



Ausschlusspatent

Erteilt gemäÙ § 5 Absatz 1 des Aenderungsgesetzes zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11) **0154 802**

Int.Cl.³

3(51) A 61 K 31/18

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veroeffentlicht

(21) AP A 61 K/ 225 492
(31) EE-2710

(22) 26.11.80
(32) 27.11.79

(44) 21.04.82
(33) HU

- (71) siehe (73)
(72) BACSFAY, NÁNDOR, DR.; HALMOSI, MAGDOLNA; SZENT-KIRÁLYI, ZSUZSANNA; TÓTH, ZOLTÁN; HU;
(73) EGYT GYOGYSZERVEGYESZETI GYÁR BUDAPEST; HU;
(74) PATENTANWALTSBUERO BERLIN, 1130 BERLIN, FRANKFURTER ALLEE 286

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG EINES INJIZIERBAREN PHARMAZEUTISCHEN PRAEPARATES VON PROLONGIERTER WIRKUNG

(57) Die Erfindung betrifft die Herstellung eines injizierbaren pharmazeutischen Praeparates mit verlaengerter Wirkungsdauer, das 1 bis 35 Gewichtsteile 3-(4-Aminophenylsulfonamido)-5-methylisoxazol und 0,2 bis 7 Gewichtsteile 2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin in einem Gewichtsverhaeltnis von 5:1, weiterhin 50 bis 97 Volumentheile N,N-Dimethylsigsaeureamid, 1 bis 48 Volumentheile Polyaehtylenglykol, 2 bis 4 Volumentheile Aehtyleat und 0 bis 10 Gewichtsteile Zusatz bzw. Zusaetze enthaelt. Das erfindungsgemaÙ hergestellte injizierbare pharmazeutische Praeparat verfuegt auch 24 Stunden nach der Verabreichung ueber eine therapeutische Wirkung. Der ph-Wert der Loesung liegt in der Naehة des ph-Wertes des Blutes.

- 1 - 225492

Verfahren zur Herstellung eines injizierbaren
pharmazeutischen Präparates mit verlängerter
Wirkungsdauer

Anwendungsgebiet der Erfindung:

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines injizierbaren pharmazeutischen Präparates mit verlängerter Wirkungsdauer.

Das erfindungsgemäße Präparat kann in der Tierheilkunde zur Behandlung von Infektionen des Magendarmkanals, der Atmungsorgane, der Urogenitalien und der Wunden verwendet werden.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen:

Es ist bekannt, daß die Wirkung der verschiedenen Sulfonamide, z.B. des Sulfamethoxazols durch das Trimethoprim potenziert wird (GB-P 1 176 395). Die zitierte Publikation beschreibt injizierbare Lösungen, die mit Basen gebildete Salze enthalten, wobei die Lösungen einen pH-Wert von 11 erreichen können. Die basische Reaktion kann zur Gewebeschädigung an der Stelle der Injektion führen, wodurch diese bekannten injizierbaren Lösungen nur begrenzt verwendet werden können.

Man versuchte die mit der Anwendung der basischen Lösung verbundenen Nachteile zu beseitigen, indem der pH-Wert des pharmazeutischen Präparates durch Zugabe einer Säure auf 4 bis 6 eingestellt wurde (GB-P 1 469 521). Bei den intravenösen Injektionen ist jedoch auch das Arbeiten mit einem sauren pH-Wert ungünstig, weil der pH-Wert von 4 bis 6 ziemlich entfernt vom physiologischen Wert des Blutes (7,35 bis 7,45) liegt.

Ein gemeinsames Kennzeichen der bekannten injizierbaren Sulfonamid und Trimethoprim enthaltenden pharmazeutischen Präparate besteht darin, daß die therapeutische Wirkung 6 bis 8 Stunden nach der Injektion aufhört. So kann das zur Heilung erforderliche therapeutische Konzentrationsniveau nur durch eine weitere Injektion gesichert werden.

Ziel der Erfindung:

Ziel der Erfindung ist es daher, den genannten Nachteilen abzuhelpfen, d.h. die Bereitstellung eines injizierbaren pharmazeutischen Präparates, bestehend aus Sulfamethoxazol und Trimethoprim in einem Gewichtsverhältnis von 5:1, das eine verlängerte therapeutische Wirkung sichert, wobei der pH-Wert in der Nähe des pH-Wertes des Blutes liegt.

Darlegung des Wesens der Erfindung:

Das neue injizierbare pharmazeutische Präparat enthält 1 - 35 Gewichtsteile 3-(4-Aminophenylsulfonamido)-5-methylisoxazol und 0,2 - 7 Gewichtsteile 2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin in einem Gewichtsverhältnis von 5:1, weiterhin 50 - 97 Volumenteile N,N-Dimethylessigsäureamid, 1 - 48 Volumenteile Polyäthylenglykol, 2 - 4 Volumenteile Äthyloleat und 0 bis 10 Gewichtsteile Zusatz/Zusätze.

Zweckmäßig enthält das pharmazeutische Präparat 20 g/100 ml Sulfamethoxazol und 4 g/100 ml Trimethoprim.

Es kann Polyäthylenglykol (PEG) von verschiedenem Molgewicht verwendet werden: z.B. PEG 200, 300, 400 oder 600 oder die Gemische dieser Produkte. Die Zahl bezeichnet die Anzahl der Äthylenglykol-Einheiten. Vorzugsweise wird PEG 300, zweckmäßig in einer Menge von 60 Volumenprozent verwendet.

Zweckmäßig enthält das zu schaffende pharmazeutische Präparat 3 Volumenprozent Äthyloleat.

Als Zusatz/Zusätze können z.B. Antioxidationsmittel, wie Natriumsulfit, Natriumbisulfit, Natriumpyrosulfit, Kaliumsulfid, Kaliumbisulfid, Kaliumpyrosulfid usw., oberflächenaktive und die Auflösung fördernde Mittel, wie Dioktylvernsteinsäure-Natrium, Polyvinylpyrrolidon usw., Wasser, usw. verwendet werden.

Der Erfindung liegt die Erkenntnis zugrunde, daß eine verlängerte therapeutische Wirkung für die Kombination von Sulfamethoxazol und Trimethoprim in einem Gewichtsverhältnis von 5:1 durch die Anwesenheit von 2 bis 4 Volumenprozenten Äthyloleat gesichert wird.

Die verlängerte Wirkung wurde an jungen Schweinen untersucht. Die verwendeten pharmazeutischen Präparate waren folgendermaßen zusammengesetzt:

I. Vergleichspräparat ohne Äthyloleat

Trimethoprim	4,0 g
Sulfamethoxazol	20,0 g
N,N-Dimethylelessigsäureamid	63,6 ml
PEG 300	<u>19,1 ml</u>
	100,0 ml

II. Erfindungsgemäß hergestelltes Präparat mit Athyloleat

Trimethoprim	4,0 g
Sulfamethoxazol	20,0 g
N,N-Dimethylelessigsäureamid	60,6 ml
PEG 300	19,1 ml
Athyloleat	<u>3,0 ml</u>
	100,0 ml

Die beiden Präparate wurden in einer Dosis von 30 mg/kg intrakusikulär eingegeben. Nach 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 bzw. 24 Stunden wurde die Konzentration von Trimethoprim (TMP) und Sulfamethoxazol (SMX) im Blut bestimmt. Die Bestimmung der Konzentration erfolgte im Falle des Trimethoprim nach der Methode von W.F. Rehm und Mitarbeitern (Berl. Münch. Tierärztl. Wechr., 85, 228 /1972/) und beim Sulfamethoxazol nach der Methode von C.A. Bratton und Mitarbeitern (J. Biol. Chem., 128, 537 /1939/). Die erhaltenen Resultate sind in Tabelle I angegeben.

Tabelle I
Vergleichsprüfung an jungen Schweinen

Präparat eingegeben in einer Dosis von 30 mg/kg im.	Konzentration (μ g/ml) im Blut								
	1	2	3	4	6	8	10	24	
	Stunden nach der Eingabe								
I. Ohne Athyloleat									
TMP	1,00	1,05	-	0,63	0,35	0,20	0,10	-	-
SMX	31,9	26,4	19,4	15,5	6,2	1,2	-	-	-
II. Mit Athyloleat									
TMP	1,80	1,60	1,25	1,25	0,85	0,52	0,40	0,10	
SMX	26,6	27,3	24,0	22,7	14,9	8,5	6,5	2,0	

Aus den in Tabelle I zusammengestellten Angaben ist ersichtlich, daß die Konzentration des Sulfamethoxazols - das die

eigentliche therapeutische Wirkung sichert - im Falle vom Vergleichspräparat ohne Äthylöleat in der achten Stunde nach der Eingabe so niedrig ist, daß sie zur therapeutischen Wirkung nicht mehr ausreicht. (Zur Erzielung einer therapeutischen Wirkung ist eine Sulfamethoxazol-Konzentration von mindestens 2,0 µg/ml erforderlich.

Bei der Verwendung des neuen Äthylöleat enthaltenden Präparates besteht die therapeutische Wirkung auch 24 Stunden nach der Eingabe. So reicht es aus, den kranken Tieren nur eine Injektion täglich zu verabreichen. Es wurde an jungen Schweinen ebenfalls untersucht, wie das erfindungsgemäße pharmazeutische Präparat von den Tieren vertragen wird. Das Präparat wurde in Dosen von 30 mg/kg, 90 mg/kg, 150 mg/kg bzw. 300 mg/kg intramuskulär verabreicht, und die eventuelle Ausbildung einer lokalen oder systemischen Reaktion wurde am ersten, zweiten und dritten Tag nach der Verabreichung untersucht.

Bei der therapeutischen Dosis konnten weder lokale, noch systemische Reaktionen bemerkt werden. Bei dreifacher therapeutischer Dosis (d.h. 90 mg/kg) wurde eine kleine Schwellung an der Stelle der Injektion am folgenden Tag festgestellt. Am zweiten Tag war die Schwellung verschwunden. Bei fünffacher therapeutischer Dosis (d.h. 150 mg/kg) wurde eine massive Schwellung an der Stelle der Injektion beobachtet. Sie war aber am zweiten Tag ebenfalls verschwunden. Schließlich bei zehnfacher therapeutischer Dosis (d.h. 300 mg/kg) tritt eine augenfällige Schwellung auf, die erst am dritten Tag verschwunden ist. Auch bei dieser extrem hohen Dosis wurde keine systemische Reaktion festgestellt.

Aus der obigen Untersuchung ist ersichtlich, daß das neue pharmazeutische Präparat von den Tieren gut vertragen wird.

Das neue injizierbare pharmazeutische Präparat wird erfindungsgemäß hergestellt, indem man 1 bis 35 Gewichtsteile Sulfamethoxazol und 0,2 bis 7 Gewichtsteile Trimethoprim in einem Gewichtsverhältnis von 5:1 mit 50 bis 97 Volumenteilen N,N-Dimethylessigsäureamid, 1 bis 48 Volumenteilen Polyäthylenglykol, 2 bis 4 Volumenteilen Äthyloleat und 0 bis 10 Gewichtsteilen Zusatz bzw. Zusätze vermischt, und das Gemisch in an sich bekannter Weise in ein injizierbares pharmazeutisches Präparat überführt.

Zweckmäßig wird das erfindungsgemäße pharmazeutische Präparat mit verlängerter Wirkungsdauer wie folgt hergestellt:

Die Wirkstoffe, nämlich Trimethoprim und Sulfamethoxazol werden in drei Vierteln der Gesamtmenge des N,N-Dimethylessigsäureamids unter leichtem Erwärmen aufgelöst. Der erhaltenen Lösung werden das Äthyloleat und das Polyäthylenglykol zugesetzt. Sodann wird Stickstoff durch die Lösung geblasen, die auf Raumtemperatur gekühlt wird. Nach dem Beimischen des restlichen Teils (ein Viertel) des N,N-Dimethylessigsäureamids wird die Lösung unter einer Stickstoffatmosphäre filtriert und in Flaschen gefüllt, die zuvor mit Stickstoff durchspült wurden. Die Luft wird aus dem Raum, der sich über dem Flüssigkeitsniveau befindet, entfernt, dann werden die Flaschen verschlossen und bei einer Temperatur von 120°C 20 Minuten lang sterilisiert.

Natürlich kann das Gemisch auch in einer anderen bekannten Weise sterilisiert und in Ampullen gefüllt werden.

Wenn noch Zusätze verwendet werden, kann man wie folgt verfahren:

Das (die) oberflächenaktive(n) und die Auflösung fördernde (n) Mittel, Sulfamethoxazol und Trimethoprim werden in N,N-

-Dimethylelessigsäureamid gelöst, und der erhaltenen und gekühlten Flüssigkeit wird ein Gemisch von Polyäthylenglykol, Äthyloleat, Wasser und Antioxidationsmittel(n) zugesetzt. Danach wird die erhaltene Lösung sterilisiert und in Flaschen gefüllt.

Der pH-Wert des erfindungsgemäßen injizierbaren pharmazeutischen Präparates liegt im allgemeinen zwischen 7,5 und 8, d.h. unweit vom physiologischen Wert des Blutes. Neben der verlängerten therapeutischen Wirkung ist das erfindungsgemäß hergestellte Präparat verhältnismäßig konzentriert, so daß auch ziemlich schwere Tiere durch die Injektion einer nicht zu großen Lösungsmenge behandelt werden können.

Ausführungsbeispiele:

Die Erfindung wird an Hand der folgenden Beispiele näher erläutert.

Beispiel 1

4,0 g Trimethoprim und 20,0 g Sulfamethoxazol werden in 45,0 ml N,N-Dimethylelessigsäureamid gelöst. Der erhaltenen Lösung werden 3,0 ml Äthyloleat und 19,1 ml Polyäthylenglykol (PEG 300) zugesetzt, und das Volumen der Lösung wird durch das Beimischen von weiteren 15,6 ml N,N-Dimethylelessigsäureamid auf 100 ml eingestellt. Die Lösung wird unter Stickstoff filtriert und in Ampullen gefüllt, die Ampullen werden versiegelt und sterilisiert.

Beispiel 2

Eine injizierbare Lösung wird aus den nachstehenden Komponenten nach dem Beispiel 1 hergestellt:

Trimethoprim	4,0 g
Sulfamethoxazol	20,0 g
Athyloleat	2,5 ml
PEG 200	19,1 ml
N,N-Dimethylelessigsäureamid	<u>61,1 ml</u>
	100,0 ml

Beispiel 3

Eine injizierte Lösung wird aus den nachstehenden Komponenten in der im Beispiel 1 beschriebenen Weise hergestellt:

Trimethoprim	4,0 g
Sulfamethoxazol	20,0 g
Athyloleat	3,5 ml
PEG 600	19,1 ml
N,N-Dimethylelessigsäureamid	<u>60,1 ml</u>
	100,0 ml

Beispiel 4

Eine injizierbare Lösung wird aus den nachstehenden Komponenten wie im Beispiel 1 hergestellt:

Trimethoprim	4,0 g
Sulfamethoxazol	20,0 g
Athyloleat	3,0 ml
PEG 400	17,7 ml
N,N-Dimethylelessigsäureamid	<u>62,0 ml</u>
	100,0 ml

Beispiel 5

Eine injizierbare Lösung wird aus den untenstehenden Komponenten in der im Beispiel 1 beschriebenen Weise hergestellt:

Tirmethoprim	4,0 g
Sulfamethoxazol	20,0 g
Äthyloleat	3,0 ml
Gemisch von PEG 300 und PEG 400	20,5 ml
N,N-Dimethylelessigsäureamid	59,2 ml

Beispiel 6

4 g Polyvinylpyrrolidon, 0,2 g Diäthylbernsteinsäurenatrium, 20,0 g Sulfamethoxazol und 4,0 g Trimethoprim werden in 63,0 ml N,N-Dimethylelessigsäureamid bei etwa 40°C gelöst. Der erhaltenen Flüssigkeit werden 10 ml Polyäthylenglykol (PEG 300), eine Lösung von 0,1 g Natriumbisulfit in 1,0 g destilliertem Wasser und dann 2,3 ml Äthyloleat unter Rühren zugesetzt. Das Volumen der erhaltenen Lösung wird durch Zugabe von weiterem N,N-Dimethylelessigsäureamid auf 100,0 ml ergänzt. Die Lösung wird unter Stickstoff filtriert und in Ampullen gefüllt, die Ampullen werden verschlossen und bei 100°C 30 Minuten lang sterilisiert.

E r f i n d u n g s a n s p r u c h :

1. Verfahren zur Herstellung eines injizierbaren pharmazeutischen Präparates mit verlängerter Wirkung, das 3-(4-Aminophenylsulfonamido)-5-methylisoxazol und 2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin in einem Gewichtsverhältnis von 5:1 enthält, gekennzeichnet dadurch, daß man 1 bis 35 Gewichtsteile 3-(4-Aminophenylsulfonamido)-5-methylisoxazol und 0,2 bis 7 Gewichtsteile 2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin mit 50 bis 97 Volumenteilen N,N-Dimethylsigsäureamid, 1 bis 48 Volumenteilen Polyäthylenglykol, 2 bis 4 Volumenteilen Äthyloleat und 0 bis 10 Gewichtsteilen Zusatz bzw. Zusätzen vermischt, und das Gemisch in an sich bekannter Weise in ein injizierbares pharmazeutisches Präparat überführt.
2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man 1 bis 35 Gewichtsteile 3-(4-Aminophenylsulfonamido)-5-methylisoxazol und 0,2 bis 7 Gewichtsteile 2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin mit 50 bis 97 Volumenteilen N,N-Dimethylsigsäureamid, 1 bis 48 Volumenteilen Polyäthylenglykol und 2 bis 4 Volumenteilen Äthyloleat vermischt.
3. Verfahren nach Punkt 1 oder 2, gekennzeichnet dadurch, daß das 3-(4-Aminophenylsulfonamido)-5-methylisoxazol in einer Menge von 20 Gewichtsteilen und das 2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin in einer Menge von 4 Gewichtsteilen verwendet wird.
4. Verfahren nach Punkt 3, gekennzeichnet dadurch, daß das Äthyloleat in einer Menge von 3 Volumenteilen verwendet wird.