



УКРАЇНА

(19) UA (11) 44581 (13) U
(51) МПК (2009)
A61K 9/00
A61K 9/46
A61K 47/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СИРОП ДЛЯ ЛІКУВАННЯ БРОНХОПУЛЬМОНАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

1

(21) u200903695
(22) 15.04.2009
(24) 12.10.2009
(46) 12.10.2009, Бюл.№ 19, 2009 р.
(72) БОРЩЕВСЬКА МАРИНА ІЛЛІНІЧНА, ЖЕБ-
РОВСЬКА ФІЛЯ ІВАНІВНА, КОСТЮК ГРИГОРІЙ
ВІКТОРОВИЧ
(73) БОРЩЕВСЬКА МАРИНА ІЛЛІНІЧНА, ЖЕБ-
РОВСЬКА ФІЛЯ ІВАНІВНА, КОСТЮК ГРИГОРІЙ
ВІКТОРОВИЧ
(57) 1. Сироп для лікування бронхопульмональних
захворювань, який містить основні діючі речовини
- амброксол гідрохлорид і карбоцистеїн та допомі-

2

жні речовини як сиропоутворювач, консервант,
солюбілізатор, буферну систему, підсолоджувач,
барвник, ароматизатор та воду, який **відрізняєть-**
ся тим, що додатково, як допоміжну речовину,
містить меглюмін, у наступному співвідношенні
компонентів, мас. %:

амброксол гідрохлорид	0,28-0,32
карбоцистеїн	1,87-2,81
допоміжні речовини	решта.

2. Сироп за п. 1, який **відрізняється** тим, що міс-
тить приблизно від 1,87 % (мас) до приблизно
2,81 % (мас) меглюміну.

Корисна модель стосується фармації, зокрема
лікувального засобу у формі сиропу на основі кар-
боцистеїну та амброксолу з муколітичними влас-
тивостями, який може бути використаний для ліку-
вання бронхопульмональних захворювань,
зокрема гострих та хронічних захворювань диха-
льних шляхів, захворювань бронхів, пневмонії,
захворювань середнього вуха та придаткових па-
зух носа.

Хронічні захворювання органів дихання явля-
ють собою одну з найбільш актуальних проблем
медицини. Основне місце в структурі хронічних
захворювань органів дихання належить хронічно-
му обструктивному бронхіту (ХОБ), частка якого
становить 70-80 %. Протягом історії людства за-
хворюваність органів дихання є однією з найбільш
частих причин смертності серед дорослого і особ-
ливо дитячого населення. В Україні ХОБ є також
одним з найбільш розповсюджених патологій, і
становить 26,1 % від усіх вперше виявлених і за-
реєстрованих захворювань, при цьому з причини
захворюваності ХОБ в середньому за рік призна-
ються інвалідами 2200 пацієнтів. Патогенез ХОБ
та інших запальних захворювань верхніх дихаль-
них шляхів характеризується поліетіологічністю, і
їх фармакотерапія вимагає різнобічного впливу -
використання протикашлевих, відхаркувальних,
жарознижуючих, болезаспокійливих, протизапаль-
них, антимікробних та інших лікарських засобів.

Лікування бронхітів включає в себе вплив на етіо-
логічний фактор, патогенетичне і симптоматичне
лікування. Так, при вірусній етіології гострих прос-
тих бронхітів лікування, в основному, спрямовано
на розрідження та евакуацію мокротиння.

В останні роки увага лікарів звернена до пре-
парату Мілістан - сироп від кашлю фірми «Мілі
Хелскере Лімітед», Великобританія (Інструкція до
застосування, реєстраційне посвідчення № UA/243
5/01/01). Цей препарат є прототипом запропоно-
ваного лікувального засобу, та містить у своєму
складі 15 мг амброксолу гідрохлориду, 100 мг кар-
боцистеїну та допоміжні інгредієнти: натрію метил-
гідроксибензоат, натрію пропілгідроксибензоат,
розчин глюкози, розчин сорбітолу 70 %, гліцерол,
аспартам, пропіленгліколь, динатрію едетат, кис-
лоти лимонної моногідрат, натрію бензоат, натрію
гідроксид, барвник, есенцію полуниці/суниці, воду
очищену.

Препарат є збалансованою комбінацією двох
діючих речовин - амброксолу гідрохлориду і кар-
боцистеїну. Випускається він у вигляді сиропу у
флаконі по 100 мл (в 5 мл сиропу міститься 15 мг
амброксолу гідрохлориду та 100 мг карбоцистеї-
ну). Амброксол має секретомоторну дію, стимулює
роботу епітелію бронхів, поновлює дренажну фун-
кцію бронхів і бронхіол, стимулює утворення ендо-
генного сурфактанта. Під його дією кашель та кі-
лькість мокротиння значно зменшується.

(19) UA (11) 44581 (13) U

Карбоцистеїн проявляє муколітичну і відхаркувальну дію за рахунок активації сіалової трансферази - ферменту бокаловидних клітин слизової оболонки бронхів. Нормалізує кількісне співвідношення кислих і нейтральних сіаломуцинів, що сприяє зменшенню в'язкості бронхіального секрету, полегшує відходження мокрот. Мілістан, сироп від кашлю застосовується в комплексній терапії гострих та хронічних запальних захворювань дихальних шляхів, що супроводжуються кашлем з трудновідхаркувальною мокротою, при лікуванні хронічних бронхітів з обструктивним синдромом, пневмоній, бронхіальної астми, бронхоектатичної хвороби, запальних захворювань середнього вуха і придаткових пазух носа.

Проте цей сироп, при всіх його перевагах, є недостатньо стабільним і при зміні температури зберігання в розчині утворюється дисперсний осад. Хімічна стабільність двох активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) - карбоцистеїн та амброксол гідрохлорид в одній системі знаходиться в дуже вузьких межах рН та суттєво залежить від сателітного оточення допоміжних речовин.

В основу корисної моделі поставлене завдання, вдосконалити склад сиропу, для забезпечення його стабільності при зберіганні та транспортуванні в широких межах температур, що, в свою чергу, підвищить його ефективність. Поставлене завдання досягається тим, що сироп для лікування бронхопульмональних захворювань, який містить основні діючі речовини амброксол гідрохлорид і карбоцистеїн та допоміжні речовини в якості сиропоутворювача, консерванта, солюбілізатора, буферної системи, підсолоджувача, барвника, ароматизатора та воду згідно з корисною моделлю додатково, як допоміжну речовину, містить меглюмін, у наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

амброксол гідрохлорид	0,28-0,32
карбоцистеїн	1,87-2,81
допоміжні речовини	решта

Згідно з корисною моделлю сироп містить приблизно від 1,87 % (мас) до приблизно 2,81 % (мас) меглюміну.

Відомо, що карбоцистеїн, який входить в препарат практично нерозчинний в воді, етанолі та ефірі, розчиняється в розведених мінеральних кислотах та розчинах лугів. Для розчинення карбоцистеїну в препараті прототипі «Мілістан, сироп від кашлю» використовується натрію гідроксид. Крім того, в якості забезпечення необхідної кількості іонів Na^+ для розчинення карбоцистеїну використані натрієві солі: метил гідроксибензоату, пропілгідроксибензоату, натрію бензоату. В процесі аналізу прототипу, препарату «Мілістан, сироп від кашлю» було проведено спостереження за препаратом в нормальних та стресорних умовах та встановлено, що кількісний вміст карбоцистеїну суттєво знижується в процесі зберігання до 15,41 мг/мл. Згідно з аналізом сертифікату на препарат «Мілістан сироп від кашлю», серія с. MS004, номінальний вміст карбоцистеїну повинен бути в інтервалі 18,0-22,0 мг/мл.

У зв'язку з вищевикладеним, для покращення стабільності препарату, згідно з корисною моделлю підібрано якісний та кількісний склад допоміжних речовин, які входять до складу препарату. Для стабілізації запропонованого сиропу в процесі зберігання, в якості лужного агента вибрана органічна речовина, тропна складу ГЛФ - амінопохідна сорбітолу 1-Деокси-1-(метиламіно)-D-глюкітол (меглюмін) та яка забезпечує розчинність діючої речовини - карбоцистеїну в процесі приготування сиропу та його стабільності в лікарській формі. 1-Деокси-1-(метиламіно)-D-глюкітол (меглюмін) разом з лимонною кислотою моногідрат утворює стійку буферну систему, що забезпечує стабільність ГЛФ в процесі зберігання при температурі не вище 25°C.

В таблиці 1 представлено порівняння фізико-хімічних властивостей запропонованого сиропу за корисною моделлю та сиропу за прототипом.

Таблиця 1.

Порівняння фізико-хімічних властивостей запропонованого сиропу за корисною моделлю та сиропу за прототипом.

Показники якості	Межі		Результати досліджень	
	Сироп за корисною моделлю	Сироп за прототипом	Сироп за корисною моделлю	Сироп за прототипом
рН	4,7-6,3	3,5-5,0	5,15	4,61
Густина, г/см ³	1,19-1,23	-	1,21	1,27
Вміст карбоцистеїну, мг/мл	18,0-22,0	18,0-22,0	21,27	19,81
Вміст амброксолу гідрохлориду, мг/мл	2,7-3,3	2,7-3,3	3,09	3,04

В процесі розробки складу запропонованого препарату, вивчався вплив фізичних, хімічних та технологічних факторів на технологію виготовлення та стабільність препарату.

Технологічні параметри одержання препарату (послідовність завантаження інгредієнтів, час перемішування, температура, рН, умови фільтрації), здатних забезпечити оптимальну технологію виготов-

лення препарату та стабільний склад препарату і його відповідність заданим показникам якості.

Як сиропоутворювач у препараті використовується - сорбітол. Концентрація сорбітолу вибрана експериментально та складає в межах 25 -70 % (мас). В якості неводних розчинників (солюбілізаторів) в препараті використовується - гліцерин та пропіленгліколь. Концентрація гліцерину та пропі-

ленгліколю вибрана експериментально, забезпечує стабільність АФІ в сиропі та складає в межах:

гліцерин $\leq 22\%$;
пропіленгліколь 10-25 %

Як комплексоутворювач використовується динатрієва сіль етилендіамін-тетраоцтової кислоти. Концентрація динатрієвої солі етилендіамінтетраоцтової кислоти вибрана експериментально та складає в межах 0,01-0,04 мас. %. Як підсолоджувач використовується - глюкоза та аспартам. Концентрацію глюкози та аспартamu підібрано експе-

риментально для забезпечення органолептичних властивостей препарату. Концентрацію барвника та ароматизатора підібрано експериментально для забезпечення приємного запаху та смаку. В якості буферної системи використовують меглюмін та лимонну кислоту моногідрат. Встановлення оптимального співвідношення здатного забезпечити номінальне значення рН препарату проводили на модельних сумішах. Вимірювання рН проводили на рН-метрі.

Дані приведені в таблиці 2.

Таблиця 2.

Показники якості розчину запропонованого сиропу при різних співвідношеннях меглюміну (1-Деокси-1-(метиламіно)-D-глюкітол) і лимонної кислоти моногідрату.

№ складу	Меглюмін(1-Деокси-1-(метиламіно)-D-глюкітол) г/мл	Лимонна кислота, моногідрат, г/мл	рН, 20°C
1	2,339	0,02	6,9
2		0,04	6,0
3		0,06	5,64
4		0,08	5,38
5		од	5,23
6		0,12	5,12
7		0,14	5,0
8		0,16	4,81
9		0,18	4,78
10	2,339	0,2	4,7
11		0,22	4,68
12		0,24	4,59
13		0,26	4,56
14		0,28	4,42
15		0,3	4,4
16	2,339	0,16	4,9
17	2,389		5,12
18	2,439		5,34
19	2,489		5,71
20	2,539		5,91
21	2,589		6,04

В якості консерванту в запропонованому препараті використовується натрію бензоат. Концентрація натрію бензоат складає в межах 0,02-0,5 мас. %. Така концентрація натрію бензоату забезпечує мікробіологічну чистоту в процесі зберігання та ефективність консерванту в препараті під час застосування.

Сироп для лікування бронхопальмональних захворювань виготовляють таким чином.

Приготування розчину 1.

В реактор завантажують воду очищену, сорбітол, динатрієву сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти, натрію бензоат, амброксол гідрохлорид. Піс-

ля повного розчинення завантажують глюкозу, аспартам, лимонну кислоту моногідрат. Перемішують до повного розчинення компонентів, додають гліцерин та перемішують.

Приготування розчину 2.

В реактор завантажують воду очищену, включають перемішування і, при постійному перемішуванні, завантажують меглюмін, карбоцистеїн та пропіленгліколь. Перемішують до повного розчинення.

Розчини змішують, додають ароматизатор та барвник, фільтрують через патронний фільтр (розмір пор 15-20 мкм). Профільтрований розчин препарату розливають у флакони.