



УКРАЇНА

(19) UA (11) 40636 (13) C2

(51) 7 A61K31/60, A61K31/165,
A61K9/14

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ОДЕРЖАННЯ СТАБІЛЬНОГО ПОРОШКУ, ЯКА МІСТИТЬ ЯК АКТИВНИЙ КОМПОНЕНТ АСОЦІАЦІЮ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЇ КИСЛОТИ ТА МЕТОКЛОПРАМІДУ, ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ПРЕПАРАТ У ФОРМІ ПОРОШКУ ТА СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЦЬОГО ПРЕПАРАТУ

(21) 96052046

(22) 25.11.1994

(24) 15.08.2001

(31) 93/14170

(32) 26.11.1993

(33) FR

(86) PCT/FR94/01374, 25.11.1994

(46) 15.08.2001, Бюл. № 7, 2001 р.

(72) Брю Ніколь, FR, Кордоліані Жан-Франсуа, FR,

Полі П'єр-Андре, FR, Дроуін Джехан-Івс, FR

(73) ЛАБОРАТОРІС УПСА, FR

(56) 1. FR 2649611 A1, 18.01.1991.

2. SU 493953 A, 19.09.1976.

3. RU 2054939 C1, 27.02.1996.

4. US 4325971 A, 20.04.82.

5. FR 2700112 A1, 08.07.1994.

(57) 1. Фармацевтическая композиция для получения порошка, содержащая в качестве активного компонента эффективное количество растворимой в воде соли или комплекса ацетилсалициловой кислоты в ассоциации с метоклопрамидом или одной из его фармацевтически приемлемых солей, **отличающаяся** тем, что в ассоциацию добавляют по меньшей мере один фармацевтически приемлемый гидрофильный полимер в количестве, достаточном для стабилизации метоклопрамида.

2. Композиция по п.1, **отличающаяся** тем, что указанный растворимый в воде комплекс ацетилсалициловой кислоты является карбозалатом кальция.

3. Композиция по п.1 или 2, **отличающаяся** тем, что указанный гидрофильный полимер является поливидоном.

4. Композиция по любому из пп.1-3, **отличающаяся** тем, что содержит также фармацевтически приемлемую шипучую систему, содержащую по меньшей мере одну органическую кислоту и по меньшей мере одно вещество, способное реагировать с органической кислотой с выделением газообразного диоксида углерода.

5. Композиция по любому из пп.1-4, **отличающаяся** тем, что содержит также эффективное количество по меньшей мере одного внутреннего дегидратирующего средства.

6. Композиция по п.5, **отличающаяся** тем, что указанное внутреннее дегидратирующее средство является безводным цитратом магния.

7. Композиция по любому из пп.1-6, **отличающаяся** тем, что содержит также фармацевтически приемлемый разбавитель.

8. Композиция по п.7, **отличающаяся** тем, что указанный выше разбавитель является лактозой.

9. Композиция по любому из пп.1-3, **отличающаяся** тем, что содержит 10 частей по массе метоклопрамида или одной из его фармацевтически приемлемых солей, растворимую в воде соль или комплекс ацетилсалициловой кислоты в количестве, эквивалентном 100-1000 частям по массе ацетилсалициловой кислоты и от 2 до 15 частей по массе гидрофильного полимера.

10. Композиция по любому из пп.1-9, **отличающаяся** тем, что содержит 10 частей по массе метоклопрамида или одной из его фармацевтически приемлемых солей, растворимую в воде соль или комплекс ацетилсалициловой кислоты в количестве, эквивалентном 100-1000 частям по массе ацетилсалициловой кислоты, от 2 до 15 частей по массе гидрофильного полимера, от 50 до 400 частей по массе внутреннего дегидратирующего средства, от 50 до 600 частей по массе шипучей системы и от 500 до 2500 частей по массе разбавителя.

11. Композиция по п.9, **отличающаяся** тем, что содержит 10 частей по массе метоклопрамида или одной из его фармацевтически приемлемых солей, растворимую в воде соль или комплекс ацетилсалициловой кислоты в количестве, эквивалентном 800-1000 частям по массе ацетилсалициловой кислоты и от 2 до 10 частей по массе поливидона.

12. Композиция по п.11, **отличающаяся** тем, что содержит растворимую в воде соль или комплекс ацетилсалициловой кислоты в количестве, эквивалентном 900 частям по массе ацетилсалициловой кислоты и 5 частей по массе поливидона.

13. Композиция по п.10, **отличающаяся** тем, что содержит растворимую в воде соль или комплекс ацетилсалициловой кислоты в количестве, эквивалентном 800-1000 частям по массе ацетилсалициловой кислоты, от 2 до 10 частей по массе поливидона, от 70 до 180 частей по массе внутреннего дегидратирующего средства, от 200 до 500 частей по массе шипучей системы и от 750 до 1750 частей по массе разбавителя.

14. Композиция по п.13, **отличающаяся** тем, что содержит растворимую в воде соль или комплекс ацетилсалициловой кислоты в количестве, эквивалентном 900 частям по массе ацетилсалициловой кислоты, 5 частей по массе поливидона, 180 частей по массе внутреннего дегидратирующего средства, от 200 до 400 частей по массе шипучей системы и 1500 частей по массе разбавителя.

15. Фармацевтический препарат в форме порошка, **отличающийся** тем, что содержит композицию, указанную в любом из пп.1-13, в ассоциации по меньшей мере с одной обычной добавкой, выбранной из подслащающих веществ, корригентов, красящих средств и смазочных веществ.

16. Фармацевтический препарат по п.15, **отличающийся** тем, что содержит количество композиции, соответствующее 5мг или 10мг, или 30мг метоклопрамида и унифицированную дозу.

17. Способ получения фармацевтического препарата в форме порошка, определенного в п.15 или 16, **отличающийся** тем, что обрабатывают метоклопрамид или одну из его фармацевтически приемлемых солей эффективным количеством по

меньшей мере одного гидрофильного полимера путем смешивания порошков и гранулирования, и предварительно смешивают растворимую в воде соль или комплекс ацетилсалициловой кислоты и по меньшей мере часть других компонентов фармацевтического препарата в форме порошков.

18. Способ по п.17, **отличающийся** тем, что обрабатывают метоклопрамид или одну из его фармацевтически приемлемых солей эффективным количеством по меньшей мере одного гидрофильного полимера путем смешивания порошков и гранулирования, предварительно смешивают растворимую в воде соль или комплекс ацетилсалициловой кислоты и по меньшей мере часть других компонентов фармацевтического препарата, но в форме порошков, гранулируют премикс, полученный на предыдущей стадии, и любые компоненты фармацевтической композиции, которые не были еще введены в состав, смешивают продукты, полученные с предыдущих стадий, и любые компоненты фармацевтического препарата, которые не были еще введены в состав, и полученный порошок расфасовывают в пакетики.

Настоящее изобретение относится к новой фармацевтической композиции, содержащей в качестве активного компонента ассоциацию растворимой в воде соли или комплекса ацетилсалициловой кислоты и метоклопрамида или одной из его фармацевтически приемлемых солей.

Данное изобретение особенно пригодно для получения лекарственного средства для лечения мигрени, которое имеет форму шипучих или нешипучих порошков.

Мигрень является доброкачественным заболеванием, поражающим 5-25% взрослого населения и характеризующимся повторяющимися приступами головной боли, которые односторонние и очень часто ассоциируются с тошнотой и рвотой, значительно повышая дискомфорт из-за головных болей.

Ацетилсалициловая кислота, нестероидное противовоспалительное средство, является одним из ряда средств против мигрени благодаря его анальгезирующим свойствам.

Однако, несколько фармакокинетических исследований показали, что во время приступа мигрени имеется замедление адсорбции ацетилсалициловой кислоты из-за желудочного стаза и снижение количества абсорбированной ацетилсалициловой кислоты.

Введение метоклопрамида, или 4-амино-5-хлор-2-метокси-N-(β-диэтиламиноэтил)бензамида, в ассоциации с ацетилсалициловой кислотой давало возможность преодолеть эту проблему.

Фактически было найдено, что метоклопрамид, допаминергический антагонист, обладающий противорвотной активностью, действует на желудочный стаз и замедление опорожнения желудка, причем эти явления являются причиной снижения скорости абсорбции ацетилсалициловой кислоты и характеризуют приступы мигрени.

Эта ассоциация ацетилсалициловой кислоты и метоклопрамида была предметом различных исследований и привела к появлению в торговле таблеток, известных под названием MIGRAVRESS®, особенно в Великобритании.

В это же время, однако, ассоциация ацетилсалициловой кислоты и метоклопрамида недоступна в форме порошка.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что порошкообразные формы, содержащие ассоциацию ацетилсалициловой кислоты и метоклопрамида, нестабильны и приводят особенно к образованию R-ацетилметоклопрамида.

При этом состоянии целью настоящего изобретения является решение технической проблемы, которая состоит в предоставлении новой фармацевтической композиции для получения стабильного порошка, содержащего ассоциацию ацетилсалициловой кислоты и метоклопрамида в качестве активного компонента.

Проведенные исследования показали, что возможно производить фармацевтическую композицию, которая отвечает этой цели:

- с одной стороны, путем применения ацетилсалициловой кислоты в форме растворимой соли или комплекса и

- с другой стороны, путем добавления в эту ассоциацию по меньшей мере одного гидрофильного полимера в количестве, достаточном для стабилизации метоклопрамида.

Таким образом, в соответствии с первым признаком настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции для получения порошка, причем эта композиция характеризуется тем, что содержит в качестве активного компонента растворимую в воде соль или комплекс ацетилсалициловой кислоты в ассоциации с метоклопрамидом или одной из его фармацевтически прием-

лемых солей и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый гидрофильный полимер в количестве, достаточном для стабилизации метоклопрамида.

В пределах основы настоящего изобретения можно применять различные растворимые в воде соли или комплексы ацетилсалициловой кислоты, например:

- карбазалат кальция;
- ацетилсалицилат лизина;
- ацетилсалицилат натрия;

Однако, самые лучшие результаты были получены с карбазалатом кальция.

Это соединение является комплексом-предшественником салициловой кислоты, содержащим две молекулы ацетилсалициловой кислоты, стабилизированные одной молекулой карбамида и одним атомом кальция.

Это соединение точно описано в настоящей области знаний. (MERCK INDEX 11 th. Edition, p 250).

Кроме того, в пределах основы настоящего изобретения можно применять различные фармацевтически приемлемые гидрофильные полимеры, например, поливидон, производные целлюлозы (гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксизтилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу) и ксантановую камедь.

Самые лучшие результаты получили с применением поливидона или поливинилпирролидона, в качестве гидрофильного полимера.

Метоклопрамид, образующий часть композиции в соответствии с изобретением, должен быть обычно в свободной форме или в форме дигидрохлорида или моногидрохлорида.

Самые лучшие результаты получали с применением моногидрохлорида метоклопрамида.

Порошки, доступные в пределах основы настоящего изобретения, могут быть шипучими или нешипучими.

Композиция в соответствии с настоящим изобретением, применяемая для получения шипучего порошка, должна содержать фармацевтически приемлемую шипучую систему, содержащую по меньшей мере одну органическую кислоту и по меньшей мере одно вещество, способное реагировать с органической кислотой, выделяя диоксид углерода, в присутствии достаточного количества воды.

Примерами кислот, которые можно применять для этой цели, являются лимонная кислота, фурмаровая кислота, адипиновая кислота, винная кислота и смеси этих соединений.

Конкретно предпочтительной кислотой является лимонная кислота. Среди веществ, способных реагировать с этими органическими кислотами, в частности можно указать карбонаты щелочных металлов, особенно бикарбонат натрия, бикарбонат калия, карбонат натрия и карбонат калия, а также карбоксилизин, карбонат кальция и смеси указанных выше соединений.

Благоприятным должно быть применение бикарбоната натрия. Относительные количества кислоты и соединения, способного реагировать с этой кислотой, могут легко определяться специалистами данной области в соответствии с желаемым эффектом шипучести.

В одном предпочтительном примере осуществления изобретения, в котором шипучая система состоит из смеси бикарбоната натрия и лимонной кислоты, относительные соотношения этих соединений в шипучей системе, должно быть между 20:80 и 80:20.

В соответствии с одной конкретной характеристикой изобретения эта композиция содержит также эффективное количество по меньшей мере одного внутреннего дегидратирующего средства.

Присутствие внутреннего дегидратирующего средства в этой композиции делает возможным повышение стабильности порошка, который можно получить из этой композиции.

Функцией внутреннего дегидратирующего средства является улавливание природных следов воды или следов воды, которые могут появиться в порошке во время получения или хранения продукта.

Благоприятно применение в качестве внутреннего дегидратирующего средства цитрата магния или карбоната натрия.

В соответствии с другой конкретной характеристикой изобретения композиция содержит также фармацевтически приемлемый разбавитель.

Этот разбавитель играет, кроме того, благоприятную роль в стабилизации порошков, которые можно получить из этих композиций.

В пределах основы настоящего изобретения можно применять любой фармацевтически приемлемый разбавитель, в частности сахарозу, декстрозу, маннит, сорбит, ксилит или лактозу.

Благоприятным должно быть применение лактозы в качестве разбавителя.

Относительные количества различных компонентов композиции в соответствии с настоящим изобретением могут быть легко определены специалистами данной области, они зависят, конечно, от целевой конечной фармацевтической формы.

В общем, композиция в соответствии с настоящим изобретением, применяемая для получения шипучего или нешипучего порошка, может содержать следующие, выраженные в массовых частях на 10 частей метоклопрамида или одной из его фармацевтически приемлемых солей компоненты:

- растворимую в воде соль или комплекс ацетилсалициловой кислоты в количестве, эквивалентном 100—1000 частям по массе ацетилсалициловой кислоты;
- от 2 до 15 частей по массе гидрофильного полимера; и, если целесообразно,
- от 50 до 400 частей по массе внутреннего дегидратирующего средства;
- от 50 до 600 частей по массе шипучей системы;
- от 500 до 2500 частей по массе разбавителя.

Предпочтительная композиция содержит следующие, выраженные в массовых частях на 10 частей метоклопрамида или одной из его фармацевтически приемлемых солей, компоненты:

- растворимую в воде соль или комплекс ацетилсалициловой кислоты в количестве, эквивалентном 800-1000 частям по массе ацетилсалициловой кислоты;

от 2 до 10 частей по массе поливидона;
и, если целесообразно,
- от 70 до 180 частей по массе внутреннего дегидратирующего средства;
- от 200 до 500 частей по массе шипучей системы;

- от 750 до 1750 частей по массе разбавителя.

Одна конкретно предпочтительная композиция содержит следующие, выраженные в массовых частях на 10 частей метоклопрамида или одной из его фармацевтически приемлемых солей, компоненты:

- растворимую в воде соль или комплекс ацетилсалициловой кислоты в количестве, эквивалентном 900 частям по массе ацетилсалициловой кислоты;

- 5 частей по массе поливидона;

и, если целесообразно,

- 180 частей по массе внутреннего дегидратирующего средства;

- от 200 до 400 частей по массе шипучей системы;

- 1500 частей по массе разбавителя.

В соответствии с вторым признаком, настоящее изобретение относится к фармацевтическому препарату в форме шипучего или нешипучего порошка, причем этот препарат характеризуется тем, что он содержит указанную выше композицию, возможно в ассоциации по меньшей мере с одной обычной добавкой, выбранной из подслащивающих средств, корригентов, красящих средств и смазывающих веществ.

Выбор этих добавок и их относительные количества могут быть легко определены специалистами в этой области.

Подслащивающим веществом может быть натуральный сахар, например, сахароз или сорбит, или же синтетический продукт, например, сахарин или аспартам.

Предпочтительным подслащивающим веществом в настоящее время является аспартам.

Предпочтительным корригентом в настоящее время является ванильная эссенция.

Конечно, в пределах основы настоящего изобретения можно применять любой другой известный фармацевтически приемлемый корригент.

Предпочтительным смазывающим веществом в настоящее время является бензоат калия.

Конечно, в пределах основы настоящего изобретения можно применять любое другое известное фармацевтически приемлемое смазывающее вещество.

В соответствии с одной конкретной характеристикой, фармацевтический препарат в соответствии с настоящим изобретением должен быть в форме порошка, содержащего количество определенной выше композиции, соответствующее 5 мг, 10 мг или 30 мг метоклопрамида на унифицированную дозу.

В соответствии с третьим признаком, настоящее изобретение относится к способу получения фармацевтического препарата в форме шипучего или нешипучего порошка, причем этот способ характеризуется тем, что содержит:

а) обработку метоклопрамида или одной из его фармацевтически приемлемых солей эффек-

тивным количеством по меньшей мере одного гидрофильного полимера, предпочтительно путем смешивания порошков и гранулирования;

б) предварительное смешивание растворимой в воде соли или комплекса ацетилсалициловой кислоты и по меньшей мере части других компонентов фармацевтической формы, предпочтительно в форме порошков;

с) если нужно, гранулирование премикса, полученного со стадии б), и любых компонентов фармацевтической формы, которые не были еще введены в состав;

д) смешивание продуктов, полученных со стадий а) и б) или с) и любых компонентов фармацевтической формы, которые не были еще введены в состав; и, если нужно,

е) размещение порошка, полученного в конце стадии д), в пакетиках.

Предпочтительно обработку метоклопрамида или одной из его фармацевтически приемлемых солей гидрофильным полимером следует проводить путем гранулирования порошковидной смеси этих двух компонентов с подходящим растворителем.

Таким растворителем может быть вода, спирт, дихлорметан, изо-пропанол или смесь двух или более этих соединений.

По одному из вариантов раствор гидрофильного полимера в подходящем растворителе можно разбрызгивать на метоклопрамид или одну из его фармацевтически приемлемых солей в форме порошка.

Гранулирование, описанное в стадии с), указанной выше, предпочтительно проводят путем сухого прессования, но можно его проводить также путем мокрого гранулирования в подходящем растворителе, например, методом, обычно применяемым в фармацевтической промышленности, в частности с применением планетарной мешалки, вакуумного смесителя-гранулятора, псевдооживленного слоя, смесителя для сухого смешивания или турбины.

Следует указать, что в этой стадии шипучую систему можно вводить непосредственно в форме гранул.

Следует также указать, что некоторые компоненты фармацевтической формы, например, подслащивающее вещество или корригент, можно вводить во время указанной выше стадии б) в случае сухого прессования, но можно их также смешивать непосредственно в указанной выше стадии д).

Настоящее изобретение будет иллюстрировано приведенными ниже примерами, не ограничивающими данное изобретение, в которых указанные количества приводятся в частях по массе на 10 частей по массе метоклопрамида или одной из его фармацевтически приемлемых солей.

Пример 1

Стадия А: Обработка метоклопрамида

Порошкообразную смесь моногидрата гидрохлорида метоклопрамида и поливидона (5 частей по массе) гранулируют с 7% очищенной воды (масса/масса).

Стадия В: Предварительное смешивание соли или комплекса ацетилсалициловой кислоты и других компонентов

Премикс получают с использованием следующих компонентов:

- карбазалата кальция (количество, соответствующее 900 частям по массе ацетилсалициловой кислоты);

- безводной лимонной кислоты (168 частей по массе);

- бикарбоната натрия (232 частей по массе);

- лактозы (1500 частей по массе);

- цитрата магния (180 частей по массе);

- бензоата калия (250 частей по массе).

Стадия С: Сухое прессование смеси, полученной на стадии В

Стадия D: Заключительное смешивание

Смешивают продукты, полученные со стадией А и С, и следующие соединения: аспартам и корригент ванилиновую эссенцию, которые входят в порошкообразной форме.

Стадия E: Упаковывание в пакеты

Смесь порошков, полученную в конце стадии С, можно упаковывать непосредственно в пакеты.

Пример 2

Шипучие или нешипучие порошки, имеющие следующий состав, получали описанным выше способом.

Продукт	Пример 2	Пример 3	Пример 4	Пример 5	Пример 6
Карбазалат кальция (выражен в частях по массе ацетилсалициловой кислоты)	900	900	900	900	1 900
Метоклопрамид HCl H ₂ O (выражено в частях по массе метоклопрамида)	10	10	10	10	10
Поливидон	8	3	5	5	5
Лимонная кислота	-	126	-	294	168
Лактоза	1000	1500	2500	1750	900
Бикарбонат натрия	-	174	-	406	232
Цитрат магния	-	150	100	250	180
Бензоат калия	100	200	150	250	200
Аспартам	5	15	-	15	15
Корриген	25	30	26	30	30
Сахаринат натрия	10	-	10	-	-
Маннит	1310	-	-	-	-
Винная кислота	160	-	-	-	-
Карбонат натрия	120	-	-	-	-

Тираж 50 экз.

Відкрите акціонерне товариство «Патент»

Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101

(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03