



NORGE

(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) **NO**

(11) **175844**

(13) **B**

(51) Int Cl⁵ A 61 K 9/10, 9/08, 47/30

Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr	872265	(86) Int. inng. dag og	
(22) Inng. dag	29.05.87	søknadsnummer	
(24) Løpedag	29.05.87	(85) Videreføringsdag	
(41) Alm. tilgj.	01.12.87	(30) Prioritet	30.05.86, DE, 3618217
(44) Utlegningsdato	12.09.94		

(71) Patentsøker	Hoechst AG, D-65929 Frankfurt am Main, DE
(72) Oppfinner	Karl-Detlef Schwabe, Frankfurt am Main, DE
(74) Fullmektig	Bryns Patentkontor AS, Oslo

(54) Benevnelse **Anvendelse av etylenoksyd-propylenoksyd-blokkpolymere til skumkontroll i flytende legemiddeltilberedninger**

(56) Anførte publikasjoner US 4275244, US 4104033, US 3142628

(57) Sammendrag Etylenoksyd-propylenoksyd-blokkpolymere anvendes til skumkontroll i legemiddeltilberedninger, spesielt i slike til parenteral applikasjon. Det omtales videre flytende legemiddeltilberedninger samt fremgangsmåte til deres fremstilling.

Parenteralt appliserbare flytende legemiddeltilberedninger, som tenderer til skumdannelse, er vanskelige å fremstille. Også forberedelsen til applikasjon forsinkes, da man må vente på sammenbryting av skummet.

5 En injeksjonsoppløsning som på overflaten er dekket med skum, kan ikke appliseres.

10 Vanlige antiskummidler for oralt appliserbare flytende legemiddeltilberedninger, som silikonolje eller oktanol, er av toksikologiske grunner problematiske som tilsetninger for parenteralt anvendbare tilberedninger. Dessuten kan disse tilsetninger forårsake uklarheter i injeksjonsoppløsninger. Det ble overraskende funnet at spor av et tensid av typen
15 etylenoksyd-propylenoksyd-blokkpolymere bevirker et hurtig sammenbrudd av skummet.

20 US 3.142.628 beskriver blokkpolymerer med molekylvekt på minst 2500.

US 4.275.244 anvender polymerer med molekylvekt fra 3500 til 100.000.

25 I US 4.104.033 anvendes polymerer der oksietylenandelen er større enn 200.

Etylenoksyd-propylenoksyd-blokkpolymere anvendes som svakt skummende råstoff i oppvask- og vaskemidler. Deres egenskaper som emulgatorer, emulsjonsspalttere og som fuktemidler
30 er omtalt. Imidlertid er deres anvendbarhet som antiskummiddel ikke kjent.

Oppfinnelsen vedrører følgelig anvendelsen av polyetylen-polypropylenglykol med en midlere molekylvekt på 1800 til
35 skumkontroll i flytende legemiddeltilberedninger.

Anvendelsen i parenteralt appliserbare tilberedninger er spesielt foretrukket. Antiskummidlet oppfyller renhetskriteriene som vanligvis stilles til hjelpestoffer for legemidler.

5

Etylenoksyd-propylenoksyd-blokkpolymere egner seg prinsipielt til skumkontroll ved alle flytende, spesielt ved vandige tilberedninger av legemidler. Selvsagt må legemiddelstoffet være forenlig med den anvendte etylenoksyd-propylenoksyd-blokkpolymer. Egnede legemiddelstoffer er f.eks. cefalosporinderivater som cefpirom (HR 810) og penicillinderivater som prokain-benzylpenicillin.

10

Den flytende tilbereding inneholder ca. 0,1 til 0,00001 vekt-% etylenoksyd-propylenoksyd-blokkpolymer som f.eks. PPG 1800, fortrinnsvis 0,01-0,00001 vekt-% PPG 1800.

15

Eksempel 1

En tilbereding for injeksjonsformål inneholdende 1,23 g HR 810-sulfat og 0,22 g Na_2CO_3 (vannfritt) viste etter oppløsning i 10 ml vann et skum, som var stabilt i ca. 5 minutter.

20

Anvendes til oppløsning i stedet for vann en 0,0005%-ig vandig oppløsning av polyetylen-polypropylenglykol 1800, så bryter skummet sammen praktisk talt med en gang etter oppløsningen.

25

Den samme virkning kan oppnås når det påføres ca. ekvivalente mengder av PPG 1800 på enkelte eller alle faststoffkomponenter, f.eks. ved felling i nærvær av PPG 1800, ved tilsetning av PPG 1800 til ettervaskoppløsningen av de utfelte faste stoffer, ved påsprøyting av PPG 1800-oppløsning på faststoffene med etterfølgende tørking. Dessuten lar antiskumeffekten av PPG 1800 seg oppnå ved impregnering av primærpakkmidlene (f.eks. injeksjonsflasker og/eller injeksjonsflaskekorker) med PPG 1800.

30

35

Eksempel 2

En prokain-benzylpenicillin-suspensjon 300000IE/ml lar seg dårlig avfylle på grunn av for sterkt skum. Den ved skummet volummessige utvidede suspensjon passer ikke mer i de for primærforpakning foreskrevne injeksjonsflasker. Allerede en 0,001%-ig tilsetning av PPG 1800 motvirker skumdannelsen, som følgende tabell viser:

TABELL

Suspensjon

Tetthet [g/ml]

2 minutter etter
opprysting60 minutter etter
opprysting

Fri for PPG 1800

1.012

1.00

Tilsetning av
0,001% PPG 1800

1.041

1.055

Tilsetning av
0,01% PPG 1800

1.053

1.058

P a t e n t k r a v

1.

5 Anvendelse av polyetylen-polypropylenglykol med en midlere
molekylvekt på 1800 til skumkontroll i flytende legemiddel-
tilberedninger.

2.

10 Anvendelse av en polyetylen-polypropylenglykol ifølge krav 1
til skumkontroll i flytende, parenteralt administrerbare
legemiddelttilberedninger.

3.

15 Anvendelse ifølge et av kravene 1 til 2 i en konsentrasjon på
0,1 til 0,00001, spesielt på 0,01 til 0,0001 vekt-%.

4.

20 Anvendelse ifølge et av kravene 1 til 3 i legemiddelttilbe-
redninger inneholdende et cefalosporinderivat, spesielt
cefpirom, eller et penicillinderivat, spesielt prokain-
benzylpenicillin.

25

30

35