

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **036554**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.11.23

(21) Номер заявки
201692367

(22) Дата подачи заявки
2015.05.19

(51) Int. Cl. *A61K 9/08* (2006.01)
A61K 31/136 (2006.01)
A61P 11/12 (2006.01)

(54) **СИРОП ОТ КАШЛЯ, СОДЕРЖАЩИЙ АМБРОКСОЛА ГИДРОХЛОРИД**

(31) **14169642.7**

(32) **2014.05.23**

(33) **EP**

(43) **2017.05.31**

(86) **PCT/EP2015/060991**

(87) **WO 2015/177147 2015.11.26**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)**

(72) Изобретатель:
**Пломани Бернд, Бушелло Катрин,
Шойринг Уве, Зампони Аннетте (DE)**

(74) Представитель:
**Веселицкая И.А., Кузенкова Н.В.,
Веселицкий М.Б., Белоусов Ю.В.,
Каксис Р.А., Куликов А.В., Кузнецова
Е.В., Соколов Р.А., Кузнецова Т.В.
(RU)**

(56) CN-A-102125540
CN-A-101352417
CN-A-102258462

(57) Изобретение относится к сиропу от кашля, который состоит из амброксола гидрохлорида, глицерина в количестве менее чем 0,5 г на 100 мл сиропа от кашля, сахароспиртов в количестве менее чем 1 г на 100 мл сиропа от кашля, гидроксипропилцеллюлозы в качестве приемлемого загустителя в количестве от 0,01 до 1,0 г на 100 мл сиропа от кашля, приемлемого подсластителя и воды, и его применения для муколитического лечения острых и хронических заболеваний бронхов и/или легких.

B1

036554

036554

B1

Настоящее изобретение касается сиропов от кашля, содержащих амброксола гидрохлорид, отличающихся тем, что они, по существу, не содержат глицерина, и их применения для муколитического лечения острых и хронических заболеваний бронхов и/или легких.

Амброксол является метаболитом бромгексина (Bisolvon®), который, в свою очередь, получают из вазицина, растительного экстракта из растения Адатода сосудистая.

Амброксол является действующим веществом с местным болеутоляющим, муколитическим и противовоспалительным действием, применяемым для лечения воспалительных процессов в горле и заболеваний органов дыхания, сопровождающихся образованием вязким слизи, например, при сильных обострениях хронического бронхита, астматического бронхита и бронхиальной астмы.

Амброксол обычно входит в состав лекарственных средств в виде амброксола гидрохлорида. Амброксол серийно производится и продается, в числе прочего, в форме таблеток для рассасывания, капсул, растворов для ингаляций, сиропов и микстур от кашля.

При хранении в составе традиционных серийно производимых композиций амброксола гидрохлорид подвергается медленному процессу разложения.

Задача настоящего изобретения заключалась в создании сиропа от кашля, содержащего амброксола гидрохлорид, отличающегося особенно высокой устойчивостью при хранении, то есть, особенно низкой скоростью разложения амброксола гидрохлорида.

В соответствии с настоящим изобретением эта задача решается с помощью сиропа от кашля, содержащего амброксола гидрохлорид, который отличается от традиционных серийно производимых сиропов от кашля тем, что он, по существу, не содержит глицерина. В другом варианте осуществления изобретения эта задача решается с помощью сиропа от кашля, содержащего амброксола гидрохлорид, который отличается от традиционных серийно производимых сиропов от кашля тем, что он, по существу, не содержит глицерина и сахароспиртов.

Сиропы от кашля в соответствии с настоящим изобретением неожиданно отличаются очень низкой скоростью разложения амброксола гидрохлорида. Следовательно, фактически нет необходимости добавлять какие-либо стабилизаторы.

Естественно, сиропы от кашля в соответствии с настоящим изобретением пригодны для традиционного применения без каких-либо ограничений. Следовательно, еще одна цель изобретения касается применения сиропа от кашля в соответствии с настоящим изобретением для муколитического лечения острых и хронических заболеваний бронхов и/или легких.

В контексте настоящего изобретения термин "амброксола гидрохлорид" означает транс-4-((2,4-диброманилин-6-ил)метиламино)циклогексанола гидрохлорид.

Обычно сироп от кашля в соответствии с настоящим изобретением содержит амброксола гидрохлорид в количестве от 0,1 до 1,0 г на 100 мл сиропа от кашля. Указанное количество амброксола гидрохлорида в каждом случае касается количества используемой соли. Сиропы от кашля в соответствии с настоящим изобретением предпочтительно содержат амброксола гидрохлорид в количестве от 0,1 до 1,0 г, например в количестве 0,3 или 0,6 г в каждом случае на 100 мл сиропа от кашля.

Один конкретный вариант осуществления настоящего изобретения касается сиропа от кашля в соответствии с настоящим изобретением, содержащего амброксола гидрохлорид как единственное действующее вещество, то есть так называемого монопрепарата.

Сироп от кашля в соответствии с настоящим изобретением отличается тем, что, по существу, не содержит глицерина.

Подразумевается, что термин "по существу, не содержит глицерина" означает, что глицерин используется в количестве, не оказывающем существенного влияния на свойства сиропа от кашля. Обычно сироп от кашля в соответствии с настоящим изобретением будет содержать глицерин в количестве менее чем 5 г на 100 мл сиропа от кашля. Количество глицерина в сиропе от кашля в соответствии с настоящим изобретением предпочтительно составляет менее чем 1 г, а наиболее предпочтительно менее чем 0,5 г в каждом случае на 100 мл сиропа от кашля. Один конкретный вариант осуществления изобретения касается сиропа от кашля, который не содержит глицерина.

Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения касается сиропа от кашля в соответствии с настоящим изобретением, отличающегося тем, что, по существу, не содержит сахароспиртов.

В контексте настоящего изобретения термин "сахароспирт" означает соединения общей формулы $\text{НОСН}_2[\text{СН}(\text{ОН})]_n\text{СН}_2\text{ОН}$ (в которой $n \geq 1$), которые могут быть получены путем восстановления сахара, в частности моно- или дисахарида. Традиционными сахароспиртами в качестве вспомогательных веществ в фармацевтических композициях являются, например, сорбит, ксилит, мальтит, изомальт, маннит, трейт, эритрит и арабит.

Подразумевается, что термин "по существу, не содержит сахароспиртов" означает, что сахароспирты используются в количестве, не оказывающем существенного влияния на свойства сиропа от кашля. Обычно сироп от кашля в соответствии с настоящим изобретением будет содержать сахароспирты в количестве менее чем 10 г на 100 мл сиропа от кашля. Количество сахароспиртов в сиропе от кашля в соот-

ветствии с настоящим изобретением предпочтительно составляет менее чем 5 г, а наиболее предпочтительно менее чем 1 г в каждом случае на 100 мл сиропа от кашля. Один конкретный вариант осуществления изобретения касается сиропа от кашля, который не содержит сахароспиртов.

Обычно сироп от кашля в соответствии с настоящим изобретением содержит приемлемый загуститель. С его помощью сиропу от кашля в соответствии с настоящим изобретением могут придавать требуемую вязкость. Следовательно, сироп от кашля в соответствии с настоящим изобретением содержит загуститель в количестве, подходящем для создания желаемой вязкости. Обычно сироп от кашля в соответствии с настоящим изобретением содержит загуститель в количестве от 0,001 до 10 г, предпочтительно от 0,005 до 5 г, наиболее предпочтительно от 0,01 до 1 г в каждом случае на 100 мл сиропа от кашля в соответствии с настоящим изобретением.

Приемлемые загустители выбирают, например, из числа гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), гидроксипропилцеллюлозы (HPC), метилцеллюлозы (MC), карбоксиметилцеллюлозы (СМС) и метилэтилцеллюлозы (МЕС). Предпочтительно загустители выбирают из числа гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), гидроксипропилцеллюлозы (HPC) и гидроксипропилцеллюлозы (HPC). В частности, загустителем, используемым в соответствии с настоящим изобретением, является гидроксипропилцеллюлоза.

Сироп от кашля в соответствии с настоящим изобретением обычно отличается вязкостью в диапазоне от 1 мПа·с до 30 Па·с при температуре 20°C. Предпочтительно вязкость находится в диапазоне от 10 мПа·с до 5 Па·с, а наиболее предпочтительно в диапазоне от 30 мПа·с до 1 Па·с. Указанные значения приведены на основе определения вязкости при температуре 20°C посредством вискозиметра с падающим шариком с помощью способа, описанного в Европейской фармакопее (European Pharmacopoeia, 6th edition, page 84, chapter 2.2.49).

Обычно сироп от кашля в соответствии с настоящим изобретением содержит приемлемый подсластитель. В соответствии с настоящим изобретением предпочтительно используются подсластители, не являющиеся сахароспиртами, то есть в данном варианте осуществления сироп от кашля в соответствии с настоящим изобретением не содержит сахароспиртов.

Приемлемые подсластители выбирают, например, из числа сукралозы, ацесульфама, аспартама, цикламата, сахарина, изомальта, мальтита, ксилита, лактита, эритрита, алитамы, тауматина и неогесперидина дигидрохалкона. Предпочтительными подсластителями являются сукралоза, ацесульфам, аспартам, цикламат, сахарин, алитам, тауматин и неогесперидин дигидрохалкон. Наиболее предпочтительным подсластителем является сукралоза.

Сироп от кашля в соответствии с настоящим изобретением обычно содержит подсластитель в количестве от 0,01 до 10 г на 100 мл сиропа от кашля. Предпочтительно сироп от кашля в соответствии с настоящим изобретением содержит подсластитель в количестве от 0,05 до 1 г, а наиболее предпочтительно в количестве от 0,05 до 0,5 г в каждом случае на 100 мл сиропа от кашля в соответствии с настоящим изобретением.

Обычно сироп от кашля в соответствии с настоящим изобретением содержит приемлемый консервант.

В контексте настоящего изобретения термин "консервант" не включает каких-либо сахароспиртов, которые, как известно, также имеют консервирующее действие.

Приемлемые консерванты включают, например, бензойную кислоту, сорбиновую кислоту, сернистую кислоту или их соли. Бензойная кислота, в частности, оказалась приемлемым консервантом для сиропов от кашля, содержащих амброксол.

Сироп от кашля в соответствии с настоящим изобретением обычно содержит консервант в количестве от 0,005 до 1,0 г на 100 мл сиропа от кашля. Предпочтительно сироп от кашля в соответствии с настоящим изобретением содержит консервант в количестве от 0,01 до 0,5 г, а наиболее предпочтительно в количестве от 0,02 до 0,1 г в каждом случае на 100 мл сиропа от кашля.

Сиропы от кашля в соответствии с настоящим изобретением обычно являются водными композициями. Термин "водные композиции" в контексте настоящего изобретения предпочтительно касается композиций, в которых растворители состоят по меньшей мере из 80, а наиболее предпочтительно по меньшей мере 90 вес.% воды. Один конкретный вариант осуществления касается сиропов от кашля, в которых растворитель состоит исключительно из воды. Такие сиропы от кашля не содержат спирта и, таким образом, по существу пригодны для лечения детей.

Процентное соотношение растворителя, в частности воды, в сиропах от кашля в соответствии с настоящим изобретением обычно составляет по меньшей мере 50 вес.%. Сиропы от кашля в соответствии с настоящим изобретением обычно отличаются содержанием воды по меньшей мере 77, предпочтительно по меньшей мере 90, а наиболее предпочтительно по меньшей мере 95 вес.%.

Один конкретный вариант осуществления настоящего изобретения касается сиропа от кашля, состоящего из:

- a) амброксола гидрохлорида в количестве от 0,1 до 1,0 г,
- b) загустителя в количестве от 0,01 до 1,0 г,

- с) подсластителя в количестве от 0,01 до 10 г,
- д) консерванта в количестве от 0 до 1,0 г и
- д) ароматизаторов в количестве от 0 до 10 г и
- е) дистиллированной воды в количестве 100 мл.

Ранее сделанные замечания применяются также в отношении предпочтительных количеств и характера компонентов данного конкретного варианта осуществления.

Приемлемые ароматизаторы известны специалистам в данной области техники.

Сиропы от кашля в соответствии с настоящим изобретением производятся с помощью традиционных способов рецептирования. Не имеет существенного значения, смешиваются ли компоненты сиропов от кашля в соответствии с настоящим изобретением одновременно или последовательно. Порядок их смешивания также не имеет значения. Компоненты сиропов от кашля в соответствии с настоящим изобретением могут поставляться в чистом виде, в виде растворов или в виде частичных композиций, которые уже содержат определенное количество ингредиентов сиропов от кашля в соответствии с настоящим изобретением.

Благодаря своей высокой устойчивости, сиропы от кашля в соответствии с настоящим изобретением пригодны для упаковывания во все традиционные формы упаковки.

Настоящее изобретение будет более подробно описано ниже с помощью неограничивающих примеров.

Примеры

Для исследования их устойчивости два сиропа от кашля в соответствии с настоящим изобретением (композиции (А) и (В)) и две композиции, соответствующие традиционным серийно производимым сиропам от кашля (композиции (С) и (D)) помещали в традиционные серийно производимые флаконы из коричневого стекла. Устойчивость композиций при хранении в контролируемых условиях (6 месяцев при 40°C, 75% относительной влажности) оценивали на основании количества трех имеющихся продуктов разложения амброксола гидрохлорида. С этой целью содержание продуктов разложения (1)-(3) в образцах определяли посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и УФ-детектирования.

Композиция	(А)	(В)	(С)	(D)
	содержание [мг/мл]			
Амброксола гидрохлорид	3	6	3	3
Бензойная кислота	0,5	0,5	1,7	1,7
Гидроксизтилцеллоза	4	4	2	2
Ацесульфам калия	-	-	1	1
Сукралоза	1	1,26	-	-
Сорбит (70%-й раствор)	-	-	350	350
Глицерин (85%-й раствор)	-	-	150	150
			(синтетический)	(растительный)
Ароматизаторы	4,4	4,8	2,2	2,4
Вода	дистил. 1 мл	дистил. 1 мл	дистил. 1 мл	дистил. 1 мл

Продукт разложения (1): молекулярная масса: 424,6 г/моль.

Общая формула (эмпирическая): $C_{14}H_{16}Br_2N_2O \cdot HCl$.

Продукт разложения (2): молекулярная масса: 426,6 г/моль.

Общая формула (эмпирическая): $C_{14}H_{18}Br_2N_2O \cdot HCl$.

Продукт разложения (3): молекулярная масса: 487,6 г/моль.

Общая формула (эмпирическая): $C_{16}H_{22}Br_2N_2O_3 \cdot HCl$.

Результаты этого исследования приводятся ниже.

Композиция (А).

Продукт разложения	Количество (при содержании амброксола гидрохлорида 3 мг / мл)
А	<0,05 %
В	0,07 %
С	<0,05 %
Итого	0,07 %

Композиция (В).

Продукт разложения	Количество (при содержании амброксола гидрохлорида 6 мг / мл)
А	<0,05 %
В	<0,05 %
С	<0,05 %
Итого	<0,05 %

Композиция (С) (сравнительный пример).

Продукт разложения	Количество (при содержании амброксола гидрохлорида 3 мг / мл)
А	0,19 %
В	0,17 %
С	0,16 %
Итого	0,52 %

Композиция (D) (сравнительный пример).

Продукт разложения	Количество (при содержании амброксола гидрохлорида 3 мг / мл)
А	0,27 %
В	0,32 %
С	0,12 %
Итого	0,71 %

Результаты испытаний демонстрируют, что сиропы от кашля в соответствии с настоящим изобретением отличаются от традиционных серийно производимых композиций, содержащих амброксола гидрохлорид, особенно низкой скоростью разложения амброксола гидрохлорида.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Сироп от кашля, содержащий амброксола гидрохлорид, отличающийся тем, что состоит из амброксола гидрохлорида, глицерина в количестве менее чем 0,5 г на 100 мл сиропа от кашля, сахароспиртов в количестве менее чем 1 г на 100 мл сиропа от кашля, гидроксипропилцеллюлозы в качестве приемлемого загустителя в количестве от 0,01 до 1,0 г на 100 мл сиропа от кашля, приемлемого подсластителя и воды.

2. Сироп от кашля по п.1, отличающийся тем, что имеет вязкость в диапазоне от 1 мПа·с до 30 Па·с при температуре 20°C.

3. Сироп от кашля по одному из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что дополнительно содержит ароматизаторы и консервант.

4. Сироп от кашля по одному из пп.1-3, отличающийся тем, что подсластитель присутствует в количестве от 0,01 до 10 г на 100 мл сиропа от кашля.

5. Сироп от кашля по одному из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что имеет содержание воды по меньшей мере 77 вес.%.

6. Сироп от кашля по одному из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что состоит из:

- a) амброксола гидрохлорида в количестве от 0,1 до 1,0 г,
- b) гидроксипропилцеллюлозы в количестве от 0,01 до 1,0 г,
- c) подсластителя в количестве от 0,01 до 10 г,
- d) консерванта в количестве от 0 до 1,0 г,
- e) ароматизаторов в количестве от 0 до 10 г и
- e) дистиллированной воды в количестве до 100 мл.

7. Применение сиропа от кашля по одному из предшествующих пунктов для муколитического лечения острых и хронических заболеваний бронхов и/или легких.

