

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

B

11

192990

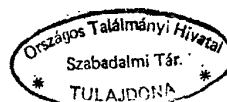
Bejelentés napja: (22) 1984.08.17. (21) (3127/84)

Elsőbbsége: (33) GB (32) 1983.08.19.
(31) (83 22364)

Közzététel napja: (41) (42) 1985.07.29.

Megjelent: (45) 1988.09.30.

Nemzetközi
osztályozás:
(51) NSZÖ
A 61 K 31/415
C 07 D 233/94



Feltalálók: (72)

Bell John Howard, Loeghborough,
Leicestershire, Lewis Andrew,
South Woodham Ferrers, Haslam Robert Paul,
South Ockendon, Essex, GB

Szabadalmas: (73)

May and Baker Limited,
Dagenham, Essex, GB

(54) ELJÁRÁS ÚJ, 1-(2-HIDROXI-ETIL)-2-METIL-5- -NITRO-IMIDAZOLT TARTALMAZÓ ÚJ INJEKCIÓS KÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

1

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás 1-(2-hidroxi-
-etil)-2-metil-5-nitro-imidazolt tartalmazó in-
jekciós készítmények előállítására. A találmány szerinti eljárással előállított készítmény steril, alapvetően semleges, vizes szuszpenzió, amely legfeljebb 80 t/t% hatóanyagot tartalmaz, és a hatóanyag részecskének átlagos maximális mérete 15-30 μm , és 10 t%-nál kevesebb 10 μm -es vagy annál kisebb részecskét, továbbá 10 t%-nál kevesebb 80 μm -es vagy annál nagyobb részecskét tartalmaz segédanyagok mellett.

A találmány tárgya 1-(2-hidroxi-etil)-2-metil-5-nitro-imidazol tartalmú, folyékony injekciós készítmények előállítására.

Az 1-(2-hidroxi-etil)-2-metil-5-nitro-imidazol - a továbbiakban metronidazol - jól ismert szer amoebás és trichomonas fertőzések, valamint anaerob baktériumok által okozott fertőzések leküzdésében.

Ahhoz, hogy parenterális adagolással hatékony metronidazol szöveti szinteket érjünk el megfelelően hosszú ideig, például nyolc órán keresztül, a metronidazolt gyakran kell adni, viszonylag nagy mennyiségben, például maximálisan 500 mg-os adagban. A metronidazol vízben alig oldódik, oldékonysága körülbelül 0,8 t/tf% (tömeg/térfogat) szobahőmérsékleten, ami azt jelenti, hogy 500 mg-os dózis eléréséhez 100 ml 0,5 t/tf%-os oldat beadása szükséges, ez pedig az oldat intravénás infúzióját kívánja meg, mivel a szóban forgó térfogat sokkal nagyobb annál, semhogy intramuscularis vagy subcutan injekció formájában beadható lenne. Ez meg lehetően kényelmetlen, éppen ezért nagy az igény - elsősorban állatgyógyászati célra alkalmas - koncentráltabb, metronidazolt tartalmazó injekciós készítmények, pontosabban olyan készítmény iránt, mely például 1500 mg-os metronidazol adag alkalmazását tenné lehetővé. Ez a dózis maximálisan 24 óra hosszat hatékony marad, és egyetlen, viszonylag kis térfogatú - például 3-5 ml-es - injekcióban beadható.

Sokkal töményebb - például 50 t/tf%-os vagy koncentráltabb - metronidazol-tartalmú vizes oldatok készíthetők, ha nem magát a metronidazolt, hanem sóit használjuk fel, melyek - például a kálium-metronidazol-foszfát - igen jól oldódnak vízben. Az ilyen tömény oldatok azonban hypertóniások, ami azt jelenti, hogy ozmotikus nyomásuk nagy a testnedvékéhez képest, és ezért az injekció fájdalmat és helyi intoleranciát okoz.

Nagymennyiségű - például több, mint 20 t/tf%-nyi - szilárd anyagot tartalmazó, megfelelő injekciós szuszpenziók előállítása gyakran okoz nehézségeket, nem tárolhatók elég hosszú ideig, és sokszor váltanak ki fájdalmat és helyi intoleranciát az injekció helyén.

Általánosan ajánlott szempont továbbá, hogy az injekcióhoz használt szilárd anyagok igen finom részecskékből álljanak, átlagosan maximális méretük jellemzően 10 μm vagy kisebb, előnyösen 5 μm -nél is kisebb legyen.

Az is jól ismert tény, hogy általában az injekciós célra használt finom részecskék szuszpenzióhoz nedvesítő és szuszpendáló szereket kell hozzáadni, hogy kellő mobilitású szuszpenzió keletkezzék, és amennyiben a részecskék kiválnak a folyékony közegből, reszuszpendálhatók legyenek, továbbá a szükséges adag a tartályból a hypodermális fecskendőbe egyszerűen és pontosan kiszívható és a szervezetbe injektálható legyen.

Azok a kísérletek, melyek koncentrált - például maximálisan 50 t/tf%-os - vizes szuszpenziók előállítására irányultak finom metronidazol részecskék - például 10 μm -es vagy méginkább 5 μm -es vagy kisebb átlagos maximális méretű részecskék - felhasználásával, sikertelennek bizonyultak, mivel a szuszpenziók viszkozitása elfogadhatatlanul magas volt, ami megnehezítette felszívásukat és kinyomásukat a hypodermális fecskendőből, még az injekciós szuszpenziókban általában alkalmazott nedvesítő és szuszpendáló szerek használata esetén is.

Azt tapasztaltuk, hogy maximálisan 80 t/tf% metronidazolt tartalmazó, megfelelő vizes szuszpenziók állíthatók elő 10 μm -nál nagyobb átlagos maximális kiterjedésű metronidazol részecskék felhasználásával, amikor a fent említett részecskék átlagos maximális kiterjedése 15-30 μm -es és 10%-nál kisebb mennyiségben tartalmaznak 10 μm -es vagy annál kisebb átlagos maximális kiterjedésű, továbbá 80 μm -es - előnyösen 60 μm -es - vagy annál nagyobb maximális kiterjedésű részecskéket. A részecskék t%-nyi mennyiségét lézertény-szóródásos módszerrel állapítottuk meg. Az ilyen vizes injekciós metronidazol szuszpenziók nem okoznak fájdalmat és/vagy helyi intoleranciát intramuscularis injekcióként történő alkalmazáskor, és a metronidazolnak az injekció helyéről a testszövetekbe történő bejutási aránya olyan, hogy a testszövetekben a kívánt metronidazol szint napi egyetlen injekcióval fenntartható.

Az is jól ismert tény, hogy a szilárd anyagok részecskéinek nagysága telített oldataik jelenlétében az Ostwald-féle „érési” vagy oldat-újra-kristályosodási folyamat révén növekszik, miáltal a nagyobb részecskék a kisebbek rovására növekednek. Azt tapasztaltuk, hogy ez történik koncentrált metronidazol szuszpenziókkal is vízben, néhány - például öt - nap múlva. A szuszpenzióban lévő metronidazol részecskék ezen méretnövekedése nemkívánatos, mivel a túlzott növekedés nagy kristályokat hozhat létre, melyek elzárják a hypodermális tűt, vagy gátolják a vizes szuszpenzióknak a tűn keresztül történő áramlását, és gátolják a metronidazol részecskék újraszuszpendálódását a szuszpenziós közegben, miáltal a szuszpenzió adott térfogata nem tartalmazza az elvárt metronidazol mennyiséget. Sok részecskénagyság szabályozó szert ismerünk, azaz olyan szereket, melyek gátolják vagy kontrollálják a szilárd részecskék növekedését telített oldatokban. Ilyen szerek például a Tween-ek, a poli-vinilpirrolidonok, a lecitin, a nátrium-karboxi-metil-cellulóz, a hidroxi-propil-metil-cellulóz és ezen szabályozó szerek keverékei. E különböző részecskék-nagyság szabályozó szerek közül a hidroxi-propil-metil-cellulóz - előnyösen 0,4-5,0 t/tf%-os koncentrációban - hatékonyan bizonyult a találmány szerinti vizes metronidazol szusz-

penziókban lévő metronidazol részecskék növekedésének megakadályozásában.

Ennek megfelelően, ha olyan, a találmány szerinti vizes metronidazol injekciós szuszpenzió előállítására van szükség, mely néhány naptól egy hónapig terjedő ideig eltartható anélkül, hogy a metronidazol részecskék nagysága elfogadhatatlan mértékben megnövekedne, ezt elérhetjük hatékony mennyiségű hidroxipropil-metil-cellulóznak - még előnyösebben 2 t/tfx-os, 20 °C-on $2-8 \cdot 10^{-3}$ Pa-s viszkozitású vizes hidroxipropil-metil-cellulóz oldatnak - a szuszpenzióhoz történő hozzáadásával. Ilyen például a kereskedelmi forgalomban „Pharmacoat” 606 márkanéven szereplő termék. A hidroxipropil-metil-cellulóz szuszpendáló szerként is hat, a metronidazol részecskéket oldatban tartja, és megkönnyíti a szuszpenzióból kiváló metronidazol részecskék újraszuszpendálódását. Amennyiben azonban a vizes injekciós metronidazol szuszpenziót a készítés után azonnal vagy igen hamar kívánjuk beadni - azaz mielőtt a metronidazol részecskék megnövekedhetnének -, másfajta szuszpendáló szereket alkalmazhatunk, melyek nem gátolják a metronidazol részecskék növekedését. Ilyenek például a ricinusolaj és a hidrogénezett ricinusolaj etoxilezett termékei, köztük azok, amelyek a kereskedelemben „Cremophor” RH410, EL, RH60 és RH40, „Arlatone” 285 és 164 márkanéven vannak forgalomban, továbbá a különböző mértékben etoxilezett poli-propilén-oxid, beleértve a kereskedelemben „Pluronic” L62, F68 és 108 márkanéven forgalmazott termékeket, a szorbitán zsírsav etoxilátok, köztük a kereskedelmi forgalomban „Tween” védjeggyel szereplő termékek, a poli-vinil-pirrolidonok, a lecitin, a nátrium-karboxi-metil-cellulózok és a Carbomer BP, mely alil-szaccharózzal keresztkötést alkotó, szintetikus, nagy molekulásúlyú akrilsav polimer, és 56-68% karboxi-csoportot tartalmaz.

Azt is figyelembe kell venni, hogy mivel a metronidazol részecskék vizes szuszpenziót injekció formájában kívánjuk alkalmazni, azokat steril anyagokból kell készíteni, vagy előállítás után sterilizálni és steril körülmények között tárolni, vagy pedig a mikrobás szennyeződés meggátlása érdekében tartósítószereket kell hozzájuk adni. Ha a vizes injekciós metronidazol szuszpenziót többszörös dózist tartalmazó tartályban tároljuk, melyből az egyetlen adaghoz szükséges szuszpenzió mennyiséget néhány naptól egy hónapig terjedő időszakon belül bármikor kivethetjük, ahogy és amikor szükséges, tartósítószerrel kell alkalmazni. A tartósítószernek a részecske-nagyság szabályozó és/vagy szuszpendáló szerrel (szerekkel) kompatibilisnek kell lennie. A benzil-alkohol kompatibilis a hidroxipropil-metil-cellulózzal, és előnyös tartósítószernek bizonyult. Ha hidroxipropil-metil-cellulóz helyett más, a fentiekben felsorolt szuszpendáló szereket

alkalmazunk, akkor más tartósítószereket - például kreolt vagy orto-kreolt - használhatunk.

Szükség esetén hagyományos szereket, például nátrium-kloridot tehetünk a találmány szerinti vizes injekciós szuszpenziókba, hogy azokat a testnedvekkel izotoniássá tegyük, továbbá szükség esetén - a szuszpenzió alapvetően semlegessé tétele érdekében - gyógyszerészetileg elfogadható savakat és bázisokat - például foszfát-puffereket - is alkalmazhatunk.

A fentiek értelmében a találmány szerinti eljárás steril, alapvetően semleges, vizes injekciós szuszpenziókat szolgáltat, melyek maximálisan 80 t/tfx-nyi metronidazol tartalmaznak. A metronidazol részecskék átlagos maximális kiterjedése 15-30 μm , és 10 t%-nál kevesebb 10 μm -os vagy annál kisebb maximális kiterjedésű részecskét, továbbá 10 t%-nál kevesebb 80 μm -es - előnyösen 60 μm -es - vagy annál nagyobb maximális kiterjedésű részecskét tartalmaznak, ezen kívül - tetszés szerint - hatékony mennyiségű részecskénagyság szabályozót - előnyösen hidroxipropil-metil-cellulózt - vagy valamilyen szuszpendáló szert, és - tetszés szerint - egy vagy több olyan anyagot - például nátrium-kloridot -, mely a vizes szuszpenziót a testnedvekkel izotoniássá teszi, továbbá - tetszés szerint - gyógyszerészetileg elfogadható savakat vagy bázisokat - például foszfát-puffereket -, a szuszpenzió alapvetően semlegessé tétele érdekében, végül - tetszés szerint - egy vagy több tartósítószerrel.

A találmány egyik előnyös megoldása steril, alapvetően semleges, vizes injekciós szuszpenziókat szolgáltat, melyek a testnedvekkel izotoniásak, és 1-80 t/tfx - előnyösen 1-60 t/tfx - metronidazol tartalmaznak. A metronidazol részecskék átlagos maximális mérete 15-30 μm , és 10 t%-nál kevesebb 10 μm -es vagy annál kisebb maximális méretű részecskét, továbbá 10 t%-nál kevesebb 80 μm -es - előnyösen 60 μm -es vagy annál nagyobb maximális méretű részecskét tartalmaznak, továbbá 0,4-5,0 t% hidroxipropil-metil-cellulózt - még előnyösebben 2 t%-os, 20 °C-on $2-8 \cdot 10^{-3}$ Pa-s viszkozítású, vizes hidroxipropil-metil-cellulóz oldatot -, 0,5-1,5 térfogat% (térfogat/térfogat) benzil-alkoholt és kívánt esetben egy vagy több olyan szert - például nátrium-kloridot -, mely a vizes szuszpenziót a testnedvekkel izotoniássá teszi, továbbá - kívánt esetben - gyógyszerészetileg elfogadható savakat vagy bázisokat - például foszfát puffereket -, a szuszpenzió alapvetően semlegessé tétele érdekében.

A találmány szerinti steril, alapvetően semleges, vizes injekciós szuszpenziókat úgy állíthatjuk elő, hogy a fentiekben ismertetett részecskénagyságú, por formájú, steril metronidazol megfelelő mennyiségét összekeverjük - szükség esetén összerázzuk - a fent

Ismeretett többi összetevő steril vizes oldatával. A metronidazol sterilizálása történhet gamma-sugárzással, vagy pedig a vizes metronidazol-oldat átszűrésével antibakteriális szűrőn keresztül, továbbá kristályosítással és aszeptikus körülmények között történő örléssel. A kényelmesség kedvéért a port vagy - a fenti leírás szerinti - steril szuszpenzió formájában lévő metronidazolt, valamint a steril vizet, vagy pedig a fenti ismertett többi összetevő steril vizes oldatát tárolhatjuk külön-külön, megfelelő tartályokban, például üvegpalackokban, majd a felhasználáskor - szükség esetén rázás segítségével - összekeverhetjük őket. A találmány szerinti eljárással előállítható olyan szuszpenziók esetében - melyek részecske-nagyság szabályozót tartalmaznak, és amelyek néhány naptól egy hónapig terjedő ideig tárolhatók, például olyan, többszöri dózis számára alkalmas tartályban, melyből az egyes adagok szükség esetén kivethetők -, bármely, a szuszpenzióból kiváló metronidazol részecske rázás segítségével reszuszpendálható.

15-30 μm -es átlagos maximális méretű részecskékből álló metronidazol, mely 10 t%-nál kevesebb 10 μm -es vagy annál kisebb maximális méretű részecskét, továbbá körülből 10 t%-nál kevesebb 80 μm -es - előnyösen 60 μm -es - vagy annál nagyobb maximális méretű részecskét tartalmaz, úgy állítható elő, hogy a nagyobb átlagos méretű részecskéket tartalmazó metronidazol port megfelelő örlőszerkezettel - például tuskés felületű lemezes örlővel - megőröljük.

A következő példák a találmány szemléltetésére szolgálnak.

1. példa

80 μm átlagos részecskénagyságú metronidazol port, melyben 10 t%-nyi 200 μm -nél nagyobb maximális méretű részecske található, 174 tuskét tartalmazó Minikek típusú lemezes örlőben addig örlöttük, míg olyan metronidazolt nem nyertünk, melyben a részecskék átlagos maximális mérete 15-30 μm , és amely 10 t%-nál kevesebb 10 μm -es vagy annál kisebb maximális méretű részecskét, és 10 t%-nál kevesebb 60-80 μm -es vagy annál nagyobb maximális méretű részecskét tartalmaz, majd az így nyert metronidazol port gamma sugárzással sterilizáltuk.

2. példa

10 ml benzil-alkoholt és 5 g Pharmacoat 606-ot adtunk - keverés közben - 500 ml steril vízben oldott 3,5 g nátrium-kloridhoz. Ezután az 1. példában leírtak szerint készített 400 g steril metronidazolt adtunk - keverés közben - az így nyert oldathoz. A steril metronidazol részecskék átlagos maxi-

mális mérete 15-30 μm volt, és 10 t%-nál kevesebb 10 μm -es vagy annál kisebb maximális méretű részecskét, és 10 t%-nál kevesebb 60-80 μm -es vagy annál nagyobb maximális méretű részecskét tartalmazott. Ezután annyi steril vizet adtunk az oldathoz, hogy 1000 ml végső térfogatú steril, alapvetően semleges, vizes injekciós szuszpenziót nyerjünk, mely a testnedvekkel izotoniás, és 40 t/tf% metronidazolt tartalmaz, és amely maximálisan egy hónapig stabil marad.

3. példa

1 ml benzil-alkoholt és 0,5 g Pharmacoat 606-ot adtunk - keverés közben - 60 ml steril vízben oldott 0,35 g nátrium-kloridhoz. Az így nyert oldatot steril körülmények között 150 ml-es üvegpalackba helyeztük és lezártuk. Ezután az 1. példában leírtak szerint készített 40 g steril metronidazolt steril körülmények között egy 200 ml-es üvegpalackba helyeztük. A steril metronidazol részecskék átlagos maximális mérete 15-30 μm volt, és 10 t%-nál kevesebb 10 μm -os vagy annál kisebb maximális méretű részecskét, és 10 t%-nál kevesebb 60-80 μm -es vagy annál nagyobb maximális méretű részecskét tartalmazott. Ha a két palack tartalmát összekeverjük, 100 ml steril, alapvetően semleges, vizes injekciós szuszpenziót kapunk, mely a testnedvekkel izotoniás, és 40 t/tf% metronidazolt tartalmaz, és amely azonnal vagy legfeljebb egy hónapon belül használható fel.

4. példa

A 3. példában leírt eljárás oly módon ismételtük meg, hogy a Pharmacoat 606-ot poli-(vinil-pirrolidon)-nal helyettesítettük, steril, alapvetően semleges, vizes injekciós szuszpenzió előállítása céljából, mely a testnedvekkel izotoniás, és 40 t/tf% azonnali injekció céljára alkalmas metronidazolt tartalmaz.

Összehasonlító vizsgálatok

1. vizsgálat

A következő összetételű hordozóközeget állítottuk elő:

1 t/tf% hidroxil-propil-metil-cellulóz (Pharmacoat 606),
1 t/tf% benzilalkohol,
0,35 t/tf% nátrium-klorid,
vízzel 100 t%-ra kiegészítve.

Légsugaras berendezésben örlött metronidazolt, amely túlnyomó részben 1 és 2 μm közötti átmérőjű, és legfeljebb 5 μm átmérőjű részecskékből állt, addig adtunk a fenti hordozóközeghez, míg a szuszpenzió kézzel már nem volt átnyomható a szabványos hipoder-

mlás tűn. Azt találtuk, hogy a tűn olyan szuszpenzió nyomható ki, amelynek maximális metronidazol tartalma 30 t/tf%.

2. vizsgálat (találmány szerinti)

A következő összetételű hordozóközeget állítottuk elő:

1 t/tf% hidroxil-propil-metil-cellulóz (Pharmacoat 606)

1 t/tf% benzilalkohol,

0,35 t/tf% nátrium-klorid,

vízzel 100 tf%-ra kiegészítve.

A hordozóközeghez olyan őrlött metronidazol adtunk, amelynek átlagos maximális részecskemérete 15-30 µm, legfeljebb 10 t%-nyi mennyiségének maximális részecskemérete 10 µm vagy kisebb, és legfeljebb 10 t%-nyi mennyiségének maximális részecskemérete 80 µm vagy nagyobb. Olyan mennyiségű metronidazol adtunk a hordozóközeghez, hogy szuszpenzió kézzel már nem volt átnyomható a szabványos hipodermiás tűn. Azt állapítottuk meg, hogy a tűn olyan szuszpenzió nyomható ki, amelynek maximális metronidazol tartalma 80 t/tf%.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás 1-(2-hidroxi-etil)-2-metil-5-nitro-imidazolt tartalmazó, gyakorlatilag semleges, steril, vizes injekálható szuszpenzió előállítására azzal jellemezve, hogy legfeljebb 80 t/tf% 1-(2-hidroxi-etil)-2-metil-5-nitro-imidazolt olyan részecskék alakjában, amelyek átlagos maximális részecskemérete 15-30 µm, legfeljebb 10 t%-uknak maximális részecskemérete 10 µm vagy kisebb, és legfeljebb 10 t%-uknak maximális részecskemérete 80 µm vagy nagyobb, vizes hordozóközegben szuszpendálunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy olyan 1-(2-hidroxi-etil)-2-metil-5-nitro-imidazolt alkalmazunk, amely

legfeljebb 10 t%-ának maximális részecskemérete 60 µm vagy nagyobb.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a szuszpenzióhoz az 1-(2-hidroxi-etil)-2-metil-5-nitro-imidazol részecskeméretének fenntartásához hidroxil-propil-metil-cellulózt adunk.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a 2 t/tf%-os, 20 °C-on $2 \cdot 10^{-3}$ Pa-s viszkozitású hidroxil-propil-metil-cellulózt alkalmazzuk.

5. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy szuszpendálószerként etoxilezett ricinusolajat, etoxilezett hidrogénezett ricinusolajat, etoxilezett propilénoxidot, zsírsavval részlegesen észterezett szorbitán-etoxilátot, poli(vinil-pirrolidon)-t, lecitint, karboxi-metil-cellulóz-nátriumsót vagy alil-szacharózzal keresztkötést alkotó, szintetikus, nagy molekulatömegű akrilsav polimert, amely 56-68% karboxilcsoportot tartalmaz, alkalmazunk.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a szuszpenziót gyógyászati lág elfogadható bázissal vagy savval gyakorlatilag semlegesítjük.

7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a szuszpenzióhoz tartósítószerként benzilalkoholt adunk.

8. Az 1-4. vagy 7. igénypontok bármelyike szerinti eljárás 1-(2-hidroxi-etil)-2-metil-5-nitro-imidazolt tartalmazó, gyakorlatilag semleges és a szervezettel izotóniás, steril, vizes injekálható szuszpenzió előállítására azzal jellemezve, hogy 1-80 t/tf% 1-(2-hidroxi-etil)-2-metil-5-nitro-imidazolt olyan részecskék alakjában, amelyeknek átlagos maximális részecskemérete 15-30 µm, legfeljebb 10 t%-uknak maximális részecskemérete 10 µm vagy kisebb, és legfeljebb 10 t%-uknak maximális részecskemérete 80 µm vagy nagyobb, 0,4-5,0 t/tf% hidroxil-propil-metil-cellulózt és 0,5-1,5 t/tf% benzilalkoholt vizes szuszpenzióvá feldolgozunk.

Rajz nélküli

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

B

11

192990

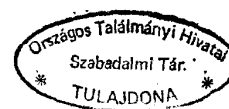
Bejelentés napja: (22) 1984.08.17. (21) (3127/84)

Elsőbbsége: (33) GB (32) 1983.08.19.
(31) (83 22364)

Közzététel napja: (41) (42) 1985.07.29.

Megjelent: (45) 1988.09.30.

Nemzetközi
osztályozás:
(51) NSZQ
A 61 K 31/415
C 07 D 233/94



Feltalálók: (72)
Bell John Howard, Loeghborough,
Leicestershire, Lewis Andrew,
South Woodham Ferrers, Haslam Robert Paul,
South Ockendon, Essex, GB

Szabadalmaz: (73)
May and Baker Limited,
Dagenham, Essex, GB

(54) ELJÁRÁS ÚJ, 1-(2-HIDROXI-ETIL)-2-METIL-5- -NITRO-IMIDAZOLT TARTALMAZÓ ÚJ INJEKCIÓS KÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

1

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás 1-(2-hidroxi-
-etil)-2-metil-5-nitro-imidazolt tartalmazó in-
jekciós készítmények előállítására. A talál-
mány szerinti eljárással előállított készítmény
steril, alapvetően semleges, vizes szuszpen-
zió, amely legfeljebb 80 t/tf% hatóanyagot
tartalmaz, és a hatóanyag részecskéinek átlá-
gos maximális mérete 15-30 μm , és 10 t%-nál
kevesebb 10 μm -es vagy annál kisebb ré-
szecskét, továbbá 10 t%-nál kevesebb 80 μm -
es vagy annál nagyobb részecskét tartalmaz
segédanyagok mellett.

A találmány tárgya 1-(2-hidroxi-etil)-2-metil-5-nitro-imidazol tartalmú, folyékony injekciós készítmények előállítására.

Az 1-(2-hidroxi-etil)-2-metil-5-nitro-imidazol - a továbbiakban metronidazol - jól ismert szer amoebás és trichomonas fertőzések, valamint anaerob baktériumok által okozott fertőzések leküzdésében.

Ahhoz, hogy parenterális adagolással hatékony metronidazol szöveti szinteket érjünk el megfelelően hosszú ideig, például nyolc órán keresztül, a metronidazolt gyakran kell adni, viszonylag nagy mennyiségben, például maximálisan 500 mg-os adagban. A metronidazol vízben alig oldódik, oldékonysága körülbelül 0,8 t/tf% (tömeg/térfogat) szobahőmérsékleten, ami azt jelenti, hogy 500 mg-os dózis eléréséhez 100 ml 0,5 t/tf%-os oldat beadása szükséges, ez pedig az oldat intravénás infúzióját kívánja meg, mivel a szóban forgó térfogat sokkal nagyobb annál, semhogy intramuscularis vagy subcutan injekció formájában beadható lenne. Ez meglehetősen kényelmetlen, éppen ezért nagy az igény - elsősorban állatgyógyászati célra alkalmas - koncentráltabb, metronidazol tartalmú injekciós készítmények, pontosabban olyan készítmény iránt, mely például 1500 mg-os metronidazol adag alkalmazását tenné lehetővé. Ez a dózis maximálisan 24 óra hosszat hatékony marad, és egyetlen, viszonylag kis térfogat - például 3-5 ml-es - injekcióban beadható.

Sokkal töményebb - például 50 t/tf%-os vagy koncentráltabb - metronidazol-tartalmú vizes oldatok készíthetők, ha nem magát a metronidazolt, hanem sóit használjuk fel, melyek - például a kálium-metronidazol-foszfát - igen jól oldódnak vízben. Az ilyen tömény oldatok azonban hypertóniások, ami azt jelenti, hogy ozmotikus nyomásuk nagy a testnedvékéhez képest, és ezért az injekció fájdalmat és helyi intoleranciát okoz.

Nagymennyiségű - például több, mint 20 t/tf%-nyi - szilárd anyagot tartalmazó, megfelelő injekciós szuszpenziók előállítása gyakran okoz nehézségeket, nem tárolhatók elég hosszú ideig, és sokszor váltanak ki fájdalmat és helyi intoleranciát az injekció helyén.

Általánosan ajánlott szempont továbbá, hogy az injekcióhoz használt szilárd anyagok igen finom részecskékből álljanak, átlagosan maximális méretük jellemzően 10 μ m vagy kisebb, előnyösen 5 μ m-nél is kisebb legyen.

Az is jól ismert tény, hogy általában az injekciós célra használt finom részecskék szuszpenzióhoz nedvesítő és szuszpendáló szereket kell hozzáadni, hogy kellő mobilitású szuszpenzió keletkezzék, és amennyiben a részecskék kíválnak a folyékony közegből, reszuszpendálhatók legyenek, továbbá a szükséges adag a tartályból a hypodermiás fecskendőbe egyszerűen és pontosan kiszívható és a szervezetbe injektálható legyen.

Azok a kísérletek, melyek koncentrált - például maximálisan 50 t/tf%-os - vizes szuszpenziók előállítására irányultak finom metronidazol részecskék - például 10 μ m-es vagy még inkább 5 μ m-es vagy kisebb átlagos maximális méretű részecskék - felhasználásával, sikertelennek bizonyultak, mivel a szuszpenziók viszkozitása elfogadhatatlanul magas volt, ami megnehezítette felszívásukat és kinyomásukat a hypodermiás fecskendőből, még az injekciós szuszpenziókban általában alkalmazott nedvesítő és szuszpendáló szerek használata esetén is.

Azt tapasztaltuk, hogy maximálisan 80 t/tf% metronidazol tartalmú, megfelelő vizes szuszpenziók állíthatók elő 10 μ m-nál nagyobb átlagos maximális kiterjedésű metronidazol részecskék felhasználásával, amikor a fent említett részecskék átlagos maximális kiterjedése 15-30 μ m-es és 10%-nál kisebb mennyiségben tartalmaznak 10 μ m-es vagy annál kisebb átlagos maximális kiterjedésű, továbbá 80 μ m-es - előnyösen 60 μ m-es - vagy annál nagyobb maximális kiterjedésű részecskéket. A részecskék t%-nyi mennyiségét lézerefény-szóródásos módszerrel állapítottuk meg. Az ilyen vizes injekciós metronidazol szuszpenziók nem okoznak fájdalmat és/vagy helyi intoleranciát intramuscularis injekcióként történő alkalmazáskor, és a metronidazolnak az injekció helyéről a testszövetekbe történő bejutási aránya olyan, hogy a testszövetekben a kívánt metronidazol szint napi egyetlen injekcióval fenntartható.

Az is jól ismert tény, hogy a szilárd anyagok részecskéinek nagysága telített oldataik jelenlétében az Ostwald-féle „érés” vagy oldat-újrakristályosodási folyamat révén növekszik, miáltal a nagyobb részecskék a kisebbek rovására növekednek. Azt tapasztaltuk, hogy ez történik koncentrált metronidazol szuszpenziókkal is vízben, néhány - például öt - nap múlva. A szuszpenzióban lévő metronidazol részecskék ezen méretnövekedése nemkívánatos, mivel a túlzott növekedés nagy kristályokat hozhat létre, melyek elzárják a hypodermiás tűt, vagy gátolják a vizes szuszpenziónak a tűn keresztül történő áramlását, és gátolják a metronidazol részecskék újraszuszpendálódását a szuszpenziós közegben, miáltal a szuszpenzió adott térfogata nem tartalmazza az elvárt metronidazol mennyiséget. Sok részecskénagyság szabályozó szert ismerünk, azaz olyan szereket, melyek gátolják vagy kontrollálják a szilárd részecskék növekedését telített oldatukban. Ilyen szerek például a Tween-ek, a poli-vinilpirrolidonok, a lecitin, a nátrium-karboxi-metil-cellulóz, a hidroxi-propil-metil-cellulóz és ezen szabályozó szerek keverékei. E különböző részecskék-nagyság szabályozó szerek közül a hidroxi-propil-metil-cellulóz - előnyösen 0,4-5,0 t/tf%-os koncentrációban - hatékonyan bizonyult a találmány szerinti vizes metronidazol szusz-

penziókban lévő metronidazol részecskék növekedésének megakadályozásában.

Ennek megfelelően, ha olyan, a találmány szerinti vizes metronidazol injekciós szuszpenzió előállítására van szükség, mely néhány naptól egy hónapig terjedő ideig eltartható anélkül, hogy a metronidazol részecskék nagysága elfogadhatatlan mértékben megnövekedne, ezt elérhetjük hatékony mennyiségű hidroxipropilmetilcellulóznak - még előnyösebben 2 t/tf%-os, 20 °C-on $2-8 \cdot 10^{-3}$ Pa-s viszkozitású vizes hidroxipropilmetilcellulóz oldatnak - a szuszpenzióhoz történő hozzáadásával. Ilyen például a kereskedelmi forgalomban „Pharmacoat” 606 márkanéven szereplő termék. A hidroxipropilmetilcellulóz szuszpendáló szerként is hat, a metronidazol részecskéket oldatban tartja, és megkönnyíti a szuszpenzióból kiváló metronidazol részecskék újraszuszpendálódását. Amennyiben azonban a vizes injekciós metronidazol szuszpenziót a készítés után azonnal vagy igen hamar kívánjuk beadni - azaz mielőtt a metronidazol részecskék megnövekedhetnének -, másfajta szuszpendáló szereket alkalmazhatunk, melyek nem gátolják a metronidazol részecskék növekedését. Ilyenek például a ricinusolaj és a hidrogénezett ricinusolaj etoxilezett termékei, köztük azok, amelyek a kereskedelemben „Cremophor” RH410, EL, RH60 és RH40, „Arlatone” 285 és 164 márkanéven vannak forgalomban, továbbá a különböző mértékben etoxilezett poli-propilén-oxid, beleértve a kereskedelemben „Pluronic” L62, F68 és 108 márkanéven forgalmazott termékeket, a szorbitán zsírsav etoxilátok, köztük a kereskedelmi forgalomban „Tween” védjeggyel szereplő termékek, a poli-vinil-pirrolidonok, a lecitin, a nátriumkarboximetilcellulózok és a Carbomer BP, mely alil-szaccharózzal keresztkötést alkotó, szintetikus, nagy molekulásúlyú akrilsav polimer, és 56-68% karboxi-csoportot tartalmaz.

Azt is figyelembe kell venni, hogy mivel a metronidazol részecskék vizes szuszpenziót injekció formájában kívánjuk alkalmazni, azokat steril anyagokból kell készíteni, vagy előállítás után sterilizálni és steril körülmények között tárolni, vagy pedig a mikrobás szennyeződés meggátlása érdekében tartósítószeret kell hozzájuk adni. Ha a vizes injekciós metronidazol szuszpenziót többszörös dózist tartalmazó tartályban tároljuk, melyből az egyetlen adaghoz szükséges szuszpenzió mennyiségét néhány naptól egy hónapig terjedő időszakon belül bármikor kivehetjük, ahogy és amikor szükséges, tartósítószerrel kell alkalmazni. A tartósítószernek a részecske-nagyság szabályozó és/vagy szuszpendáló szerrel (szerekkel) kompatibilisnek kell lennie. A benzil-alkohol kompatibilis a hidroxipropilmetilcellulózzal, és előnyös tartósítószernek bizonyult. Ha hidroxipropilmetilcellulóz helyett más, a fentiekben felsorolt szuszpendáló szereket

alkalmazunk, akkor más tartósítószeret - például kreolt vagy orto-kreolt - használhatunk.

Szükség esetén hagyományos szereket, például nátrium-kloridot tehetünk a találmány szerinti vizes injekciós szuszpenziókba, hogy azokat a testnedvekkel izotonnássá tegyük, továbbá szükség esetén - a szuszpenzió alapvetően semlegessé tétele érdekében - gyógyszerészetileg elfogadható savakat és bázisokat - például foszfát-puffereket - is alkalmazhatunk.

A fentiek értelmében a találmány szerinti eljárás steril, alapvetően semleges, vizes injekciós szuszpenziókat szolgáltat, melyek maximálisan 80 t/tf%-nyi metronidazol tartalmazznak. A metronidazol részecskék átlagos maximális kiterjedése 15-30 μm , és 10 t%-nál kevesebb 10 μm -os vagy annál kisebb maximális kiterjedésű részecskét, továbbá 10 t%-nál kevesebb 80 μm -es - előnyösen 60 μm -es - vagy annál nagyobb maximális kiterjedésű részecskét tartalmaznak, ezen kívül - tetszés szerint - hatékony mennyiségű részecskénagyság szabályozót - előnyösen hidroxipropilmetilcellulózt - vagy valamilyen szuszpendáló szert, és - tetszés szerint - egy vagy több olyan anyagot - például nátrium-kloridot -, mely a vizes szuszpenziót a testnedvekkel izotonnássá teszi, továbbá - tetszés szerint - gyógyszerészetileg elfogadható savakat vagy bázisokat - például foszfát-puffereket -, a szuszpenzió alapvetően semlegessé tétele érdekében, végül - tetszés szerint - egy vagy több tartósítószer.

A találmány egyik előnyös megoldása steril, alapvetően semleges, vizes injekciós szuszpenziókat szolgáltat, melyek a testnedvekkel izotoniásak, és 1-80 t/tf% - előnyösen 1-60 t/tf% - metronidazol tartalmazznak. A metronidazol részecskék átlagos maximális mérete 15-30 μm , és 10 t%-nál kevesebb 10 μm -es vagy annál kisebb maximális méretű részecskét, továbbá 10 t%-nál kevesebb 80 μm -es - előnyösen 60 μm -es vagy annál nagyobb maximális méretű részecskét tartalmaznak, továbbá 0,4-5,0 t% hidroxipropilmetilcellulózt - még előnyösebben 2 t%-os, 20 °C-on $2-8 \cdot 10^{-3}$ Pa-s viszkozitású, vizes hidroxipropilmetilcellulóz oldatot -, 0,5-1,5 térfogat% (térfogat/térfogat) benzil-alkoholt és kívánt esetben egy vagy több olyan szert - például nátrium-kloridot -, mely a vizes szuszpenziót a testnedvekkel izotoniássá teszi, továbbá - kívánt esetben - gyógyszerészetileg elfogadható savakat vagy bázisokat - például foszfát puffereket -, a szuszpenzió alapvetően semlegessé tétele érdekében.

A találmány szerinti steril, alapvetően semleges, vizes injekciós szuszpenziókat úgy állíthatjuk elő, hogy a fentiekben ismertetett részecskénagyságú, por formájú, steril metronidazol megfelelő mennyiségét összekeverjük - szükség esetén osszerázzuk - a fent

ismertetett többi összetevő steril vizes oldatával. A metronidazol sterilizálása történhet gamma-sugárzással, vagy pedig a vizes metronidazol-oldat átszűrésével antibakteriális szűrőn keresztül, továbbá kristályosítással és aszeptikus körülmények között történő örléssel. A kényelmesség kedvéért a port vagy - a fenti leírás szerinti - steril szuszpenzió formájában lévő metronidazolt, valamint a steril vizet, vagy pedig a fenti ismertetett többi összetevő steril vizes oldatát tárolhatjuk külön-külön, megfelelő tartályokban, például üvegpalackokban, majd a felhasználáskor - szükség esetén rázás segítségével - összekeverhetjük őket. A találmány szerinti eljárással előállítható olyan szuszpenziók esetében - melyek részecske-nagyság szabályozót tartalmaznak, és amelyek néhány naptól egy hónapig terjedő ideig tárolhatók, például olyan, többszöri dózis számára alkalmas tartályban, melyből az egyes adagok szükség esetén kivethetők -, bármely, a szuszpenzióból kiváló metronidazol részecske rázás segítségével reszuspandálható.

15-30 μm -es átlagos maximális méretű részecskékből álló metronidazol, mely 10 t%-nál kevesebb 10 μm -es vagy annál kisebb maximális méretű részecskét, továbbá körülbelül 10 t%-nál kevesebb 80 μm -es - előnyösen 60 μm -es - vagy annál nagyobb maximális méretű részecskét tartalmaz, úgy állítható elő, hogy a nagyobb átlagos méretű részecskéket tartalmazó metronidazol port megfelelő őrlőszerkezettel - például tuskés felületű lemezes őrlővel - megőröljük.

A következő példák a találmány szemléltetésére szolgálnak.

1. példa

80 μm átlagos részecskénagyságú metronidazol port, melyben 10 t%-nyal 200 μm -nél nagyobb maximális méretű részecske található, 174 tuskét tartalmazó Minikek típusú lemezes őrlőben addig őrlöttük, míg olyan metronidazolt nem nyertünk, melyben a részecskék átlagos maximális mérete 15-30 μm , és amely 10 t%-nál kevesebb 10 μm -es vagy annál kisebb maximális méretű részecskét, és 10 t%-nál kevesebb 60-80 μm -es vagy annál nagyobb maximális méretű részecskét tartalmaz, majd az így nyert metronidazol port gamma sugárzással sterilizáltuk.

2. példa

10 ml benzil-alkoholt és 5 g Pharmacoat 606-ot adtunk - keverés közben - 500 ml steril vízben oldott 3,5 g nátrium-kloridhoz. Ezután az 1. példában leírtak szerint készített 400 g steril metronidazolt adunk - keverés közben - az így nyert oldathoz. A steril metronidazol részecskék átlagos maxi-

mális mérete 15-30 μm volt, és 10 t%-nál kevesebb 10 μm -es vagy annál kisebb maximális méretű részecskét, és 10 t%-nál kevesebb 60-80 μm -es vagy annál nagyobb maximális méretű részecskét tartalmazott. Ezután annyi steril vizet adtunk az oldathoz, hogy 1000 ml végső térfogatú steril, alapvetően semleges, vizes injekciós szuszpenziót nyerjünk, mely a testnedvekkel izotóniás, és 40 t/tf% metronidazolt tartalmaz, és amely maximálisan egy hónapig stabil marad.

3. példa

1 ml benzil-alkoholt és 0,5 g Pharmacoat 606-ot adtunk - keverés közben - 60 ml steril vízben oldott 0,35 g nátrium-kloridhoz. Az így nyert oldatot steril körülmények között 150 ml-es üvegpalackba helyeztük és lezártuk. Ezután az 1. példában leírtak szerint készített 40 g steril metronidazolt steril körülmények között egy 200 ml-es üvegpalackba helyeztük. A steril metronidazol részecskék átlagos maximális mérete 15-30 μm volt, és 10 t%-nál kevesebb 10 μm -os vagy annál kisebb maximális méretű részecskét, és 10 t%-nál kevesebb 60-80 μm -es vagy annál nagyobb maximális méretű részecskét tartalmazott. Ha a két palack tartalmát összekeverjük, 100 ml steril, alapvetően semleges, vizes injekciós szuszpenziót kapunk, mely a testnedvekkel izotóniás, és 40 t/tf% metronidazolt tartalmaz, és amely azonnal vagy legfeljebb egy hónapon belül használható fel.

4. példa

A 3. példában leírt eljárás oly módon ismételtük meg, hogy a Pharmacoat 606-ot poli-(vinil-pirrolidon)-nal helyettesítettük, steril, alapvetően semleges, vizes injekciós szuszpenzió előállítás céljából, mely a testnedvekkel izotóniás, és 40 t/tf% azonnali injekció céljára alkalmas metronidazolt tartalmaz.

Összehasonlító vizsgálatok

1. vizsgálat

A következő összetételű hordozóközeget állítottuk elő:

1 t/tf% hidroxipropil-metil-cellulóz (Pharmacoat 606),
1 t/tf% benzilalkohol,
0,35 t/tf% nátrium-klorid,
vízzel 100 tf%-ra kiegészítve.

Légsugaras berendezésben őrlött metronidazolt, amely túlnyomó részben 1 és 2 μm közötti átmérőjű, és legfeljebb 5 μm átmérőjű részecskékből állt, addig adtunk a fenti hordozóközeghez, míg a szuszpenzió kézzel már nem volt átnyomható a szabványos hipoder-

miás tűn. Azt találtuk, hogy a tűn olyan szuszpenzió nyomható kl, amelynek maximális metronidazol tartalma 30 t/tf%.

2. vizsgálat (találmány szerinti)

A következő összetételű hordozóközeget állítottuk elő:

1 t/tf% hidroxil-propil-metil-cellulóz (Pharmacoat 606)

1 t/tf% benzilalkohol,

0,35 t/tf% nátrium-klorid,

vízzel 100 tf%-ra kiegészítve.

A hordozóközeghez olyan őrlött metronidazol adtunk, amelynek átlagos maximális részecskemérete 15-30 µm, legfeljebb 10 t%-nyi mennyiségének maximális részecskemérete 10 µm vagy kisebb, és legfeljebb 10 t%-nyi mennyiségének maximális részecskemérete 80 µm vagy nagyobb. Olyan mennyiségű metronidazol adtunk a hordozóközeghez, hogy szuszpenzió kézzel már nem volt átnyomható a szabványos hipodermiás tűn. Azt állapítottuk meg, hogy a tűn olyan szuszpenzió nyomható kl, amelynek maximális metronidazol tartalma 80 t/tf%.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás 1-(2-hidroxi-etil)-2-metil-5-nitro-imidazol tartalmazó, gyakorlatilag semleges, steril, vizes injektálható szuszpenzió előállítására azzal jellemezve, hogy legfeljebb 80 t/tf% 1-(2-hidroxi-etil)-2-metil-5-nitro-imidazol olyan részecskék alakjában, amelyek átlagos maximális részecskemérete 15-30 µm, legfeljebb 10 t%-uknak maximális részecskemérete 10 µm vagy kisebb, és legfeljebb 10 t%-uknak maximális részecskemérete 80 µm vagy nagyobb, vizes hordozóközegben szuszpendálunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy olyan 1-(2-hidroxi-etil)-2-metil-5-nitro-imidazol alkalmazunk, amely

legfeljebb 10t%-ának maximális részecskemérete 60 µm vagy nagyobb.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a szuszpenzióhoz az 1-(2-hidroxi-etil)-2-metil-5-nitro-imidazol részecskeméretének fenntartásához hidroxil-propil-metil-cellulózt adunk.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a 2 t/tf%-os, 20 °C-on 2-8·10⁻³ Pa-s viszkozitású hidroxil-propil-metil-cellulózt alkalmazzuk.

5. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy szuszpendálószerként etoxilezett ricinusolajat, etoxilezett hidrogénezett ricinusolajat, etoxilezett propilénoxidot, zsírsavval részlegesen észterezett szorbitán-etoxilátot, poli(vinil-pirrolidon)-t, lecitint, karboxi-metil-cellulóz-nátriumsót vagy allil-szacharózzal keresztkötést alkotó, szintetikus, nagy molekulatömegű akrilsav polimert, amely 56-68% karboxilcsoportot tartalmaz, alkalmazzunk.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a szuszpenziót gyógyászati lág elfogadható bázissal vagy savval gyakorlatilag semlegesítjük.

7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a szuszpenzióhoz tartósítószerként benzilalkoholt adunk.

8. Az 1-4. vagy 7. igénypontok bármelyike szerinti eljárás 1-(2-hidroxi-etil)-2-metil-5-nitro-imidazol tartalmazó, gyakorlatilag semleges és a szervezettel izotóniás, steril, vizes injektálható szuszpenzió előállítására azzal jellemezve, hogy 1-80 t/tf% 1-(2-hidroxi-etil)-2-metil-5-nitro-imidazol olyan részecskék alakjában, amelyeknek átlagos maximális részecskemérete 15-30 µm, legfeljebb 10 t%-uknak maximális részecskemérete 10 µm vagy kisebb, és legfeljebb 10 t%-uknak maximális részecskemérete 80 µm vagy nagyobb, 0,4-5,0 t/tf% hidroxil-propil-metil-cellulózt és 0,5-1,5 t/tf% benzilalkoholt vizes szuszpenzióvá feldolgozunk.

Rajz nélküli

A kiadásért felel a Közgazdasági és Jogi Könyvkiadó igazgatója