

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

210 115 B

(21) A bejelentés száma: 2896/91
(22) A bejelentés napja: 1991. 09. 09.
(30) Elsőbbségi adatok:
P 40 30 735 1990. 09. 28. DE

(51) Int. Cl.⁶

A 61 K 31/16

(40) A közzététel napja: 1992. 03. 30.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1995. 02. 28. SZKV 95/02

(72) Feltalálók:

dr. Klimek, Rainhardt, Burgwedel (DE)
dr. Bonnacker, Ingo, Hameln (DE)
dr. Stemmlé, Berthold, Burgdorf (DE)

(73) Szabadalmas:

Kali-Chemie Pharma GmbH., Hannover (DE)

(74) Képviselő:

Dr. Tóth-Urbán László és dr. Jalsovszky
Györgyné, Budapest

(54) **Eljárás perorálisan adagolható metoclopramid-hidroklorid oldatok előállítására**

(57) KIVONAT

A találmány szerint előállított, mikrobás szennyezésekkel szemben stabil, perorálisan adagolható vizes metoclopramid-hidroklorid oldatok készítésénél tartósítószer nem alkalmaznak.

E készítmények előállítása oly módon történik, hogy metoclopramid-hidrokloridot, szokásos ízjavító adalékokat, és kívánt esetben további, konzerváló hatással nem rendelkező gyógyászati segédanyagokat vízben oldanak.

Találmányunk perorálisan adagolható vizes metoclopramid-oldatok előállítására vonatkozik.

A metoclopramid – 4-amino-5-klór-N-[(2-dietil-amino)-etil]-2-metoxi-benzamid – régóta ismert és a gyakorlatban bevált gyógyszer, amelyet főként émelygés és hányás tüneti kezelésére antiemetikumként vagy a gyomor-bél motoros tevékenység szabályozására alkalmaznak. A metoclopramid-hidrokloridot tartalmazó oldatokat pl. cseppek formájában, Paspertin^R-cseppek márkanéven hozzák forgalomba.

A többszöri adagolásra alkalmas tartályokban forgalmazott vizes gyógyászati készítmények általában konzerválószerket tartalmaznak; a tartósítószer hozzáadásának célja a tárolás és felhasználás során mikroorganizmusokkal történő fertőződés kizárása. Orális alkalmazásra szolgáló folyadékok antibakteriális konzerválószerként a leggyakrabban ún. p-hidroxibenzoesav-észtereket (azaz: a 4-hidroxibenzoesav-metil-, etil- vagy propil-észterét) tartalmaznak; ezek a gyakorlatban használatos rövidítése „PHB-észterek”. A készítményhez fungisztikus konzerválószerként gyakran szorbinsavat (2,4-hexadiénsav) adnak. A kereskedelmi forgalomban levő, többszöri adagolásra alkalmas, perorálisan adagolható alkalmazható vizes metoclopramid-készítmények (pl. Paspertin^R-cseppek) tartósítószerként általában p-hidroxibenzoesav-észterek és szorbinsav keverékét tartalmazzák. A konzerválószeres gyógyszeriparban történő felhasználásának komoly hátránya, hogy az ilyen anyagok érzékeny betegnek allergiás reakciók vagy szenzibilizálódás kialakulásához vezethetnek. Az allergiás megbetegedések emelkedő számára való tekintettel gyógyszerkészítmények előállításánál a konzerválószeres alkalmazásának lehetőség szerinti korlátozására törekednek. A gyógyszerek biztonságának és elviselhetőségének biztosítása céljából is a lehető legkevesebb komponensből álló gyógyszerek készítése kívánatos. A gyógyszer-törzskönyvezést engedélyező hatóságok a fenti okokból egyre inkább a lehető legkevesebb komponensből álló gyógyszerkészítmények előállításához ragaszkodnak.

A Farm. Pol. 32/II, 927–932 (1976) közleményben (C.A. 86. kötet, 177223b (1977) a metoclopramid termikus stabiilitásával kapcsolatban 60 °C, 70 °C és 80 °C hőmérsékleten, 2,0–7,6 pH-tartományban végzett vizsgálatokról számolnak be. A közleményben azonban vizes metoclopramid-oldatoknak mikrobás fertőzésekkel szemben mutatott tartósságára vonatkozóan semmilyen adat sem található.

A WO 86/02553 sz. nemzetközi szabadalmi bejelentésben a metoclopramid nazális adagolását ismertetik. Ez az irodalmi hely sem tartalmaz semmilyen utalást vizes metoclopramid-oldatoknak mikrobás szennyezésekkel szemben mutatott stabilitásával kapcsolatban.

Találmányunk célkitűzése perorálisan adagolható, antiemetikus hatású, egyszerű összetételű vizes metoclopramid-készítmények előállítása.

Azt találtuk, hogy a metoclopramid önmagában, vizes oldatban, ismert gyógyászati tulajdonságai mellett mikrobiológiai szennyezésekkel szemben konzerváló hatással is rendelkezik.

Találmányunk tárgya eljárás mikrobás szennyezé-

sekkel szemben stabil, perorálisan adagolható, legalább 0,4 tömeg% metoclopramid-hidrokloridot tartalmazó vizes metoclopramid-hidroklorid oldatok előállítására oly módon, hogy metoclopramid-hidrokloridot, szokásos ízjavító adalékokat és kívánt esetben további, konzerváló hatással nem rendelkező gyógyászati segédanyagokat vízben oldunk.

A találmányunk szerint előállított, perorálisan adagolható, tartósítószermentes metoclopramid-hidroklorid oldatok konzerváló hatást kifejtő mennyiségű metoclopramid-hidrokloridot tartalmaznak. A metoclopramid-hidroklorid koncentrációja legalább 0,4 tömeg%, általában kb. 0,4–4 tömeg%, előnyösen kb. 0,4–2 tömeg%, különösen előnyösen kb. 0,8–1,5 tömeg%, célszerűen kb. 1 tömeg%.

A találmányunk szerint előállított, orálisan adagolható vizes metoclopramid-só-oldatok ízjavító adalékokat tartalmaznak és a gyógyászatban használatos további szokásos segédanyagokat is tartalmazhatnak. Ízjavító adalékként a gyógyszer-, ital- és élelmiszergyártásban használatos édesítőszeres – különösen előnyösen gyógyászatilag alkalmas édesítőanyagok és cukorpótlások vagy ezek keverékei – jöhetnek tekintetbe. Ezeket az adalékokat a vizes gyógyszer-oldatoknál szokásos mennyiségekben alkalmazhatjuk. Így pl. az alábbi édesítőanyagok alkalmazhatók: szacharin (o-benzoesavszulfamid); a szacharin nátrium-, kálium- vagy kalciumsója; kalcium- vagy nátrium-ciklamát (a ciklohexil-amino-szulfonsav kalcium- vagy nátriumsója); acesulfam-K [a 6-metil-1,2,3-oxatiazin-4(3H)-on-2,2-dioxid káliumsója] vagy aspartam (L-aszpartil-L-fenil-alanin-metil-észter). Cukorpótlásként pl. cukorhoz hasonló polialkoholok (pl. mannit, xilit vagy szorbit) alkalmazhatók. A megfelelő íz természetesen a fenti anyagok keverékei és/vagy természetes, a természetben előforduló anyagokkal azonos vagy szintetikus aromaanyagok segítségével is kialakítható. A készítmények kívánt esetben további gyógyászati segédanyagokat (pl. sűrítőanyagokat, mint pl. poli(vinil-pirrolidon-t) is tartalmazhatnak. Találmányunk előnyös kiviteli alakja szerint a készítményhez ízjavító adalékként édesanyagokat, különösen előnyösen szacharin-nátriumot és/vagy nátrium-ciklamátot adunk.

A találmányunk szerint előállított oldatokat többszöri adagolásra alkalmas tartályokba tölthetjük, amelyek ismételt hatóanyag kivételre szolgáló adagoló segédberendezéseket (pl. központi csepegtetőt, csavaros pipettákat, adagoló porlasztókat, mérőkanalakat vagy adagoló poharakat) tartalmazhatnak. A fenti tartályok a találmányunk szerinti oldatot kész gyógyszer – előnyösen cseppek – alakjában tartalmazzák.

A találmányunk szerint előállított, orálisan adagolható vizes metoclopramid-oldatok az ismert és a gyakorlatban használatos metoclopramid-oldatokból abban különböznek, hogy tartósítószer nem tartalmaznak. A találmányunk szerint előállított oldatok önkonzerváló tulajdonságait szokásos konzerváló tesztek egyértelműen bizonyítják. E célból a találmányunk szerint készített oldatokat olyan mikroorganizmusok hatásának tesszük ki, amelyek a készítmény későbbi felhasználása során fertőző csíráként bizonyos valószínűséggel jelentkeznek. A beoltott,

találmányunk szerinti oldatokban a csíraszámok bizonyos időközökben meghatározzuk. A csíraszám nagyon erős csökkenését tapasztaljuk. Ezenkívül felhasználási tesztet is végzünk és ennek során a találmányunk szerinti oldatok szokásos tárolási és felhasználási körülmények között kifejtett önkonzerváló tulajdonságokat mutatnak. A teszt során a találmányunk szerinti oldatot többszöri adagolásra alkalmas tartályban hosszabb időn át tároljuk, az oldatból időnként cseppmintákat veszünk és a visszamaradó oldatban a csíraszámot meghatározzuk. Mikroorganizmusok által előidézett fertőzés nem mutatható ki.

Találmányunk további részleteit az alábbi példákban ismertetjük anélkül, hogy találmányunkat a példákra korlátoznánk.

1. példa

Metoclopramid-hidrokloridot tartalmazó cseppenthető oldatok készítése.

Az oldat összetétele a következő:

Komponens	Mennyiség
Metoclopramid-monohidroklorid	10,0 g
Nátrium-ciklamát	2,0 g
Csíramentes víz	ad 1000,0 ml

Előállítás

10,0 g metoclopramid-hidrokloridot csíramentes desztillált vízben keverés közben oldunk. Keverés közben 2,0 g nátrium-ciklamát adunk hozzá. Az édesítőszer teljes feloldódása után az oldatot csíramentes desztillált vízzel 1000 ml-re töltjük fel. Az oldatot membránszűrőn (0,2 µm) keresztül sterilre szűrjük, majd 50 ml űrtartalmú csíramentes csepegtetőüvegekbe töltjük és az üvegeket erősen lezárjuk.

Az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon

alábbi összetételű, metoclopramid-hidroklorid-tartalmú oldatokat állítunk elő.

Példaszám	2	3	4	5	6	7	8	(x)
5								
(g)								
Metoclopramid-monohidroklorid	10,0	4,0	8,0	20,0	4,0	10,0	40,0	10,0
10 Szacharin-nátrium	1,0	2,0	1,0	1,0		0,1	1,0	
Nátriumciklamát						0,9		
Szorbit					2,0			

15

Az oldatot valamennyi példa esetében csíramentes desztillált vízzel 1000 ml-re töltjük fel.

1. példa

Megfelelő konzerváló hatás meghatározása (a Német Gyógyszerkönyv, 9. kiadás (1986), VIII N1 melléklete szerint). A módszert az alábbiakban ismertetjük:

25

A megfelelő konzerváló hatás vizsgálatához a találmányunk szerinti oldatot az I.1. táblázatban megadott mikroorganizmusokat tartalmazó szuszpenzióval beoltjuk. Az alkalmazott mikroorganizmusok a lehetséges fertőzőcsírák példaként szolgálnak. A teszt során az „American Type Culture Collection” (ATCC) intézménynél letétbe helyezett és a megadott ATCC-számok alatt kereskedelmi úton beszerezhető tiszta tenyészeteket alkalmazunk.

30

I.1. táblázat

Baktériumok		Élesztők és gombák	
S. aureus	ATCC6538	A. niger	ATCC9642
E. coli	ATCC11229	C. albicans	ATCC10231
P. aeruginosa	ATCC15442		
B. Subtilis	ATCC6051		

A találmányunk szerinti oldatokat a mikroorganizmus-szuszenzió olyan mennyiségével oltjuk be, hogy 10^5 – 10^6 mikroorganizmus/ml oldal csírasűrűségű oldat keletkezzék.

* = teszt-oldat: segédanyagot nem tartalmazó tiszta vizes metoclopramid-hidroklorid-oldat.

** = agartáptalaj (pH 7,3): kezinpepton (pankreáshidrolizátum) 15 g; szójapepton (papinhidrolizátum) 5 g; nátrium-klorid 5 g; agar 15 g; desztillált víz 1000 ml.

*** = agartáptalaj (pH 5,6): huspepton 10 g; glükózmonohidrát 40 g; agar 15 g; desztillált víz 1000 ml. Közvetlenül felhasználás előtt a táptalaj 1 literére vonatkoztatva steril oldat formájában 0,1 g benzilpenicillin-nátriumot és 0,1 g tetraciklint adunk hozzá.

45

A beoltáshoz felhasznált térfogat a találmányunk szerinti oldat térfogatának 1%-át nem haladhatja meg. A beoltott oldatot 25 ± 1 °C hőmérsékleten tenyésztjük. A telepkező egységek számának (TKE/ml) meghatározása céljából bizonyos időközökben mintákat veszünk. Az

50

1 ml-es mintákat aseptikus körülmények között 9 ml nátrium-klorid/pepton-puffer oldattal^x hígítjuk, majd agarlemezre visszük fel. A nátrium-klorid/pepton-puffer-oldat (pH7)^x összetétele a következő: kálium-dihidrogén-foszfát 3,56 g; nátrium-monohidrogén-foszfát-dihidrát 7,23 g; nátrium-klorid 4,3 g; kazeinpepton 1,0 g; desztillált víz 1000 ml. A baktériumszám meghatározásához B-agartáptalaj^{**} tartalmazó Petri-csészéket alkalmazunk és a hígított mintát a táptalaj felületén egyenletesen eloszlatjuk. A tenyésztést 30–35 °C-on 5 napon át végezzük. A kifejlődő telepeket megszámloljuk. A gombák megszámloljuk.

60

lásához C-agartáptalajt*** tartalmazó Petri-csészéket alkalmazunk és a hígított mintát a táptalaj felületén egyenletesen szétkenjük. A tenyésztést 20–25 °C-on 5 napon át folytatjuk. A képződő telepeket megszámláljuk. A kifejlődött telepek összeszámlálása után az 1 ml-re eső mikroorganizmusok számát meghatározzuk.

I/a példa

A találmányunk szerinti 3. sz. oldat konzerváló hatását a megadott teszt-csírakkal meghatározva az I.2. táblázatban összefoglalt eredményeket kapjuk.

I.2. táblázat

Teszt-csíra	Inokulum (TKE/ml)	Csíraszám-csökkenés	Metoclopramid-oldat csíraszama, az alábbiakban megadott idő eltelte után				
			24 óra	7 nap	14 nap	21 nap	28 nap
Baktériumok	650 000		98 000	40 000	7200	640	0
Élesztők/gombák	230 000		55 000	4600	4500	300	100

I/b példa

A további ízjavító adalékokat és segédanyagokat nem tartalmazó teszt-oldat* megfelelő konzerváló hatá-

sát is meghatározzuk. A kapott eredményeket az alábbi I.3. táblázat tartalmazza.

I.3. táblázat

Teszt-csíra	Inokulum (TKE/ml)	Csíraszám-csökkenés	Metoclopramid-oldat csíraszama, az alábbiakban megadott idő eltelte után				
			24 óra 25	7 nap	14 nap	21 nap	28 nap
Baktériumok	1,9 Mio.		800	20	20	40	0
Élesztők/gombák	380 000		300	60	90	50	0

I/c példa

A 3. sz. találmányunk szerinti oldat megfelelő konzerváló hatását az I.4. táblázatban felsorolt mikroorganizmusok felhasználásával is meghatározzuk. A mikro-

organizmusok az „Americal Type Culture Collection” intézménynél kerültek deponálásra és az I.4. táblázatban megadott ATCC számokon kereskedelmi úton beszerezhetők.

I.4. táblázat

Baktériumok		Élesztők és gombák	
E. coli	ATCC8739	C. albicans	ATCC10231
P. aeruginosa	ATCC9027	A. niger	ATCC9642
S. aureus	ATCC6538		

Baktériumok esetében a telepképző egységek számát (TKE/ml) a mikroorganizmusok után külön adjuk meg. A teszt eredményeket az I.5. táblázat tartalmazza.

I.5. táblázat

Teszt-csíra	Inokulum (TKE/ml)	Metoclopramid-oldat csíraszama, az alábbiakban megadott idő eltelte után				
		24 óra	7 nap	14 nap	21 nap	28 nap
E. coli	150 000	1600	0	0	0	0
P. aeruginosa	320 000	0	0	0	0	0
S. aureus	150 000	540	0	0	0	0
Élesztők/gombák		1000	550	410	130	30

II. példa

Az I.c. példában, a 0,4 tömeg% metoclopramid-hidrokloridot tartalmazó 3. oldatra leírt eljárással analóg mó-

don a 2,0 tömeg% metoclopramid-hidrokloridot tartalmazó 5. oldat konzerváló hatását meghatározzuk. A kapott eredményeket a II.1. táblázatban foglaljuk össze.

II.1. táblázat

Teszt-csíra	Inokulum (TKE/ml)	Metoclopramid-oldat csíraszám, az alábbiakban megadott idő eltelte után				
		24 óra	7 nap	14 nap	21 nap	28 nap
E. coli	222 000	0	0	0	0	0
P. aeruginosa	160 000	0	0	0	0	0
S. aureus	350 000	800	20	20	40	0
Élesztők/gombák	310 000	300	60	90	50	0

III. példa

Felhasználási teszt

A 3. példa szerinti metoclopramid-hidroklorid-oldatot központi csepegtetővel ellátott 100 ml-es csepegtető üvegbe töltjük. A csepegtető üvegből hat héten keresztül naponta háromszor 5-5 cseppet veszünk ki, majd az üvegeket a mintavétel után ismét lezárjuk. A hathetes időszak megkezdése előtt és után a csepegtető üvegekben maradt oldatból mintákat veszünk és az alábbi csírák jelenlétére vizsgáljuk:

- Staphylococcus aureus
- Echerichia coli
- Pseudomonas aeruginosa
- Salmonellák
- Enterobaktériumok

Az oldatban csíra nem mutatható ki.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás mikrobás szennyezésekkel szemben

stabil, perorálisan adagolható, legalább 0,4 tömeg% metoclopramid-hidrokloridot azaz 4-amino-5-klór-N-[(2-dietil-amino)-etil]-2-metoxi-benzamid-hidrokloridot tartalmazó vizes metoclopramid-hidroklorid oldatok előállítására, *azzal jellemezve*, hogy metoclopramid-hidrokloridot, szokásos ízjavító adalékokat, és kívánt esetben további, konzerváló hatással nem rendelkező gyógyászati segédanyagokat vízben oldunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az oldat tömegére vonatkoztatva 0,4-2 tömeg% metoclopramid-hidrokloridot oldunk.

3. Az 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az oldat tömegére vonatkoztatva 0,8-1,5 tömeg% metoclopramid-hidrokloridot oldunk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy ízjavító adalékként valamely édesítőszert alkalmazunk.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy ízjavító adalékként valamely édesanyagot oldunk.