la solución a filtración estéril y se introduce el filtrado en ampollas estériles.

Ejemplo 2

Se disuelven 15 g de polivinilpirrolidona (peso molecular medio de 12.000) en 60 ml de agua. A 20 ml de esta solución y 8 g de ácido láctico contenidos en un vaso, se añaden 8 g de trimetoprim, que es totalmente disuélto, y luego se agregan 50 ml de N-metilpirrolidona.

En otro vaso se disuelven 40 g de sulfafurazol y 16,0 g de dietanolamina en una mezcla de

50 ml de solución de polivinilpirrolidona y 40 ml
de propilenglicol, calentando a 60°C, enfriándose
luego la solución a temperatura ambiente, una vez
límpida. Se vierte lentamente la solución que con-
5 ttiene trimetoprim en la que contiene la sulfonami-
da y se ajusta el pH en 6,6 a 6,8. Luego se añaden
2 ml de fenilcarbinol y se ajusta al volumen de la
solución en 200 ml con propilenglicol. Finalmente
se somete la solución a filtración estéril y se in-
10 troduce el filtrado en ampollas estériles.

Los términos en que se ha redactado es-
ta memoria deberán ser tomados siempre en sentido
amplio, no limitativo.

REIVINDICACIONES

Se reivindica como de propia y nueva in
vención, a favor de Aktieselskabet Rosco, con domi-
cilio en 30, Tastrupgardsvej DK-2630 Tastrup (Dina-
5 marca), lo especificado en las siguientes reivindi-
caciones:

1.- Procedimiento de producción de una
solución estable e inyectable que contenga una sul
fonamida y un potenciador, caracterizado porque la
10 sulfonamida, bajo la forma de su sal dietanolamina,
y una sal del potenciador, son disueltas en una mez
cla de agua, propilenoglicol y N-metilpirrolidona,
siendo el contenido acuoso del preparado del 10% al
50% p/v, el contenido en propilenoglicol del 15% al
15 30% p/v y el contenido en N-metilpirrolidona del 20%
al 40% p/v; seguidamente se ajusta el pH entre 5,5
y 7,5.

2.- Procedimiento de producción de una
solución estable e inyectable que contenga una sul
20 fonamida y un potenciador, según la reivindicación 1,
caracterizado porque como sulfonamida se emplea la
sal dietanolamina de sulfafurazol y porque como po-
tenciador se usa diaveridina o trimetoprim en forma
del lactato.

3.- Procedimiento de producción de una
solución estable e inyectable que contenga una sul
25 fonamida y un potenciador, según las reivindicacio-

nes 1 ó 2, caracterizado porque se disuelve del 18%
al 36% p/v de los componentes activos en forma de
sus respectivas sales en una mezcla de agua, propi
lenoglicol y N-metilpirrolidona, siendo el conteni
5 do en agua de la solución del 20% al 40% y ajustán
dose el pH de la solución entre 6,5 y 7,5.

4.- "PROCEDIMIENTO DE PRODUCCION DE UNA
SOLUCION ESTABLE E INYECTABLE QUE CONTENGA UNA SUL-
FONAMIDA Y UN POTENCIADOR".

10 Tal y como se deja descrito en la memo
ria precedente, que consta de nueve hojas foliadas
y mecanografiadas por una sola de sus caras.

Madrid, 5 de Febrero de 1977

P.A. de Aktieselskabet Rosco

15

Victor Gil Vega:

