

Об'єктом даного винаходу є нова анальгетична/антипіретична композиція у формі таблетки, що містить як активний інгредієнт парацетамол і гідрохлорид дротаверину або парацетамол, гідрохлорид дротаверину і кодеїн у комбінації. Нова комбінація може бути застосована орально, вона є також стійкою в фізико-хімічному значенні і швидко всмоктується. Винахід також належить до способу одержання нової композиції.

Відомо, що цілий ряд фармацевтичних препаратів з різними хімічними структурами і їх комбінаціями застосовується для лікування хвороб, що супроводжуються болями різного походження, наприклад, головним болем, або лихоманкою, гарячковими станами (наприклад, парацетамол, новамінофеназон, феназон, ацетилсаліцилова кислота і їх комбінації, а саме, парацетамол + кодеїн, парацетамол + кофеїн або новамінофеназон + кофеїн, використовуються для зменшення лихоманки та/або болю). Комбінації сприяють зниженню доз окремих активних інгредієнтів, стримуючи таким чином їх шкідливі побічні ефекти, та ефективно зменшують біль через короткий час.

Один з активних інгредієнтів композиції даного винаходу є парацетамол (п-ацетиламінофенол), що має сильний жарознижувальний і анальгетичний ефект.

Іншим активним інгредієнтом композиції даного винаходу є гідрохлорид дротаверину, сполука, що містить ізохіноліновий скелет (хлороводнева сіль 3,4-дигідроперпарину), оригінальна молекула фірми Chinoïn Pharmaceutical and Chemical Works Co. Ltd., Budapest., що використовується в терапії як спазмолітик під торговою назвою NO-SPA. Вона використовується сама по-собі або в комбінації з анальгетичним агентом (наприклад, новамінофеназон).

Додатковим активним інгредієнтом, що використовується в композиції даного винаходу, є кодеїн, 3-метиловий ефір морфію. Від добре поглинається орально, придатний для припинення болю середньої сили, є частим компонентом не наркотичних анальгетиків.

Хімічна стабільність окремих інгредієнтів, що використовуються в комбінаціях даного винаходу, є різною.

Відповідно до літературних даних парацетамол є несумісним з сильними кислотами, тому що кислотні умови сприяють його гідролізу, що призводить до виділення отруйного побічного продукту, п-амінофенолу.

Щоб зменшити побічний ефект парацетамолу розроблено численні композиції, які містять поряд з парацетамолом кофеїн, допоміжний компонент (компоненти), що зв'язує кислоту, лимонну кислоту і аскорбінову кислоту (вітамін С). У цих композиціях корисною властивістю парацетамолу в порівнянні з аспірином є те, що він не ушкоджує слизову оболонку шлунку.

Суміш парацетамолу, ацетилсаліцилової кислоти і кофеїну широко використовується для полегшення болю. У згаданій вище композиції полувінілбутират використовується для забезпечення хімічної стабільності ацетилсаліцилової кислоти і гідроксипропілцелюлоза для полегшення розкладання.

У нейтральному і лужному середовищі гідрохлорид дротаверину окисляється до дротаверальдину за механізмом окислювального розкладання, в той час під впливом світла він розкладається до перпарину і остаточно до перпаральдину шляхом дегідрогенування молекули (Fig.1). Обидва види розкладання можуть бути інгібовані шляхом застосування антиоксиданту або допоміжного компоненту, що зв'язує кислоту.

Під час перевірок на сумісність ми знайшли, що на хімічну стабільність фармацевтичних препаратів у твердому стані, що містять гідрохлорид дротаветину, значно впливають носії таблеток, вміст вологи в гранулах та таблетках, до того ж рН-умови формули.

Ми вивчили взаємодію гідрохлориду дротаверину і ряд шляхів одержання таблеток і знайшов, що розкладання гідрохлориду дротаверину істотно збільшується стеаратом магнію, змащувальною речовиною, що широко використовується під час виготовлення таблетки і що гідролізує лужним шляхом.

Фосфат кодеїну не показує істотного розкладання в твердій фармацевтичній композиції для орального застосування. Відповідно до літературних даних реакція фосфату кодеїну в твердому стані з органічними кислотами, наприклад, лимонною кислотою, або змащувальними речовинами, що найбільш часто використовуються, -стеаратом магнію або стеариновою кислотою, може трансетерифікуватися [J.Pharm. Sci., Vol.76. No.1., січень, 1987].

Патентна специфікація Mallinckrodt Inc. (EP 0 040 472 A2) описує приготування композиції, що містить 300-650мг парацетамолу і 15-60мг фосфату кодеїну. Під час приготування використовувались спрей-сушильна виробнича технологія і від 1.5% до 25% попередньо обробленого крохмалю як наповнювача. Парацетамол (100-600мг) і фосфат кодеїну (5-60мг) також придатні для використання в м'язово-релаксацийних композиціях.

Метою нашого винаходу було отримання оральних хімічно стабільних фармацевтичних композицій, що містять парацетамол і гідрохлорид дротаверину, або парацетамол, гідрохлорид дротаверину і фосфат кодеїну. Фармацевтична композиція відповідно до винаходу містить наповнювачі і носії, що звичайно використовуються, наприклад лактозу, манітол, сорбітол, змащувальні речовини, наприклад, стеарат магнію, стеаринову кислоту і тальк, до того ж речовини, що полегшують дезинтеграцію, наприклад, полі(вініл-поліпіролідон), крохмаль, целюлозу і пігменти, наприклад, оксиди заліза (III), або органічні барвники. Кількість продуктів розкладання в композиціях даного винаходу є низькою, навіть після довгого зберігання.

Ми знайшли, що стійкі фармацевтичні композиції можуть бути одержані за допомогою використання поряд з парацетамолом і гідрохлоридом дротаверину наповнювачів сахаридного типу, що звичайно використовуються, і як стабілізатора -органічної кислоти. Згадане вище ствердження є правдивим навіть у випадку, коли зовнішня або внутрішня фаза композиції містить інший активний інгредієнт, наприклад, фосфат кодеїну, і як носій - стеарат магнію або іншу сполуку (сполуки), що впливає на стабільність активних інгредієнтів, що використовуються.

Крім того, ми знайшли, що стабільну оральну композицію, що можна спресувати в таблетку або помістити в капсулу, може бути отримано грануляцією активних інгредієнтів, парацетамолу і гідрохлориду дротаверину, окремо з наповнювачами сахаристого типу, що звичайно використовуються, використанням полі(вініл-піролідону) як носія, з наступною гомогенізацією двох типів гранул з речовинами, що полегшують дезинтеграцію, та носіями.

Відповідно до наших дослідів композиції з відповідною стабільністю також можуть бути отримані шляхом пресування двох сортів гранул, що містять парацетамол і гідрохлорид дротаверину, в таблетки, що

складаються з шарів.

Відповідно до переважного втілення нашого винаходу як наповнювачі можуть використовуватись необроблений і оброблений крохмаль і мікрокристалічна целюлоза, як носій - крохмаль і полі(вінілпіролідон), як речовини, що полегшують дезинтеграцію, - полі(вінілпіролідон), як змащувальна речовина - стеарат магнію та/або стеаринова кислота, тальк, як стабілізатори - фармацевтично прийнятні органічні кислоти, наприклад, лимонна кислота, малеїнова кислота або винна кислота, необов'язково аскорбінова кислота, крім того, пігменти, що звичайно використовуються, наприклад, оксид заліза (III). Додаткові допоміжні матеріали, які можуть бути застосовані, перелічуються в Угорській Фармакопеї або Європейській Фармакопеї.

Переважним втіленням нашого винаходу є композиція, що містить парацетамол, гідрохлорид дротаверину, необов'язково фосфат кодеїну і крохмаль, мікрокристалічну целюлозу, стеарат магнію і стабілізуючий агент, у формі таблетки або композиція, що гранулюється для наповнення в капсули.

Передбачений стабілізуючий механізм органічних кислот, використаних відповідно до винаходу, може бути інтерпретовано наступним чином: у присутності вологи стеарат магнію та сахариди сприяють, завдяки їх протон-зв'язувальному характеру, гідролізу гідрохлоридної солі дротаверину, який затримується органічними кислотами як донорами протонів. Волога може бути з повітря та/або з рідини, що гранулюється, до того ж - з допоміжних продуктів.

Як стабілізатори такі органічні кислоти можуть бути застосовані в композиціях даного винаходу, що містять гідрохлорид дротаверину і парацетамол у комбінації, ступінь кислотних констант дисоціації (K) яких є 10^{-3} - 10^{-12} , переважно менш за 10^{-4} , і в той же час вони мають антиоксидантний характер.

Наступним об'єктом нашого винаходу є спосіб одержання вищеописаних фармацевтичних композицій, відповідно до якого парацетамол, гідрохлорид дротаверину і органічну кислоту, що застосована як стабілізатор, гомогенізують разом з наповнювачем (наповнювачами), потім гранулюють для наповнення капсул та/або пресують в таблетки, що отримують вологою грануляцією.

Таблетки, вироблені відповідно до винаходу, є однаково стійким з фізичних і хімічних аспектів. Вони зберігають свою стабільність довгий час в умовах прискорених і також довготривалих випробувань стабільності.

Ми виконали наступні випробування, щоб порівняти здатність до зберігання композицій, що містять стабілізатор і вироблені відповідно до нашого винаходу, і композиції без стабілізатора

a) Дослідження на домішки методом спектрометрії (пара-амінофенол) і рідинної хроматографії високої роздільної здатності (продукти розкладання гідрохлориду дротаверину): нижче наведено кількісну зміну під час досліджень характеристичних продуктів розкладання препаратів, а саме, пара-амінофенолу, головного продукту розкладання парацетамолу, і продукту розкладання гідрохлориду дротаверину.

b) З випробувань фармацевтичних композицій, перш за все, було вивчено розкладання таблеток відповідно до вимог фармакопеї.

c) З фізичних особливостей ми, в першу чергу, розглянули зовнішні прояви таблеток. Результати підсумовано в таблиці 1. З даних таблиці можна побачити, що хімічна стабільність препаратів, які містять лимонну кислоту або аскорбінову кислоту, відповідає вимогам.

Таблиця 1

Дані стабільності таблеток, що містять парацетамол,
дротаверин і кодеїн, які зберігались при 40°C/75%RH протягом 1 місяця

Технологія	Умови зберігання: 40°C/75%RH, 1 місяць										
	Кодеїн зовнішня фаза	Кодеїн внутрішня фаза	Кодеїн внутрішня фаза + Sterotex	Панадол + NO-SPA		Панадол Таблетки покриті плівкою.	Кодеїн зовнішня фаза	Кодеїн внутрішня фаза	Кодеїн внутрішня фаза	Кодеїн зовнішня фаза	Кодеїн внутрішня фаза
Стабілізатор	відсутній			покриті таблетки			Лимонна кислота			Аскорбінова кислота	
K-сорбат	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-
Зовнішній вигляд	темно-коричневий	темно-коричневий	темно-коричневий	Жовтий	темно-коричневий	Жовтий	темно-коричневий	темно-коричневий	темно-коричневий	коричневий	темно-коричневий
Дезинтеграція (хв)	13	9	24	3	13	2	8	15	17	9	12
PAP (%)	0.0025	0.0025	0.0025	0.0025	0.0025	0.0025	0.01	0.01	0.01	0.0025	0.0025
DROT домішка (%)	5.5	7.9	5.2	9.2	9.6	2.9	2.1	1.6	2.1	2.0	1.6

Пояснення: PAP: пара-амінофенол

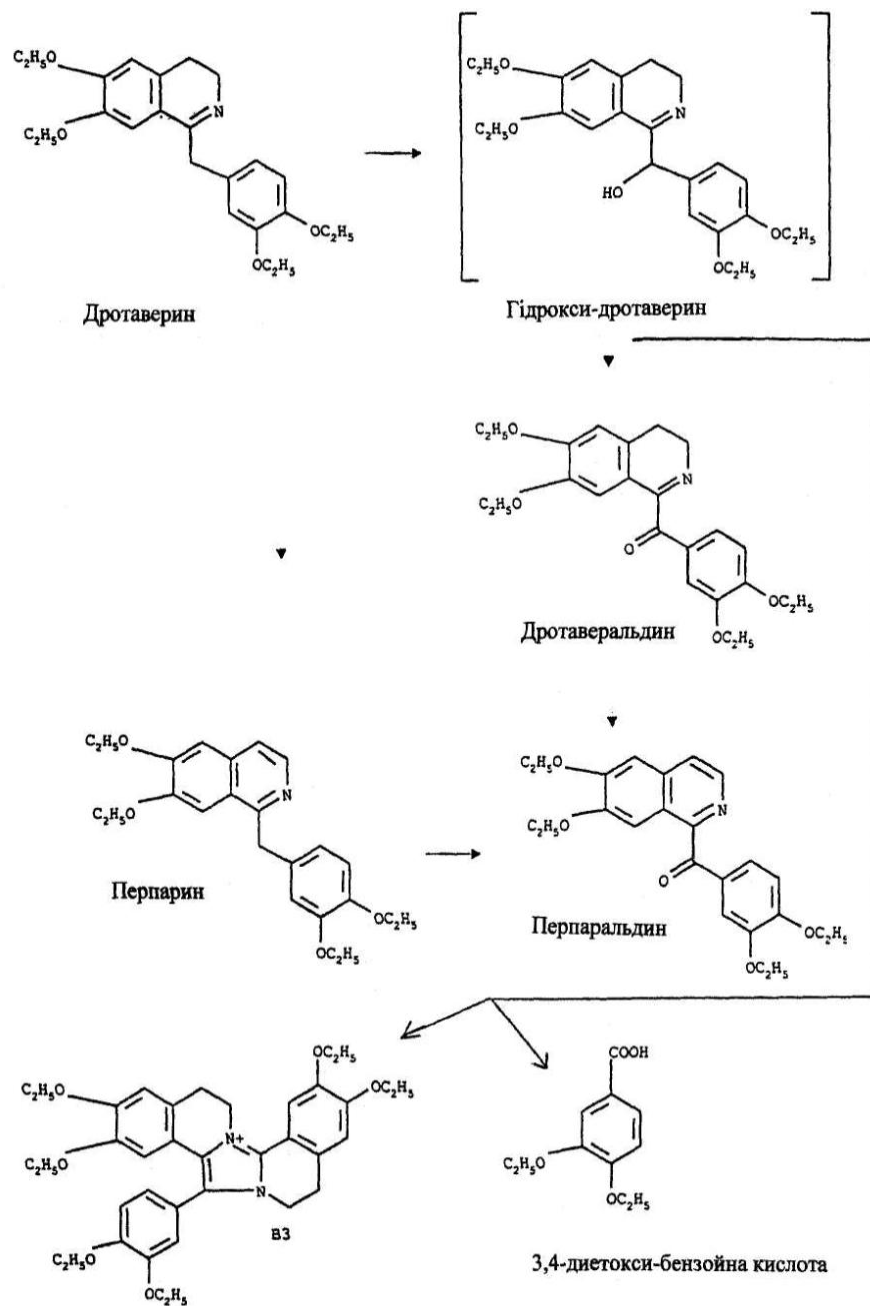
DROT: дротаветин

Наступні деталі винаходу показані на прикладах, але без обмеження ними обсягу винаходу. Активні інгредієнти та допоміжні продукти і інші добавки, що використовуються в прикладах, були фармакопейної або придатної якості для фармацевтичного використання.

Приклад 1

5000г парацетамолу, 400г гідрохлориду дротаверину, 190г кукурудзяного крохмалю, 500г обробленого кукурудзяного крохмалю і 100г аскорбінової кислоти гомогенізували протягом 5 хвилин в гомогенізаторі

5000г парацетамолу, 400г гідрохлориду дротаверину, 80г фосфату кодеїну, 164г кукурудзяного крохмалю, 4700г обробленого кукурудзяного крохмалю і 100г лимонної кислоти та 6г сорбату калію гомогенізували протягом 5 хвилин в гомогенізаторі високої швидкості. 20г полі(вінілпіролідону) (PVP K25) розчиняли в приблизно 1300мл очищеної води. Гомогенізовану порошкоподібну суміш гранулювали протягом приблизно 5 хвилин, доки повільно додавали розчин PVP K25. Вологі гранули висушували (при приблизно 30°C), поки їх вміст вологи не досягав щонайменше 2%. До сухого грануляту додавали 150г тальку, 200г мікрокристалічної целюлози та гомогенізували протягом 5 хвилин, потім додавали 50г стеаринової кислоти і далі гомогенізували протягом 5 хвилин. Гомогенізований гранулят пресували.



Фиг. 1