



Republik
Österreich
Patentamt

(11) Nummer: **AT 404 796 B**

(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 1938/91

(22) Anmeldetag: 26. 9.1991

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 7.1998

(45) Ausgabetag: 25. 2.1999

(51) Int.Cl.⁶ : **A61K 31/165**
A61K 9/08

(30) Priorität:

28. 9.1990 DE 4030735 beansprucht.

(56) Entgegenhaltungen:

US 3219528A US 4624965A GB 2158714A
HELWIG, ARZNEIMITTEL, BAND II, 6. AUFL.,
WISSENSCHAFTLICHE VERLAGSGESELLSCHAFT MBH, STUTTGART,
1988, SEITEN 38-37 BIS 38-40
H.V.CZETSCH-LINDENWALD, H.P. FIEDLER, HILFSSTOFFE FÜR
PHARMAZIE UND ANGRENZENDE GEBIETE, 2. AUFL., EDITIO
CANTOR K. G., AULENDORF I. WÜRTT., 1963, SEITEN 227,
180-181, 85

(73) Patentinhaber:

SOLVAY PHARMACEUTICALS GMBH
D-30173 HANNOVER (DE).

(72) Erfinder:

BONNACKER INGO DR.
HAMELN (DE).
KLIMEK RAINHARDT DR.
BURGMEDEL (DE).
STEMMLE BERTHOLD DR.
BURGDORF (DE).

(54) PERORAL ZU APPLIZIERENDE METOCLOPRAMIDHYDROCHLORIDLÖSUNGEN

(57) Beschrieben werden wäßrige, peroral aus zur Mehrfach-
dosierung geeigneten Gefäßen zu applizierende Metoclo-
pramidhydrochloridlösungen, die in ihrer Zusammensetzung
keine zusätzlichen Konservierungsstoffe enthalten.

AT 404 796 B

Die vorliegende Erfindung betrifft wäßrige Metoclopramidhydrochloridlösungen für die perorale Applikation.

Metoclopramid (= 4-Amino-5-chlor-N-[(2-diethylamino)-ethyl]-2-methoxybenzamid) ist ein seit langem bewährtes Arzneimittel, das hauptsächlich als Antiemetikum zur symptomatischen Behandlung von Übelkeit und Erbrechen oder zur Regulation der Magen-Darm-Motorik angewendet wird. Metoclopramidhydrochlorid enthaltende Lösungen werden z.B. als Tropfen im Handel vertrieben.

Wäßrigen Arzneimittelpreparaten, welche in zur Mehrfachdosierung geeigneten Gefäßen vertrieben werden, werden üblicherweise Konservierungsstoffe beigegeben, um Kontaminationen durch Mikroorganismen während der Lagerung und des Gebrauchs auszuschließen. Bei den oralen Liquida sind als antibakterielle Konservierungsmittel die sogenannten Parahydroxybenzoesäureester (Methyl-, Ethyl- oder Propylester der 4-Hydroxybenzoesäure), abgekürzt PHB-Ester, am gebräuchlichsten. Als fungistatisches Konservierungsmittel wird zusätzlich oft noch Sorbinsäure (2,4-Hexadiensäure) zugesetzt. So enthalten handelsübliche, aus Mehrdosisbehältnissen peroral applizierbare wäßrige Metoclopramidzubereitungen, z.B. handelsübliche-Tropfen, zur Konservierung ein Gemisch aus Parahydroxybenzoesäureestern und Sorbinsäure. Der Einsatz von Konservierungsstoffen in Arzneimitteln weist allgemein den großen Nachteil auf, daß derartige Stoffe bei empfindlichen Patienten zur Auslösung einer allergischen Reaktion oder zu Sensibilisierungen führen können. Im Hinblick auf die steigende Anzahl an Allergieerkrankungen sollte daher die Verwendung von Konservierungsstoffen bei Arzneimitteln so weit wie möglich eingeschränkt werden. Auch aus Gründen der Arzneimittelsicherheit und -verträglichkeit ist es wünschenswert, daß Arzneimittel sich aus möglichst wenigen Bestandteilen zusammensetzen. Auch von den Arzneimittelzulassungsbehörden werden zunehmend aus den genannten Gründen Arzneimittelrezepturen auf der Basis möglichst weniger Bestandteile gefordert.

Der vorliegenden Erfindung lag daher die Aufgabe zugrunde, peroral zu applizierende antiemetisch wirksame wäßrige Metoclopramidhydrochloridzubereitungen mit vereinfachter Zusammensetzung zur Verfügung zu stellen.

Es wurde nun gefunden, daß Metoclopramid selbst in wäßriger Lösung neben den bekannten therapeutischen Eigenschaften auch konservierende Eigenschaften gegenüber mikrobiologischen Verunreinigungen besitzt.

Die vorliegende Erfindung betrifft daher peroral aus zur Mehrfachdosierung geeigneten Gefäßen zu applizierende, übliche Geschmackskorrigentien und gegebenenfalls weitere pharmazeutische Hilfsstoffe enthaltende wäßrige Lösungen von Metoclopramidhydrochlorid, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine selbstkonservierende wirksame Konzentration an Metoclopramidhydrochlorid als Wirkstoff enthalten und von weiteren Konservierungsmitteln frei sind.

Selbstverständlich sind Metoclopramidsalze schon früher in Wasser gelöst worden, sei es bei ihrer Herstellung oder bei ihrer pharmazeutischen Weiterverarbeitung.

Das bedeutet jedoch nicht, daß es bekannt gewesen wäre oder auch nur nahe gelegen hätte, daß metoclopramidhydrochloridhaltige wäßrige Lösungen ohne jeglichen Zusatz von anderen Konservierungsmitteln so stabil gegenüber mikrobiellen Verunreinigungen sind, daß sie auch unter nicht sterilen Bedingungen, wie sie in zur Mehrfachdosierung geeigneten Gefäßen (wobei das Gefäß bei jeder neuerlichen Entnahme geöffnet wird und dabei der Inhalt einer mikrobiellen Kontamination ausgesetzt sein kann) vorliegen, gegen mikrobiellen Befall derart geschützt sind, daß aus ihnen unter Zusatz von üblichen Geschmackskorrigentien peroral zu applizierende Arzneimittel hergestellt werden können, welche eine ausreichende mikrobielle Haltbarkeit besitzen, so daß sie auch ohne Zusatz weiterer Konservierungsmittel in zur Mehrfachentnahme geeigneten Gefäßen in den Verkehr gebracht werden können. Es war nicht vorherzusehen, daß auch ohne Zusatz von Konservierungsmitteln bei wäßrigen Metoclopramidhydrochloridlösungen eine für Arzneimittel ausreichende Sicherheit vor dem Auftreten von mikrobiellem Verderb während einer längeren Lagerung und Verbrauchsdauer unter nicht sterilen Bedingungen garantiert ist.

Aus dem bekannten Stand der Technik ist die vorliegende Erfindung nicht abzulesen. So betrifft die US 3,219,528 A die Verwendung von u.a. Metoclopramid zur Behandlung von Emesis. Das Wesentliche dieser Patentschrift liegt in dem Auffinden der antiemetischen Wirkung der Substanzen. Es werden aber keinerlei detaillierte Angaben darüber gemacht, wie peroral zu applizierende, auch unter nicht absolut sterilen Bedingungen haltbare flüssige Formulierungen herzustellen sind. Die US 4,624,965 A betrifft die nasale Anwendung von Antiemetika, u.a. von Metoclopramid. Das Wesentliche an dieser Schrift ist die Erkenntnis, daß die betreffenden Wirkstoffe auch nach nasaler Anwendung gut resorbiert werden und eine systemische antiemetische Wirkung besitzen. Zur Herstellung von nasal anwendbaren Formulierungen wird auf bekannte pharmazeutische Handbücher wie z.B. Remington's Pharmaceutical Science hingewiesen und Konservierungsmittel werden als weitere Hilfsstoffe angegeben (siehe Spalte 5, 3. Absatz). Die in den Beispielen eingesetzten Wirkstofflösungen stellen frischhergestellte Testlösungen dar, welche dazu dienen sollen,

nachzuweisen, daß die nasale Adsorption der Wirkstoffe funktioniert. Sie geben jedoch keinerlei Hinweis darauf, wie lange lagerfähige Handelsprodukte beschaffen sein müssen.

Die GB 2 158 714 A schließlich betrifft Injektionslösungen, d.h. Lösungen, welche steril abgefüllt und in steril abgeschlossenen Behältnissen, z.B. Ampullen, bis zu ihrer Injektion verbleiben. Hierbei tritt also das Problem einer möglichen mikrobiellen Kontamination überhaupt nicht auf und das Problem, welches durch die vorliegende Erfindung gelöst wird, liegt nicht vor, so daß diese Patentschrift keinerlei Anhaltspunkt in Bezug auf die vorliegende Erfindung geben kann.

Die erfindungsgemäßen konservierungsmittelfreien Metoclopramidhydrochloridlösungen zur peroralen Applikation aus zur Mehrfachdosierung geeigneten Gefäßen enthalten eine selbstkonservierend wirksame Konzentration an Metoclopramidhydrochlorid. Geeignete Metoclopramidhydrochloridkonzentrationen sind z.B. Konzentrationen von 0,4 bis 4 Gew.-%, insbesondere 0,4 bis 2 Gew.-%. Besonders bevorzugt sind Konzentrationen von 0,8 bis 1,5 Gew.-%, beispielsweise ca. 1 Gew.-%.

Die erfindungsgemäßen oral zu applizierenden wäßrigen Metoclopramid-salzlösungen enthalten auch Geschmackskorrigentien und gegebenenfalls weitere pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe außer Konservierungsmittel. Als Geschmackskorrigentien können allgemein in der Arzneimittel-, Getränke- und Lebensmittelherstellung übliche Süßungsmittel, insbesondere physiologisch verträgliche Süßstoffe und Zuckeraustauschstoffe oder deren Gemische, dienen. Diese können in den für wäßrige Arzneimittellösungen üblichen Mengen eingesetzt werden. Beispiele für Süßstoffe sind Benzosulfimid (= o-Benzoesäuresulfimid), die Natrium-, Kalium- oder Calciumsalze des Benzosulfimids, Calcium- oder Natriumcyclamat (= Calcium- oder Natriumsalze der Cyclohexylaminosulfonsäure), Acesulfam-K (= Kaliumsalz des 6-Methyl-1,2,3-oxathiazin-4(3H)-on-2,2-dioxids) oder Aspartam (= L-Asparyl-L-phenylalaninmethylester). Als Zuckeraustauschstoffe können beispielsweise zuckerähnliche Polyole wie z.B. Mannit, Xylit oder Sorbit verwendet werden. Zur geschmacklichen Aufbereitung sind selbstverständlich auch Gemische der genannten Substanzen und/oder natürliche, naturidentische oder synthetische Aromastoffe möglich. Gewünschtenfalls können noch weitere pharmazeutische Hilfsmittel, beispielsweise Verdickungsmittel, wie z.B. Polyvinylpyrrolidon verwendet werden. In einer bevorzugten Ausgestaltung werden Süßstoffe, insbesondere Saccharin-Natrium und/oder Natriumcyclamat als Geschmackskorrigentien eingesetzt.

Die erfindungsgemäßen Lösungen werden aus Mehrfachdosisbehältnissen, die zur wiederholten Entnahme mit geeigneten Dosierhilfen wie z.B. Zentraltropfern, Schraubpipetten, Dosierspritzen, Meßlöffeln oder Dosierbechern ausgestattet sind, als Fertigarzneimittel, insbesondere als Tropfen, appliziert.

Die erfindungsgemäßen wäßrigen oral zu applizierenden Metoclopramidhydrochloridlösungen zeichnen sich gegenüber den herkömmlichen Metoclopramid-salzlösungen dadurch aus, daß sie keine Konservierungsstoffe enthalten. Die selbstkonservierenden Eigenschaften des Wirkstoffes der erfindungsgemäßen Lösungen können in allgemein gebräuchlichen Konservierungstests eindeutig nachgewiesen werden. Hierfür werden die erfindungsgemäßen Lösungen mit solchen Mikroorganismen versetzt, die als Kontaminationskeime während einer späteren Anwendung beim Patienten mit gewisser Wahrscheinlichkeit anzutreffen sind. In den beimpften erfindungsgemäßen Lösungen wird nach bestimmten Zeitabständen jeweils die Keimzahl bestimmt. Hierbei konnte eine sehr starke Verminderung der Keimzahl festgestellt werden. Zusätzlich konnte in einem Aufbrauchttest nachgewiesen werden, daß die erfindungsgemäßen Lösungen auch unter den normalen Bedingungen der Lagerung und des Gebrauchs ihre ausgeprägten selbstkonservierenden Eigenschaften zeigen. Hierfür wurden einem Mehrdosisbehältnis mit der erfindungsgemäßen Lösung über einen längeren Zeitraum wiederholt Tropfen entnommen und die verbleibende Lösung auf Keime überprüft. Es konnten keine Kontaminationen durch Mikroorganismen festgestellt werden.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung erläutern.

Beispiele

Beispiel 1: Herstellung einer Metoclopramidhydrochlorid enthaltenden Tropflösung

Zusammensetzung:	Metoclopramidmonohydrochlorid	10,0 g
	Natriumcyclamat	2,0 g
	destilliertes keimfreies Wasser	ad 1000,0 ml

Herstellung:

10,0 g Metoclopramidhydrochlorid wurden in keimfreiem, destilliertem Wasser unter Rühren gelöst. Anschließend wurden 2,0 g Natriumcyclamat unter Rühren dazugegeben. Nachdem sich der Süßstoff vollständig gelöst hatte, wurde mit keimfreiem, destilliertem Wasser bis auf 1000 ml aufgefüllt. Die Lösung wurde durch einen Membranfilter (0,2 µm) sterilfiltriert und anschließend in keimfreie Tropfflaschen mit 50 ml Gehalt abgefüllt und diese fest verschlossen.

Analog Beispiel 1 wurden auch die folgenden Metoclopramidhydrochlorid enthaltenen Lösungen erhalten.

Beispiel-Nr.	2	3	4	5	6	7	8	(*)
in [g] Metoclopramidmonohydrochlorid	10,0	4,0	8,0	20,0	4,0	10,0	40,0	10,0
Saccharinnatrium	1,0	2,0	1,0	1,0		0,1	1,0	
Natriumcyclamat Sorbit					2,0	0,9		
(*) = Testlösung: reine wässrige Metoclopramidhydrochloridlösung ohne Hilfsstoffe								

Bei allen Beispielen wurde mit keimfreiem, destilliertem Wasser auf 1000 ml aufgefüllt.

Beispiel I: Prüfung auf ausreichende Konservierung (nach der Methode des Deutschen Arzneibuches, 9. Ausgabe, 1986 Anhang VIII N1, wie nachfolgend beschrieben)

Für die Prüfung auf ausreichende Konservierung wurden die erfindungsgemäßen Lösungen jeweils mit einer Suspension beimpft, die die in Tabelle I.1 nachfolgend angegebenen Mikroorganismen enthielt. Die verwendeten Mikroorganismen wurden exemplarisch für mögliche Kontaminationskeime eingesetzt. Es wurden hierfür Reinkulturen verwendet, die bei der "American Type Culture Collection" (ATCC) kommerziell unter den in Tabelle I.1 angegebenen ATCC-Nummern erhältlich sind.

Tabelle I.1

Bakterien:		Hefen und Pilze:	
S. aureus	ATCC6538	A. niger	ATCC9642
E. coli	ATCC11229	C. albicans	ATCC10231
P. aeruginosa	ATCC15442		
B. subtilis	ATCC6051		

Die erfindungsgemäßen Lösungen wurden jeweils mit einer solchen Menge der Suspension, welche die Mikroorganismen enthielt, beimpft, daß eine Keimdichte von 10^5 bis 10^6 Mikroorganismen je Milliliter der Lösung entstand. Das zur Beimpfung benutzte Volumen überschritt nicht 1 % des Volumens der erfindungsgemäßen Lösung. Die beimpfte Lösung wurde bei $25 \pm 1^\circ\text{C}$ bebrütet. Es wurden nach bestimmten Zeitabständen Proben entnommen, um die Zahl der koloniebildenden Einheiten (KBE/ml) zu bestimmen. Hierzu wurden jeweils 1 ml-Proben entnommen und unter aseptischen Bedingungen mit 9 ml Natriumchlorid-Pepton-Pufferlösung*) verdünnt und anschließend auf Agarplatten aufgetragen. Zur Auszählung der Bakterien wurden Petrischalen mit dem Agarmedium B**) verwendet, auf dessen Oberfläche die verdünnten Proben gleichmäßig verteilt wurden. Bei $30-35^\circ\text{C}$ wurde 5 Tage lang bebrütet. Die Kolonien, die sich entwickelt hatten, wurden gezählt. Zur Auszählung der Pilze wurden Petrischalen mit dem Agarmedium C***) verwendet, auf dessen Oberfläche die verdünnten Proben gleichmäßig ausgestrichen wurden. Bei $20-25^\circ\text{C}$ wurde 5 Tage lang bebrütet. Die Kolonien, die sich entwickelt hatten, wurden gezählt. Nach dem Zählen der entwickelten Kolonien wurde die Zahl der Mikroorganismen je ml berechnet.

*) Natriumchlorid-Pepton-Pufferlösung (pH7): Kaliumdihydrogenphosphat: 3,56 g; Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat: 7,23 g; Natriumchlorid: 4,3 g; Caseinpepton: 1,0 g; destilliertes Wasser: 1000 ml.

**) Agarmedium B (pH 7,3): Caseinpepton (Pankreashydrolysat): 15 g; Sojapepton (Papainhydrolysat): 5 g; Natriumchlorid: 5 g; Agar: 15 g; destilliertes Wasser: 1000 ml.

AT 404 796 B

*) Agarmedium C (pH 5,6): Fleischpepton: 10 g; Glucosemonohydrat: 40 g; Agar: 15 g, destilliertes Wasser: 1000 ml. Unmittelbar vor der Verwendung werden 0,1 g Benzylpenicillin-Natrium und 0,1 g Tetracyclin je Liter Nährmedium in Form steriler Lösungen zugesetzt.

5 Beispiel Ia:

Die Prüfung der erfindungsgemäßen Lösung Nr. 3 mit den angegebenen Testkeimen ergab das in Tabelle I.2 dargestellte Ergebnis.

10

Tabelle I.2

	Inokulum	Keimzahlminderung nach	24 h	7 d	14 d	21 d	28 d
15 Bakterien (KBE/ml)	650.000		98.000	40.000	7.200	640	0
Hefen/Pilze (KBE/ml)	230.000		55.000	4.600	4.500	300	100
h = Stunden; d = Tage							

20

Beispiel Ib:

Die Prüfung auf ausreichende Konservierung der Testlösung (*), die keine weiteren Geschmackskorrigentien und Hilfsstoffe enthält, ergab das in Tabelle I.3 angegebene Ergebnis.

25

Tabelle I.3

	Inokulum	Keimzahlminderung nach	24 h	7 d	14 d	21 d	28 d
30 Bakterien (KBE/ml)	1,9 Mio.		800	20	20	40	0
Hefen/Pilze (KBE/ml)	380.000		300	60	90	50	0
h = Stunden; d = Tage							

35

Beispiel Ic:

40 Zusätzlich wurde die erfindungsgemäße Lösung Nr. 3 noch mit nachstehend in Tabelle I.4 aufgeführten Mikroorganismen auf ausreichende Konservierung, wie beschrieben, getestet. Diese Mikroorganismen sind bei der "American Type Culture Collection" unter den in Tabelle I.4 angegebenen ATCC-Nummern kommerziell erhältlich.

45

Tabelle I.4

Bakterien:		Hefen und Pilze:	
E. coli	ATCC8739	C. albicans	ATCC10231
P. aeruginosa	ATCC9027	A. niger	ATCC9642
S. aureus	ATCC6538		

50

55 Bei den Bakterien wurde die Zahl der koloniebildenden Einheiten (KBE/ml) nach den Mikroorganismen getrennt ermittelt.

Das Testergebnis ist in Tabelle I.5 dargestellt.

Tabelle I.5

	Inokulum (KBE/ml)	Keimzahlminderung nach	24 h	7 d	14 d	21 d	26 d
5	E. coli	150.000	1.600	0	0	0	0
	P. aeruginosa	320.000	0	0	0	0	0
	S. aureus	150.000	540	0	0	0	0
10	Hefen/Pilze	380.000	1.000	550	410	130	30
h = Stunden, d = Tage							

15 Beispiel II: Aufbrauchttest

Die Metoclopramidhydrochloridlösung des Beispiels 3 wurde in mit einem Zentraltropfer versehene 100 ml-Tropfflaschen gegeben. Aus den Tropfflaschen wurden über einen Zeitraum von 6 Wochen jeweils dreimal täglich 5 Tropfen entnommen und die Flaschen anschließend wieder verschlossen. Vor Beginn und nach Ablauf der 6 Wochen wurden Proben der in den Tropfflaschen verbliebenen Restlösungen auf die Anwesenheit folgender Keime überprüft:

- Staphylococcus aureus
- Echerichia coli
- Pseudomonas aeruginosa
- 25 - Salmonellen
- Enterobakterien

Es waren keine Keime in der Lösung nachzuweisen.

30 Patentansprüche

1. Peroral aus zur Mehrfachdosierung geeigneten Gefäßen zu applizierende, übliche Geschmackskorrigentien, vorzugsweise Süßungsmittel, insbesondere einen Süßstoff und gegebenenfalls weitere pharmazeutische Hilfsstoffe enthaltende wäßrige Lösungen von Metoclopramidhydrochlorid, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie eine selbstkonservierend wirksame Konzentration an Metoclopramidhydrochlorid als Wirkstoff enthalten und von weiteren Konservierungsmitteln frei sind.
- 35 2. Lösungen nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie 0,4 bis 2 Gew.-% Metoclopramidhydrochlorid enthalten.
- 40 3. Lösungen nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie 0,8 bis 1,5 Gew.-% Metoclopramidhydrochlorid enthalten.