

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 661 973**

51 Int. Cl.:

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.07.2011 PCT/EP2011/061527**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.01.2012 WO12007352**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.07.2011 E 11733637 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.12.2017 EP 2593094**

54 Título: **Composición acuosa que contiene bromohexina**

30 Prioridad:

12.07.2010 EP 10169236

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

04.04.2018

73 Titular/es:

**SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
(100.0%)
Brüningstraße 50
65929 Frankfurt am Main, DE**

72 Inventor/es:

**SCHEURING, UWE;
PLOHMANN, BERND y
ZAMPONI, ANNETTE**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 661 973 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición acuosa que contiene bromohexina

- 5 Es conocido que bromohexina es un derivado sintético de la sustancia activa vegetal vasicina. Actúa de forma secretolítica y secretomotora en la zona del tracto bronquial. En estudios clínicos se demostró que alivia la tos y facilita el esputo. Mediante la disminución de la viscosidad y la activación del epitelio respiratorio se fomenta la evacuación de la flema. Por consiguiente, bromohexina se utiliza para la terapia secretora en el caso de enfermedades broncopulmonares agudas y crónicas que van acompañadas de un trastorno de la formación y el transporte de la mucosa.
- 10 Se conoce, además, que hidrocloreto de bromohexina es sometido, en el caso de almacenamiento, a un proceso de descomposición lento. Productos de descomposición son, de acuerdo con la Monografía Europea de hidrocloreto de bromohexina (Farmacopea Europea monógrafo 0706), en particular (A) (2-amino-3,5-dibromofenil)metanol, (B) 2-amino-3,5-dibromo-benzaldehído, (C) N-(2-aminobencil)-N-metilciclohexanamina, (D) N-(2-amino-5-bromobencil)-N-metilciclohexanamina y (E) (3RS)-6,8-dibromo-3-ciclohexil-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-3-io.
- 15 Para la estabilización de una composición con contenido en bromohexina el documento JP 10101581 enseña el uso de agentes reductores y/o formadores de complejos de quelatos.
- Los documentos JP 200281562 y JP 2007119453 enseñan el uso de alcoholes de azúcar para la estabilización de una composición con contenido en bromohexina. El documento JP 63313725 enseña maltitol como estabilizador particularmente adecuado. Los documentos JP 10036292 y JP 10306038 enseñan como ventaja adicional de los alcoholes de azúcar el enmascaramiento del sabor propio amargo de la bromohexina.
- 20 Una composición acuosa particularmente estable que contiene bromohexina se comercializa bajo el nombre de Bisolvon® expectorante (solución para ingerir). Esta composición contiene hidrocloreto de bromohexina (8 mg/5 ml), jarabe de maltitol, ácido benzoico, levomentol, sucralosa, sustancias aromatizantes y agua purificada.
- 25 Misión de la presente invención era proporcionar una solución acuosa de bromohexina que se distinga por una estabilidad particularmente elevada, es decir, por una tasa de descomposición particularmente baja de bromohexina. Con ello, debería alcanzarse, en particular, una idoneidad de la composición para el envasado en envases de película. Además, la composición de acuerdo con la invención debería distinguirse, a ser posible, por un enmascaramiento suficiente del sabor amargo de bromohexina. Además, la composición de acuerdo con la invención debería distinguirse, a ser posible, también por una textura adecuada para la sensación en la boca.
- 30 Estos problemas se resuelven mediante una composición acuosa que contiene bromohexina, presentando la composición una cantidad de alcoholes de azúcar menor que 10 g, referida a 100 ml de la composición.
- Más exactamente, estos problemas se resuelven, de acuerdo con la invención, mediante una composición acuosa consistente en:
- a) bromohexina, en una cantidad de 0,04 g a 0,4 g,
 - b) espesantes, en una cantidad de 0,005 g a 5 g,
 - 35 c) edulcorantes, en una cantidad de 0,01 g a 10 g,
 - d) otros aditivos adecuados, elegidos de sustancias conservantes, reguladores de ácidos, antiespumantes, sustancias aromatizantes y colorantes, en una cantidad de 0 a 10 g y
 - e) agua hasta 100 ml,
- 40 en donde la composición presenta una cantidad de alcoholes de azúcar menor que 10 g, referida a 100 ml de la composición.
- Sorprendentemente, las composiciones de acuerdo con la invención, a pesar de la pequeña proporción de alcoholes de azúcar adecuados para la estabilización, se distinguen por una tasa de descomposición de bromohexina muy baja. Por consiguiente, se puede renunciar a la adición enseñada en el estado de la técnica de agentes reductores y/o formadores de complejos de quelatos.
- 45 Las composiciones de acuerdo con la invención se adecúan, en virtud del efecto de bromohexina, en sí conocido, de manera particular como expectorante o bien jarabe contra la tos.

Por consiguiente, otro objeto de la presente invención se refiere al uso de una composición de acuerdo con la invención tal como se define en esta memoria para la terapia secretolítica en el caso de enfermedades broncopulmonares agudas y crónicas.

5 En el marco de la presente invención, el término "bromohexina" representa hidrocloreto de N-(2-amino-3,5-dibromobencil)-N-metilciclohexanamina.

Habitualmente, las composiciones de acuerdo con la invención contienen bromohexina en una cantidad de 0,04 a 0,4 g, referida a 100 ml de la composición. La cantidad indicada de bromohexina se refiere en cada caso a la cantidad de la sal utilizada. Preferiblemente, las composiciones de acuerdo con la invención contienen bromohexina en una cantidad de 0,08 a 0,32 g, por ejemplo en una cantidad de 0,16 g, en cada caso referida a 100 ml de la composición.

Una forma de realización especial de la presente invención se refiere a composiciones de acuerdo con la invención que contienen bromohexina como único principio activo, es decir los denominados monopreparados.

15 En el marco de la presente invención, la expresión "alcohol de azúcar" representa compuestos que se pueden obtener mediante reducción de un sacárido, en particular de un monosacárido o disacárido. Alcoholes de azúcar habituales como aditivos de composiciones farmacéuticas son, por ejemplo, sorbita, xilita, maltita, isomaltita, manita, treita, eritrita y arabita.

La cantidad de alcoholes de azúcar en las composiciones de acuerdo con la invención asciende a menos de 10 g, referida a 100 ml de la composición. Preferiblemente, la cantidad de alcoholes de azúcar en las composiciones de acuerdo con la invención asciende a menos de 5 g y de manera particularmente preferida a menos de 1 g, en cada caso referida a 100 ml de la composición. Una forma de realización especial de la invención se refiere a composiciones que están exentas de alcoholes de azúcar.

25 En el marco de la presente invención, la expresión "composiciones acuosas" representa composiciones líquidas, cuyo disolvente se compone de agua, al menos en un 50% en peso. El disolvente restante se elige habitualmente en este caso de alcoholes tales como etanol, polietilenglicol (macrogol), propilenglicol y glicerol. Preferiblemente, la expresión "composiciones acuosas" se refiere, sin embargo, a composiciones, cuyos disolventes se componen de agua, en al menos un 80% en peso y de manera particularmente preferida en al menos un 90% en peso. Una forma de realización especial se refiere a una composición de acuerdo con la invención, cuyo disolvente se compone exclusivamente de agua. Composiciones de este tipo están exentas de alcoholes y, por consiguiente, son básicamente adecuadas para uso en el caso de niños.

30 La proporción del disolvente en la composición de acuerdo con la invención asciende habitualmente a al menos 50% en peso. Las composiciones de acuerdo con la invención se distinguen preferiblemente por un contenido en disolvente de al menos 70% en peso y de manera particularmente preferida de al menos 80% en peso. Las composiciones de acuerdo con la invención permiten, en virtud de la renuncia a alcoholes de azúcar para la estabilización, también un contenido en disolvente de al menos 90 o de al menos 95% en peso.

35 Habitualmente, las composiciones de acuerdo con la invención contienen un espesante adecuado. Con ello, las composiciones de acuerdo con la invención pueden ajustarse a la viscosidad requerida en función de la forma de administración deseada. Por consiguiente, las composiciones de acuerdo con la invención contienen el espesante en una cantidad que es adecuada para el ajuste de la viscosidad deseada. Habitualmente, las composiciones de acuerdo con la invención contienen el espesante en una cantidad de 0,05 a 5 g, referido a 100 ml de la composición de acuerdo con la invención.

Espesantes adecuados se eligen, por ejemplo, de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), metilcelulosa (MC), carboximetilcelulosa (CMC) y metiletilcelulosa (MEC). Preferiblemente, los espesantes se eligen de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxietilcelulosa (HEC) e hidroxipropilcelulosa (HPC). En particular, el espesante utilizado de acuerdo con la invención es hidroxietilcelulosa.

45 Las composiciones de acuerdo con la invención se distinguen habitualmente por una viscosidad en el intervalo de 50 mPas a 30 Pas, a una temperatura de 20°C.

Una forma de realización especial se refiere a una composición de acuerdo con la invención, en donde la composición es un expectorante o un jarabe contra la tos. Estas formas de administración especiales presentan habitualmente una viscosidad de al menos 100 mPas y, en particular, de al menos 120 mPas, en cada caso a una temperatura de 20°C. La cantidad de espesante contenido se encuentra aquí habitualmente en el intervalo de 0,1 a 1 g, referida a 100 ml de la composición de acuerdo con la invención.

Habitualmente, las composiciones de acuerdo con la invención contienen un edulcorante adecuado. Preferiblemente, se utilizan edulcorantes de acuerdo con la invención que son diferentes de alcoholes de azúcar, es decir, las composiciones de acuerdo con la invención están en esta forma de realización exentas de alcoholes de azúcar.

- 5 Edulcorantes adecuados se eligen, por ejemplo, de sucralosa, acesulfamo, aspartamo, ciclamato, sacarina, isomalta, maltita, xilita, lactita, eritrita, alitamo, taumatina y neohesperidindihidrochalcona. Preferiblemente, se adecúan sucralosa, acesulfamo, aspartamo, ciclamato, sacarina, alitamo, taumatina y neohesperidindihidrochalcona. Particularmente preferido es el edulcorante sucralosa.

- 10 Las composiciones de acuerdo con la invención contienen el edulcorante habitualmente en una cantidad de 0,01 g a 10 g, referida a 100 ml de la composición. Preferiblemente, las composiciones de acuerdo con la invención contienen el edulcorante en una cantidad de 0,1 a 1 g, y de manera particularmente preferida en una cantidad de 0,1 a 0,5 g, en cada caso referida a 100 ml de la composición de acuerdo con la invención.

Habitualmente, las composiciones de acuerdo con la invención contienen un conservante adecuado.

- 15 Por motivos de claridad, la expresión "sustancia conservante", tal como se utiliza en esta memoria, no se refiere a alcoholes de azúcar que de manera conocida presentan asimismo un efecto conservante.

Sustancias conservantes adecuadas son, por ejemplo, ácido benzoico, ácido sórbico, ácido sulfuroso o sus sales. En particular, el ácido benzoico se ha acreditado para composiciones con contenido en bromohexina como una sustancia conservante adecuada.

- 20 Las composiciones de acuerdo con la invención contienen el conservante habitualmente en una cantidad de 0,005 a 0,5 g, referida a 100 ml de la composición. Preferiblemente, las composiciones de acuerdo con la invención contienen el conservante en una cantidad de 0,01 a 0,1 g, de manera particularmente preferida de 0,02 a 0,05 g, en cada caso referida a 100 ml de la composición.

- 25 Habitualmente, las composiciones de acuerdo con la invención presentan un valor del pH en el intervalo de 2,0 a 6,0, preferiblemente de 2,5 a 4,5. De manera particularmente preferida, el valor del pH de las composiciones de acuerdo con la invención se encuentra en un intervalo de 3,0 a 4,0.

Reguladores de ácido adecuados son, por ejemplo, ácido málico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido ortofosfórico, ácido metatartárico, ácido adípico o ácido succínico.

- 30 Si en las composiciones de acuerdo con la invención se utiliza un ácido o su sal como conservante, se renunciará habitualmente al uso de un regulador de ácidos adicional. En esta forma de realización especial, la composición de acuerdo con la invención no contiene, por lo tanto, habitualmente regulador de ácidos alguno.

En otra forma de realización preferida, la composición de acuerdo con la invención no contiene agentes reductores y/o formadores de complejos de quelatos tales como ácido tartárico, EDTA o similares.

Composición según una de las reivindicaciones precedentes, consistente en:

- 35 a) bromohexina, en una cantidad de 0,04 g a 0,4 g,
b) espesantes, en una cantidad de 0,005 g a 5 g,
c) edulcorantes, en una cantidad de 0,01 g a 10 g,
d) otros aditivos adecuados, elegidos de sustancias conservantes, reguladores de ácidos, antiespumantes, sustancias aromatizantes y colorantes, en una cantidad de 0 a 10 g y
e) agua hasta 100 ml.

- 40 En relación con la cantidad y naturaleza preferida de los componentes de esta forma de realización especial es válido lo dicho anteriormente.

Antiespumantes adecuados tales como, por ejemplo, simeticona, son conocidos por el experto en la materia.

Sustancias aromatizantes y colorantes adecuados son conocidos por el experto en la materia.

- 45 La preparación de las composiciones de acuerdo con la invención tiene lugar mediante técnicas de formulación habituales. En este caso, no es crítico si los componentes de la composición de acuerdo con la invención se

mezclan entre sí de forma simultánea o sucesiva. Asimismo, es irrelevante en qué secuencia. Los componentes de la composición de acuerdo con la invención pueden proporcionarse en forma pura, en forma de soluciones o en forma de composiciones parciales que ya contienen varios componentes de la composición de acuerdo con la invención.

- 5 Las composiciones de acuerdo con la invención se adecuan, en virtud de su elevada estabilidad, para el envasado en todas las formas de envasado habituales. En particular, las composiciones de acuerdo con la invención se adecuan, junto al envasado convencional en recipientes de vidrio, en virtud de su elevada estabilidad, también para el envasado en envases de película químicamente inertes. Películas adecuadas se pueden adquirir comercialmente. En particular, para el envasado de película de las composiciones de acuerdo con la invención se adecuan películas estratificadas tales como se pueden obtener comercialmente, por ejemplo, bajo el nombre comercial Aclar® y Barex®.

En lo que sigue se explica con mayor detalle la invención con ayuda de ejemplos no limitantes.

Ejemplos

A) Ejemplo de preparación:

- 15 A 60 ml de agua se añadió, bajo agitación a 20 - 25°C, hidroxietilcelulosa. La mezcla obtenida de este modo se agitó durante otros 30 min y, a continuación se calentó con agitación a lo largo de un espacio de tiempo de 60 min hasta aprox. 85°C. A continuación, se añadió ácido benzoico (25,4 mg) y se agitó durante otros 10 min. A continuación, se añadieron 35 ml de agua y la solución se enfrió hasta 60°C. Se añadió hidrocloreto de bromohexina (160 mg) y se agitó durante 20 min. Después, la solución se enfrió hasta 50°C, se añadió sucralosa (225 mg) y se agitó durante 10 min. A continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron sustancias aromatizantes (41 mg). Después de otros 30 min bajo agitación, tuvo lugar el envasado hasta un volumen total de 100 ml bajo la adición de agua. Después, la composición obtenida se agitó durante 10 min, se filtró y se envasó en saquitos en la máquina para la formación de bolsas de forma tubular y alargada o bien en frascos de vidrio ambarino.

- 25 La composición de acuerdo con la invención, así obtenida, tiene una viscosidad de 135 mPas. La viscosidad se determinó a una temperatura de 20 °C mediante el viscosímetro de la caída de la bola según el método de la Farmacopea Europea (Farmacopea Europea, 6ª edición, página 84, capítulo 2.2.49).

(B) Ensayos con respecto a la estabilidad

- 30 Para el ensayo de la estabilidad, la composición obtenida en (A), así como una composición correspondiente al expectorante Bisolvon® (Ejemplo comparativo) se envasaron en cada caso en un envase de película (preparado a partir de películas Barex® de la razón social DanaPak) y se envasaron en un frasco de vidrio ambarino usual en el comercio. La estabilidad de la composición en condiciones de almacenamiento controladas (30°C, 75% de h. r.) se evaluó con ayuda del producto de descomposición E ((3RS)-6,8-dibromo-3-ciclohexil-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-3-io) descrito en la Monografía Europea. Para ello, el contenido de las muestras en producto de descomposición E se determinó mediante HPLC y detección UV.

- 35 Los resultados de este ensayo se recopilan en lo que sigue.

a) Expectorante Bisolvon® (Ejemplo comparativo)

Composición: Hidrocloreto de bromohexina (0,16 g / 100 ml), maltitol líquido (50 g), ácido benzoico (0,13 g / 100 ml), sustancias saboreantes, agua.

40	Envase de película	12 días	1 mes, 30°C/75% de h.r.
	Producto de descomposición E	0,16%	0,21%
	Otros productos de descomposición	no determinable	< 0,05%
	Frasco de vidrio ambarino	12 días	1 mes, 30°C/75% de h.r.
	Producto de descomposición E	0,16%	0,21%
	Otros productos de descomposición	no determinable	< 0,05%

- 45 b) Composición de acuerdo con la invención
Composición de acuerdo con el Ejemplo de preparación (A).

	Envase de película	0 días	1 mes, 30°C/75% de h.r.
--	--------------------	--------	-------------------------

ES 2 661 973 T3

	Producto de descomposición E	< 0,05%	0,07%
	Otros productos de descomposición	no determinable	0,07%
	Frasco de vidrio ambarino	0 días	1 mes, 30°C/75% de h.r.
	Producto de descomposición E	< 0,05%	< 0,05%
5	Otros productos de descomposición	0,08%	no determinable

Los resultados del ensayo demuestran que las composiciones de acuerdo con la invención se distinguen, frente a las composiciones con contenido en bromohexina usuales en el comercio, por una tasa de descomposición de bromohexina particularmente baja.

REIVINDICACIONES

1. Composición acuosa consistente en:
 - a) bromohexina, en una cantidad de 0,04 g a 0,4 g,
 - b) espesantes, en una cantidad de 0,005 g a 5 g,
 - 5 c) edulcorantes, en una cantidad de 0,01 g a 10 g,
 - d) otros aditivos adecuados, elegidos de sustancias conservantes, reguladores de ácidos, antiespumantes, sustancias aromatizantes y colorantes, en una cantidad de 0 a 10 g y
 - e) agua hasta 100 ml,
- 10 en donde la composición presenta una cantidad de alcoholes de azúcar menor que 10 g, referida a 100 ml de la composición.
2. Composición según la reivindicación 1, en donde la composición presenta una viscosidad en el intervalo de 50 mPas a 30 Pas, a una temperatura de 20°C.
3. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, que contiene un conservante adecuado.
- 15 4. Composición según la reivindicación 3, en donde el conservante está contenido en una cantidad de 0,01 g a 0,5 g, referida a 100 ml de la composición.
5. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición presenta un valor del pH en el intervalo de 2,0 a 6,0.
6. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición presenta un contenido en agua de al menos 70% en peso.
- 20 7. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición es un expectorante o un jarabe contra la tos.
8. Uso de una composición según una de las reivindicaciones precedentes, para uso en la terapia secretolítica en el caso de enfermedades broncopulmonares agudas y crónicas.