



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

PATENTSCHRIFT

(19) DD (11) 266 026 A5

4(51) A 61 K 9/08

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP A 61 K / 303 274 0	(22)	28.05.87	(44)	22.03.89
(31)	P3818217.6	(32)	30.05.88	(33)	DE

(71)	siehe (73)
(72)	Schwabe, Karl-Detlef, Dr., DE
(73)	Hoechst AG, Frankfurt (M.) 80, DE
(74)	Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54) Verwendung von Äthylenoxid-Propylenoxid-Blockpolymeren zur Schaumkontrolle in flüssigen Arzneizubereitungen

(55) wirksames Antischaummittel, toxikologisch unbedenklich, Anwendung in flüssigen, oral und parenteral anzuwendenden Arzneimittelzubereitungen

(57) Die Erfindung betrifft die Verwendung von Äthylenoxid-Propylenoxid-Blockpolymeren zur Schaumkontrolle in Arzneizubereitungen, insbesondere in solcher zur parenteralen Applikation sowie flüssige Arzneizubereitungen und Verfahren zu ihrer Herstellung. Besonders vorteilhaft ist die Verwendung von Äthylenoxid-Propylenoxid-Blockpolymeren, die ein Cephalosporinderivat enthalten, insbesondere Cefpirom oder ein Penicillinderivat, insbesondere Procain-Benzylpenicillin. Die Konzentration von Äthylenoxid-Propylenoxid-Blockpolymeren in den Arzneimittelzubereitungen beträgt 0,1 bis 0,00001, insbesondere 0,01 bis 0,0001 Gew.-%.

Patentansprüche:

1. Verwendung von Äthylenoxid-Propylenoxid-Blockpolymeren, dadurch gekennzeichnet, daß sie erfolgt zur Schaumkontrolle in flüssigen Arzneizubereitungen.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie erfolgt zur Schaumkontrolle in flüssigen, parenteral zu applizierenden Arzneizubereitungen.
3. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß zur Schaumkontrolle in flüssigen Arzneizubereitungen Polyethylen-Polypropylenglykol 1800 eingesetzt wird.
4. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie erfolgt in Arzneizubereitungen enthaltend ein Cephalosporinderivat, insbesondere Cefpirom, oder ein Penicillinderivat, insbesondere Procain-Benzylpenicillin.
5. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie erfolgt in einer Konzentration von 0,1 bis 0,00001, insbesondere von 0,01 bis 0,0001 Gew.-%.
6. Verfahren zur Herstellung von flüssigen Arzneimittelzubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Äthylenoxid-Propylenoxid-Blockpolymer auf den festen Wirkstoff aufbringt oder ihn damit imprägniert und anschließend in einem geeigneten Lösungsmittel löst oder daß man den Wirkstoff in einem Lösungsmittel in Gegenwart eines Äthylenoxid-Propylenoxid-Blockpolymeren löst.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Äthylenoxid-Propylenoxid-Blockpolymeren zur Schaumkontrolle in flüssigen Arzneizubereitungen, Arzneizubereitungen sowie Verfahren zu ihrer Herstellung.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Parenteral zu applizierende flüssige Arzneizubereitungen, die zur Schaumbildung neigen, sind schwierig und nur unter Zeitverlust herzustellen und abzufüllen. Auch die Vorbereitung zur Applikation verzögert sich, da das Zusammenbrechen des Schaums abgewartet werden muß.

Eine Injektionslösung, die auf der Oberfläche mit Schaum bedeckt ist, kann nicht appliziert werden.

Gebräuchliche Antischaummittel für oral zu applizierende flüssige Arzneizubereitungen, wie Silikonöl oder Oktanol, sind aus toxikologischen Gründen als Zusätze für parenteral anzuwendende Zubereitungen problematisch. Außerdem können diese Zusätze Trübungen in Injektionslösungen verursachen.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung eines neuartigen Antischaummittels für oral zu applizierende flüssige Arzneimittelzubereitungen, das toxikologisch unbedenklich ist.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, Verbindungen mit den gewünschten Eigenschaften aufzufinden.

Es wurde überraschend gefunden, daß Spuren eines Tensids vom Typ Äthylenoxid-Propylenoxid-Blockpolymere einen schnellen Zusammenbruch des Schaums bewirken.

Äthylenoxid-Propylenoxid-Blockpolymere werden als schwach schäumende Rohstoffe in Spül- und Waschmitteln verwendet. Ihre Eigenschaften als Emulgatoren, Emulsionsspalter und als Netzmittel sind beschrieben worden. Jedoch ist ihre Verwendbarkeit als Antischaummittel nicht bekannt.

Die Erfindung betrifft daher die Verwendung von Äthylenoxid-Propylenoxid-Blockpolymeren zur Schaumkontrolle in flüssigen Arzneizubereitungen, insbesondere in solchen zur parenteralen Applikation.

Als Äthylenoxid-Propylenoxid-Blockpolymer ist Polyäthylen-Polypropylenglykol 1800 (auch PPG 1800 bezeichnet) besonders bevorzugt. Die Verwendung in parenteral zu applizierenden Zubereitungen ist besonders bevorzugt. Das Antischaummittel muß die Reinheitskriterien, die üblicherweise an Hilfsstoffe für Arzneimittel gestellt werden, erfüllen.

Die Äthylenoxid-Propylenoxid-Blockpolymere eignen sich prinzipiell zur Schaumkontrolle bei allen flüssigen, insbesondere bei wäßrigen Zubereitungen von Arzneimitteln. Selbstverständlich müssen die Arzneistoffe mit dem eingesetzten Äthylenoxid-Propylenoxid-Blockpolymeren kompatibel sein. Geeignete Arzneistoffe sind z.B. Cephalosporinderivate wie Cefpirom (HR 810) und Penicillinderivate wie Procain-Benzylpenicillin.

Die Erfindung betrifft ferner Arzneizubereitungen enthaltend Äthylenoxid-Propylenoxid-Blockpolymere zur Schaumkontrolle sowie Verfahren zu ihrer Herstellung.

Die flüssige Zubereitung enthält etwa 0,1 bis 0,00001 Gew.-% Äthylenoxid-Propylenoxid-Blockpolymer wie z.B. PPG 1800, vorzugsweise 0,01–0,0001 Gew.-% PPG 1800.

Das Verfahren zur Herstellung der Zubereitungen ist dadurch gekennzeichnet, daß man Äthylenoxid-Propylenoxid-Blockpolymere auf den festen Wirkstoff aufbringt oder ihn mit dem Polymer imprägniert oder das Polymer dem Lösungsmittel zusetzt.

Ausführungsbeispiel

Die Erfindung wird nachstehend an einigen Beispielen näher erläutert.

Beispiel 1

Eine Zubereitung für Injektionszwecke enthaltend 1,23 g HR 810-sulfat und 0,22 g Na_2CO_3 (wasserfrei) zeigte nach Lösung in 10 ml Wasser einen Schaum, der etwa 5 Minuten stabil war.

Wird zum Lösen statt Wasser eine 0,0005%ige wässrige Lösung von Polyäthylenglykol 1800 verwendet, so bricht der Schaum praktisch sofort nach der Auflösung zusammen.

Die gleiche Wirkung kann erzielt werden, wenn etwa äquivalente Mengen an PPG 1800 auf einzelne oder alle Festsubstanzkomponenten aufgebracht wird, z. B. durch Fällung in Gegenwart von PPG 1800, durch Zusatz von PPG 1800 zur Nachwaschlösung der gefällten Festsubstanzen, durch Aufsprühen von PPG 1800-Lösung auf die Festsubstanzen mit anschließender Trocknung. Außerdem läßt sich der Antischaumeffekt von PPG 1800 durch Imprägnierung der Primärpackmittel (z. B. Injektionsflaschen und/oder Injektionsflaschenstopfen) mit PPG 1800 erzielen.

Beispiel 2

Eine Procain-Benzylpenicillin Suspension 300 000 IE/ml läßt sich wegen zu starken Schäumens schlecht abfüllen. Die durch Schaum volumenmäßig ausgedehnte Suspension paßt nicht mehr in die für die Primärverpackung vorgesehenen Injektionsflaschen. Bereits ein 0,001%iger Zusatz von PPG 1800 wirkt der Schaumbildung entgegen, wie die nachfolgende Tabelle zeigt.

Tabelle

Suspension	Dichte [g/ml]	
	2 Minuten nach dem Aufschütteln	60 Minuten nach dem Aufschütteln
PPG 1800 frei	1,012	1,00
Zusatz von 0,001 % PPG 1800	1,041	1,055
Zusatz von 0,01 % PPG 1800	1,053	1,058