



EESTI VABARIIK

PATENDIAMET

(11) **EE-EP 2 593 094 B1**

(51) Int. Cl.
A61K 31/137 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

(12) **EESTIS KEHTIVA EUROOPA PATENDI
 PATENDIKIRJELDUSE TÕLGE**

(10) Registreeringu number: E015003	(73) Patendiomanik:
(11) Patendikirjelduse tõlke number: EE-EP 2 593 094 B1	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Brüningsstraße 50, 65929 Frankfurt am Main, DE
(30) Prioriteediandmed: 12.07.2010 EP 10169236	(72) Leiutise autorid:
(96) Euroopa patenditaotluse esitamise kuupäev: 07.07.2011	SCHEURING, Uwe Corporate Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, DE
(96) Euroopa patendi-taotluse number: 11733637.0	PLOHMANN, Bernd Corporate Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, DE
(97) Euroopa patendi väljaand-misest teatamise kuupäev: 06.12.2017	ZAMPONI, Annette Corporate Patents, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, DE
(97) Euroopa patendi number: EP 2 593 094	(74) Patendivolinik:
Patendikirjelduse tõlke esitamise kuupäev: 06.03.2018	Riho Pikkor Patendibüroo Turvaja OÜ Liivalaia 22, 10118 Tallinn, EE
Patendikirjelduse tõlke avalikustamise kuupäev: 16.04.2018	

(54) **Broomheksiini sisaldav veepõhine kompositsioon**

BROOMHEKSIINI SISALDAV VEEPÕHINE KOMPOSITSIOON

Broomheksiin on teatavasti taimest saadud toimeaine vasitsiini sünteetiline derivaat. Sellel on sekretolüütiline ja sekretoorne toime bronhiaaltrakti piirkonnas. Kliinilised uuringud on näidanud, et broomheksiin leevendab köha ja kergendab röga eritumist.

- 5 Viskoossuse vähendamise ja ripsmelise epiteeli aktiveerimisega soodustatakse lima eemaldamist. Seega kasutatakse broomheksiini sekretoorse ravi jaoks ägeda ja kroonilise bronhopulmonaalse häire korral, mis on seotud limaskestast moodustumise ja transpordi häiretega.

On teada ka, et hoidmisel toimub broomheksiinvesinikkloriidi aeglane lagunemisprotsess.

- 10 Euroopas avaldatud broomheksiinhüdrokloriidi käsitleva monograafia (Ph Eur monograph 0706) kohaselt on lagusaadusteks eeskätt (A) (2-amino-3,5-dibromofenüül)metanool, (B) 2-amino-3,5-dibromobensaldehüüd, (C) N-(2-aminobensüül)-N-metüülsükloheksaamiin, (D) N-(2-amino-5-bromobensüül)-N-metüülsükloheksaamiin ja (E) (3RS)-6,8-dibromo-3-tsükloheksüül-3-metüül-1,2,3,4-tetrahüdrokinasoliin-3-ium.

Broomheksiini sisaldava kompositsiooni stabiliseerimiseks kirjeldab patent JP 10101581 redutseerijate ja / või kelaativate ainete kasutamist.

- JP 200281562 ja JP 2007119453 kirjeldavad sukuralkoholide kasutamist broomheksiini sisaldava kompositsiooni stabiliseerimiseks. JP 63313725 peab maltitooli eriti sobivaks stabilisaatoriks. Patendid JP10036292 ja JP10306038 peavad sukuralkoholide täiendavaks eeliseks broomheksiinhüdrokloriidi mõru maitse maskeerimist.

- 25 Broomheksiini sisaldavat eriti stabiilset vesilahust turustatakse köhasiirupina (suukaudne lahus) kaubamärgi Bisolvon® all. See preparaat sisaldab broomheksiinvesinikkloriidi (8 mg/5 ml), maltitooli siirupit, bensoehapet, levomentooli, sukraloosi, lõhna- ja maitseaineid ning puhastatud vett.

Käesoleva leiutise eesmärgiks oli saada broomheksiini vesilahus, mida iseloomustab eriti kõrge stabiilsus, st broomheksiini lagunemise eriti madal kiirus. Sellega peaks eelkõige saavutatama kompositsiooni sobivus kilepakendite täitmiseks. Lisaks sellele peaks

leiutisekohast kompositsiooni eristama võimalus broomheksiini mõru maitse piisavaks varjamiseks. Samuti peaks leiutisekohast kompositsiooni eristama ka võimalikult suupärane tekstuur.

Need ülesanded lahendatakse broomheksiini sisaldava veepõhise kompositsiooniga, kusjuures 100 ml kompositsioonis sisaldub suhkuralkoholi alla 10 g.

Täpsemalt saavutatakse need eesmärgid veepõhise kompositsiooniga, mille koostises on:

- a) 0,04 g kuni 0,4 g broomheksiini,
- b) 0,005 g kuni 5 g paksendajat,
- c) 0,01 g kuni 10 g magusainet,
- 10 d) 0 kuni 10 g muiud sobivaid lisandeid, mis on valitud säilitusainete, happesuse regulaatorite, vahustite, lõhna-ja maitseainete ja värvainete hulgast, ning
- e) 100 ml veega,

kusjuures suhkuralkoholide sisaldus 100 ml kompositsioonis on alla 10 g.

Üllatuslikult on leiutisekohased kompositsioonid märkimisväärsed broomheksiini väga madala lagunemiskiiruse poolest, vaatamata stabiliseerimiseks sobivate suhkuralkoholide väikesele osakaalule. Järelikult on võimalik loobuda redutseerivate ainete ja / või kelaativate ainete lisamisest praegusest tehnikatasemest tuntud viisil.

Leiutisekohased kompositsioonid sobivad broomheksiini teadaolevast mõjust tingituna spetsiaalselt köhamahlaks või köhasiirupiks.

20 Seepärast on käesoleva leiutise teiseks objektiks leiutisele vastava kompositsiooni kasutamine akuutsete ja krooniliste bronhopulmonaarsete haiguste sekretoorseks raviks.

Selle leiutise kontekstis tähistab termin "broomheksiin" N-(2-amino-3,5-dibromobensüül)-N-metüülsükloheksaanamiinvesinikkloriidi.

25 Tavaliselt sisaldavad leiutisekohased kompositsioonid broomheksiini koguses 0,04 kuni 0,4 g 100 ml kompositsiooni kohta. Näidatud kogus broomheksiini viitab igal juhul kasutatava soola kogusele. Leiutisekohased kompositsioonid sisaldavad eelistatult broomheksiini koguses 0,08 kuni 0,32 g, näiteks 0,16 g 100 ml kompositsiooni kohta.

Leiutise konkreetne teostus hõlmab leiutisekohaseid kompositsioone, mis sisaldavad ainsa toimeainena broomheksiini, ehk nn monopreparaate.

Käesoleva leiutise kontekstis tähendab termin "suhkuralkohol" ühendeid, mis on saadavad sahhariidi, eriti mono- või disahhariidi redutseerimisega. Farmatseutiliste kompositsioonide lisaainetena on tavalisteks suhkrualkoholideks näiteks sorbitool, ksülitool, maltitool, isomalt, mannitool, treitool, erütritool ja arabitool.

Leiutisekohastes kompositsioonides sisaldub vähem kui 10 g suhkuralkohole 100 ml kompositsiooni kohta. Leiutisekohastes kompositsioonides sisalduvate suhkuralkoholide kogus on eelistatavalt alla 5 g, eelistatavamalt alla 1 g, 100 ml kompositsiooni kohta.

10 Leiutise spetsiifiline teostus hõlmab kompositsioone, mis ei sisalda suhkuralkohole.

Selle leiutise kontekstis tähistab termin "veepõhised kompositsioonid" vedelaid kompositsioone, mille lahusti koosneb vähemalt 50 massiprotsendist veest. Ülejäänud lahusti valitakse tavaliselt alkoholide hulgast, nagu etanool, polüetüleenglükool (makrogool), propüleenglükool ja glütserool. Siiski viitab mõiste "veepõhised kompositsioonid" eelistatavalt kompositsioonidele, mille lahustid koosnevad vähemalt 80 massiprotsendist ja veelgi eelistatumalt vähemalt 90 massiprotsendist veest. Konkreetne teostusvariant hõlmab leiutisekohast kompositsiooni, mille lahusti koosneb eranditult veest. Sellised kompositsioonid on alkoholivabad ja seega põhimõtteliselt sobivad lastele kasutamiseks.

20 Leiutisekohases kompositsioonis oleva lahusti osa on tavaliselt vähemalt 50 massi%. Leiutisekohaseid kompositsioone iseloomustab eelistatavalt lahusti sisaldus vähemalt 70 massi% ja eriti eelistatavalt vähemalt 80 massi%. Leiutisekohased kompositsioonid võimaldavad stabiliseerivate suhkuralkoholide väljajätmise tõttu ka lahustite sisaldust vähemalt 90 või vähemalt 95 massi%.

25 Tavaliselt sisaldavad leiutisekohased kompositsioonid sobivat paksendajat. Selle tulemusena saab leiutisekohaseid kompositsioone sõltuvalt soovitud manustamisvormist saada nõutava viskoossusega. Seega sisaldavad leiutisekohased kompositsioonid paksendajat koguses, mis sobib soovitud viskoossuse saamiseks. Tavaliselt sisaldavad

leiutisekohased kompositsioonid 0,05 kuni 5 g paksendit 100 ml leiutisekohase kompositsiooni kohta.

Sobivad paksendajad on näiteks valitud hüdroksüpropüülmetüülselluloosi (HPMC), hüdroksüetüülselluloosi (HEC), hüdroksüpropüülselluloosi (HPC), metüülselluloosi (MC), karboksümetüülselluloosi (CMC) ning metüületüülselluloosi (MEC) hulgast. Paksendid valitakse eelistatult hüdroksüpropüülmetüülselluloosi (HPMC), hüdroksüetüülselluloosi (HEC) ja hüdroksüpropüülselluloosi (HPC) hulgast. Eelkõige on leiutisekohaseks paksendajaks hüdroksüetüülselluloos.

Leiutisekohaseid kompositsioone iseloomustab tavaliselt viskoossus vahemikus 50 mPas kuni 30 Pas temperatuuril 20 °C.

Konkreetne teostusvariant puudutab leiutisekohast kompositsiooni, kusjuures selleks on köhamahl või köhasiirup. Need erilised doseerimisvormid on tavaliselt viskoossusega vähemalt 100 mPa·s ja eelkõige vähemalt 120 mPa·s, vastavalt temperatuuril 20 °C. Siin sisalduv paksendaja kogus on tavaliselt 0,1 kuni 1 g 100 ml leiutisele vastava kompositsiooni kohta.

Tavaliselt sisaldavad leiutisekohased kompositsioonid sobivat magusainet. Eelistatavalt kasutatakse käesolevas leiutises muid magusaineid peale suhkuralkoholide. Leiutise kompositsioonid ei sisalda selles teostuses suhkuralkohole.

Sobivad magusained on valitud näiteks sukraloosi, atsesulfaami, aspartaami, tsüklamaadi, sahhariini, isomaldi, maltitooli, ksülitooli, laktitooli, erütritooli, alitaami, taumatiini ja neohesperidiindihüdrokalkooni hulgast. Eelistatud magusained on sukraloos, atsesulfaam, aspartaam, tsüklamaat, sahhariin, alitaam, taumatiin ja neohesperidiindihüdrokalkoon. Eriti eelistatud on magusaine sukraloos.

Leiutisekohased kompositsioonid sisaldavad tavaliselt magusainet koguses 0,01 g kuni 10 g 100 ml kompositsiooni kohta. Eelistatult sisaldavad leiutisekohased kompositsioonid magusainet koguses 0,1-1 g ja enam eelistatult koguses 0,1 kuni 0,5 g 100 ml leiutisele vastava kompositsiooni kohta.

Tavaliselt sisaldavad leiutisekohased kompositsioonid sobivat säilitusainet.

Selguse huvides ei tähenda termin "säilitusaine" siin kasutatuna suhkrualkohole, millel on teadaolevalt ka säilitustoime.

- Sobivad säilitusained on näiteks bensoehape, sorbiinhape, väävlishape või nende soolad. Broomheksiini sisaldavate kompositsioonide jaoks on sobivaks säilitusaineks osutunud eelkõige bensoehape.

Leiutisekohased kompositsioonid sisaldavad tavaliselt säilitusainet koguses 0,005 kuni 0,5 g 100 ml kompositsiooni kohta. Eelistatult sisaldavad leiutisekohased kompositsioonid säilitusaineid koguses 0,01 kuni 0,1 g, eelistatumalt 0,02-0,05 g 100 ml kompositsiooni kohta.

- 10 Tavaliselt on leiutisekohaste kompositsioonide pH vahemikus 2,0 kuni 6,0, eelistatavalt 2,5 kuni 4,5. Leiutisekohaste kompositsioonide pH on eriti eelistatult vahemikus 3,0 kuni 4,0.

Sobivad pH-d reguleerivad ained on näiteks õunhape, fumaarhape, piimhape, sidrunhape, viinhape, ortofosforhape, meta-viinhape, adipiinhape või merevaikhape.

- 15 Kui leiutisekohastes kompositsioonides kasutatakse säilitusainena hapet või selle soola, siis tavaliselt loobutakse happesuse regulaatori kasutamisest. Antud konkreetse teostuse korral ei sisalda leiutisekohane kompositsioon seega tavaliselt happesuse regulaatorit.

Veel ühes eelistatud teostusvariandis ei sisalda leiutisekohane kompositsioon redutseerijaid ja / või kelaativaid aineid nagu viinhape, EDTA jms.

- 20 Kompositsioon vastavalt mis tahes eelnevale nõudluspunktile, mis sisaldab:
- a) bromheksiini koguses 0,04 g kuni 0,4 g,
 - b) paksendajat koguses 0,005 g kuni 5 g,
 - c) magusainet koguses 0,01 g kuni 10 g,
 - d) säilitusainete, happeregulaatorite, vahustite, lõhna-ja maitseainete ja värvainete
- 25 hulgast valitud muid sobivaid lisandeid koguses 0 kuni 10 g, ja
- e) 100 ml vett,

Mis puudutab antud konkreetse teostuse komponentide eelistatud kogust ja olemust, siis kehtib varem öeldu.

Sobivad vahustamisvastased ained, nagu näiteks simetikoon, on vastava ala asjatundjatele teada. Sobivad maitseained ja värvid on asjatundjatele teada.

- 5 Leiutisekohaste koostiste valmistamine toimub tavapäraste koostamismeetoditega. Ei ole kriitiline, kas leiutisele vastava kompositsiooni komponente segatakse üksteisega korraga või järjestikku. Samuti ei oma tähtsust, millises järjekorras. Leiutisekohase kompositsiooni koostisosi võib pakkuda puhtal kujul, lahuste kujul või osalise koostise kujul, mis juba sisaldavad mitmeid leiutisekohase kompositsiooni komponente.
- 10 Tänu nende suurele stabiilsusele sobivad leiutisekohased kompositsioonid kõikide tavapäraste pakendivormide täitmiseks. Eelkõige sobivad leiutisekohased kompositsioonid lisaks tavapäraste klaasmahutite täitmisele ka keemiliselt inertsete kilepakendite täitmiseks nende kõrge stabiilsuse tõttu. Sobivad kiled on kaubanduslikult saadaval. Leiutisekohaste kompositsioonide kilepakendamiseks sobivad eelkõige
- 15 lamineeritud kiled, näiteks kaubanduses kaubamärkide Aclar® või Barex® all saadaolevad kiled.

Järgnevalt selgitatakse leiutist üksikasjalikumalt mittepiiravate näidete abil.

Näited

(A) Valmistamisnäide

- 20 60 ml veele lisati 20-25 °C juures segades hüdroksüetüülselluloosi. Saadud segu segati 30 minutit, siis kuumutati temperatuurini umbes 85 °C ning segati veel 60 minuti jooksul. Seejärel lisati bensoehape (25,4 mg) ja segati veel 10 minutit. Järgnevalt lisati 35 ml vett ja lahus jahutati temperatuurini 60 °C. Lisati bromheksiinvesinikkloriidi (160 mg) ja segati 20 minutit. Lahus jahutati temperatuurini 50 °C, lisati sukraloos (225 mg) ja segati
- 25 10 minutit. Seejärel jahutati toatemperatuurini ja lisati lõhna- ja maitseaineid (41 mg). Pärast 30 minutit kestnud segamist lisati vett kogumahuni 100 ml. Seejärel moodustunud kompositsiooni segati 10 minutit, filtriti ja pakendati pakimismasinas kotikestesse või villiti merevaigukollastesse klaaspudelitesse.

Selliselt saadud leiutisekohane kompositsiooni viskoossus oli 135 mPa·s. Viskoossus määrati temperatuuril 20 °C langeva kuuli viskosimeetriga Euroopa farmakopöa meetodi kohaselt (*European Pharmacopoeia, 6th edition, page 84, chapter 2.2.49*).

(B) Stabiilsuse uuringud

- 5 Et uurida kompositsiooni stabiilsust, täideti punktis (A) saadud kompositsiooniga ja Bisolvon® kõhasiirupiga (võrdlev näide) vastav kilepakend (valmistatud Barex® kile Fa. DANAPAK) ja kaubanduslik pruun klaasballoon. Kompositsiooni stabiilsust hinnati kontrollitud säilitamistingimustes (30 °C, suhteline niiskus 75%), kasutades Euroopa monograafias kirjeldatud laguprodukti E ((3RS) -6,8-dibromo-3-tsükloheksüül-3-metüül-10 1,2,3,4-tetrahydrokinasoliin-3-ium). Selleks määrati laguprodukti E sisaldus proovides HPLC ja UV analüüsi kaudu.

Selle uuringu tulemused on kokku võetud allpool.

a) Bisolvon® kõhasiirup (võrdlusnäide)

- Koostis: broomheksiinhüdrokloriid (0,16 g / 100 ml), vedel maltitool (50 g), bensoehape 15 (0,13 g / 100 ml), maitseained, vesi.

Kilepakend:	12 päeva	1 kuu, 30 °C/75% r.h
Lagunemissaadus E:	0,16%	0,21%
Muud laguproduktid:	määratlemata	< 0,05%
Pruun klaaspudel:	12 päeva	1 kuu, 30 °C/75% r.h
Lagunemissaadus E:	0,16%	0,21%
Muud laguproduktid:	määratlemata	< 0,05%

b) Leiutisele vastav kompositsioon

Koostis vastavalt tootmisnäitele (A).

Kilepakend:	0 päeva	1 kuu 30 °C/75% r.h
Lagunemissaadus E:	<0,05%	0,07%
Muud laguproduktid:	määratlemata	0.07%
Pruun klaaspudel:	0 päeva	1 kuu 30 °C/75% r.h

Lagunemissaadus E:	< 0,05%	< 0,05%
Muud laguproduktid:	0,08%	määratlemata

Katsetulemused näitavad, et leiutisekohased kompositsioonid eristuvad müügil olevatest broomheksiini sisaldavatest kompositsioonidest broomheksiini eriti madala lagunemiskiiruse poolest.

PATENDINÕUDLUS

1. Veepõhine kompositsioon, mis sisaldab:
 - a) broomheksiini koguses 0,04 g kuni 0,4 g,
 - b) paksendajat koguses 0,005 g kuni 5 g,
 - 5 c) magusainet koguses 0,01 g kuni 10 g,
 - d) muid sobivaid lisandeid koguses 0 kuni 10 g, mis on valitud säilitusainete, happeregulaatorite, vahustite, lõhna-ja maitseainete ja värvainete hulgast ja
 - e) 100 ml vett,
- kusjuures suhkuralkoholide sisaldus 100 ml kompositsioonis on alla 10 g.
- 10 2. Kompositsioon vastavalt nõudluspunktile 1, kusjuures kompositsiooni viskoossus on vahemikus 50 mPa·s kuni 30 Pa·s temperatuuril 20 °C.
 3. Kompositsioon vastavalt üskõik millisele eelnevale punktile, mis sisaldab sobivat säilitusainet.
 4. Kompositsioon vastavalt nõudluspunktile 3, kusjuures säilitusaine sisaldus 100 ml
 - 15 kompositsioonis on 0,01 g kuni 0,5 g.
 5. Kompositsioon vastavalt üskõik millisele eelnevale punktile, kusjuures kompositsiooni pH on vahemikus 2,0 kuni 6,0.
 6. Kompositsioon vastavalt üskõik millisele eelnevale punktile, kusjuures kompositsiooni veesisaldus on vähemalt 70 massi%.
 - 20 7. Kompositsioon vastavalt üskõik millisele eelnevale punktile, kusjuures kompositsiooniks on kõhamahl või kõhasiirup.
 8. Mis tahes eelnevale nõudluspunktile vastava kompositsiooni kasutamine, kusjuures see on mõeldud kasutamiseks sekretoloogilises teraapias ägeda ja kroonilise bronhopulmonaalse häire korral.