



УКРАЇНА

(19) UA (11) 37278 (13) C2

(51) 7 A61K31/485, A61K31/135,
A61P11/14МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПРОТИКАШЛЬОВА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ

- (21) 96093730
(22) 22.02.1995
(24) 15.05.2001
(31) M194A000362
(32) 01.03.1994
(33) IT
(86) PCT/EP95/00658, 22.02.1995
(46) 15.05.2001, Бюл. № 4, 2001 р.
(72) Галлі Анджелі (IT)
(73) АЗІЕНДЕ КІМІКЕ РІУНІТЕ АНДЖЕЛІНІ ФРАН-
ЧЕСКО А.ЧІ.Р.А.Ф. С.П.А. (IT)
(56) WO, A, 92 07559, 14.05.1992 р.
(57) 1. Противокашлевая фармацевтическая композиция для перорального введения, **отличающаяся** тем, что она обеспечивает значительный контакт ее компонентов со слизистыми оболочками защитной полости и содержит центрально действующее противокашлевое средство или его фармацевтически приемлемую соль и бензидамин или его фармацевтически приемлемую соль с кислотой.
2. Композиция по п. 1, **отличающаяся** тем, что она имеет форму пастилок, леденцов, жевательных таблеток или жевательных резинок.
3. Композиция по п. 1 или 2, **отличающаяся** тем, что она содержит от 0,5 до двойной стандартной дозы центрально действующего противокашле-

вого средства, выбираемого из группы, состоящей из кодеина, декстрометорфана, дигидрокодеина, димеморфана, носкапина, левопропосифена напсилата, карбетапентана, карамифена, хлофедиа-
нола, дифенидрамина, глауцина, бензоната, гидрокодона, гидроморфона и их фармацевтически приемлемых солей.

4. Композиция по любому одному из пп. 1-3, **отличающаяся** тем, что она содержит количество бензидамина, равное от 1/200 до двойного количества по весу центрально действующего противокашлевого средства или эквивалентное количество его фармацевтически приемлемой соли с кислотой.

5. Композиция по п. 1, **отличающаяся** тем, что она содержит от 0,15 до 10 мг бензидамина и от 5 до 30 мг декстрометорфана или эквивалентные количества их фармацевтически приемлемой соли.

6. Композиция по п. 5, **отличающаяся** тем, что фармацевтически приемлемой солью бензидамина является гидрохлорид.

7. Композиция по п. 5 или 6, **отличающаяся** тем, что фармацевтически приемлемой солью декстрометорфана является гидробромид.

8. Композиция по п. 5 или 6, **отличающаяся** тем, что фармацевтически приемлемой солью декстрометорфана является гидрат гидробромид.

Это изобретение касается противокашлевой композиции. Более конкретно, это изобретение относится к пероральной противокашлевой композиции, включающей противокашлевое средство центрального действия или его фармацевтически приемлемую соль и бензидамин или его фармацевтически приемлемую соль с присоединением кислоты.

Кашель является физиологическим актом, полезным для освобождения респираторного тракта от чужеродных веществ и от избытка секретов. Однако в некоторых случаях кашель бесполезен и вместо этого раздражает больного или мешает ему или ей отдыхать или спать. Это приводит к необходимости применения лекарства, способного снижать приступы и/или тяжесть кашля.

Среди многих лекарств, которые снижают кашель, некоторые действуют на центральную нервную систему. Примерами таких противокашлевых средств являются: кодеин, декстрометорфан, дигидрокодеин, димеморфан, носкапин, левопропосифен, напсилат, карбетапентан, карамифен, хлофедиа-
нол, дифенгидрамин, глауцин, бензонат, гидрокодон и гидроморфон. Наиболее обычно используемыми из них являются: кодеин, декстрометорфан, дигидрокодеин, димеморфан и носкапин.

Декстрометорфан является особенно важным примером ненаркотических противокашлевых средств центрального действия (The Merck Index, 9th ed., 1976, p. 1289, No.8116). Средняя доза декстрометорфана гидробромид, которую нужно давать взрослым, составляет от 15 до 30 мг, 3-4

раза в день (Goodman & Gilman - "Le Basi farmacologiche della terapia" -8th italian edition, Zanichelli - Bologna). Они существуют в виде драже, таблеток, сиропов и капель как в чистом виде, так и в смеси с бальзамическими отхаркивающими средствами.

Бензидамин (The Merck Index, 9th Edition, 1976, p. 147, No.1136) бензамидин раскрыт впервые в US-3,318,905, который касается группы продуктов, имеющих анальгетическую, противовоспалительную и мышечнорелаксантную активность. Он широко использовался при лечении людей в виде гидрохлорида. Когда речь идет о системном пути введения, он используется главным образом в качестве противовоспалительного и анальгетического средства, однако, при местном применении он используется при тех патологиях, при которых присутствует местное воспаление, таких как, например, миалгия, тендинит, вульвовагинит, гингивит, стоматит, воспаление слизистой защитной полости и тому подобного.

Теперь неожиданно обнаружено, что бензидамин и его фармацевтически приемлемые соли с присоединением кислоты способны укорачивать время начала действия противокашлевых средств центрального действия в ответ на периферический стимул кашля при некоторых патологиях по сравнению с одними противокашлевыми средствами.

Этот неожиданный эффект был доказан клиническими испытаниями у людей.

Таким образом, настоящее изобретение состоит в том, что пероральная противокашлевая фармацевтическая композиция по изобретению обеспечивает возможность значительного контакта ее компонентов со слизистой оболочкой защитной полости, и содержит противокашлевое средство с центральным действием или его фармацевтически приемлемую соль и бензидамин или его фармацевтически приемлемую соль с присоединением кислоты.

Например, декстрометорфан осуществляет свое действие через 20-30 минут (H.Matthys, B.Bleicher et al., J.Int.Med. Res., 11, 92-100, 1983).

Однако когда он вводится в сочетании с бензидамином или его фармацевтически приемлемой солью с кислотой в фармацевтической дозированной форме, которая дает возможность значительного контакта ее компонентов со слизистой оболочкой защитной полости, он снижает кашлевый симптом через значительно более короткое время, то есть, другими словами, через несколько минут.

Примерами подходящих фармацевтических дозированных форм, которые дают возможность значительного контакта их компонентов со слизистыми оболочками защитной полости являются пастилки, леденцы, жевательные таблетки и жевательные резинки.

В дополнение к бензидамину или его соли с кислотой, такой как гидрохлорид, и центрально действующему противокашлевому средству или его фармацевтически приемлемой соли, композиция по изобретению включает твердый или жидкий инертный разбавитель или носитель и, по желанию, другие добавки, подходящие для фармацевтического применения, и их изготавливают по общепринятым методам.

Примерами подходящих добавок являются подсластители, улучшающие вкус и запах вещества и красители.

В композиции по изобретению эффективная доза бензидамина и центрально действующего противокашлевого средства будет изменяться в зависимости от различных факторов, которые хорошо известны специалистам, таких, как используемое противокашлевое средство, индивидуальная реакция, возраст и общее состояние здоровья пациента.

В основном, однако, композиция по изобретению будет содержать количество центрально действующего противокашлевого средства, равное от 0,5 до двойной его стандартной дозы или эквивалентное количество его фармацевтически приемлемой соли.

В этом описании термин "стандартная доза" предназначен для обозначения эффективной дозы, которая обычно вводится пероральным путем, для каждого отдельного центрально действующего противокашлевого средства.

Например, в случае декстрометорфана эффективная доза находится в интервале от 50 до 30 мг на каждый прием в зависимости от того, предназначено лечение (1-6 раз в день) для детей или для взрослых. В некоторых случаях, однако, назначались также разовые дозы, равные 60 мг (Goodman & Gilman, 7th Italian ed., p. 486).

Что касается бензидамина, количество, которое, как доказано, способно снизить время начала действия центрально действующего противокашлевого средства в ответ на периферический стимул кашля, меняется в зависимости от конкретно используемых противокашлевого средства и фармацевтической дозированной формы.

Обычно, что касается бензидамина, фармацевтические композиции по изобретению будут содержать (а) количество по весу, равное от 1/200 до двойного количества по весу центрально действующего противокашлевого средства, или (б) эквивалентное количество его соли с присоединением кислоты.

И наконец, фармацевтические композиции по изобретению могут также содержать дополнительные активные ингредиенты, полезность которых в сочетании с центрально действующими противокашлевыми средствами известна.

Типичными примерами указанных активных ингредиентов являются антигистаминные и бальзамические средства.

Следующие примеры предназначены для иллюстрации этого изобретения, однако, без его ограничения.

Пример 1. Жевательные таблетки

Каждая таблетка в 1,37 г содержит:

Бензидамина гидрохлорид	3,0 мг
Декстрометорфана гидробромид, гидрат	7,5 мг
Маннит	1121,5 мг
Мальтол	200,0 мг
Магния трисиликат	67,5 мг
Магния стеарат	15,5 мг
Аммония глицирризинат	15,0 мг
Аспартам	15,0 мг
Бальзамический корригент	10,0 мг

Эти таблетки получают методом прямого прессования; активные ингредиенты предварительно смешиваются, чтобы обеспечить однородность содержания в конечном продукте.

Мальтол и часть маннита помещают в смеситель Zanchetta™.

Гидрохлорид бензамидина и гидробромида декстрометорфана моногидрат, адсорбированные на 10% на трисиликате магния помещают в смеситель меньшего размера и затем добавляют бальзамический корригент, аспартам, глицирризинат аммония и остальной маннит.

Смесь перемешивают в течение примерно 15 минут и затем переносят в смеситель, содержащий маннит и мальтол.

Затем добавляют стеарат магния и пальмитино-стеариновый эфир глицерина и перемешивают до однородности в течение примерно 30 минут.

Смесь прессуют на ротационной машине, оборудованной пуансонами (20,5 x 11,5 мм).

Пример 2. Леденцы

Каждый 5 г леденец содержит:

Бензамидина гидрохлорид	3,0 мг
Декстрометорфана гидробромид	7,5 мг
Ликазин 80/55	4165,0 мг
Аравийская камедь	79,0 мг
Маннит	725,0 мг
Натуральные корригенты	20,3 мг
Натуральный краситель	0,2 мг

Пример 3. Леденцы

Каждый 5 г леденец содержит:

Бензидамина гидробромид	3,0 мг
Декстрометорфана гидробромид	7,5 мг
Сахароза	3052,5 мг
Глюкоза	1920,0 мг
Мята	12,0 мг
Ментол	4,8 мг
Натуральные красители	0,2 мг

Тираж 50 экз.

Відкрите акціонерне товариство «Патент»

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

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