

Настоящее изобретение относится к новой анальгетической/жаропонижающей композиции в форме таблетки, содержащей в качестве активного ингредиента парацетамол и дротаверина гидрохлорид или парацетамол, гидрохлорид дротаверина и кодеин в комбинации. Новая композиция может применяться перорально, является также стабильной в физико-химическом отношении и быстро всасывается. Настоящее изобретение относится также к приготовлению новой композиции.

Известно, что ряд фармацевтических композиций с различными химическими составами и их комбинации применяют для лечения заболеваний, сопровождающихся болями различной происхождения, например, головной боли или лихорадки, гипертермических состояний (например, парацетамол, новаминофеназон, феназон, ацетилсалициловая кислота и их комбинации, а именно, парацетамол + кодеин, парацетамол + кофеин или новаминофеназон + кофеин применяют для облегчения лихорадки и/или боли). Указанные комбинации позволяют уменьшать дозы отдельных активных ингредиентов, ограничивая, таким образом, их вредные побочные эффекты, и эффективно ослаблять боли за короткий период времени.

Одним из активных ингредиентов композиции по настоящему изобретению является парацетамол (п-ацетиламинофенол), обладающий мощным жаропонижающим и анальгетическим действием.

Другим активным ингредиентом композиции по настоящему изобретению является дротаверин HCl, соединение, содержащее изохинолиновый скелет (HCl соль 3,4-дигидроперпарина), оригинальная молекула компании Chinoin Pharmaceutical and Chemical Works Co. Ltd., Budapest, используемая в терапии в качестве спазмолитика под торговым наименованием NO-SPA. Его используют отдельно или в комбинации с анальгетическим агентом (например, новаминофеназоном).

Дополнительным активным ингредиентом, используемым в композиции по настоящему изобретению, является кодеин, 3-метилловый эфир морфина. Он хорошо всасывается при пероральном приеме, подходит для устранения болей средней интенсивности, является распространенным компонентом в ненаркотических анальгетиках.

Химическая стабильность отдельных активных ингредиентов, используемых в комбинации по настоящему изобретению, является различной.

Согласно литературным данным, парацетамол несовместим с сильными кислотами, поскольку кислые условия способствуют его гидролизу, что приводит к образованию токсичного побочного продукта, п-аминофенола.

Для уменьшения побочных эффектов парацетамола были разработаны многочисленные

композиции, которые содержат, помимо парацетамола, кофеин, связывающий кислоты вспомогательный материал (материалы), лимонную кислоту и аскорбиновую кислоту (витамин C). В указанных композициях выгодным свойством парацетамола, по сравнению с аспирином, является то, что он не повреждает слизистую оболочку желудка.

Смесь парацетамола, ацетилсалициловой кислоты и кофеина широко используется для облегчения боли. В указанной выше композиции используют поливинилбутират для сохранения химической стабильности ацетилсалициловой кислоты и гидроксипропилцеллюлозу - для содействия дезинтеграции.

В нейтральной и щелочной среде дротаверин HCl окисляется до дротавералдина посредством механизма окислительного разложения, в то время как под воздействием света он разлагается до перпарина и, в конечном итоге, до перпаралдина, посредством дегидрирования молекулы (фиг. 1). Оба типа разложения можно ингибировать с помощью антиоксиданта или кислого вспомогательного материала.

В ходе тестов на совместимость было установлено, что на химическую стабильность твердых фармацевтических композиций, содержащих гидрохлорид дротаверина, достоверно влияют носители, используемые для таблетирования, содержание влаги в гранулах и таблетках и, кроме того, pH композиции.

Было изучено взаимодействие дротаверина HCl и многочисленных носителей для таблетирования и установлено, что разложение дротаверина HCl достоверно усиливается стеаратом магния, носителем, обеспечивающим скольжение, широко используемым для таблетирования, который гидролизуются в щелочных условиях.

Фосфат кодеина в твердых фармацевтических композициях для перорального введения существенно не разлагается. Согласно литературным данным, в результате взаимодействия фосфата кодеина в твердом состоянии с органическими кислотами, например, лимонной кислотой, или с наиболее часто используемыми агентами, обеспечивающими скольжение, например, стеаратом магния или стеариновой кислотой, происходит его трансэстерификация (J. of Pharm. Sci., Vol. 76, No. 1., January, 1987).

Патентное описание Mallinckrodt Inc. (EP 0 040 472 A2) раскрывает приготовление комбинации, содержащей 300-650 мг парацетамола и 15-60 мг фосфата кодеина. Во время приготовления использовали технологию распылительной сушки и от 1,5 до 25% предварительно обработанного крахмала в качестве носителя. Также благоприятно использование парацетамола (100-600 мг) и фосфата кодеина (5-60 мг) в композициях для мышечной релаксации.

Целью настоящего изобретения является приготовление фармацевтических композиций

для перорального введения, содержащих парацетамол и дротаверин HCl или парацетамол, дротаверин HCl и фосфат кодеина, и обладающих достаточной химической стабильностью. Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит обычно используемые наполнители и носители, например, лактозу, маннит, сорбит, агенты, обеспечивающие скольжение, например, стеарат магния, стеариновую кислоту и тальк, кроме того, вещества, способствующие дезинтеграции, например, поли(винилполипирролидон), крахмал, целлюлозу и пигменты, например, оксиды железа (III) или органические красители. Количество продуктов разложения в композициях по настоящему изобретению даже после длительного хранения невелико.

Было установлено, что стабильные фармацевтические композиции можно получить с использованием, помимо парацетамола и дротаверина HCl, широко используемых наполнителей типа сахаридов и органической кислоты в качестве стабилизатора. Вышеуказанное положение является верным даже в том случае, когда внешняя или внутренняя фаза композиции содержит другой активный ингредиент, например, также фосфат кодеина, и в качестве агента, обеспечивающего скольжение, стеарат магния или другое соединение (соединения), влияющие на стабильность используемых активных ингредиентов.

Было установлено также, что химически стабильную композицию для перорального введения, которую можно прессовать в таблетки или которой можно наполнять капсулы, можно получить путем раздельного гранулирования активных ингредиентов парацетамола и дротаверина HCl с обычно используемыми наполнителями сахаридного типа, с использованием поли(винилпирролидона) в качестве носителя, затем путем гомогенного смешивания гранул двух видов с веществами, способствующими дезинтеграции, и агентами, обеспечивающими скольжение.

На практике можно также готовить композиции с адекватной стабильностью путем прессования гранул двух видов, содержащих парацетамол и дротаверин HCl, в слоистые таблетки.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения, помимо часто используемых пигментов, например, оксидов железа (III), можно использовать в качестве наполнителей необработанный или предварительно обработанный крахмал и микрокристаллическую целлюлозу, в качестве носителя - крахмал и поли(винилпирролидон), в качестве вещества, способствующего дезинтеграции - поли(винилполипирролидон), в качестве агентов, обеспечивающих скольжение - стеарат магния и/или стеариновую кислоту, тальк, в качестве стабилизаторов - фармацевтически приемлемые органические кислоты, например, лимон-

ную кислоту, малеиновую кислоту или винную кислоту, необязательно, аскорбиновую кислоту, и, кроме того, обычно используемые красители, такие как оксиды железа (III). Дополнительные вспомогательные материалы, которые можно использовать, перечислены в Фармакопее Венгрии или Европейской Фармакопее.

Предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения является композиция, содержащая парацетамол, гидрохлорид дротаверина, необязательно, фосфат кодеина и крахмал, микрокристаллическую целлюлозу, стеарат магния и стабилизирующий агент, в форме таблеток или гранулятов, предназначенных для заполнения капсул.

Предполагаемый стабилизирующий механизм действия органических кислот, используемых по настоящему изобретению, можно интерпретировать следующим образом: в присутствии влаги стеарат магния и сахараиды, в силу своей протонсвязывающей природы, облегчают гидролиз соли гидрохлорида дротаверина; указанный гидролиз тормозится органическими кислотами как донорами протонов. Влага может поступать из воздуха и/или из гранулирующей жидкости, кроме того, из вспомогательных продуктов.

В качестве стабилизаторов в композициях по настоящему изобретению, содержащих дротаверин HCl и парацетамол в комбинации, можно использовать такие органические кислоты, порядок констант кислотной диссоциации (K) которых составляет 10^{-3} - 10^{-12} , предпочтительно менее 10^{-4} , и которые, в то же время, обладают антиоксидантными свойствами.

Еще одной целью настоящего изобретения является способ приготовления указанных выше фармацевтических композиций, согласно которому парацетамол, дротаверин HCl и органическую кислоту, используемую в качестве стабилизатора, гомогенно смешивают с наполнителем (наполнителями), затем путем влажного гранулирования готовят грануляты, предназначенные для наполнения капсул и/или прессования в таблетки.

Таблетки, приготовленные в соответствии с настоящим изобретением, являются стабильными с физической и химической точки зрения. Они сохраняют свою стабильность в течение длительного времени в условиях ускоренных и долгосрочных тестов на стабильность.

Были проведены следующие тесты для сравнения сохраняемости композиций, изготовленных в соответствии с настоящим изобретением, содержащих стабилизатор, и композиций без стабилизатора.

а) Тесты на наличие примесей с использованием спектрофотометрии (п-аминофенол) и высокоэффективной жидкостной хроматографии (продукты разложения дротаверина HCl).

Во время проведения тестов определяли количественное изменение характерных продуктов разложения препаратов, а именно, п-аминофенола, основного продукта разложения парацетамола, и продуктов разложения дротаверина HCl.

б) Согласно требованиям Фармакопеи, из всех тестов для фармацевтических композиций

прежде всего осуществляли тест на дезинтеграцию таблеток.

с) Из физических свойств прежде всего был изучен внешний вид таблеток. Результаты суммированы в таблице. Из данных, приведенных в таблице, можно видеть, что химическая стабильность композиций, содержащих лимонную кислоту или аскорбиновую кислоту, является адекватной.

Данные по стабильности таблеток, содержащих парацетамол, дротаверин и кодеин, при хранении при 40°C/ОВ 75% в течение 1 месяца

	Условия хранения: 40°C/ОВ 75%, 1 месяц										
Технология	Кодеин во внешней фазе	Кодеин во внутренней фазе	Кодеин во внутренней фазе + Sterotex	Панадол + NO-SPA		Таблет. панадола с пленочным покрытием	Кодеин во внешней фазе	Кодеин во внутренней фазе	Кодеин во внутренней фазе	Кодеин во внешней фазе	Кодеин во внутренней фазе
Стабилизатор	Нет			Слоистая таблетка			Лимонная кислота			Аскорбиновая кислота	
К-сорбат	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-
Внешний вид	Тускло-коричневый	Тускло-коричневый	Тускло-коричневый	Желтый	Тускло-коричневый	Желтый	Тускло-коричневый	Тускло-коричневый	Тускло-коричневый	Коричневый	Тускло-коричневый
Дезинтеграция (мин)	13	9	24	3	13	2	8	15	17	9	12
РАР (%)	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025	0,0025	0,01	0,01	0,01	0,0025	0,0025
DROT Примесь (%)	5,5	7,9	5,2	9,2	9,6	2,9	2,1	1,6	2,1	2,0	1,6

Объяснение: РАР: п-аминофенол
DROT: дротаверин

Дальнейшие подробности настоящего изобретения показаны в примерах, без ограничения ими объема настоящего изобретения. Активные ингредиенты и вспомогательные продукты и другие добавки, использованные в примерах, имели качество, соответствующее требованиям Фармакопеи, или были пригодны для фармацевтического применения.

Пример 1.

5000 г парацетамола, 400 г гидрохлорида дротаверина, 190 г кукурузного крахмала, 500 г предварительно обработанного кукурузного крахмала и 100 г аскорбиновой кислоты перемешивали до гомогенности в течение 5 мин в высокоскоростном гомогенизаторе. 20 г поли(винилпирролидона) (PVP K25) растворяли приблизительно в 1300 мл очищенной воды. Гомогенизированную порошкообразную смесь гранулировали в течение приблизительно 5 мин при медленном добавлении раствора PVP K25. Влажный гранулят высушивали (приблизительно при 30°C) до тех пор, пока содержание влаги не достигало, по меньшей мере, 2%. 80 г фосфата кодеина, 150 г талька, 200 г микрокристаллической целлюлозы и 130 г поли(винилпирролидона) добавляли к сухому грануляту, перемешивали до гомогенности в течение приблизительно 5 мин, затем добавляли 30 г стеарата магния и перемешивали до гомогенности в течение еще 5 мин. Гомогенизированный гранулят прессовали.

Пример 2.

5000 г парацетамола, 400 г гидрохлорида дротаверина, 190 г кукурузного крахмала, 480 г предварительно обработанного кукурузного крахмала и 100 г аскорбиновой кислоты перемешивали до гомогенности в течение 5 мин в высокоскоростном гомогенизаторе. 20 г поли(винилпирролидона) (PVP K25) растворяли приблизительно в 1300 мл очищенной воды. Гомогенизированную порошкообразную смесь гранулировали в течение приблизительно 5 мин при медленном добавлении раствора PVP K25. Влажный гранулят высушивали (приблизительно при 30°C) до тех пор, пока содержание влаги не достигало, по меньшей мере, 2%. 80 г фосфата кодеина, 150 г талька, 200 г микрокристаллической целлюлозы и 130 г поливинилпирролидона добавляли к сухому грануляту, перемешивали до гомогенности в течение приблизительно 5-10 мин, затем добавляли 50 г стеарата магния и перемешивали до гомогенности в течение еще 5 мин. Гомогенизированный гранулят прессовали.

Пример 3.

5000 г парацетамола, 400 г гидрохлорида дротаверина, 130 г кукурузного крахмала, 390 г предварительно обработанного кукурузного крахмала и 100 г аскорбиновой кислоты перемешивали до гомогенности в течение 5 мин в высокоскоростном гомогенизаторе. 20 г поли(винилпирролидона) (PVP K25) растворяли приблизительно в 1300 мл очищенной воды. Гомогенизированную порошкообразную смесь

5000 г парацетамола, 400 г гидрохлорида дротаверина, 214 г кукурузного крахмала, 500 г предварительно обработанного кукурузного крахмала, 100 г лимонной кислоты и 6 г сорбата калия перемешивали до гомогенности в течение 5 мин в высокоскоростном гомогенизаторе. 20 г поли(винилпирролидона) (PVP K25) растворяли в приблизительно 1300 мл очищенной воды. Гомогенизированную порошкообразную смесь гранулировали в течение приблизительно 5 мин при медленном добавлении раствора PVP K25. Влажный гранулят высушивали (приблизительно при 30°C) до тех пор, пока содержание влаги не достигало, по меньшей мере, 2%. 80 г фосфата кодеина, 150 г талька, 200 г микрокристаллической целлюлозы добавляли к сухому грануляту, перемешивали до гомогенности в течение приблизительно 5 мин, затем добавляли 10 г

стеарата магния и 50 г стеариновой кислоты и перемешивали до гомогенности в течение еще 5 мин. Гомогенизированный гранулят прессовали.

Пример 9.

5000 г парацетамола, 400 г гидрохлорида дротаверина, 80 г фосфата кодеина, 164 г кукурузного крахмала, 4700 г предварительно обработанного кукурузного крахмала, 100 г лимонной кислоты и 6 г сорбата калия перемешивали до гомогенности в течение 5 мин в высокоскоростном гомогенизаторе. 20 г поли(винилпирролидона) (PVP K25) растворяли в приблизительно 1300 мл очищенной воды. Гомогенизированную порошкообразную смесь гранулировали в течение приблизительно 5 мин при медленном добавлении раствора PVP K25. Влажный гранулят высушивали (приблизительно при 30°C) до тех пор, пока содержание влаги не достигало, по меньшей мере, 2%. 150 г талька, 200 г микрокристаллической целлюлозы добавляли к сухому грануляту, перемешивали до гомогенности в течение приблизительно 5 мин, затем добавляли 50 г стеариновой кислоты и перемешивали до гомогенности в течение еще 5 мин. Гомогенизированный гранулят прессовали.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ.

1. Стабильная твердая фармацевтическая композиция, включающая в качестве активных ингредиентов парацетамол и гидрохлорид дротаверина в смеси с одной или несколькими органическими кислотами или сорбатом калия в качестве стабилизаторов, одним или несколькими обычно применяемыми фармацевтическими вспомогательными материалами.

2. Композиция по п.1, содержащая фосфат кодеина в качестве дополнительного активного ингредиента.

3. Композиция по п.1 или 2, содержащая в качестве органической кислоты органическую кислоту, имеющую константу диссоциации (K) 10^{-3} - 10^{-12} .

4. Композиция по п.3, содержащая аскорбиновую кислоту или лимонную кислоту в качестве органической кислоты.

5. Композиция по п.1 или 2, содержащая в качестве наполнителя и в качестве носителя,

способствующего дезинтеграции, крахмал и в качестве веществ, обеспечивающих скольжение, стеариновую кислоту, ее соли или сложные эфиры или гидрогенизированные растительные масла.

6. Композиция по п.1, содержащая парацетамол и гидрохлорид дротаверина в качестве активных ингредиентов, аскорбиновую кислоту, лимонную кислоту или сорбат калия в качестве стабилизатора, крахмал в качестве наполнителя и в качестве носителя, способствующего дезинтеграции, стеарат магния, стеариновую кислоту, гидрогенизированное растительное масло или тальк в качестве агента, обеспечивающего скольжение, оксид железа (III) или Ariavit Sunset Yellow в качестве красителя.

7. Композиция по п.2, содержащая парацетамол, гидрохлорид дротаверина и фосфат кодеина в качестве активных ингредиентов, аскорбиновую кислоту, лимонную кислоту или сорбат калия в качестве стабилизатора, крахмал в качестве наполнителя и в качестве носителя, способствующего дезинтеграции, стеарат магния, стеариновую кислоту, гидрогенизированное растительное масло или тальк в качестве агента, обеспечивающего скольжение, оксид железа (III) или Ariavit Sunset Yellow в качестве красителя и поли(винилпирролидон).

8. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что она находится в форме гранул, которыми можно наполнять капсулы или которые можно прессовать в таблетки.

9. Способ приготовления композиции по п.1 путем смешивания ингредиентов композиции с последующим влажным гранулированием.

10. Способ по п.9, отличающийся тем, что парацетамол, гидрохлорид дротаверина, крахмал, предварительно обработанный крахмал, стабилизатор - органическую кислоту и поливинилпирролидон смешивают в сухом виде, затем смесь подвергают влажному гранулированию, сушат, сортируют, смешивают с агентом, обеспечивающим скольжение, и веществом, способствующим дезинтеграции, а затем прессуют в таблетки.

