

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

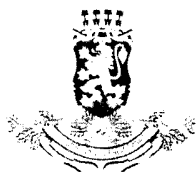
(19) BG

(11) 111494 A

(51) Int.Cl.

A61K 31/4152 (2013 .01)

A61K 9/08 (2013 .01)



ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Заявителски № 111494			(71) Заявител(и): "ХИМАКС ФАРМА" ЕООД, 1756 СОФИЯ, Ж.К. "ДЪРВЕНИЦА", УЛ. "СОФИЙСКО ПОЛЕ", БЛ. 43, ВХ. В, АП. 25
(22) Заявено на 11.06.2013			
(24) Начало на действие на патента от:			
Приоритетни данни			
(31)	(32)	(33)	(72) Изобретател(и): Кафеджийски, Стефан К., 1421 София Сулев , Димитър Т., 1756 София;
(41) Публикувана заявка в бюлетин № 10 на 31.10.2013			(74) Представител по индустриална собственост:
(45) Отпечатано на			
(46) Публикувано в бюлетин № на			
(56) Информационни източници:			(86) № на РСТ заявка:
(62) Разделена заявка от рег. №			(87) № и дата на РСТ публикация:

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕН СЪСТАВ НА РАЗТВОР ЗА ПЕРОРАЛНИ КАПКИ, СЪДЪРЖАЩ МЕТАМИЗОЛ

(57) Изобретението се отнася до стабилен фармацевтичен състав на разтвор за перорални капки, съдържащ метамизол натрий монохидрат. Разтворът е с постоянен състав по време на срока на годност и притежава приемливи за потребителя органолептични свойства. Съставът, съгласно изобретението съдържа 500 mg/ml активно вещество метамизолнатрий монохидрат, 75-125 mM цитратен буфер с капацитет рН от 7 до 8, система за маскиране на вкуса, представляваща смес от 2.5% w/v натриев цикламат, 0.3% w/v захарин натрий и 0.3 % w/v прах с аромат на ягода и пречистена вода до 1 ml.

1 претенция

BG 111494 A

Фармацевтичен състав на разтвор за перорални капки съдържащ метамизол

Област на техниката

Изобретението се отнася до фармацевтичен състав на разтвор за перорални капки, съдържащ метамизол, който намира приложение в медицината.

Предшестващо състояние на техниката

Метамизолът е лекарствен продукт от групата на пиразолоните със силно изразено болкоуспокояващо, температуропонижаващо и умерено изразено противовъзпалително действие. Метамизолът се влага във фармацевтични състави под формата на фармацевтично приемливите натриева и магнезиева сол. Тези соли влизат в състава на твърди и течни лекарствени форми за орално, инжекционни и ректално приложение и се използват в медицинската практика в няколко европейски страни.

Испански патент ES2162561 защитава течна безцветна стабилна перорална форма с приемлив за потребителя вкус, съдържаща метамизол под форма на магнезиева сол, който включва като ексципиенти 1-2 g пропилен гликол, като консервант, подсладител 0,5-1,5 g глицерин и 0,005-0,1 g захарин натрий, и като подобрители на вкуса -1-2 g смес от сорбитол-вода, смесени в съотношение от 1:1 до 1:5 и 0,01-0,15 g ментол. Този състав запазва своята стабилност при съхранение за период от 6 месеца.

Известен е търговският продукт Новалгин Тропфен® разтвор за перорални капки, който съдържа активното вещество метамизол натрий монохидрат и следните ексципиенти: натриев дихидрогенфосфат дихидрат, динатриев хидрогенфосфат додекахидрат, захарин натрий дихидрат, ароматизатор и пречистена вода.

Известен е също друг търговски продукт Хексалгин® 500 mg/ml разтвор за перорални капки на фирмата Hexal AG, Германия. Съставът включва освен активното вещество метамизол натрий монохидрат и пречистена вода и буфер,

включващ натриев дихидроген фосфат дихидрат и динатриев фосфат додекахидрат, овкусители и подобрители на вкуса , като захарин натрий и двукомпонентен горчив ароматизатор .

Основен проблем при течните лекарствени състави, съдържащи активното вещество метамизол е неговата стабилност по отношение на разпадни продукти. Съгласно литературните данни (Fabre, H.; Eddine, N. H.; Bressolle, F.; Mondrou, B.; *Analyst* 1982, 107, 61) метамизол натрий монохидрат във воден неутрален разтвор хидролизира бързо и е в равновесие с 4-метиламиноантипирин (4-МАО), онечистване С (Европейска фармакопея). В течните и инжекционните форми, съдържащи метамизол натриева сол е установено и стандартизирано съдържанието на примес С до около 2 – 3 %. Друг проблем е постигането на приемлив вкус на пероралния разтвор. Метамизол натрий притежава неприятен, горчив вкус и разработването на лекарствен продукт под формата на перорален разтвор с висока концентрация на метамизол натрий (50 % w/v) изисква прилагането на комплексен метод за маскиране на вкуса или намаляване на горчивия вкус.

Техническа същност на изобретението

Цел на настоящето изобретение е създаване на стабилен фармацевтичен състав на разтвор за перорални капки, съдържащ метамизол, с постоянен състав по време на срока на годност и приемливи органолептични свойства.

За постигане на тази цел е създаден фармацевтичен състав на разтвор за перорални капки, който съдържа 500 mg/ml активно вещество метамизол натрий монохидрат, 75-125 mM цитратен буфер с рН от 7 до 8, система за маскиране на вкуса, представляваща смес от 2.5% w/v натриев цикламат , 0.3% w/v захарин натрий и 0.3 % w/v прах с аромат на ягода и пречистена вода до 1 ml.

Установено беше, че вида на буфера, концентрацията (капацитет) на буфера и рН на разтвора влияят значително върху стабилността на разтвора за перорални капки, съдържащ метамизол натрий. Цитратният буфер включен в състава, съгласно изобретението, представлява смес от безводна лимонена киселина и натриев цитрат дихидрат.

Експериментално установихме, че с повишаване рН стойността на цитратния буфер се снижава съдържанието на примес С в разтвора на метамизол натрий, като рязко снижаване на примес С се наблюдава при $\text{pH} > 7$, при което рН съдържанието на примес С е 1.60 %. Използването на цитратен буфер за състава, съгласно изобретението, в количество 75 – 125 mM, и рН от 7 до 8, стабилизира разтвора, който след съхранение най-малко 24 месеца се установи, че съдържа разпаден продукт 4- метиламиноантипирин, примес С на метамизола, не повече от 2.5 %.

За постигане оптимален синергизъм между подсладителите и вида на буфериращите соли и най-добри маскиращи свойства и приемлив вкус в състава е включена система за маскиране на вкуса, комбинацията от подсладителите: натриев цикламат захарин натрий и аромат ягода. Съгласно последните литературни данни и теория за маскиране на вкуса, натриевият цитрат се явява като конкурент на активното вещество, причиняващо горчивия вкус (taste-receptor competitor), в йонните канали на вкусовите рецептори за горчиво, разположени в папили на езика или на съседни структури на небцето и гърлото. Тъй като рецепторите реагират на солта, това намалява отговора на горчивия стимул и причинява едно цялостно намаление на горчивия вкус.

Фармацевтичният състав, съгласно изобретението, се приготвя в затворени системи и съдове с цел избягване кислородна атмосфера, иницираща окисление на метамизол натрий, като в необходимото предварително изчислено количество пречистена вода с температура 20 °C се разтварят последователно безводната лимонена киселина ,натриевия цитрат дихидрат, натриевия цикламат, захарин натрий и праха с аромат на ягода. Сместа се разбърква до пълно разтваряне на съставките и получаване на бистър разтвор. Към получения буфериран разтвор, при разбъркване и на порции, се добавя метамизол натрий монохидрат. Разтворът в съда се разбърква в продължение на 60 min, след което се дозираща в бутилки от тъмно стъкло.

Предимство на фармацевтичният състав на разтвор за перорални капки, съдържащ метамизол, съгласно изобретението е приемливия му органолептичен вкус, стабилност и постоянен състав по време на срока на годност .

Примери за изпълнение на изобретението

Изобретението се илюстрира със следните примерни изпълнения:

Пример 1

Състав на разтвор за перорални капки, съдържащ 500 mg/ ml метамизол натрий монохидрат (цитратен буфер 125 mM, pH 7.7).

Съставки	Количество mg/ml	% (w/v)	Количества за партида 11.8 kg (10 L); kg
Метамизол натрий · 1H ₂ O	503.000	50.3000	5.03000
Безводна лимонена киселина	0.089	0.0089	0.00089
Натриев цитрат дихидрат	36.623	3.6623	0.36623
Захарин натрий	3.000	0.3000	0.03000
Натриев цикламат	25.000	2.5000	0.25000
прах с аромат на ягода	3.000	0.3000	0.03000
Пречистена вода	до 1 ml	до 100 ml	6.09288
Общо	1.00	100.0	11.80000

В подходящ съд се дозират 6.09288 kg пречистена вода с температура около 20 °C и в нея се разтварят последователно всички помощни вещества. Сместа се разбърква в продължение на 15 min до пълно разтваряне на съставките и получаване на бистър разтвор. Към получения буферен разтвор, при разбъркване и на порции, се добавя 5.030 kg metamisole sodium monohydrate. Разтворът в съда се разбърква в продължение на 60 min. Готовият разтвор се дозира по 20 ml в бутилки от тъмно стъкло (клас III).

Всички операции се провеждат в затворени системи и съдове с цел избягване кислородна атмосфера, иницираща окисление на метамизол натрий.

Изготвената партида съгласно пример 1 беше изследвана за стабилност при условия на наблюдение: 25± 2°C и относителна влажност на въздуха 60± 5 % RH в продължение на 24 месеца. Резултатите от изследването са отразени в Таблица 1.

Таблица 1.

Изпитвани показатели	Начален анализ	Изпитване след 3 м.	Изпитване след 6 м.	Изпитване след 9 м.	Изпитване след 12 м.	Изпитване след 18 м.	Изпитване след 24 м.
1. Описание	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря
2. Цвят	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря
3. Вкус	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря
4. Мирис	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря
5. Идентичност на Метамизол натрий	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря
6. Съдържание в една опаковка 20 ml, ml	21.5	21.5	21.5	21.5	21.5	21.5	21.5
7. Относителна плътност	1.193	1.193	1.193	1.193	1.193	1.193	1.193
8. рН на разтвора	7.32	7.35	7.32	7.34	7.35	7.32	7.33
9. Съдържание на сродни вещества, HPLC, на сто:							
- Примес С	1.40	1.80	1.80	1.90	1.90	2.10	2.20
- Друг единичен примес	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
- Общо примеси	1.45	1.85	1.85	1.95	1.95	2.15	2.25
10. Съдържание на Метамизол натрий монохидрат ($C_{13}H_{16}N_3NaO_4S \cdot H_2O$), mg/ml	495.0	494.7	494.7	494.7	494.7	494.6	494.6
11. Микробиологично качество							
Общ брой аеробни микроорганизми (ТАМС), CFU/g							
Общ брой плесени и дрожди (ТУМС), CFU/g							
Escherichia coli/g							
	Под 10^3	Под 10^3	Под 10^3	Под 10^3	Под 10^3	Под 10^3	Под 10^3
	Под 10^2	Под 10^2	Под 10^2	Под 10^2	Под 10^2	Под 10^2	Под 10^2
	Отсъствие	Отсъствие	Отсъствие	Отсъствие	Отсъствие	Отсъствие	Отсъствие

Резултатите от изпитванията за стабилност на партидата перорални капки, разтвор, след съхранение в продължение на 24 месеца при $25 \pm 2^\circ C$, $60 \pm 5\%$ RH и $30 \pm 2^\circ C$, $65 \pm 5\%$ RH потвърждават, че стабилността на метамизол натрий монохидрат е осигурена в предлагания състав и опаковка. Данните показват, че основният разпаден продукт на метамизол в разтвора е 4-метиламиноантипирин, примес С, който се получава в резултат на процеса хидролиза. Кинетиката на процеса при всички условия на наблюдение показва, че процесът протича бързо – в рамките на първия месец, след което се установява равновесие и съдържанието на примес С остава постоянно – не повече от 2.5 %. Друг единичен примес, е примес А, който е в незначително съдържание < 0.1 %. Неговото съдържание е свързано с процеса на окисление на метамизол, който в избраната буферна система е подтиснат.

Пример 2.

Състав за перорални капки, разтвор, съдържащ 500 mg/ ml метамизол натрий монохидрат (цитратен буфер 100 mM, pH 7.7).

Съставки	Количество mg/ml	% (w/v)	Количества за партида 11.8 kg (10 L); kg
Метамизол натрий · 1H ₂ O	503.000	50.3000	5.03000
Безводна лимонена киселина	0.071	0.0071	0.00071
Натриев цитрат дихидрат	29.298	2.9298	0.29298
Захарин натрий	3.000	0.3000	0.03000
Натриев цикламат	25.000	2.5000	0.25000
прах с аромат на ягода	3.000	0.3000	0.03000
Пречистена вода	до 1 ml	до 100 ml	6.16631
Общо	1.00	100.0	11.80000

Съставът за перорални капки се приготвя съгласно метода, описан в Пример 1.

Резултатите от изследванията за стабилност на дозираната форма, получена съгласно пример 2, са представени в таблица 2. Условия на наблюдение: 25± 2°C, 60± 5 % RH в продължение на 24 месеца.

Таблица 2.

Изпитвани показатели	Начален анализ	Изпитване след 3 м.	Изпитване след 6 м.	Изпитване след 9 м.	Изпитване след 12 м.	Изпитване след 18 м.	Изпитване след 24 м.
1. Описание	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря
2. Цвят	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря
3. Вкус	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря
4. Мирис	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря
5. Идентичност на Метамизол натрий	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря
6. Съдържание в една опакровка 20 ml, ml	20.5	20.5	20.5	20.5	20.5	20.5	20.5
7. Относителна плътност	1.189	1.189	1.189	1.189	1.189	1.189	1.189
8. pH на разтвора	7.29	7.31	7.29	7.30	7.31	7.32	7.32
9. Съдържание на сродни вещества, HPLC, на сто:							
- Примес С	1.54	1.90	1.90	2.00	2.10	2.20	2.30
- Друг единичен примес	0.05	0.05	0.05	0.07	0.07	0.07	0.07
- Общо примеси	1.59	1.95	1.95	2.07	2.17	2.27	2.37

10. Съдържание на Метамизол натрий монохидрат ($C_{13}H_{16}N_3NaO_4S \cdot H_2O$), mg/ml	502.3	502.0	502.0	501.8	501.7	501.6	501.6
11. Микробиологично качество							
Общ брой аеробни микроорганизми (ТАМС), CFU/g	Под 10^3	Под 10^3	Под 10^3	Под 10^3	Под 10^3	Под 10^3	Под 10^3
Общ брой плесени и дрожди (ТУМС), CFU/g	Под 10^2	Под 10^2	Под 10^2	Под 10^2	Под 10^2	Под 10^2	Под 10^2
Escherichia coli/g	Отсъствие	Отсъствие	Отсъствие	Отсъствие	Отсъствие	Отсъствие	Отсъствие

Пример 3.

Състав за перорални капки, разтвор, съдържащ 500 mg/ ml метамизол натрий монохидрат (цитратен буфер 75 mM, pH 7.7).

Съставки	Количество mg/ml	% (w/v)	Количества за партида 11.75 kg (10 L); kg
Метамизол натрий · 1H ₂ O	503.000	50.3000	5.03000
Безводна лимонена киселина	0.053	0.0053	0.00053
Натриев цитрат дихидрат	21.974	2.1974	0.21974
Захарин натрий	3.000	0.3000	0.03000
Натриев цикламат	25.000	2.5000	0.25000
прах с аромат на ягода	3.000	0.3000	0.03000
Пречистена вода	до 1 ml	до 100 ml	6.18973
Общо	1.00	100.0	11.75000

Съставът за перорални капки се приготвя съгласно метода, описан в Пример 1.

Резултатите от изследванията за стабилност на дозираната форма, получена съгласно пример 3, са представени в таблица 3. Условия на наблюдение: 25± 2°C, 60± 5 % RH в продължение на 24 месеца.

Таблица 3.

Изпитвани показатели	Начален анализ	Изпитване след 3 м.	Изпитване след 6 м.	Изпитване след 9 м.	Изпитване след 12 м.	Изпитване след 18 м.	Изпитване след 24 м.
1. Описание	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря
2. Цвят	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря
3. Вкус	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря
4. Мирис	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря

5. Идентичност на Метамизол натрий	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря
6. Съдържание в една опаковка 20 ml, ml	21.0	21.0	21.0	21.0	21.0	21.0	21.0
7. Относителна плътност	1.191	1.191	1.191	1.191	1.191	1.191	1.191
8. pH на разтвора	7.30	7.32	7.31	7.32	7.34	7.31	7.32
9. Съдържание на сродни вещества, HPLC, на сто:							
- Примес С	1.60	1.80	1.90	1.90	2.00	2.10	2.20
- Друг единичен примес	0.05	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07
- Общо примеси	1.65	1.85	1.85	1.95	1.95	2.15	2.25
10. Съдържание на Метамизол натрий монохидрат ($C_{13}H_{16}N_3NaO_4S \cdot H_2O$), mg/ml	498.7	498.4	498.4	498.4	498.3	498.3	498.2
11. Микробиологично качество							
Общ брой аеробни микроорганизми (ТАМС), CFU/g							
Общ брой плесени и дрожди (ТУМС), CFU/g	Под 10^3	Под 10^3	Под 10^3	Под 10^3	Под 10^3	Под 10^3	Под 10^3
Escherichia coli, /g	Под 10^2	Под 10^2	Под 10^2	Под 10^2	Под 10^2	Под 10^2	Под 10^2
	Отсъствие	Отсъствие	Отсъствие	Отсъствие	Отсъствие	Отсъствие	Отсъствие

Пример 4

Състав за перорални капки, разтвор, съдържащ 500 mg/ ml метамизол натрий монохидрат (цитратен буфер 125 mM, pH 7.2).

Съставки	Количество mg/ml	% (w/v)	Количества за партида 11.8 kg (10 L); kg
Метамизол натрий $\cdot 1H_2O$	503.000	50.3000	5.03000
Безводна лимонена киселина	0.275	0.0275	0.00275
Натриев цитрат дихидрат	36.337	3.6337	0.36337
Захарин натрий	3.000	0.3000	0.03000
Натриев цикламат	25.000	2.5000	0.25000
прах с аромат на ягода	3.000	0.3000	0.03000
Пречистена вода	до 1 ml	до 100 ml	6.09388
Общо	1.00	100.0	11.80000

Съставът за перорални капки се приготвя съгласно метода, описан в Пример 1.

Резултатите от изследванията за стабилност на дозираната форма, получена съгласно пример 4, са представени в таблица 4. Условия на наблюдение: $25 \pm 2^\circ\text{C}$, $60 \pm 5\% \text{ RH}$ в продължение на 24 месеца.

Таблица 4.

Изпитвани показатели	Начален анализ	Изпитване след 3 м.	Изпитване след 6 м.	Изпитване след 9 м.	Изпитване след 12 м.	Изпитване след 18 м.	Изпитване след 24 м.
1. Описание	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря
2. Цвят	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря
3. Вкус	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря
4. Мирис	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря
5. Идентичност на Метамизол натрий	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря	Отговаря
6. Съдържание в една опаковка 20 ml, ml	21.0	21.0	21.0	21.0	21.0	21.0	21.0
7. Относителна плътност	1.192	1.192	1.192	1.192	1.192	1.192	1.192
8. pH на разтвора	7.10	7.12	7.11	7.12	7.14	7.12	7.12
9. Съдържание на сродни вещества, HPLC, на сто:							
- Примес С	1.80	1.90	2.00	2.00	2.10	2.20	2.30
- Друг единичен примес	0.05	0.06	0.06	0.07	0.07	0.07	0.07
- Общо примеси	1.65	1.85	1.85	1.95	1.95	2.15	2.25
10. Съдържание на Метамизол натрий монохидрат ($\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{NaO}_4\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$), mg/ml	497.6	497.4	497.4	497.3	497.3	497.2	497.1
11. Микробиологично качество							
Общ брой аеробни микроорганизми (ТАМС), CFU/g	Под 10^3	Под 10^3	Под 10^3	Под 10^3	Под 10^3	Под 10^3	Под 10^3
Общ брой плесени и дрожди (TYMC), CFU/g	Под 10^2	Под 10^2	Под 10^2	Под 10^2	Под 10^2	Под 10^2	Под 10^2
Escherichia coli, /g	Отсъствие	Отсъствие	Отсъствие	Отсъствие	Отсъствие	Отсъствие	Отсъствие

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Фармацевтичен състав на разтвор за перорални капки, включващ метамизол, буфер, захарин натрий, ароматизатор и пречистена вода, характеризира се с това, че съдържа 500 mg/ml метамизол натрий монохидрат, включеният в състава буфер е цитратен буфер в количество 75-125 mM, и рН от 7 до 8, ароматизаторът и захарин натрий са част от система за маскиране на вкуса, включваща смес от 2.5% w/v натриев цикламат, 0.3 % w/v захарин натрий и 0.3% w/v прах с аромат на ягода, а пречистената вода е в количество до 1 ml.