



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

PATENTSCHRIFT

(19) **DD** (11) **279 405 A1**

4(51) A 61 K 31/05
 A 61 K 31/415
 A 61 K 9/08

PATENTAMT der DDR

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP A 61 K / 324 953 0

(22) 10.01.89

(44) 06.06.90

(71) VEB Berlin-Chemie, Glienicker Weg 125, Berlin, 1199, DD

(72) Geipel, Gerta, DD; Wolf, Ingrid, Dr. rer. nat., DD; Tschaschev, Peter, Dr. med. vet., BG

(54) Verfahren zur Herstellung eines parenteral applizierbaren Analgetikums/Antipyretikums

(55) Herstellungsverfahren; Analgetikum/Antipyretikum; Paracetamol; Phenazon; Komplexbildung; Solubilisierung; Lösungsmittelgemisch; Wasser; Diöle; hochkonzentriert; Applikationsform; parenteral

(57) Es wird ein Verfahren zur Herstellung eines hochkonzentrierten parenteral applizierbaren Präparates mit analgetischer und antipyretischer Wirkung beschrieben, das für den veterinärmedizinischen, aber auch den humanmedizinischen Sektor eingesetzt werden kann. Das Präparat enthält die Kombination zweier Analgetika/Antipyretika in einem physiologisch verträglichen Lösungsmittelgemisch aus Wasser und zweiwertigen Alkoholen. Wirkstoffkombination und Lösungsmittel bewirken einen Solubilisierungseffekt und damit eine hohe Wirkstoffkonzentration in der Lösung.

Patentanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung eines parenteral applizierbaren Analgetikums/Antipyretikums, **dadurch gekennzeichnet**, daß Paracetamol und Phenazon im Molverhältnis von ≤ 1 in einem Lösungsmittelgemisch aus Wasser und mindestens 50 Ma.-% zweiwertiger Alkohole gelöst werden.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß Paracetamol und Phenazon im Molverhältnis 1:1 eingesetzt werden.
3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Lösungsmittel eine Propylenglycol- und/oder Polyethylenglycol-Wasser-Mischung eingesetzt wird.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines stabilen, hochkonzentrierten, parenteral applizierbaren Präparates mit analgetischer und antipyretischer Wirkung, das im veterinärmedizinischen und im humanmedizinischen Sektor eingesetzt werden kann. Sie findet Anwendung in der pharmazeutischen Industrie. Die Anwendung der erfindungsgemäß hergestellten Präparation erfolgt bei Fieber- und Schmerzzuständen, insbesondere in Verbindung mit Grippe-Infektionen, bei anderen Infektionskrankheiten und akuten respiratorischen Erkrankungen mit klinischem Verdacht auf eine bakterielle Infektion, bei denen noch keine Indikation für eine antibakterielle Therapie besteht.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Für die zunehmende Intensivierung der tierischen Produktion werden zur Bekämpfung fieberhafter Infektionskrankheiten und Schmerzzustände Veterinärpharmaka mit modernen Wirkstoffen gefordert.

Paracetamol ist ein Metabolit des Phenacetins, von dem im wesentlichen die eigentliche analgetisch-antipyretische Wirkung ausgeht. Auf Grund der sehr geringen Löslichkeit in Wasser ist Paracetamol in der veterinärmedizinischen Fachliteratur nur als oral applizierbarer Wirkstoff beschrieben. Eine parenterale Applikationsform für die Veterinärmedizin steht nicht zur Verfügung. Bei oraler Applikation dagegen muß der Wirkstoff in hohen Dosen verabreicht werden, da die Metabolisierung bereits beginnt, bevor der Wirkstoff die Rezeptoren erreicht hat. Für die Humanmedizin steht Paracetamol in oralen und rektalen Applikationsformen zur Verfügung.

Das einer anderen Stoffklasse angehörende Analgetikum/Antipyretikum Phenazon ist für sich gut wasserlöslich. Kombinationen beider Wirkstoffe, insbesondere zur parenteralen Applikation, sind bisher nicht bekannt geworden.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung eines stabilen, hochkonzentrierten parenteral applizierbaren Paracetamol-haltigen Analgetikums/Antipyretikums und damit gleichzeitig eine Reduzierung der erforderlichen Wirkstoffdosis gegenüber der oralen Applikation, weiterhin durch bevorzugten Einsatz des neuen Präparates eine Senkung des Verbrauchs an Antibiotika in der Veterinärmedizin und durch den Einsatz von Paracetamol als Analgetikum in parenteraler Applikationsform eine Substitution der wegen der bekannten Nebenwirkungen nicht mehr verwendbaren Wirkstoffe wie Aminophenazon und Phenacetin.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die technische Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zu entwickeln, das es gestattet, Paracetamol in eine parenteral applizierbare Lösung zu überführen.

Die erfindungsgemäße Lösung besteht darin, daß dem Paracetamol als weiterer Wirkstoff das Phenazon zugesetzt wird, und zwar in einem Molverhältnis von Paracetamol zu Phenazon ≤ 1 . Bei diesem Molverhältnis tritt eine Komplexbildung beider Stoffe ein, die im erfindungsgemäßen Lösungsmittelgemisch, das aus Wasser und zu mindestens 50 Ma.-% aus zweiwertigen Alkoholen besteht, einen Solubilisierungseffekt bewirkt. Das Lösungsmittelgemisch besitzt für den Komplex ein sehr hohes Lösungsvermögen, ist physiologisch unbedenklich und wirkt auf die gelösten Stoffe stabilisierend. Als zweiwertige Alkohole werden bevorzugt Propylenglycol und/oder Polyethylenglycol verwendet. Zur Herstellung der Lösung wird in dem Lösungsmittelgemisch zuerst Phenazon und unter Rühren und Erwärmen bis maximal 40°C die höchstens gleiche Molmenge Paracetamol gelöst. Die besten Ergebnisse werden beim Molverhältnis 1:1 erreicht. Der pH-Wert der Lösung liegt in einem physiologisch gut verträglichen Bereich von 5,5 bis 7,0.

Die Lösung wird sodann nach üblicher pharmazeutischer Technologie sterilisiert und abgefüllt. Die Sterilfiltration kann über eine Zellulose- Filterschicht und/oder ein Membranfilter mit einer Porenweite von 0,2 µm erfolgen, die Abfüllung in 10-ml-Injektionsflaschen, die mit Gummischeibe und Aluminiumkappe verschlossen werden, oder in 2-ml-Ganzglasampullen. Durch die Bereitstellung des Präparates in 10-ml-Injektionsflaschen als Mehrdosenbehälter wird eine bequeme und universelle Anwendung ermöglicht.

Das nach dieser Verfahrensweise hergestellte Analgetikum/Antipyretikum kann zur s.c.- und i.m.-Applikation verwendet werden und zeichnet sich durch einen überadditiven analgetischen Effekt im Vergleich zu den Einzelkomponenten aus. Die Präparation entspricht den Forderungen des Arzneibuchs der DDR und internationaler Pharmakopöen.

Ausführungsbeispiele

1. Beispiel

500,0g Propylenglycol werden mit 200,0ml Wasser zur Injektion gemischt. In diesem Lösungsmittelgemisch werden 188,4g (1 Mol) Phenazon gelöst. Nach dem Erwärmen auf maximal 40°C werden 151,2g (1 Mol) Paracetamol unter Rühren gelöst. Nach dem vollständigen Lösen und dem Abkühlen auf 20°C wird mit Wasser zur Injektion auf 1,0l aufgefüllt. Der pH-Wert wird nicht eingestellt.

Die Sterilfiltration erfolgt über eine Zellulose-Sterilfilterschicht mit nachgeschalteter Faserfängerpatrone. Unter aseptischen Bedingungen wird die sterile Lösung in sterilisierte 10-ml-Injektionsflaschen abgefüllt.

2. Beispiel

500,0g Polyethylenglycol werden mit 200,0ml Wasser zur Injektion gemischt. Diese Lösung wird 20min mit Stickstoff intensiv begast. In diesem Lösungsmittelgemisch werden zuerst 1,0g Natriumpyrosulfit und anschließend 150,0g Phenazon gelöst. Nach dem Erwärmen auf maximal 40°C werden 100,0g Paracetamol unter Rühren gelöst. Der gesamte Lösevorgang erfolgt unter intensiver Stickstoffbegasung. Nach dem vollständigen Lösen und dem Abkühlen auf 20°C wird mit Wasser zur Injektion auf 1,0l aufgefüllt. Der pH-Wert wird nicht eingestellt.

Die Sterilfiltration erfolgt mit Stickstoffmilieu über eine Zellulose-Sterilfilterschicht mit nachgeschalteter Faserfängerpatrone. Unter aseptischen Bedingungen wird die sterile Lösung in sterilisierte und mit Stickstoff begaste 10-ml-Injektionsflaschen abgefüllt.