

Настоящее изобретение относится к улучшенным фармацевтическим препаратам, содержащим ибупрофен и кодеин (в качестве активных ингредиентов), способам их приготовления и их применению в терапии.

Ибупрофен, такое химическое название имеет 2-(4-изобутил-фенил)пропионовая кислота, хорошо известен как нестероидное противовоспалительное лекарство (NSAID). Он обладает противовоспалительным, жаропонижающим и анальгетическим действием, и таким образом, может быть использован либо непосредственно в форме кислоты, либо в виде ее фармацевтически приемлемой соли, такой как соль натрия, для лечения или профилактики боли и воспаления, таких как ревматоидный артрит, головная боль, невралгия, дисменорея, для уменьшения адгезивности тромбоцитов, для зубной боли и т. п.

Кодеин, такое химическое название имеет 7,8-дидегидро-4,5-эпокси-3-метокси-17-метил-морфин-6-ол, также хорошо известен и является наркотическим анальгетиком, применяемым (обычно, в форме фармацевтически приемлемой соли, такой как ацетат, гидробромид, гидрохлорид, салицилат, сульфат или, предпочтительно, фосфат, часто в гидрированной или частично гидрированной форме, такой как полугидрат) для лечения или профилактики боли, особенно сильной боли.

Было предположено, что комбинация ибупрофена и кодеина имеет особенно благоприятный эффект в качестве анальгетика. Известно [1], что благоприятные эффекты возникают при воздействии такой комбинацией на организм пациентов, страдающих от боли (от умеренной до сильной), возникшей в результате хирургического вмешательства по поводу задержки прорезывания зуба. Известно [2] применение такой комбинации для лечения острой боли, такой как головная или зубная боль.

Известно [3] применение такой комбинации для лечения боли при хронических медицинских состояниях, таких как остеоартрит, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит, сероартропатия, бурсит, капсулит плеча, тендинит, тендовагинит и рак.

Однако через некоторое время выяснилось, что фармацевтические препараты, содержащие комбинацию ибупрофена и кодеина, не могут долго храниться. Это особенно заметно для наиболее распространенного способа введения этой комбинации, а именно: таблеток. По прошествии некоторого времени и при повышении температуры можно заметить, что традиционные препараты ибупрофена с кодеином изменяют цвет и начинают распадаться с растрескиванием или увеличением в объеме. Таким образом, встает проблема, как получить "белые" таблетки (то есть такие, где ингредиенты имеют хорошую цветовую стабильность и не меняют цвет, не желтеют с течением времени или из-за температуры), которые при этом не разлагаются при хранении. Предпочтительно, для препарата, когда ингредиенты могут быть прямо прессуемыми.

Аналогичная проблема уже решалась [4] с точки зрения предотвращения тесного физического контакта между активными ингредиентами в процессе влажного гранулирования для получения таблеток. Было предложено решение использовать альтернативный способ, а именно: смешивание одного из активных ингредиентов со связующим и наполнителем; влажное гранулирование полученной смеси в присутствии растворителя; высушивание этой гранулированной смеси; рассев гранулированной смеси; и смешивание этой смеси с одним или несколькими другими фармакологически активными компонентами. Однако связанные с этим многостадийным способом недостатки очевидны.

Известно [5] альтернативное решение проблемы, в частности, сложностей, связанных со слабым сопротивлением давлению и большим временем разложения для таблеток ибупрофена с кодеином. Предложено было формировать мультифазные таблетки, где, например, кодеин свободен, например, от ибупрофена, стеариновой кислоты и стеарата, и, например, ибупрофен подобным же образом свободен от, например, кодеина, стеариновой кислоты и стеарата, и далее, где обе фазы, фаза стеарина и фаза ибупрофена, содержат по меньшей мере одно самосмазывающееся вспомогательное вещество для прессования (такое как микросталлическая целлюлоза или свободно-текущий прямо прессуемый крахмал). Однако и это альтернативное решение обладает своими недостатками, заключающимися в мультифазности композиции. Известны [3] также двуслойные таблетки.

Однако в описаниях монофазных препаратов ибупрофена с кодеином утверждается, что для получения удовлетворительных препаратов необходима стеариновая кислота или стеарат. Например, в не относящейся конкретно к ибупрофену работе [6] описаны только таблетированные комбинации флюорбипрофена с наркотическим анальгетиком, включающие в себя стеарат магния. Описаны [2] также таблетки ибупрофена с кодеином, включающие в препарат стеариновую кислоту. Та же проблема решается [7] путем включения нерастворимых солей карбоксиметилцеллюлозы в твердый состав, содержащий ибупрофен с кодеином. Однако, даже в последнем случае, говорят о включении стеариновой кислоты или стеарата магния в качестве лубриканта, особенно стеариновой кислоты.

Таким образом, кажется, что единственным путем, позволяющим избежать включения стеариновой кислоты/стеарата в препарат, которые, как полагают, приводят или обостряют проблемы хранения, является использование мультифазных препаратов. Однако было неожиданно обнаружено, что препарат может быть приготовлен без использования стеариновой кислоты или стеарата и быть монофазным и прямо прессуемым, и при этом проблемы стабильности и хранения, связанные ранее с препаратами ибупрофена с кодеином, могут быть преодолены путем использования гидрогенизированного растительного масла в качестве лубриканта.

Таким образом, согласно настоящему изобретению, предложен фармацевтический препарат, содержащий ибупрофен и кодеин (или фармацевтически приемлемую соль любого из них) в ассоциации с фармацевтически приемлемым носителем, где указанный носитель содержит лубрикант, разрыхлитель

(дезинтегрант) и разбавитель, причем этот лубрикант, по существу, свободен от стеариновой кислоты и ионов стеарата и выбран из гидрогенизированных растительных масел.

Предпочтительно, когда лубрикант и, наиболее предпочтительно, сам препарат также, по существу, свободны от ионов металла, таких как магний, или других следовых примесей, таких как алюминий или железо. Под "по существу, свободным" понимается в данном контексте, что ионы металла могут присутствовать в количестве порядка частей на миллион (но предпочтительно, менее, чем 10 частей на миллион), но предпочтительно, не порядка частей на тысячу или процентов.

Предпочтительные гидрогенизированные растительные масла выбирают из гидрогенизированного соевого масла, гидрогенизированных касторовых масел и их смесей, таких как эфиры глицерина. Примерами таких предпочтительных масел являются глицериновые эфиры C_{16} - C_{20} и глицериновый эфир трис 12-гидрокси стеариновой кислоты. Одно из таких предпочтительных масел продается под именем "Sterotex K" и может быть получено из Karlshamns, Hull HU1 0QA, UK. Также подходят Castorwax, Castorwax MP70, Castorwax MP80, Cenwachs G, Cerit CH, Opalwax, Ceroxin и Cutina.

Особенно удивительно то, что в препаратах по изобретению успешно могут быть использованы такие дезинтегранты, как перекрестносшитый поливинилпирролидон (PVP), натриевая кросскарамелоза и натриевый гликолат крахмала. В частности, натриевая кросскарамелоза и, особенно, натриевый гликолат крахмала или их смеси являются предпочтительными дезинтегрантами в данных препаратах. Частично это удивление вызвано тем, что утверждалось [7], что препараты, "содержащие эффективные уровни перечисленных дезинтегрантов, хранились при 50°C и регулярно осматривались на предмет изменения цвета, набухания и раскисания. Лишь композиции, содержащие кальций карбоксиметилцеллюлозу, показали удовлетворительные результаты, а все другие препараты обнаружили неудовлетворительные, в смысле хранения, свойства из-за изменения цвета, набухания и/или растрескивания в течение периода 12 недель". Напротив, авторами было обнаружено, что когда в качестве лубрикантов включены гидрогенизированные растительные масла, удовлетворительные результаты, в смысле хранения, получают в присутствии перечисленных дезинтегрантов, то есть таблетки остаются "белыми" и стабильными с течением времени и при температуре (например, 3 месяца при 40°C).

Таким образом, настоящее изобретение предусматривает препарат, как определено выше, в котором дезинтегрант, предпочтительно, выбран из натриевой кросскарамелозы; соли гликолата крахмала, такой как натриевый гликолат крахмала (доступный в Tunnel Avebe Starches Ltd.); и поливинилпирролидона (PVP), такого как перекрестно-сшитый PVP; и их смесей. Более предпочтительно, когда натриевый гликолат крахмала и/или вплоть до 20 мг на 660 мг препарата натриевой кросскарамелозы являются дезинтегрантом(ами).

Предпочтительно, когда препарат далее содержит разбавитель, который легко прессуется, такой как один, выбранный из лактозы и целлюлозы или их смесей, предпочтительно, моногидрат β -лактозы и/или целлюлоза, более предпочтительно, 72-76% моногидрата лактозы и 23-27% целлюлозы (по существу, 3:1), возможно, в присутствии 3-5% водного основания в расчете на массу лактозы и целлюлозы, например, Cellactose (зарегистрированный товарный знак), такой как Cellactose 80, который можно получить из Meggle в Германии; и, возможно, микрокристаллическую целлюлозу, такую как микрокристаллическая целлюлоза PH102 (доступная как Avicel в F. M. C.) и/или карбоксиметилцеллюлозу. Cellactose является особенно предпочтительным разбавителем.

В препарат также могут быть добавлены другие ингредиенты, традиционные для уровня техники (но иные, чем стеариновая кислота или стеараты), такие как усилители текучести или другие лубриканты, например, коллоидный диоксид кремния, такой как коллоидный диоксид кремния, доступный, например, как Aerosil из Wacker-Chemie GmbH/Degussa в Германии, предпочтительно, до около 3 мг на 200 мг ибупрофена. Другие ингредиенты включают в себя, но не ограничены, связующими или вспомогательными агентами для прессования, такими как преджелатинизированный кукурузный крахмал, гидроксипропилметилцеллюлоза (доступная в Shinetsu/Dow), микрокристаллическая целлюлоза, поливинилпирролидон, желатин и смолы; разбавители или наполнители, такие как лактоза, хлорид натрия, сорбит, маннит, микрокристаллическая целлюлоза, фосфаты кальция и сульфат кальция; дополнительные лубриканты, такие как полиэтилен гликоли (например, PEG 400 и PEG 6000) (но исключая, как упомянуто выше, стеариновую кислоту и ее соли); сурфактанты или увлажняющие агенты, такие как лаурил сульфат натрия, предпочтительно, около 2 мг на 200 мг ибупрофена, и коммерчески доступный Tween 80 (товарный знак); масла; жиры; и красители и ароматизаторы.

Предпочтительные другие ингредиенты выбирают из коллоидного диоксида кремния, кукурузного крахмала, гидроксипропилметилцеллюлозы, микрокристаллической целлюлозы, поливинилпирролидона, лактозы, сорбита, маннита, полиэтиленгликолей, масел, жиров, восков и красителей, и ароматизаторов.

Может также присутствовать другой активный ингредиент(ы), например, кофеин или другие активные ингредиенты, подходящие для использования в сочетании с ибупрофеном и кодеином, такие как противозастойные (или противоотечные) средства, антигистамины и противокашлевые средства, например, псевдоэфедрин, дифенгидрамин и подобные.

Из вышесказанного ясно, что, хотя приемлемы различные формы данного препарата, предпочтительны все же твердые дозовые формы и более предпочтительны - формы монофазных таблеток. Такие таблетки, предпочтительно, содержат сердцевину таблетки согласно изобретению и оболочку, которая содержит пленку или пленкообразующий полимер, такой как гидроксипропилметилцеллюлозу, пластификатор, такой как полиэтиленгликоль (такой как PEG 400), и, возможно, красящую дисперсию. Предпочтительно, чтобы таблетке придавали цвет с помощью цветной пленочной оболочки, а

не внедрением красящего вещества непосредственно в гранулы сердцевинки перед прессованием. Предпочтительно, чтобы пленочная оболочка составляла около 1% от общего веса препарата. При желании на таблетки могут быть нанесены надписи с помощью стандартных чернил пищевого класса. В альтернативном случае на них может быть выполнено тиснение.

Ибупрофен и кодеин могут присутствовать, например, в форме вышеупомянутой фармацевтически приемлемой соли в любом терапевтически приемлемом количестве. Например, ибупрофен может присутствовать в пределах 50-2400 мг, например, 300-1200 мг, предпочтительно, 200-800 мг. Особенно предпочтительны препараты единичной дозы, содержащие 200 мг, 300 мг или 600 мг ибупрофена, особенно, 200 мг. Кодеин может присутствовать в пределах от 10 до 300 мг, предпочтительно, 10-100 мг; например, в виде полугидрата фосфата 12-22,5 мг, конкретнее - около 13,5 мг.

Особо предпочтительный препарат содержит около 200 мг ибупрофена и около 13,57 мг полугидрата фосфата кодеина (соответствующего 10 мг кодеина) в сердцевине таблетки весом около 660 мг, например, 663 мг. Возможно, также присутствует до 65 мг, предпочтительно, около 30 мг кофеина.

Предпочтительно, когда препараты представлены в таком виде, что схема приема максимальной дозы для человека представляет собой две единичных дозы 4 раза в день.

Все приведенные здесь количества ингредиентов или весов компонентов обусловлены обычными фармацевтически приемлемыми допустимыми дозами. Такие допустимые дозы обычно допускают отклонения $\pm 5\%$. Например, предпочтительные количества ибупрофена или кодеина находятся в пределах 95-105% от указанных значений.

Препараты могут быть получены любыми, известными из уровня техники, способами. Например, монофазные таблетки могут быть приготовлены методами прямого прессования, при которых все ингредиенты сердцевинки таблетки просеивают вместе, перемешивают и прессуют. Этот способ прямого прессования позволяет избежать необходимости предварительной подготовки порошкообразных ингредиентов, такой как при влажной грануляции с последующим высушиванием. В предпочтительном случае в результате прессования получают таблетки в форме капсул "каплетки".

В более широком аспекте настоящее изобретение предусматривает способ приготовления препаратов по изобретению, при котором ибупрофен и кодеин (или соль любого из них) соединяют с гидрогенизированным растительным маслом. Предпочтительно, когда количество влаги, содержащейся в ингредиентах, в течение всего способа поддерживают на минимальном уровне; более предпочтительно, когда содержание влаги составляет менее около 5% по весу препарата.

Приготовленные таблетки, такие как "каплетки", согласно изобретению, упаковывают в подходящие контейнеры, такие как пластиковые или стеклянные бутылочки, или, предпочтительно, так называемые "блистеры" ("пузырьки"), такие как содержащие поливинилхлорид "пузырьки", термически запаянные алюминиевой фольгой. В частности, для получения так называемых "упаковок для пациента" такой контейнер затем упаковывают в картонную коробку, которая также содержит листок с инструкциями для пациента, дающий информацию относительно применения и доз препарата.

Как очевидно специалисту, настоящее изобретение далее предусматривает применение препарата по изобретению в терапии, в частности, для лечения или профилактики любого из описанных выше состояний, особенно, от слабой до умеренной или сильной боли. Также настоящее изобретение предусматривает способ лечения таких состояний, который включает в себя воздействие на пациента, нуждающегося в таком лечении, эффективным количеством фармацевтического препарата по изобретению. Настоящее изобретение далее предусматривает применение ибупрофена и кодеина при приготовлении лекарства по изобретению.

Далее настоящее изобретение иллюстрируется примерами, хотя другие способы его реализации должны также быть очевидны специалисту.

Пример 1 – Таблетки

Сердцевина таблетки	мг/таблетку
Ибупрофен	200,00
Полугидрат фосфата кодеина	13,57
Гидрогенизированное растительное масло	5,00
Cellactose	ск. необх. до 660 мг
Aerosil	3,00
Дезинтегранты*	55,00

*Натриевый гликолат крахмала и/или натриевая кроскармеллоза (Acidi-sol).

Ингредиенты просеивают вместе, перемешивают и прессуют вместе, используя методы прямого прессования.

Пример 2 – Таблетки

Сердцевина таблетки	мг/таблетку
Ибупрофен	200,00
Полугидрат фосфата кодеина	13,57

Cellactose	200,00
Микрокристаллическая целлюлоза	183,43
Гидрогенизированное растительное масло	5,00
Натриевый гликолат крахмала	55,00
Aerosil	3,00

Таблетки готовят согласно способу из При-
мера 1.

Пример 3 - Таблетки, покрытые пленкой

Сердцевина таблетки	мг/таблетку
Ибупрофен	200,00
Полугидрат фосфата кодеина	13,57
Микрокристаллическая целлюлоза	182,93
Гидрогенизированное растительное масло	5,00
Натриевый гликолат крахмала	55,00
Aerosil (коллоидный диоксид кремния)	0,50
Cellactose	200,00

Сердцевину таблеток готовят согласно способу из Примера 1. Затем их покрывают пленочной оболочкой, содержащей гидроксипропилметил- целлюлозу, PEG 400 и подходящую дисперсию красителя в следующих количествах:

Пленочная оболочка А

Гидроксипропилметил целлюлоза	6,2846
Полиэтилен гликоль 400	1,2569
Дисперсия красителя (1)	2,4584 \approx 7,3319 мг, когда влажная

Пленочная оболочка В

Гидроксипропилметил целлюлоза	6,0964
Полиэтилен гликоль 400	1,2193
Дисперсия красителя (2)	2,6843 \approx 7,1126 мг, когда влажная

Пример 4 - Таблетки, покрытые пленкой

Сердцевина таблетки	мг/таблетку
Ибупрофен	200,00
Полугидрат фосфата кодеина	13,57
Микрокристаллическая целлюлоза	162,93
Гидрогенизированное растительное масло	5,00
Натриевый гликолат крахмала	55,00
Aerosil	0,50

Сердцевина таблетки	мг/таблетку
Натриевая кроскармеллоза	20,00
Cellactose	200,00

Сердцевину таблеток готовят согласно способу из Примера 1. Затем их покрывают пленочной оболочкой, содержащей гидроксипропилметил- целлюлозу, PEG 400 и подходящую дисперсию красителя в следующих количествах:

Пленочная оболочка А

Гидроксипропилметил целлюлоза	6,2846
-------------------------------	--------

Полиэтилен гликоль 400	1,2569
Дисперсия красителя (1)	2,4584 \pm 7,3319 мг, когда влажная

Пленочная оболочка В

Гидроксипропилметил целлюлоза	6,0964
Полиэтилен гликоль 400	1,2193
Дисперсия красителя (2)	2,6843 \pm 7,1126 мг, когда влажная

Пример 5 - Таблетки, покрытые пленкой

Сердцевина таблетки	мг/таблетку
Ибупрофен	200,00
Полугидрат фосфата кодеина	13,57
Гидрогенизированное растительное масло	5,00
Натриевый гликолат крахмала	55,00
Aerosil	0,50
Натриевая кроскармеллоза	20,00
Cellactose	362,93

Сердцевину таблеток готовят согласно способу из Примера 1 и затем их покрывают пленочной оболочкой согласно прописи оболочек Примеров 4А и 4В.

Пример 6 - Кофеин-содержащие таблетки

Сердцевина таблетки	мг/таблетку
Ибупрофен	200,00
Полугидрат фосфата кодеина	13,57
Cellactose	355,08
Sterotex K	5,0
Натриевый гликолат крахмала	55,00
Кофеин	30,00

Сердцевину таблеток готовят согласно способу из Примера 1 и затем их покрывают пленочной оболочкой согласно прописи оболочек Примеров 4А и 4В.

Пример 7 - Упаковки для пациента

Покрытые оболочками таблетки, приготовленные согласно Примерам 3-6 упаковывают в белые, матовые пузырьки из 200 мкм поливинилхлорида и запаивают при температуре 20 мкм алюминиевой фольгой. Ленты из пузырьков упаковывают в картонные коробки, в которые вкладывают листы с инструкциями для пациента.

1. Cooper et al. in Clin. Pharm. and Ther. 27(2), 249 (1980).
2. Европейский патент 388125.
3. Европейский патент 535841.
4. Европейский патент 159852.
5. Европейский патент 220805.
6. Европейский патент 68838.
7. Европейский патент 274845.