

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 165817 B

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 3970/84

(51) Int.Cl.5

A 61 K 31/415

(22) Indleveringsdag: 17 aug 1984

(41) Alm. tilgængelig: 20 feb 1985

(44) Fremlagt: 25 jan 1993

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 19 aug 1983 GB 8322364

(71) Ansøger: *MAY & BAKER LIMITED; Dagenham, Essex, RM10 7XS, GB

(72) Opfinder: John Howard *Bell; GB, Robert Paul *Haslam; GB, Andrew *Lewis; GB

(74) Fuldmægtig: Budde, Schou & Co. A/S

(54) Metronidazolpartikler, steril, praktisk taget neutral, vandig, injicerbar suspension deraf og pakning til tilberedning

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

3970-84

Steril, praktisk taget neutral, vandig, injicerbar suspension indeholdende op til ca. 80% vægt/volumen metronidazol, idet metronidazolet er i form af partikler med en maksimal gennemsnitsdimension på fra 15 til 30 μm , og indeholdende ikke mere end ca. 10 vægt% partikler med en maksimal dimension på 10 μm eller mindre og ikke mere end 10 vægt% partikler med en maksimal dimension på 50 μm eller større.

En sådan suspension er stabil i en periode på op til en måned uden uacceptabel stigning i partikelstørrelsen af metronidazol ved inkorporering af en partikelvækstregulator, fortrinsvis hydroxypropylmethylcellulose.

DK 165817 B

Den foreliggende opfindelse angår en steril, praktisk taget neutral, vandig, injicerbar metronidazolsuspension.

"Metronidazol" (1-(2-hydroxyethyl)-2-methyl-5-nitroimidazol) er et velkendt middel til anvendelse ved bekæmpelse af amoebale og trichomonale infektioner og infektioner forårsaget af anaerobe bakterier.

For ved parenteral indgivelse at etablere virksomme vævsniveauer af metronidazol, som kan opretholdes i et rimeligt tidsrum, f.eks. op til 8 timer, er det ofte nødvendigt at indgive relativt store mængder metronidazol, f.eks. op til 500 mg. Metronidazol er relativt tungtopløseligt i vand, idet det har en opløselighed på ca. 0,8% vægt/volumen ved stuetemperatur, hvilket nødvendiggør indgivelsen af 100 ml af en 0,5%'s vægt/volumen opløsning til opnåelse af en dosis på 500 mg, hvilket kræver intravenøs infusion af opløsningen, idet det pågældende volumen er alt for stort til indgivelse ved intramuskulær eller subkutan injektion. Dette er relativt uhensigtsmæssigt, og der er behov for mere koncentrerede, injicerbare præparater indeholdende metronidazol, især til veterinær anvendelse, og især for et præparat, som ville tillade indgivelse af en dosis af metronidazol, som er virksom i op til 24 timer, dvs. 1500 mg, i en enkelt indgivelse af et relativt lille volumen, f.eks. 3-5 ml.

Vandige opløsninger indeholdende metronidazol i meget højere koncentrationer, f.eks. 50% vægt/volumen og derved, end det er opnåeligt under anvendelse af metronidazol som sådant, kan opnås ved anvendelse af salte af metronidazol, som er meget opløselige i vand, f.eks. kaliummetronidazol-phosphat. Sådanne koncentrerede opløsninger er imidlertid hypertoniske, dvs. de er i besiddelse af et højt osmotisk tryk i forhold til legemsvæsker og forårsager smerte og lokal intolerance ved injektion.

Tilfredsstillende suspensioner til injektion indeholdende høje niveauer af faststoffer, f.eks. på over 20% vægt/volumen, er ofte vanskelige at fremstille, har utilfredsstillende opbevaringslevetid og forårsager ofte smerte og lokal

intolerance på injektionsstedet.

Det anbefales endvidere almindeligvis, at faste materialer til injektion skal være i form af meget fine partikler, typisk partikler med en maksimal gennemsnitsdimension på 10 μm eller derunder, fortrinsvis mindre end 5 μm .

Det er også velkendt, at det normalt er nødvendigt at medtage fugte- og suspenderingsmidler i suspensioner af fine partikler til injektion for at opnå en suspension med tilstrækkelig mobilitet og, hvis partiklerne skiller ud fra det flydende medium, resuspenderbarhed for at tillade let og højagtig tilbagetrækning af den nødvendige dosis fra beholderen til den hypodermiske sprøjte og injektion i kroppen.

Forsøg på fremstillingen af injicerbare, koncentrerede, dvs. op til 50% vægt/volumen, vandige suspensioner af fine partikler af metronidazol, dvs. partikler med en maksimal gennemsnitsdimension på 10 μm eller endda 5 μm eller derunder, har vist sig ikke at være succesrigt, idet suspensionerne har en uacceptabel høj viskositet, hvilket gør det vanskeligt at trække dem ind i eller sprøjte dem ud af en hypodermisk sprøjte, selv når fugte- og suspenderingsmidler, der ofte anvendes i injicerbare suspensioner, er til stede.

Det har nu vist sig, at ovennævnte problemer er løst med den her omhandlede, sterile, praktisk taget neutrale, vandige, injicerbare metronidazolsuspension, som er ejendommelig ved, at den indeholder op til ca. 80% vægt/volumen metronidazol i form af partikler med en maksimal gennemsnitsdimension på fra 15 til 30 μm , idet højst ca. 10 vægt% partikler har en maksimal dimension på 10 μm eller derunder, og højst ca. 10 vægt% af partiklerne har en maksimal dimension på 80 μm , fortrinsvis 60 μm , eller derover.

Den nævnte vægt% af partiklerne er målt ved en laserlysspredningsmetode.

De har omhandlede, injicerbare, vandige suspensioner af metronidazol forårsager ikke smerte ved intramuskulær indgivelse og/eller lokal intolerance, og frigivelseshastig-

heden af metronidazol fra injektionsstedet til legemsvævene er sådan, at det nødvendige niveau af metronidazol i legemsvævene kan bibeholdes ved en enkelt daglig injektion.

Det er også kendt, at faststoffer i nærværelse af deres mættede opløsninger gennemgår en forøgelse i partikelstørrelse ved en Ostwald-modningsproces eller opløsnings/omkrystallisationsproces, hvorved større partikler vokser på bekostning af mindre partikler. Det har vist sig, at dette sker med koncentrerede suspensioner af metronidazol i vand efter få dage, f.eks. 5 dage. Denne stigning i størrelsen af metronidazolpartikler i suspensionen er uønskelig, idet kraftig vækst kan producere store krystaller, som vil blokere nålen i en hypodermisk sprøjte eller genere strømmen af den vandige suspension gennem nålen, og kan i alvorlig grad påvirke resuspenderbarheden af metronidazolpartiklerne i suspensionsmediet, således at et givet volumen af suspensionen ikke vil indeholde den forventede mængde metronidazol.

For at undgå dette problem foretrækkes det ifølge opfindelsen, at den her omhandlede metronidazolsuspension indeholder en effektiv mængde af en partikelvækstregulator eller et suspenderingsmiddel.

Mange partikelvækstregulatorer, dvs. midler, som undertrykker eller kontrollerer væksten af faste partikler i kontakt med deres mættede opløsninger, er kendte, f.eks. "Tween®", poly-(vinylpyrrolidoner), lecithin, natriumcarboxymethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose og blandinger af disse regulatorer. Af disse forskellige partikelvækstregulatorer har hydroxypropylmethylcellulose vist sig at være særlig egnet, idet den effektivt forebygger væksten af metronidazolpartikler i vandige suspensioner af metronidazol, hensigtsmæssigt i en koncentration på fra 0,4 til 5,0% vægt/volumen.

Hvis det ønskes at fremstille en injicerbar, vandig suspension af metronidazol ifølge den foreliggende opfindelse, som kan holdes i en periode fra få dage til en måned uden uacceptabel stigning i partikelstørrelsen af metronid-

azol, kan det følgelig opnås ved at inkorporere en effektiv mængde hydroxypropylmethylcellulose, især hydroxypropylmethylcellulose, som i form af en 2% vægt/volumen vandig opløsning har en viskositet på 2-8 cP ved 20°C, f.eks. det produkt, der er kommercielt tilgængeligt under handelsnavnet "Pharmacoat 606", i suspensionen. Hydroxypropylmethylcellulosen tjener også som et suspenderingsmiddel, der holder metronidazolpartiklerne i suspension og letter resuspensionen af metronidazolpartikler, som skiller ud fra suspensionen.

Hvis det imidlertid er hensigten, at den injicerbare, vandige suspension af metronidazol skal indgives umiddelbart eller meget hurtigt efter fremstilling, dvs. før væksten af metronidazolpartiklerne kan forekomme, kan anvendes andre suspenderingsmidler, som ikke inhiberer væksten af metronidazolpartiklerne, f.eks. produkter fra ethoxylering af ricinusolie og hydrogeneret ricinusolie, herunder de produkter, der er kommercielt tilgængelige under handelsnavnene "Cremophor® RH410", "EL", "RH60" og "RH40", "Arlatone 285" og "164", polypropylenoxid, der er ethoxyleret i varierende grad, herunder de produkter, som er kommercielt tilgængelige under handelsnavnene "Pluronic® L62", "F68" og "108", sorbitan-fedtsyre-ethoxylater, herunder de produkter, der er kommercielt tilgængelige under handelsnavnet "Tween®", poly-(vinylpyrrolidoner), lecithin, natriumcarboxymethylcellulose og "Carbomer BP", en syntetisk polymer med høj molekylvægt af acrylsyre, der er tværbundet med allylsaccharose og indeholder 56-68% carboxylsyregrupper.

Da det er hensigten, at de vandige suspensioner af metronidazolpartikler skal indgives ved injektion, vil det forstås, at de fremstilles ud fra sterile materialer, eller at de steriliseres efter fremstilling og opbevares under sterile forhold eller indeholder konserveringsmidler for at forhindre mikrobiel forurening.

Hvis den injicerbare, vandige suspension af metronidazol skal opbevares i en multi-dosis-beholder, fra hvilken

en passende mængde suspension til en enkelt dosis fjernes, når og hvis det er nødvendigt over en tidsperiode, der går fra nogle dage til en måned, bør der inkorporeres et konserveringsmiddel. Konserveringsmidlet skal være foreneligt med partikelvækstregulatoren og/eller suspenderingsmidlet(erne). Benzylalkohol har vist sig at være forenelig med hydroxypropylmethylcellulose og foretrækkes som konserveringsmiddel. Hvis hydroxypropylmethylcellulose ikke er til stede, og der anvendes andre suspenderingsmidler som beskrevet ovenfor, kan anvendes andre konserveringsmidler, f.eks. cresol eller ortho-chlorcresol.

Om ønsket kan konventionelle midler, f.eks. natriumchlorid, inkorporeres i de injicerbare vandige suspensioner ifølge den foreliggende opfindelse for at gøre dem isotoniske med hensyn til legemsvæsker, og om nødvendigt tilsættes farmaceutisk acceptable syrer og baser, f.eks. phosphatpuffere, for at gøre suspensionen praktisk taget neutral.

En foretrukket udførelsesform for den ifølge den foreliggende opfindelse tilvejebragte, sterile, praktisk taget neutrale, vandige, injicerbare metronidazolsuspension er ejendommelig ved, at den er isotonisk med hensyn til legemsvæsker og indeholder fra 1 til 80%, fortrinsvis 1-60%, vægt/volumen metronidazol i form af partikler med maksimal gennemsnitsdimension på fra 15 til 30 μm , idet højst ca. 10 vægt% partikler har en maksimal dimension på 10 μm eller derunder, og højst ca. 10 vægt% af partiklerne har en maksimal dimension på 80 μm , fortrinsvis 60 μm , eller derover, fra 0,4-5,0% vægt/volumen hydroxypropylmethylcellulose og fra 0,5-1,5% vægt/volumen benzylalkohol.

I denne udførelsesform har hydroxypropylmethylcellulosen i form af en 2% vægt/volumen vandig opløsning fortrinsvis en viskositet på 2-8 cP ved 20°C. Til stede deri er eventuelt tillige ét eller flere midler, f.eks. natriumchlorid, som gør den vandige suspension isotonisk overfor legemsvæsker, og om nødvendigt farmaceutisk acceptable syrer og baser, f.eks. phosphatpuffere, for at gøre suspensionen

praktisk taget neutral.

Sterile, praktisk taget neutrale, vandige, injicerbare suspensioner ifølge den foreliggende opfindelse kan fremstilles ved at blande, om nødvendigt under omrøring, en passende
5 mængde sterilt metronidazol i pulverform med den ovenfor specificerede partikelstørrelse med en opløsning i sterilt vand af de andre ovenfor specificerede ingredienser eller ved at blande en steril suspension som beskrevet heri, men som indeholder over 80% vægt/volumen metronidazol, f.eks.
10 op til ca. 90% vægt/volumen metronidazol, og som kræver fortynding til opnåelse af en suspension, der er egnet til injektion med sterilt vand.

Opfindelsen angår også en sådan højkoncentreret metronidazolsuspension, som er ejendommelig ved det i den kende-
15 tegnende del af krav 8 angivne.

Metronidazolet kan steriliseres ved gamma-bestråling eller ved at lede en vandig opløsning af metronidazol gennem et anti-bakterielt filter og krystallisere og formale under aseptiske forhold.

20 Hensigtsmæssigt kan metronidazolet i pulverform eller en steril suspension som beskrevet ovenfor, men som indeholder hhv. over 80% vægt/volumen metronidazol og sterilt vand, eller en opløsning i sterilt vand med de andre ovenfor specificerede ingredienser, tilvejebringes separat i egnede be-
25 holdere, f.eks. glasflasker, og kombineres, om nødvendigt under omrøring, på anvendelsestidspunktet.

I overensstemmelse hermed angår den foreliggende opfindelse tillige en pakke, som er ejendommelig ved, at den indeholder metronidazol i partikelform med de ovenfor
30 angivne partikeldimensioner og adskilt derfra en steril, vandig opløsning, som ved tilsætning til metronidazolet giver den her omhandlede sterile, praktisk taget neutrale, vandige, injicerbare metronidazolsuspension.

Hvor der er tale om suspensioner ifølge den forelig-
35 gende opfindelse, som indeholder en partikelvækstregulator, og som kan opbevares i et tidsrum fra nogle dage til ca. en

måned, f.eks. i en multi-dosis-beholder, hvorfra enkelte doser fjernes, når og hvis det er nødvendigt, kan en hvilken som helst metronidazolpartikel, som udskilles fra suspensionen, resuspenderes ved omrøring.

5 Opfindelsen angår endelig metronidazol til brug ved fremstilling af de her omhandlede suspensioner, og dette metronidazol er ejendommeligt ved, at det foreligger i form af partikler med en maksimal gennemsnitsdimension på fra 15 til 30 μm , idet højst ca. 10 vægt% partikler har en maksimal dimension på 10 μm eller derunder, og højst ca. 10 vægt% partikler har en maksimal dimension på 80 μm , fortrinsvis 60 μm , eller derover. Sådanne partikler kan fremstilles ved formalning af metronidazolpulver med en større gennemsnitlig partikeldimension i en egnet mølle, f.eks. en stiftskivemølle.
15 le.

De følgende eksempler illustrerer den foreliggende opfindelse.

Eksempel 1.

20 Metronidazolpulver med en gennemsnitlig partikelstørrelse på 80 μm med 10 vægt% partikler med en maksimal dimension på mere end 200 μm formales i en "Minikek" stiftskivemølle forsynet med 174 stifter, indtil der opnås metronidazol i form af partikler med en maksimal gennemsnitsdimension på
25 fra 15 til 30 μm , hvoraf højst 10 vægt% partikler har en maksimal dimension på 10 μm eller derunder, og højst ca. 10 vægt% partikler har en maksimal dimension på 60-80 μm eller derover. Disse partikler steriliseres derefter ved gamma-stråling.

30

Eksempel 2.

10 ml benzylalkohol og 5 g "Pharmacoat 606" sættes under omrøring til en opløsning af 3,5 g natriumchlorid i 500 ml sterilt vand. 400 g sterilt metronidazol i form af
35 partikler fremstillet som beskrevet i eksempel 1 sættes derefter under omrøring til den således opnåede opløsning.

En yderligere mængde sterilt vand tilsættes derefter til et slutvolumen på 1000 ml til opnåelse af en steril, praktisk taget neutral, vandig, injektionssuspension, som er isotonisk med hensyn til legemsvæsker, som indeholder 40% vægt/volumen metronidazol, og som er stabil i op til en måned.

Eksempel 3.

1 ml benzylalkohol og 0,5 g "Pharmacoat 606" sættes under omrøring til en opløsning af 0,35 g natriumchlorid i 60 ml sterilt vand. Den således opnåede opløsning anbringes under sterile forhold i en 150 ml glasflaske og forsegles. 40 g sterilt metronidazol i form af partikler fremstillet som beskrevet i eksempel 1 anbringes under sterile forhold i en 200 ml glasflaske. Indholdet af to flasker blandes til opnåelse af 100 ml af en steril, praktisk taget neutral, vandig injektionssuspension, som er isotonisk med hensyn til legemsvæsker, som indeholder 40 vægt/volumen metronidazol, og som kan indgives umiddelbart eller i løbet af en periode på op til en måned.

20

Eksempel 4.

Fremgangsmåden beskrevet i eksempel 3 gentages, men "Pharmacoat 606" erstattes med poly-(vinylpyrrolidon) til opnåelse af en steril, praktisk taget neutral, vandig injektionssuspension, som er isotonisk med hensyn til legemsvæsker, som indeholder 40% vægt/volumen metronidazol, og som er egnet til umiddelbar indgivelse.

25

P a t e n t k r a v :

1. Steril, praktisk taget neutral, vandig, injicerbar metronidazolsuspension, k e n d e t e g n e t ved, at den indeholder op til ca. 80% vægt/volumen metronidazol i form af partikler med en maksimal gennemsnitsdimension på fra 15 til 30 μm , idet højst ca. 10 vægt% partikler har en maksimal dimension på 10 μm eller derunder, og højst ca. 10 vægt% af partiklerne har en maksimal dimension på 80 μm , fortrinsvis 60 μm , eller derover.
2. Suspension ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den indeholder en effektiv mængde af en partikelvækstregulator, fortrinsvis hydroxypropylmethylcellulose, eller et suspenderingsmiddel.
3. Suspension ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved, at hydroxypropylmethylcellulosen i form af en 2% vægt/-volumen vandig opløsning har en viskositet på 2-8 cP ved 20°C.
4. Suspension ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den indeholder en effektiv mængde af et suspenderingsmiddel, som ikke inhiberer væksten af metronidazolpartiklerne, fortrinsvis et produkt fra ethoxyleringen af ricinusolie, et produkt fra ethoxyleringen af hydrogeneret ricinusolie, ethoxyleret polypropylenoxid, et sorbitan-fedtsyre-ethoxylat, poly-(vinylpyrrolidoner), lecithin, en natriumcarboxymethylcellulose eller en syntetisk polymer med høj molekylvægt af acrylsyre tværbundet med allylsaccharose og indeholdende 56-68% carboxylsyregrupper.
5. Suspension ifølge et hvilket som helst af de foregående krav, k e n d e t e g n e t ved, at den indeholder ét eller flere midler, som gør den vandige suspension isotonisk overfor legemsvæsker, og/eller farmaceutisk acceptable syrer og baser for at gøre suspensionen praktisk taget neutral og/eller ét eller flere konserveringsmidler, fortrinsvis benzylalkohol.
6. Steril, praktisk taget neutral, vandig, injicerbar metronidazolsuspension ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t

ved, at den er isotonisk med hensyn til legemsvæsker og indeholder fra 1 til 80%, fortrinsvis 1-60%, vægt/volumen metronidazol i form af partikler med maksimal gennemsnitsdimension på fra 15 til 30 μm , idet højst ca. 10 vægt% partikler har en maksimal dimension på 10 μm eller derunder, og højst ca. 10 vægt% af partiklerne har en maksimal dimension på 80 μm , fortrinsvis 60 μm , eller derover, fra 0,4-5,0% vægt/volumen hydroxypropylmethylcellulose og fra 0,5-1,5% vægt/volumen benzylalkohol.

10 7. Suspension ifølge krav 6, k e n d e t e g n e t ved, at hydroxypropylmethylcellulosen i form af en 2% vægt/-volumen vandig opløsning har en viskositet på 2-8 cP ved 20°C.

15 8. Steril, praktisk taget neutral, vandig, injicerbar, højkoncentreret metronidazolsuspension, k e n d e t e g n e t ved, at den indeholder op til ca. 90%, fortrinsvis 80-90%, vægt/volumen metronidazol i form af partikler med en maksimal gennemsnitsdimension på fra 15 til 30 μm , idet højst ca. 10 vægt% partikler har en maksimal dimension på 10 μm eller derunder, og højst ca. 10 vægt% partikler har en maksimal dimension på 80 μm , fortrinsvis 60 μm , eller derover.

25 9. Metronidazol til brug ved fremstilling af en suspension ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at det foreligger i form af partikler med en maksimal gennemsnitsdimension på fra 15 til 30 μm , idet højst ca. 10 vægt% partikler har en maksimal dimension på 10 μm eller derunder, og højst ca. 10 vægt% partikler har en maksimal dimension på 80 μm , fortrinsvis 60 μm , eller derover.

30 10. Pakke, k e n d e t e g n e t ved, at den indeholder metronidazol ifølge krav 9 og adskilt derfra en steril, vandig opløsning, som ved tilsætning til metronidazolet giver en steril, praktisk taget neutral, vandig, injicerbar suspension ifølge et hvilket som helst af kravene 1-7.