



MD 1714 2001.08.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Protecția Proprietății Industriale

(11) 1714⁽¹³⁾ G2

(51) Int. Cl.⁷: A 61 K 31/195, 9/08,
47/00; A 61 P 11/12, 11/14

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

(21) Nr. depozit: 96-0265	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:
(22) Data depozit: 1993.11.23	2001.08.31, BOPI nr. 8/2001
(31) Nr.: MD92A002758	
(32) Data: 1992.12.02	
(33) Țara: IT	(85) 1996.07.29
(41) Data publicării cererii:	(86) PCT/EP93/03280, 1993.11.23
1998.06.30, BOPI nr.6/1998	(87) WO 94/12168; 1994.06.09
(71) Solicitant: ZAMBON GROUP S.P.A., IT	
(72) Inventatori: STROPPOLO, Federico, IT; BONADEO, Daniele, IT; SAUDINO, Alessandro, FR; GAZZANIGA, Annibale, IT	
(73) Titular: ZAMBON GROUP S.P.A., IT	
(74) Reprezentant : SIMANENKOVA Tatiana, MD	

(54) Compoziție terapeutică în formă de sirop, conținând N-acetilcisteină

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la o compoziție terapeutică în formă de sirop, conținând N-acetilcisteină, edulcorant sintetic și aglutinant, în calitate de aglutinant fiind utilizată Na-carboximetilceluloză sau hidroxipropilmetilceluloză ori amestecurile lor, cu următorul conținut de substanțe, calculat la 100 ml, g :

N-acetilcisteină	2,0...4,2
edulcorant	0,02...0,30

2	aglutinant	0,1...4,0
5	apă	restul.
	Compoziția terapeutică conține opțional aromatizator și conservant, având valoarea pH egală cu 5...8.	
10	Compoziția terapeutică poate fi utilizată în calitate de sirop contra tusei.	
	Revendicări: 7	

MD 1714 G2 2001.08.31

MD 1714 G2 2001.08.31

Descriere:

3

Prezenta invenție se referă la o compoziție terapeutică sub formă de sirop, care conține N-acetilcisteină în calitate de ingredient activ.

5 N-acetilcisteina (în continuare NAC) este un compus care posedă o serie de proprietăți farmacologice folositoare, datorită cărui fapt ea servește ca medicament larg răspândit. NAC s-a dovedit a fi folositoare pentru tratarea bolilor provocate de răceală datorită proprietăților sale mucolitice.

10 Una din formele farmaceutice, utilizată pe larg în terapia bolilor provocate de răceală este siropul, în particular, util în scopuri pediatrice. Este cunoscută utilizarea NAC în formă de sirop contra tusei [1]. Totodată se indică instabilitatea NAC în soluția apoasă și se descrie cercetarea stabilității NAC în prezența diferitor concentrații de etilendiamintetraacetat de sodiu (în continuare - EDTA de sodiu). Reactivitatea înaltă a moleculei NAC, instabilitatea relativă și mirosul și gustul caracteristic sulfuric pronunțat împiedică utilizarea acestor forme lichide pentru administrarea bucală.

15 Cea mai apropiată soluție este siropul pe bază de xilit, ribit sau arabit [2]. Siropul contra tusei conține diferite substanțe active, în același rând și NAC. Xilitul, ribitul și arabitul se utilizează în calitate de soluție edulcorantă pentru îmbunătățirea calităților gustative ale siropului. În componența siropului intră la fel zaharină în calitate de aglutinant, apă. Interacțiunea NAC cu zaharurile duce la colorarea inacceptabilă a soluției în cafeniu și apariția mirosului neplăcut. Ca urmare a acestui fapt, astfel de sirop se cuvine de utilizat în termen de 3 săptămâni după pregătire.

20 Problema pe care o rezolvă invenția dată prezintă crearea siropului conținând NAC cu un termen de păstrare majorat fără schimbarea capacităților organoleptice.

Compoziția în formă de sirop, conform invenției, înlătură neajunsurile indicate mai sus prin aceea că conține N-acetilcisteină, edulcorant și aglutinant, aglutinantul fiind selectat dintre natriucarboximetilceluloză și hidroxipropilmetilceluloză sau amestecurile lor, și opțional în compoziție pot fi incluși un aromatizator, un conservant și apă, cu următorul conținut de substanțe, pentru 100 ml, g:

25	- N-acetilcisteină	2...4,2
	- edulcorant	0,02...0,3
	- aglutinant	0,1...4
	- aromatizator	0,1...0,4
	- conservant	0,05...0,5
30	- apă	restul,

totodată pH se stabilește în intervalul 5-8.

35 Sub edulcorant se are în vedere o substanță, capabilă să dea un gust dulce soluției, însă neconținând zaharuri. Exemple concrete de edulcoranți sunt zaharina, sarea de sodiu a zaharinei și ciclaminei sau amestecurile lor. Cantitatea edulcorantului trebuie să fie minimă pentru a da soluției gust plăcut.

Aglutinantul este ales din Na-carboximetilceluloză și hidroxipropilmetilceluloză sau amestecurile lor. În mod surprinzător, aceste substanțe s-au dovedit a fi comune cu NAC și capabile să formeze soluții vascoase, utile pentru asigurarea unui gust obișnuit plăcut de sirop.

40 La aceste trei componente de bază (NAC, edulcorant și aglutinant) poate fi adăugată apă până la volumul prestabilit, pentru obținerea opțională a pH în intervalul de la 5 la 8, de preferință 6,5...7,0.

Siropul poate la fel, opțional, să conțină un aromatizator pentru îmbunătățirea gustului siropului, în special, util în scopuri pediatrice.

45 Deoarece siropul de regulă se pregătește în lipsa asepsei, farmacopeea cere prezența obligatorie a conservantului. Conservantul este necesar la fel pentru asigurarea caracteristicilor microbiologice în timpul administrării siropului de pacient. În acest caz conservanții sunt selectați de preferință dintre benzoat de sodiu, metil-4-hidroxibenzoat, propil-4-hidroxibenzoat și amestecurile lor.

Adăugător sau pentru înlocuirea parțială a conservanților indicați poate fi utilizat la fel EDTA de sodiu, ce îndeplinește funcția dublă a conservantului și agentului, ce formează chelat cu metalele.

50 Siropul sus-descriș păstrat în sticlă închisă în atmosfera gazului inert este stabil timp de cel puțin 2 ani în condițiile mediului înconjurător. După deschiderea sticlei siropul are gust plăcut fără mirosuri străine; NAC menține titrul inițial și siropul deschis este stabil în decurs de cel puțin 5 săptămâni.

Rezultatul indicat se obține pe baza excluderii zahărului din componența siropului, ce conduce la stabilitatea NAC, și, ca urmare, la păstrarea îndelungată a capacităților siropului.

55 Pentru explicarea invenției mai jos se aduc următoarele exemple.

Exemplul 1

10 L sirop, care conține (la 100 ml):

NAC

2,1 g

MD 1714 G2 2001.08.31

4

zaharină	0,04 g
Na-carboximetilceluloză	0,02 g
benzoat de sodiu	0,15 g
EDTA de sodiu	0,1 g
aromatizator cu gust de zmeură	0,25 g
apă q.s. până la 100 ml,	

se pregătește prin dizolvarea în atmosferă de azot a substanțelor indicate în apă purificată și dezaerată. pH-ul soluției obținute se aduce până la valoarea necesară de 6,5 adăugând hidroxid de sodiu.

Soluția se toarnă în flacoane cu volumul de 150 ml. Flacoanele se păstrează la temperatura camerei în decurs de 2 ani. Peste 2 ani titrul NAC s-a dovedit a fi mai mare, decât 95% de la valoarea inițială. După 2 ani de păstrare siropul are de asemenea un gust și miros plăcut.

5

Exemplul 2

10 L sirop, care are următoarea compoziție (la 100 ml):

NAC	2,1 g
sare de sodiu a zaharinei	0,04 g
hidroxipropilmetilceluloză	0,2 g
metil-4-hidroxibenzoat	0,1 g
EDTA de sodiu	0,1 g
aromatizator cu gust de caise	0,1
apă q.s. până la 100 ml,	

se pregătește prin dispersarea hidroxipropilmetilcelulozei într-o parte de apă fiartă, răcorită până la temperatura camerei. După hidratarea hidroxipropilmetilcelulozei ea se toarnă în soluția, obținută la dizolvarea în atmosfera azotului a tuturor celorlalte substanțe în apă purificată și dezaerată. pH-ul soluției se stabilește la 6,5 adăugând hidroxid de sodiu. Soluția se toarnă în vase pentru doze unice cu volumul de 10 ml și cu conținutul NAC în fiecare aproximativ de 200 ml.

10

Exemplul 3

10 L sirop, care are următoarea compoziție (la 100 ml):

NAC	2,1 g
sare de sodiu a zaharinei	0,04 g
hidroxipropilmetilceluloză	0,2 g
EDTA de sodiu	0,1 g
aromatizator cu gust de caise	0,1 g
apă q.s. până la 100 ml,	

se obține prin dispersarea hidroxipropilmetilcelulozei într-o parte de apă fiartă, răcorită până la temperatura camerei. După hidratarea hidroxipropilmetilcelulozei dispersia se toarnă în soluția obținută la dizolvarea în atmosfera de azot a tuturor celorlalte substanțe în apă purificată și dezaerată. pH-ul soluției se aduce până la 6,5 cu ajutorul hidroxidului de sodiu. Soluția se toarnă în eprubete de sticlă cu doza unitară de 10 ml cu conținutul NAC în fiecare aproximativ de 200 mg și se închid cu dopuri de gumă.

15

20

Exemplul 4

Conform metodicii din exemplul 1 se pregătesc 10 L de sirop cu următoarea compoziție (la 100 ml):

NAC	4,2 g
sare de sodiu a zaharinei	0,08 g
Na-carboximetilceluloză	0,20 g
benzoat de sodiu	0,15 g
EDTA de sodiu	0,10 g
aromatizator cu gust de zmeură	0,4 g
apă q.s. până la 100 ml.	

pH-ul soluției se stabilește egal cu 6,5 cu ajutorul hidroxidului de sodiu. Soluția se toarnă în flacoane cu volumul de 150 ml.

25

Exemplul 5

Conform metodicii din exemplul 2 se pregătesc 10 L de sirop cu următoarea compoziție (la 100 ml):

NAC	2,10 g
zaharină	0,04 g
hidroxipropilmetilceluloză	0,40 g
metil-4-hidroxibenzoat	0,10 g

MD 1714 G2 2001.08.31

5

aromatizator cu gust de banană

0,4 g

apă q.s. până la 100 ml.

pH-ul soluției se aduce până la 7,0 cu ajutorul hidroxidului de sodiu. Soluția se toarnă în flacoane cu volumul de 450 ml.

5

(57) Revendicări:

1. Compoziție terapeutică în formă de sirop, conținând N-acetilcisteină, edulcorant sintetic și aglutinant, **caracterizată prin aceea că** în calitate de aglutinant se utilizează Na-carboximetilceluloză sau hidroxipropilmetilceluloză ori amestecurile lor, cu următorul conținut de substanțe, calculat la 100 ml, g :
 - N-acetilcisteină 2,0...4,2
 - edulcorant 0,02...0,30
 - aglutinant 0,1...4,0
 - apă restul.
2. Compoziție conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** conține opțional un aromatizator în cantitate de 0,1...0,4 g.
3. Compoziție conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** conține opțional un conservant în cantitate de 0,05...0,50 g.
4. Compoziție conform revendicărilor 1-3, **caracterizată prin aceea că** în calitate de edulcorant ea conține o substanță selectată din grupa ce include zaharină, sare de sodiu a zaharinei, ciclamat sau amestecurile lor.
5. Compoziție conform revendicării 3, **caracterizată prin aceea că** conservantul este selectat din grupa ce include edetat de sodiu, benzoat de sodiu, metil-4-hidroxibenzoat, propil-4-hidroxibenzoat sau amestecurile lor.
6. Compoziție conform revendicărilor 1-5, **caracterizată prin aceea că** are pH egal cu 5,0...8,0.
7. Compoziție conform revendicărilor 1-6, **caracterizată prin aceea că** are pH egal cu 6,5...7,0.

30

(56) Referințe bibliografice:

1. Thielens, Ingrid. "Stability of N-acetyl-L-cystein in pharmaceutical syrups.", Chemical Abstracts, vol. 2, No. 26, 1 July 1985, Columbus, Ohio, US
2. FR 2 631 831 A

Șef Direcție Invenții:

JOVMIR Tudor

Examinator:

EGOROVA Tamara

Redactor:

ANDRIUȚĂ Victoria

RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: 96-0265	(85) Data fazei naționale PCT: 1996.07.29
(22) Data depozit: 1993.11.23	(86) Cerere internațională PCT: PCT/EP93/03280, 1993.11.23
Prioritatea invocată : (31) nr.: MI92A002758 32) data : 1992.12.02 33) țara :IT (51) Int. Cl. (7) : A 61 K 31/195, 9/08 Alți indici de clasificare: (54) Titlul : Compoziție terapeutică în formă de sirop, conținând N-acetilcisteină (71) Solicitantul : ZAMBON GROUP S.P.A., IT Termeni caracteristici : Compoziție terapeutică, conținând N-acetilcisteină	
I. Minimul de documente consultate (sistema clasificării și indicii de clasificare)	
C.I.B. 7: A 61 K 31/195, 9/08, 47/00; A 61 P 11/12, 11/14 MD 1994-2001; EA 1996-2001	
II. Documente considerate ca relevante	
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si indicarea pasajelor pertinente
A	FR 2 631 831
☐ Documentele următoare sunt indicate în continuare a rubricii II	☐ Informația referitoare la brevete paralele se anexează
* categoriile speciale ale documentelor consultate:	P - document publicat înainte de data depozitului național reglementat dar după data priorității invocate
A - document care definește statutul general al tehnicii	T - document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidența principiul sau teoria care conține baza invenției
E - document anterior dar publicat la data de depozit național reglementar sau după aceasta data	X - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă
L - document care poate pune în discuție data priorității invocate, poate contribui la data publicării altor divulgări sau pentru un motiv expres (se va indica motivul)	Y - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe alte documente de aceeași natură, aceasta combinație fiind evidentă pentru o persoană de specialitate
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expunere sau orice altă	& - document care face parte din aceeași familie de documente
Data efectuării documentării 2001.03.14	
Examinatorul Egorova Tamara	