



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 49943

(13) C2

(51) B A61K9/20, A61K31/485, A61P11/14

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ "АТУСИН"

1

(21) 99095065

(22) 13 09 1999

(24) 15 10 2002

(46) 15 10 2002, Бюл. № 10, 2002 р.

(72) Янковський Микола Андрійович, Перепаддя Микола Петрович, Ляшенко Олександр Володимирович, Георгієвський Віктор Петрович, Штейнгарт Марк Вольфович, Петров Олександр Дмитрович, Федченко Леонід Васильович, Гончаров Микола Іванович, Скакун Нонна Миколаївна, Хмара Станіслав Якович, Титова Наталія Анатоліївна, Несговоров Андрій Вячеславович, Соколюк Ольга Олександрівна, Ёмчук Світлана Олександрівна, Солодун Наталія Степанівна, Лбіна Вікторія В'ячеславівна, Костюченко Ніна Петрівна

(73) Відкрите акціонерне товариство "Концерн Стирол"

2

(56) WO 95/23602, 08 09 95, WO 92/07559, 14 05 92

(57) Лікарський засіб, що містить декстрометорфану гідробромід, який відрізняється тим, що додатково містить кислоту аскорбінову, цукор молочний, аспартам, барвник, ароматизатор апельсини, поліетиленгліколь та магнію стеарат у наступному співвідношенні компонентів, г

декстрометорфану	
гідробромід	0,014 - 0,016
кислота аскорбінова	0,030 - 0,200
цукор молочний	0,197 - 0,216
аспартам	0,0095 - 0,0105
барвник	0,00045 - 0,00055
ароматизатор апельсини	
поліетиленгліколь	0,0095 - 0,0105
магнію стеарат	0,0045 - 0,0055
	0,0027 - 0,0033

Винахід стосується фармації, а саме виробництва лікарських засобів проти кашлю.

Відомим є лікарський засіб "Алекс/Alex", який вміщує 0,005 г декстрометорфану гідроброміду [СПРАВОЧНИК ВИДАЛЬ, Лекарственные препараты в России, Справочник М. АстраФармСервис, 1998 г., с. А-133].

Недоліком цього засобу є неможливість універсального застосування для дорослих і дітей і неможливість індивідуального роздозування.

Відомі пролонговані таблетки, що вміщують 60 мг декстрометорфану гідроброміду, сахарозу, крохмаль маісовий, повідон, кислоту стеаринову, тальк, поліметокрелат [ROTE LISTE, 1997, ECV, EDITIO CANTOR, AULENDORFWURTT, p. 493].

Відомі пастилки Wick Formel 44 plus Husten-Pastillen S, що вміщують 7,33 мг декстрометорфану гідроброміду, сахарозу, сироп глюкози висушений, цукор молочний, ментол, олію евкаліптову, кислоту лимонну, кальцію бікарбонат, тальк, лецитин, дімітикон, віск бджолиний, олію рослинну і масло тваринне [ROTE LISTE, 1997, ECV, EDITIO CANTOR, AULENDORFWURTT, p. 493].

Також відомий сироп Wick Formel 44 plus Husten-Stiller Sirup, що вміщує 20 мг декстрометорфа-

ну гідроброміду, сахарозу, пропіленгліколь, етанол, гліцерин, 70% розчин сорбітолу, порошок целюлози, натрію цитрат, натрію бензоат, ароматизатори і барвники [ROTE LISTE, 1997, ECV, EDITIO CANTOR, AULENDORFWURTT, p. 49].

Наведені аналоги запропонованого лікарського засобу вміщують консерванти, які є шкідливими для організму людини.

За прототип обрано пролонговані таблетки, що вміщують 60 мг декстрометорфану гідроброміду, сахарозу, крохмаль маісовий, повідон, кислоту стеаринову, тальк, поліметокрелат [ROTE LISTE, 1997, ECV, EDITIO CANTOR, AULENDORFWURTT, p. 49].

Недоліком цього лікарського засобу є неможливість універсального застосування для дорослих і дітей і неможливість індивідуального роздозування.

В основу винаходу поставлено задачу відомий препарат шляхом використання іншого вмісту і кількості діючих і допоміжних речовин забезпечити універсальними умовами застосування і уникнути використання консервантів, які є шкідливими для організму людини.

Для вирішення поставленої задачі запропоно-

(13) C2

(11) 49943

(19) UA

вано лікарський засіб "Атусин" з декстрометорфану гідробромідом, до складу якого додатково введені кислота аскорбінова, цукор молочний, аспартам, барвник, ароматизатор апельсиновий, поліетиленгліколь та магнію стеарат у наступному співвідношенні компонентів, г

Декстрометорфану	
гідробромід	0,014-0,016
кислота аскорбінова	0,030-0,200
цукор молочний	0,197-0,216
аспартам	0,0095-0,0105
барвник	0,00045-0,00055
Ароматизатор	
апельсиновий	0,0095-0,0105
поліетиленгліколь	0,0045-0,0055
магнію стеарат	0,0027-0,0033

Склад допоміжних речовин дозволяє, перше, підвищити розчинність декстрометорфану гідроброміду, що має обмежену розчинність у воді, а, по-друге, отримати водний розчин із таблетки, що важливо для застосування у дитячій практиці. Роздозування дози декстрометорфану гідроброміду, що вміщується у таблетці, шляхом розчинення і наступного відмірювання визначеного об'єму перед застосуванням дозволяє підвищити точність дозування. Певні вимоги для цього показника $\pm 15\%$ від номінальної дози в одиниці дозованого лікарського засобу. При роздозуванні 10 таблеток діленням кожної таблетки (доза декстрометорфану гідроброміду в одній таблетці 15мг) на 4 якомога більше рівні частини і наступному визначенні декстрометорфану гідроброміду в кожній 1/4 частині таблетки було встановлено, що вміст діючої речовини коливається у межах $\pm 30\%$ від середнього вмісту.

При роздозуванні шляхом розчинення 10 таблеток у 600мл води і відмірювання дози столовою ложкою (15мл) відхилення вмісту декстрометорфану гідроброміду в 1 столовій ложці від 1/4 середнього вмісту декстрометорфану гідроброміду знаходилось у межах від 85 до 115%, що витримує вимоги до однорідності дозування, які пред'являє ДФ Х1, вип. 2 щодо дозованих засобів.

Розчин, одержаний із таблетки, витримує усі вимоги, що пред'являють до розчинів із розчинних таблеток. Найбільш важливим показником є стабільність декстрометорфану гідроброміду у розчині.

Дослідження такого розчину на наявність розкладу декстрометорфану гідроброміду протягом двох діб зберігання методами тонкошарової і рідинної хроматографії показало його стабільність. Хроматограми свіжоприготовленого і що стояв протягом двох діб розчинів не виявили наявності продуктів розкладу.

Запущення кислоти аскорбінової у зазначеній кількості поширює фармакотерапевтичні властивості лікарського засобу, оскільки кислота аскорбінова є редокс-системою ланцюга біохімічних процесів і, таким чином, підвищує біодоступність декстрометорфану гідроброміду. Окрім того, кислота аскорбінова надає терапевтичного ефекту при інфекційних захворюваннях, у разі важких навантажень, переважно, в період реконвалесценції після тривалих захворювань.

Аспартам використано для підсолоджування,

ароматизатор апельсиновий - як запашник, барвник, за який використано "Жовтий 6" виробництва Warner-Jenkinson Mfg Company (Канада), для покращення зорового сприйняття, поліетиленгліколь - як солюбілізатор, магнію стеарат - як лубрикатор.

Запропоноване співвідношення діючих і допоміжних речовин є оптимальним і забезпечує отримання якісних таблеток оранжевого з рожевим відтінком кольору та терапевтичну дію лікарського засобу.

Недотримання меж співвідношення одного з інгредієнтів засобу при дотриманні запропонованих меж співвідношення решти інгредієнтів не дозволяє отримати позитивний ефект.

Зменшення кислоти аскорбінової (менше 0,030г) знижує терапевтичний ефект при інфекційних захворюваннях, у разі важких навантажень, переважно, в період реконвалесценції після тривалих захворювань, а збільшення (більше 0,200г) не надає додаткового ефекту і призводить до перевитрати речовини. Зменшення цукру молочного (менше 0,197г) погіршує формоутворення таблетки, а збільшення (більше 0,216г) дезінтеграцію таблетки. Зменшення аспартату (менше 0,0095 г) погіршує підсолоджування таблетки, а збільшення (більше 0,0105г) погіршує формоутворення таблетки. Зменшення барвника (менше 0,00045г) погіршує колір таблетки, а збільшення (більше 0,00055г) погіршує якість таблетки. Зменшення ароматизатора апельсинового (менше 0,0095 г) погіршує запашні властивості таблетки, а збільшення (більше 0,0105г) знижує якість таблетки. Зниження поліетиленгліколю (менше 0,0045г) погіршує розчинність таблетки, а збільшення (більше 0,0055г) вменшує термін зберігання таблетки. Зменшення магнію стеарату (менше 0,0027г) погіршує сплискість таблеткової маси при таблетуванні, а збільшення (більше 0,0033г) не відповідає вимогам ДФ Х1, вип. 2.

Як видно з вищевикладеного, запропоновані інтервали співвідношень інгредієнтів є оптимальними і дозволяють отримати протикашльовий лікарський засіб у вигляді таблеток, які можна застосовувати як звичайні таблетки, як таблетки для розжовування і як розчинні таблетки.

Склад лікарського засобу "Атусин" не містить консервантів. Співвідношення інгредієнтів надає можливість індивідуального роздозування, у тому числі дозами по 2,5, 5,0, 7,5, 10мг декстрометорфану гідроброміду, що сприяє його використанню також і у дитячій практиці.

Заявлений лікарський засіб отримують наступним чином: масу для виготовлення таблеток, до якої входить декстрометорфану гідробромід, кислота аскорбінова, цукор молочний, аспартам і барвник, змішують та зволожують водою та/чи водно-спиртовим розчином, гранулюють, висушують, проводять суху грануляцію. Потім сухі гранули змішують з ароматизатором апельсиновим, поліетиленгліколем і магнію стеаратом. З отриманої маси виготовляють таблетки.

Приклад 1

Спочатку просіюють і зважують 14кг декстрометорфану гідроброміду, 90кг кислоти аскорбінової, 216кг цукру молочного, 10,5кг аспартату, 0,5кг

барвника. Потім ці речовини засипають у змішувач, змішують і зволожують водою та/чи водно-спиртовим розчином. Далі цю суміш гранулюють крізь сітку з розмірами отворів 3-4мм і висушують. Наступним кроком є суха грануляція (просіювання) та змішування отриманих сухих гранул з 10,5кг ароматизатора апельсинового, 5,5кг поліетиленгліколю, 3кг магнію стеарату. З отриманої маси виготовляють 1000000 таблеток лікарського засобу "Атусин" з масою 1 таблетки 0,35г наступного складу, г

Склад 1	
декстрометорфану гідробромід	0,014
кислота аскорбінова	0,090
цукор молочний	0,216
аспартам	0,0105
барвник	0,0005
ароматизатор апельсиновий	0,0105
поліетиленгліколь	0,0055
магнію стеарат	0,003

Приклад 2

Із суміші 16кг декстрометорфану гідроброміду, 110кг кислоти аскорбінової, 197кг цукру молочного, 9,5кг аспарту, 0,5кг барвника, 9,5кг ароматизатора апельсинового, 4,5кг поліетиленгліколю, 3,0кг магнію стеарату за аналогією з прикладом 1 виготовляють 1000000 таблеток лікарського засобу "Атусин" з масою 1 таблетки 0,35г наступного складу, г

Склад 2	
декстрометорфану гідробромід	0,016
кислота аскорбінова	0,110
цукор молочний	0,197
аспартам	0,0095
барвник	0,0005
ароматизатор апельсиновий	0,0095
поліетиленгліколь	0,0045
магнію стеарат	0,003

Приклад 3

Із суміші 14кг декстрометорфану гідроброміду, 200кг кислоти аскорбінової, 197кг цукру молочного, 9,5кг аспарту, 0,45кг барвника, 9,5кг ароматизатора апельсинового, 4,5кг поліетиленгліколю, 2,7кг магнію стеарату за аналогією з прикладом 1 виготовляють 1000000 таблеток лікарського засобу "Атусин" з масою 1 таблетки 0,43765г наступного складу, г

Склад 3	
декстрометорфану гідробромід	0,014
кислота аскорбінова	0,200
цукор молочний	0,197
аспартам	0,0095
барвник	0,0005
ароматизатор апельсиновий	0,0095
поліетиленгліколь	0,0045
магнію стеарат	0,0027

Приклад 4

Із суміші 16кг декстрометорфану гідроброміду, 30кг кислоти аскорбінової, 216кг цукру молочного, 10,5кг аспарту, 0,55кг барвника, 10,5кг аромати-

затора апельсинового, 5,5кг поліетиленгліколю, 3,3кг магнію стеарату за аналогією з прикладом 1 виготовляють 1000000 таблеток лікарського засобу "Атусин" з масою 1 таблетки 0,29235 г наступного складу, г

Склад 4	
декстрометорфану гідробромід	0,015
кислота аскорбінова	0,030
цукор молочний	0,216
аспартам	0,0105
барвник	0,00055
ароматизатор апельсиновий	0,0105
поліетиленгліколь	0,0055
магнію стеарат	0,0033

Приклад 5,

Протикашльову дію заявленого лікарського засобу досліджували на моделі експериментального кашлю за модифікованим методом Call away J K L Callaway J, K, King, R G, Boura A L A // Gen Pharmacol - 1991 - Vol 22, - №6, - P 1103-1108] в порівнянні з імпоротною субстанцією декстрометорфану гідроброміду (F Hoffmann-La Roche Ltd, Франція)

Досліди проведені на морських свинках обох статей масою тіла 500-700г. Препарати вводили внутрішньовеноно натошак. Кашльовий рефлекс викликали шляхом інгаляції аерозолі аміаку 6%. Інтенсивність кашлю у морських свинок оцінювали за кількістю кашльових реакцій протягом 3 хвилин перебування у цій атмосфері до (початковий рівень) і через 30 та 60 хвилин після введення препаратів. Результати представлені у таблиці 1

За ефективністю дії запропонований лікарський засіб "Атусин" перевищує "Колдрекс Найт" через 30 хвилин на 9,4%, через 60 хвилин - на 7,2%, субстанцію декстрометорфану гідроброміду через 30 хвилин при дозі 5,0мг/кг - на 6,5%, при дозі 20,0мг/кг - на 1,2%, через 60 хвилин при дозі 5,0мг/кг - на 10,7%, при дозі 20,0мг/кг - на 5,6%

Приклад 6

Вивчення гострої токсичності заявленого препарату "Атусин" проводили в порівнянні з імпоротною субстанцією декстрометорфану гідроброміду (F Hoffmann-La Roche Ltd, Франція), яка відповідає за показниками якості вимогам Європейської фармакопеї (1997)

Досліди проведені на щурах-самцях масою тіла 160-210г. Препарати вводили внутрішньовеноно. Результати представлені у таблиці 2

Згідно з класифікацією К К Сидорова [Сидоров К К О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения // Токсикология новых промышленных химических веществ - М, 1973 - Вып 13 - С 47-51] таблетки "Атусин" належать до III класу "помірно токсичних" засобів

Фармакологічний комітет МОЗ України прийняв позитивне рішення щодо проведення обмежених клінічних випробувань таблеток "Атусин" (протокол N9 від 26.11.98)

Таблиця 1

Протикашльова дія таблеток "Атусин", субстанції декстрометорфану гідроброміду і препарату порівняння при експериментальному кашлю у морських сви-

Найменування препаратів	Доза по декстрометорфану гідробромиду, мг/кг	Кількість тварин	НОК Кількість кашльових реакцій				
			початковий рівень, разів	через 30 хвилин		через 60 хвилин	
				разів	ефект, %	разів	(ефект, %
Таблетки "Атусин"	5,0	6	28,8	20,8	27,8	17,2	40,3
	20,0		27,2	15,2		13,0	
Декстрометорфану гідробромід, субстанція	5,0	6	26,7	21,0	21,3	18,8	29,6
	20,0		26,8	15,3		14,3	
Сироп "Копдрекс Найт"	5,0	6	27,2	22,2	18,4	18,2	33,1

Таблиця 2

Гостра токсичність таблеток "Атусин" і препарату порівняння при одноразовому вкнутрішлунковому введенні щурам

Найменування препаратів	Доза по декстрометорфану, мг/кг	Кількість тварин	Загибель тварин, %	Середньосмертельна доза ЛД ₅₀ , мг/кг
Таблетки "Атусин"	350	5	0	410,0
	390	5	20	
	420	5	80	
	470	5	100	
Декстрометорфану гідробромід, субстанція	350	5	20	396,7
	390	5	60	
	470	5	100	

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)

вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна

(044) 456 – 20 – 90

ТОВ "Міжнародний науковий комітет"

вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна

(044) 216 – 32 – 71