



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 217 142 A1

3(51) A 61 K 31/415
A 61 K 9/08

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP A 61 K / 251 902 2

(22) 10.06.83

(44) 09.01.85

(71) AdW der DDR, Institut für bakterielle Tierseuchenforschung, 6900 Jena, Naumburger Straße 96a, DD

(72) Blaha, Thomas, Dr. med. vet.; Gottschaldt, Joachim, Dr. rer. nat.; Stein, Ingeborg; Korn, Joachim, Dr. rer. nat., DD

(54) Verfahren zur Herstellung parenteral applizierbarer Zubereitungen von Imidazolderivaten

(57) Es wird ein Verfahren zur Herstellung parenteral applizierbarer Zubereitungen von Imidazolderivaten beschrieben, die zur Bekämpfung von erregurbedingten Erkrankungen beim Nutztier, besonders aber bei der Bekämpfung und Verhütung der Schweinedysenterie Anwendung finden. Ziel der Erfindung ist, die bei den zur Zeit angewendeten Bekämpfungs- und Sanierungsverfahren oral benötigten Wirkstoffmengen zu reduzieren und darüber hinaus die Sicherheit der angestrebten Erregerfreiheit durch Parenteralapplikation zu erhöhen. Erfindungsgemäß wird die Aufgabe folgendermaßen gelöst: Es werden Lösungen von Imidazolderivaten beliebiger Konzentration bis zu 25 Gew.-% in Dimethylformamid, Methylformamid, Dimethylacetamid, Methylacetamid, Dimethylsulfoxid oder Lactonen oder Lactamen wie den Pyrrolidonen, deren Gemischen und deren Mischungen mit Elektrolyten, Puffersystemen, verdünnten Mineralsäuren, organischen Säuren sowie Ascorbinsäure bei einem pH-Wert größer 2,5 verwendet.

Titel der Erfindung

"Verfahren zur Herstellung parenteral applizierbarer Zubereitungen von Imidazolderivaten"

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein galenisches Verfahren zur Aufbereitung von Imidazolderivaten für Präparate zur parenteralen Applikation (intramuskulär und subcutan) bei Nutztieren, vorwiegend beim Schwein zur Bekämpfung und Verhütung der Schweinedysenterie.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Seit ca. 20 Jahren sind die Wirkstoffe Metronidazol (1-(2-Hydroxyäthyl)-2-methyl-5-nitroimidazol; $C_6H_9N_3O_3$) und Dimetridazol (1,2-Dimethyl-5-nitro-imidazol; $C_5H_7N_3O_2$) aus der Wirkstoffgruppe der Nitroimidazole als Antibiotika gegen vorwiegend Protozoen und anaerobe gramnegative Bakterien bekannt. In der Veterinärmedizin werden sie international seit Anfang der 70er Jahre, in der DDR seit 1979 zur Bekämpfung der Schweinedysenterie eingesetzt. Dabei werden die Wirkstoffe ausschließlich oral in Form des Metronidazol-Prämixes "Urso-metronid" und des Dimetridazol-Prämixes "Rigedazol" mit 25 % Wirkstoff verabreicht. Die Fähigkeit des Metronidazols und des Rigedazols bei ausreichender Dosierung Erregerfreiheit bei erkrankten wie latent infizierten Schweinen zu erzielen, sowie die Tatsache, daß in der DDR bisher noch keine Resistenzerscheinungen des Erregers der Schweinedysenterie gegen Imidazolderivate beobachtet wurden, prädestinieren die Wirkstoffe

als die Mittel der Wahl zur Sanierung von Schweinebeständen von der Schweinedysenterie mit dem Ziel der Schaffung der Erregerfreiheit. Allerdings hat das Verfahren der Oralverabreichung dieser Medikamente folgende gravierenden Nachteile:

Um zu erreichen, daß alle Schweine eines zu behandelnden oder zu sanierenden Bestandes über das Futter oder das Tränkwasser eine ausreichende Menge der Wirkstoffe erhalten, ist ein wesentlich höherer Medikamenteneinsatz (300 mg/kg Lebendmasse auf 12 Behandlungstage verteilt) als zur Erreichung der Erregerfreiheit im Einzeltier bei gesicherter Aufnahme benötigt würde.

Bei noch so hohem Medikamenteneinsatz ist bei der Oralverabreichung eines Wirkstoffes das Risiko der Nichtaufnahme oder Unterdosierung einzelner Tiere im Bestand nicht gänzlich zu eliminieren, so daß immer die Gefahr besteht, daß Tiere im Bestand verbleiben, die unerkant den Erreger noch im Darm aufweisen und den Sanierungserfolg zunichte machen. Darüberhinaus kann dies zur Entwicklung von Resistenzen des Erregers gegen die eingesetzten Wirkstoffe führen.

Ziel der Erfindung

Es ist die Herstellung von parenteral (intramuskulär oder subcutan) applizierbaren Imidazolpräparaten, die zur Bekämpfung der Schweinedysenterie geeignet sind.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein galenisches Arbeitsverfahren zu beschreiben, das Imidazolderivate in Lösungen überführt, die die chemische Struktur nicht verändern, Wirksamkeit sowie Verträglichkeit garantieren und höher als 10 %ig konzentriert sind.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe folgendermaßen gelöst: Man löst Metronidazol oder Dimetridazol in polaren Lösungsmitteln wie Dimethylformamid, Methylformamid, Dimethylacetamid, Methylacetamid, Dimethylsulfoxid, Lactonen oder Lactamen wie den Pyrrolidonen auf. Es wird eine Konzentration des Wirkstoffes bis zu 25 Gew.% erreicht.

In bestimmten Konzentrationsverhältnissen sind Verdünnungen möglich mit wäßrigen Lösungen von Mineralsäuren, organischen Säuren, Elektrolytlösungen, Puffersystemen oder Ascorbinsäure oder deren Lösungen im Gemisch von Wasser mit aprotischen Lösungsmitteln.

Metronidazol und Dimetridazol als amphotere Stoffe (schwache Basen bzw. schwache Säuren) sind im pH-Bereich zwischen 2.5 und 10.0 in Wasser oder Elektrolytlösungen (physiologische Kochsalzlösung, Puffersysteme) wenig löslich. Unter pH 2.5 dagegen kann man sehr konzentrierte Lösungen der beiden Verbindungen in Form der Säureaddukte erhalten, die jedoch gewebsunverträglich sind. Das Verfahren zeigt einen Weg, bei höheren pH-Werten als 2.5 Metronidazol und Dimetridazol in klare, stabile, nicht viskose Lösungen überführen zu können.

Ausführungsbeispiele

1. Man löst 1 g Metronidazol in 7.5 ml über Molsiebe oder aktivem Aluminiumoxid gereinigtem Dimethylformamid. Die Lösung wird 11.8 %ig (Gew.%). 1 ml enthält somit 133 mg Wirkstoff.
Diese Lösung ist mit Dimethylformamid beliebig verdünnbar.
2. Man löst 1 g Metronidazol in 5.5 ml Dimethylacetamid. Die Lösung wird 15.3 %ig. 1 ml enthält 181 mg Wirkstoff. Die Lösung kann mit Dimethylacetamid, Methylacetamid oder anderen aprotischen Lösungsmitteln auf beliebige niedrigere Konzentrationen eingestellt werden.
3. Man löst 1 g Metronidazol unter leichtem Erwärmen bis zu 30°C in 6 ml Dimethylformamid, versetzt mit 1.5 ml einer 0.1 N Säure und kühlt. Es stellt sich ein pH-Wert zwischen 3.5 bis 5.5 je nach Säure ein. Damit wird der Dimethylformamid-Anteil gesenkt, Metronidazol bleibt jedoch in Lösung.
Bei Verdünnung mit Wasser besteht trotz Zusatz von Tensiden oder Emulgatoren Kristallisationsgefahr, wenn es sich um Metronidazolkonzentrationen zwischen 8 ... und 20 % handelt.

Bei einem Metronidazolgehalt unter 8 % kann zu verdünnten Säurelösungen übergegangen bzw. nur mit Wasser oder physiologischer Kochsalzlösung eine andere Konzentration eingestellt werden.

Es lassen sich so alle Konzentrationen mit einem Gehalt unter 133 mg/ml einstellen.

4. Man löst 1 g Metronidazol in 7.5 ml Dimethylformamid oder Dimethylacetamid und versetzt mit 0.2 bis 0.5 ml einer 20 %igen wäßrigen Ascorbinsäurelösung.
5. Man löst 1 g Metronidazol in 9 ml eines Gemisches aus N-Methylacetamid und N,N-Dimethylacetamid (1:1). Die Lösung wird 10 %ig. In 1 ml sind 90 mg Metronidazol enthalten.

Alle Lösungen der Beispiele 1 bis 5 sind bei 4°C lagerbar und auf trockene Spritzen aufziehbar, ohne daß dabei Kristallisation eintritt.

Tierversuch

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit wurden am Modell Ratte und Nutztier Schwein gemäß der Beispiele unter Verwendung von Dosierungen um 10 mg/kg Lebendmasse nachgewiesen.

Tab. 1: Versuchstier Ratte (n = 180)

Wirkstoff	Zahl der Tiere	Borrelien-nachweise		Verträglichkeit		
		pos.	neg.	lokal	Leber	Niere
Metronidazol oral	20	3	17	-	o.b.B.	o.b.B.
Metronidazol in DMF, i.m.	40	0	40	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.
Metronidazol in DMA, i.m.	40	0	40	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.
Dimetridazol oral	10	2	8	-	o.b.B.	o.b.B.
Dimetridazol in DMF, i.m.	35	0	35	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.
Dimetridazol in DMA, i.m.	35	0	35	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.

Tab. 2: Nutztier Schwein (n = 32)

Wirkstoff	Zahl der Tiere	Borrelien-nachweise		Verträglichkeit		
		pos.	neg.	lokal	Leber	Niere
Metronidazol oral	4	1	3	-	o.b.B.	o.b.B.
Metronidazol in DMF, i.m.	6	0	6	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.
Metronidazol in DMA, i.m.	6	0	6	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.
Dimetridazol oral	4	1	3	-	o.b.B.	o.b.B.
Dimetridazol in DMF, i.m.	6	0	6	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.
Dimetridazol in DMA, i.m.	6	0	6	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.

DMF = Dimethylformamid

DMA = Dimethylacetamid

o.b.B. = ohne besonderen Befund

i.m. = intramuskulär

Die Erfindung beinhaltet folgenden Vorteil:

Zur Erzielung von dysenterieerreggerfreien Schweinebeständen (gleich ob erkrankt oder latent infiziert) sind nur noch ein Drittel der bisher benötigten Menge (das sind 90-100 mg/kg Lebendmasse auf 6 Behandlungstage verteilt) erforderlich. Trotz der geringeren Menge aufgewendeten Wirkstoffes pro Sanierung steigt durch die exakte und zuverlässige Applikation der nötigen Wirkstoffmenge in den Nutztierorganismus die Sicherheit der Sanierung um ein Mehrfaches gegenüber der Oralapplikation und vermeidet Resistenzbildungen.

Erfindungsanspruch

1. Das Verfahren zur Herstellung parenteral applizierbarer Zubereitungen von Imidazolderivaten, gekennzeichnet dadurch, daß Lösungen dieser Derivate in Konzentrationen bis zu 25 % in polaren Lösungsmitteln wie Dimethylformamid, Methylformamid, Dimethylacetamid, Methylacetamid, Dimethylsulfoxid, Lactonen oder Lactamen wie den Pyrrolidonen, deren Gemischen und deren Mischungen mit Elektrolyten, Puffersystemen, verdünnten Mineralsäuren, organischen Säuren sowie Ascorbinsäure bei einem pH-Wert größer 2.5 hergestellt werden.
2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß Metronidazol, Dimetridazol, Ronidazol oder Ipronidazol in Lösungen überführt werden.