

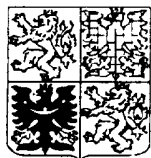
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

280 606

ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2963-91**

(22) Přihlášeno: 27. 09. 91

(30) Právo přednosti:
28. 09. 90 DE 90/4030735

(40) Zveřejněno: 15. 04. 92

(47) Uděleno: 11. 01. 96

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 13. 03. 96

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 9/08

A 61 K 31/165

(73) Majitel patentu:

Kali-Chemie Pharma GmbH, Hannover, DE;

(72) Původce vynálezu:

Bonnacker Ingo dr., Hameln, DE;

Klímeck Rainhardt dr., Burgwedel, DE;

Stemmle Berthold dr., Burgdorf, DE;

(54) Název vynálezu:

**Perorálně aplikovatelné
metoclopramidové roztoky**

(57) Anotace:

Řešení se týká perorálně aplikovatelných metoclopramidových roztoků, obsahujících běžné chuťové a farmaceutické pomocné látky, které jako jediný konzervační prostředek obsahují konzervačně účinné množství 0,4 až 2 % hmot. metoclopraminové soli.

CZ 280 606 B6

Perorálně aplikovatelné metoclopramidové roztoky.

Oblast techniky

Vynález se týká vodných metoclopramidových roztoků vhodných pro perorální aplikaci.

Dosavadní stav techniky

Metoclopramid /4-amino-5-chlor-N//2-diethyl-amino/-ethyl/-2-methoxybenzamid// je již dlouhou dobu používané léčivo, které se hlavně používá jako antiemetikum pro symptomatickou aplikaci při nevolnosti a zvracení nebo pro regulaci žaludečno-střevní motoriky. Roztoky obsahující metoclopramid-hydrochlorid se distribuují například jako kapky pod obchodním označením Paspertin^R kapky.

Vodné léčebné preparáty, které se distribuují v nádobách vhodných pro několikanásobné dávkování, obsahují obvykle konzervační látky, které se přidávají z důvodu, aby se zabránilo kontaminaci mikroorganismy během skladování a spotřeby. U orálních kapalin jsou jako antibakteriální konzervační činidla nejčastěji takzvané estery kyseliny parahydroxybenzoové /methylester, ethylester nebo propylester kyseliny 4-hydroxybenzoové/, zkráceně PHB-estery. Jako fungistatický konzervační prostředek se často dodatečně přidává ještě kyselina sorbová /kyselina 2,4-hexadienová/. Tak obsahují na trhu běžné perorálně aplikovatelné vodné přípravky metoclopramidu, například Paspertin^R-kapky, v nádobách na vícenásobné použití pro konzervaci směs esterů kyseliny parahydroxybenzoové a kyseliny sorbové. Použití konzervačních prostředků v léčivých přípravcích však má všeobecně velikou nevýhodu v tom, že takovéto látky u citlivých pacientů mohou vést k vyvolání alergických reakcí nebo k sensibilisování. Se zřetelem na stále stoupající počet alergických onemocnění by se tedy mělo použití konzervačních látek u léčiv pokud možno co nejvíce omezit. Také z hlediska bezpečnosti a přijatelnosti léčiv je žádoucí, aby se léčiva skládala z pokud možno málo součástí. Také z úřadů pro schvalování léčiv přibývají podle uvedeného principu receptury na léčiva na bázi pokud možno málo součástí.

Podstata vynálezu

Úkolem předloženého vynálezu tedy je dát k dispozici perorálně aplikovatelné antiemeticky účinné vodné metoclopramidové přípravky se zjednodušeným složením.

Nyní bylo zjištěno, že metoclopramid samotný vykazuje vedle známých terapeutických vlastností také konzervační vlastnosti vůči mikrobielnímu znečištění.

Předmětem předloženého vynálezu tedy jsou perorálně aplikovatelné vodné roztoky metoclopramidových solí, obsahující běžné chuťové korekční látky a popřípadě další farmaceutické pomocné látky, přičemž jako jediný konzervační prostředek obsahují konzervačně účinné množství metoclopramidu.

Vodné roztoky metoclopramidu mohou obsahovat metoclopramid ve formě fyziologicky přijatelných solí. Jako soli jsou vhodné soli fyziologicky přijatelných anorganických nebo organických kyselin, jako jsou například kyseliny halogenovodíkové, především hydrochlorid.

Perorálně aplikovatelné roztoky metoclopramidových solí bez konzervačních prostředků podle předloženého vynálezu obsahují konzervačně účinné množství metoclopramidových solí. Vhodné koncentrace metoclopramidových solí jsou například koncentrace v rozmezí 0,4 až 4 % hmot., výhodně 0,4 až 2 % hmot. Obzvláště výhodné jsou koncentrace v rozmezí 0,8 až 1,5 % hmot., například asi 1 % hmot.

Orálně aplikovatelné vodné roztoky metoclopramidových solí podle předloženého vynálezu mohou obsahovat chuť korigující látky a další farmaceutické běžné pomocné látky. Jako chuť korigující látky mohou sloužit sladící prostředky, všeobecně běžné v oblasti léčiv, nápojářského průmyslu a potravinářství, obzvláště fyziologicky přijatelná sladidla a látky nahrazující cukr nebo jejich směsi. Tato mohou být přidávána v množstvích, běžných pro vodné roztoky léčiv. Jako příklady takovýchto sladidel je možno uvést sacharin /sulfimid kyseliny o-benzoové/, sodnou, draselnou nebo vápenatou sůl sacharinu, cyklamát vápenatý nebo cyklamát sodný /vápenatá nebo sodná sůl kyseliny cyklohexylaminosulfonové/, Acesulfam-K /draselná sůl 6-methyl-1,2,3-oxathiazin-4/3H/-on-2,2-dioxidu/ nebo aspartam /L-aspartyl-L-fenylalaninmethylester/. Jako cukr nahrazující látky je možno použít například cukru podobné polyoly, jako je mannitol, xylitol nebo sorbitol. Pro chuťové zpracování jsou samozřejmě možné také směsi uvedených látek a/nebo přírodní, přírodě identické nebo syntetické aromatické látky. Pokud je to žádoucí, je možno použít ještě další farmaceutické pomocné látky, například zahušťovadla, jako je například polyvinylpyrrolidon. Při výhodném provedení se použije jako látka korigující chuť sladidlo, obzvláště sodná sůl sacharinu a/nebo natriumcyklamát.

Roztoky podle předloženého vynálezu je možno plnit do nádobek pro vícenásobné použití, vytvořených pro opakovaný odběr vhodnými pomocnými dávkovači, jako je například centrální kapátko, šroubovací pipeta, dávkovací stříčka, odměrná lžička nebo dávkovací kelímek, jako hotový léčivý přípravek, obzvláště ve formě kapek.

Vodné orálně aplikovatelné roztoky metoclopramidu podle předloženého vynálezu se vyznačují ve srovnání s dosavadními metoclopramidovými roztoky tím, že neobsahují žádné konzervační látky. Samokonzervační vlastnosti roztoků podle vynálezu lze jednoznačně prokázat všeobecně používaným konzervačním testem. Proto se roztoky podle předloženého vynálezu smísí s takovými mikroorganismy, které se mohou s určitou pravděpodobností vyskytnout během dalšího používání u pacientů jako zárodky kontaminace. V zaočkovaných roztocích podle vynálezu se po určitém časovém období vždy určuje počet zárodků. Přitom může být zjištěno velmi silné snížení počtu zárodků. Dodatečně je možno prokázat ve spotřebním testu, že roztoky podle vynálezu také za normálních podmínek skladování a spotřeby vykazují své výrazné samokonzervační vlastnosti. K tomu byl z nádobek pro vícenásobné použití roztok

podle vynálezu v dlouhém časovém období opakovaně po kapkách ode-
bírán a zbylý roztok byl zkoušen na kontaminační zárodky. Žádná
kontaminace mikroorganismy nemohla být zjištěna.

Příklady provedení vynálezu

Následující příklady provedení předložený vynález blíže
objasňují bez toho, že by jej nějakým způsobem omezovaly.

Příklad 1

Příprava roztoku kapek, obsahujícího metoclopramid-hydrochlorid

Složení: Metoclopramid-hydrochlorid	10,0 g
cyklamát sodný	2,0 g
destilovaná voda zbavená zárodků	do 1 000,0 ml

Výroba:

10,0 g metoclopramid-hydrochloridu se za míchání rozpustí
v destilované vodě zbavené zárodků. Potom se za míchání přidají
2,0 g cyklamátu sodného. Když je sladidlo úplně rozpuštěné, dopl-
ní se roztok destilovanou vodou zbavenou zárodků na objem
1 000 ml. Tento roztok se sterilně filtruje přes membránový filtr
/0,2 µm/ a potom se naplní do sterilních kapacích lahví o obsahu
50 ml a tyto se pevně uzavřou.

Analogicky jako v příkladě 1 se získají následující roztoky,
obsahující metoclopramid-hydrochlorid.

příklad	2	3	4	5	6	7	8	/+/-
metoclopramid- monohydrochlo- rid /g/	10,0	4,0	8,0	20,0	4,0	10,0	40,0	10,0
sodná sůl sacharinu /g/	1,0	2,0	1,0	1,0		0,1	1,0	
cyklamát sod- ný /g/						0,9		
sorbit /g/					2,0			

Ve všech případech se doplní destilovanou vodou prostou zá-
rodků na objem 1 000 ml.

/+/- = testovací roztok: čistý vodný roztok
metoclopramid-hydrochloridu bez pomocných látek.

Příklad I

Zkouška na dostatečnou konservaci /podle metody německého lékopisu. 9. vydání, 1986 dodatek VIII N1, jak je popsáno dále/.

Pro zkoušku na dostatečnou konservaci se roztoky podle předloženého vynálezu vždy zaočkují suspensí, která obsahuje mikroorganismy uvedené v následující tabulce I.1. Použité mikroorganismy byly exemplárně použity jako možné kontaminační zárodky. Jsou zde použity čisté kultury, které je možno komerčně získat z "American Type Culture Collection" /ATCC/ pod čísly, uvedenými v tabulce I.1.

Tabulka I.1

Bakterie		kvasinky a houby	
S. aureus	ATCC 6538	A. niger	ATCC 9642
E. coli	ATCC 11229	C. albicans	ATCC 10231
P. aeruginosa	ATCC 15442		
B. subtilis	ATCC 6051		

Roztoky podle předloženého vynálezu se vždy zaočkují takovým množstvím suspenze, obsahující mikroorganismy, aby hustota zárodků odpovídala 10^5 až 10^6 mikroorganismů na jeden mililitr roztoku. Objem potřebný k zaočkování nemá překročit 1 % objemu roztoku podle vynálezu. Zaočkované roztoky se inkubují při teplotě 25 ± 1 °C. Po určitém časovém období se odeberou vzorky, aby se zjistil počet jednotek tvořících kolonie /KBE/ml/. K tomu se odebere vždy 1 ml vzorku a za aseptických podmínek se zředí 9 ml pufového roztoku chlorid sodný-pepton /pH = 7, dihydrogenfosforečnan draselný : 3,56 g, dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného : 7,23 g, chlorid sodný: 4,3 g, kaseinový pepton : 1,0 g, destilovaná voda : 1 000 ml/ a potom se nanese na agarovou plotnu. Pro spočítání bakterií se použijí Petriho misky s agarovým médiem B /pH : 7,3, kaseinový pepton-hydrolyzátk pankreasu : 15 g, sojový pepton - papainový hydrolyzátk : 5 g, chlorid sodný : 5 g, agar : 15 g, destilovaná voda : 1 000 ml/, na jehož povrchu se zředěné vzorky rovnoměrně rozptýlí. Inkubuje se při teplotě v rozmezí 30 až 35 °C po dobu 5 dnů. Kolonie, které se objevily, se spočítají. Pro spočítání hub se použijí Petriho misky s agarovým médiem C /pH : 6, masový pepton : 10 g, monohydrát glukosy : 40 g, agar: 15 g, destilovaná voda: 1 000 ml. Bezprostředně před použitím se přidá 0,1 g sodné soli benzylpenicilinu a 0,1 g tetracyklinu, vždy na jeden litr živného média ve formě sterilního roztoku/, na jehož povrchu se zředěné vzorky rovnoměrně rozptýlí. Inkubuje se při teplotě v rozmezí 20 až 25 °C po dobu 5 dnů. Kolonie, které se objevily, se spočítají. Po spočítání objevených kolonií se určí počet mikroorganismů na jeden mililitr.

Příklad Ia

Zkouška roztoku č. 3 podle vynálezu s udanými testovanými zárodky dává výsledek, uvedený v tabulce I.2

Tabulka I.2

	ino- kulum	snížení počtu zárodků	24 h	7 dnů	14 dnů	21 dnů	28 dnů
bakterie /KBE/ml/ kvasinky/ houby /KBE/ml/	650 000		98 000	40 000	7 200	640	0
	230 000		55 000	4 600	4 500	300	100

Příklad I.b.

Zkouška na dostatečnou konservaci testovacího roztoku, který neobsahuje žádné další chuťové ingredience a pomocné látky, dává výsledky uvedené v tabulce I.3.

Tabulka I.3

	ino- kulum	snížení počtu zárodků	24 h	7 dnů	14 dnů	21 dnů	28 dnů
bakterie /KBE/ml/ kvasinky/ houby /KBE/ml/	1,9 mil.		800	20	20	40	0
	380 000		300	60	90	50	0

Příklad I c

Dodatečně se ještě testuje roztok č. 3 podle vynálezu na dostatečnou konservaci za použití mikroorganismů uvedených v tabulce I.4 stejným způsobem jako je uvedeno shora. Tyto mikroorganismy jsou také komerčně získatelné v "American Type Culture Collection" pod čísly, uvedenými také v tabulce I.4.

Tabulka I.4

Bakterie		houby a kvasinky	
E. coli	ATCC 8739	C. albicans	ATCC 10231
P. aeruginosa	ATCC 9027	A. niger	ATCC 9642
S. aureus	ATCC 6538		

U bakterií se odděleně zjišťuje počet jednotek tvořících kolonie /KBE/ml/ podle jednotlivých mikroorganismů. Výsledky jsou uvedeny v tabulce I.5.

Tabulka I.5

	ino- kulum KBE/ml	snížení počtu zárodků	24 h	7 dnů	14 dnů	21 dnů	26 dnů
E. coli	150 000		1 600	0	0	0	0
P. aeru- ginosa	320 000		0	0	0	0	0
S. aureus	150 000		540	0	0	0	0
kvasinky/ houby	380 000		1 000	550	410	130	30

Příklad II

Spotřební test

Roztok hydrochloridu metoclopramidu podle příkladu 3 se dá do 100 ml kapací lahvičky s centrálním kapátkem. Z kapací lahvičky se v období 6 týdnů vykápe třikrát denně vždy 5 kapek a lahvička se potom opět uzavře. Před počátkem a po uplynutí 6 týdnů se vzorky zbylého roztoku v kapacích lahvičkách přezkouší na přítomnost následujících zárodků:

- Staphylococcus aureus
- Escherichia coli
- Pseudomonas aeruginosa
- Salmonely
- Enterobakterie

V roztoku nebyly zjištěny žádné zárodky.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Perorálně aplikovatelné metoclopramidové roztoky, obsahující běžné chuťové látky a popřípadě další farmaceutické pomocné látky, zvláště vodné roztoky metoclopramidových solí, v y z - n a č u j í c í s e t í m, že jako jediný konzervační prostředek obsahují konzervačně účinné množství 0,4 až 2 % hmot. metoclopramidové soli.
2. Perorálně aplikovatelné metoclopramidové roztoky podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako metocloprami- dovou sůl obsahují hydrochlorid metoclopramidové soli.
3. Perorálně aplikovatelné metoclopramidové roztoky podle nároků 1 a 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahují 0,8 až 1,5 % hmot. metoclopramidové soli.
4. Perorálně aplikovatelné metoclopramidové roztoky podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako chuťovou látku obsahují sladící prostředek.
5. Perorálně aplikovatelné metoclopramidové roztoky podle nároku 4, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako chuťovou látku obsahují sladidlo.

Konec dokumentu
