

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **044547**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2023.08.31**

(21) Номер заявки  
**202191894**

(22) Дата подачи заявки  
**2019.12.17**

(51) Int. Cl. **A61K 31/01** (2006.01)  
**A61K 31/16** (2006.01)  
**A61K 31/17** (2006.01)

---

(54) **ЖИДКИЕ КОМПОЗИЦИИ**

---

(31) **1950012-3**

(32) **2019.01.08**

(33) **SE**

(43) **2021.09.22**

(86) **PCT/IB2019/060958**

(87) **WO 2020/144515 2020.07.16**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ДЖОНСОН ЭНД ДЖОНСОН  
КОНСЬЮМЕР ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:  
**Макналли Джерард П., Дэйв Вайпул,  
Пандей Анураг (US)**

(74) Представитель:  
**Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,  
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов  
А.В., Кузнецова Е.В., Кузнецова Т.В.,  
Соколов Р.А. (RU)**

(56) **US-A1-20070166238  
US-A1-20160000925  
US-A1-20140113971  
US-B2-7893110**

---

(57) Изобретение относится к фармацевтической жидкой композиции, причем указанная жидкая композиция содержит по меньшей мере один создающий ощущение прохлады агент, содержащий фенильное кольцо, содержащее полярную боковую группу, по меньшей мере один повышающий вязкость агент и по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество. Изобретение также относится к способу получения такой фармацевтической композиции, а также к способу ослабления симптома, выбранного из группы, состоящей из кашля, заложенности носа и боли в горле у субъекта, включающему введение композиции по любому из предшествующих пунктов.

---

**B1**

**044547**

**044547**

**B1**

### **Область применения изобретения**

Изобретение относится к фармацевтической жидкой композиции, причем указанная жидкая композиция содержит по меньшей мере один создающий ощущение прохлады агент, содержащий фенильное кольцо, содержащее полярную боковую группу, по меньшей мере один повышающий вязкость агент и по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество. Изобретение также относится к способу ослабления симптома, выбранного из группы, состоящей из кашля, заложенности носа и боли в горле у субъекта, включающему введение композиции.

### **Предпосылки создания изобретения**

Боль в горле характеризуется болью или раздражением горла или глотки, как правило, вызванными острым фарингитом. Боль в горле чаще всего вызвана вирусной инфекцией. Боль в горле может также быть вызвана стрептококковой инфекцией, опухолями, гастроэзофагеальным рефлюксным заболеванием, мононуклеозом и аллергиями.

Боль в горле может развиваться по многим причинам, включая вирусную или бактериальную инфекцию или общую или сезонную аллергию. Часто связанная с инфекцией обычная или сезонная аллергия включает некоторую степень заложенности носа или пазух. Эта заложенность, как правило, относится к стеканию слизи из носоглотки, при этом слизь, образующаяся на поверхности слизистой оболочки носа или слизистой оболочки пазух, стекает в верхнюю часть пищевода. Накопление носовой слизи в верхней части пищевода также стимулирует глотательный рефлекс, часто связанный с болью в горле. Из-за глотательного рефлекса кислая слизь перемещается и относительно постоянно контактирует с областью горла. Из-за кислотного характера слизи слизистой оболочки пазух или слизистой оболочки полости носа разъедает эпителиальную ткань горла, и, таким образом, кислая слизь воздействует на нижележащую ткань. При контакте нервных окончаний в нижележащей ткани с кислой слизью возникают ощущения, идентифицируемые как дискомфорт или боль, связанная с болью в горле. Чем сильнее воспалена слизистая оболочка носа или слизистая оболочка носовых пазух, тем больше образуется кислой слизи, тем больше эрозия и тем сильнее боль и дискомфорт, связанные с болью в горле.

Боль в горле можно лечить различными дозированными формами или средствами. Обычные дозированные формы включают спреи для горла, пастилки и таблетки или жидкости, вводимые перорально, причем каждая из них может содержать активные ингредиенты. Спреи и пастилки, как правило, содержат местные анальгетики или ментол для облегчения боли в горле. Таблетки или жидкости, вводимые перорально, как правило, содержат системно действующие активные ингредиенты от боли, кашля и/или простуды, включая, например, ацетаминофен, НПВС, противозастойные средства и/или средства от кашля. В некоторых случаях данные продукты содержат вещества, создающие ощущение прохлады, которые также способствуют ослаблению боли или созданию ощущения ослабления боли.

Сохраняется потребность в жидких композициях и способах, которые безопасны и эффективны для лечения, ослабления или уменьшения тяжести боли в горле. Такая композиция должна создавать охлаждающий эффект, работать быстро и обеспечивать эффективное облегчение боли в горле в течение продолжительного периода времени.

### **Изложение сущности изобретения**

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим жидким композициям, которые можно использовать для ослабления боли в горле. Композиции, обеспечивающие тонкий слой покрытия на поверхностях полости рта, усиливают ощущения, например увеличивают охлаждающий эффект, по сравнению с известными композициями. В частности, композиция обеспечивает более продолжительное направленное ощущение прохлады в области горла.

В первом аспекте изобретение относится к фармацевтической жидкой композиции, причем указанная жидкая композиция содержит по меньшей мере один создающий ощущение прохлады агент, содержащий фенильное кольцо, содержащее полярную боковую группу, по меньшей мере один повышающий вязкость агент и по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество. Уникальная композиция с данными конкретными типами создающего ощущение прохлады агента, повышающего вязкость агента и поверхностно-активного вещества обеспечивает композицию улучшенным ощущением в полости рта по сравнению с использованием создающего ощущение прохлады агента, имеющего другие структуры, в комбинации с повышающим вязкость агентом и поверхностно-активным веществом. На задней поверхности горла возникает ощущение прохлады, при этом такое ощущение держится дольше по сравнению с другими композициями.

Дополнительно было обнаружено, что эффект направленного действия и более продолжительного ощущения отсутствовал в маловязких жидкостях даже при включении поверхностно-активного вещества в состав. В присутствии только модификатора вязкости без поверхностно-активного вещества тот же ароматизатор также давал направленный охлаждающий эффект, но степень его выраженности и продолжительность были меньше, что продемонстрировало, что улучшенное ощущение в полости рта и его большую продолжительность создавала именно смесь повышающего вязкость агента, поверхностно-активного вещества и конкретной группы создающих ощущение прохлады агентов.

Изобретение также относится к способу получения такой фармацевтической композиции, а также способу ослабления симптома, выбранного из группы, состоящей из кашля, заложенности носа и боли в горле у субъекта, включающему введение фармацевтической жидкой композиции.

Изобретение также относится к способу получения такой фармацевтической жидкой композиции, а также способу ослабления симптома, выбранного из группы, состоящей из кашля, заложенности носа и боли в горле у субъекта, включающему введение композиции согласно приведенному в настоящем документе описанию.

#### Краткое описание чертежей

На фиг. 1 представлен дзета-потенциал частицы муцина в присутствии КМЦ и полоксамера-188.

На фиг. 2 представлены кривые развертки стационарного сдвига для полоксамера-188, КМЦ, муцина и их комбинаций при 25°C.

На фиг. 3 представлены кривые развертки стационарного сдвига для 2% полоксамера-188, 1% КМЦ, 2% муцина и их комбинаций при 25°C.

На фиг. 4 представлены кривые развертки стационарного сдвига для 2% полоксамера-188, 1% КМЦ, 2% муцина и их комбинаций при 37°C.

На фиг. 5 представлены кривые развертки стационарного сдвига для 2% полоксамера-188, 1% КМЦ, 2% муцина и их комбинаций при 37°C.

На фиг. 6 представлен спектр 1H ЯМР для полоксамера-188.

На фиг. 7 представлен спектр 1H ЯМР для охладителя № 2 (монометилглутарат).

На фиг. 8 представлен спектр 1H ЯМР для охладителя № 2 (монометилглутарат) и полоксамера-188 в денатурированном DMSO.

На фиг. 9 представлены результаты измерения электропроводности для системы полоксамер-вода.

На фиг. 10 представлены результаты измерения электропроводности для системы вода-пропиленгликоль-охладитель № 2 с добавкой 0,4% полоксамера-188.

#### Подробное описание изобретения

Определения.

В контексте настоящей заявки и изобретения применяются приведенные ниже определения.

Термин "активный ингредиент" предназначен для охвата любого ингредиента, оказывающего терапевтический эффект. Например, активный ингредиент может быть и фармацевтическим препаратом, и травами.

Термин "повышающий вязкость агент" или "загуститель" предназначен для указания на любой агент, который способен увеличивать вязкость жидкости и не менять существенно другие ее свойства.

Термин "реология" означает изучение потока вещества, в основном в жидком состоянии, но также в виде "мягких твердых частиц" или твердых частиц в условиях, в которых они отвечают на приложенное усилие формированием в пластический поток, а не упругой деформацией. Реология, как правило, учитывает поведение неньютоновских жидкостей и характеризует минимальное количество функций, необходимых для соотнесения напряжений со скоростью изменения деформации или скоростями деформации.

Термин "реология сдвига" означает характеристику потока или деформации жидкости, возникающей из простого поля напряжения сдвига.

Термин "степень сдвига" в настоящем документе означает определение вязкости жидкости при различных степенях сдвига.

Термин "терапевтический эффект" означает любой эффект или действие активного ингредиента, предназначенное для диагностики, лечения, излечения, облегчения или предотвращения заболевания, либо воздействие на структуру или любую функцию тела.

Термин "мас.%" предназначен для обозначения процентного содержания ингредиента(ов) от общего массового процентного состава композиции (100%).

Фармацевтическая жидкая композиция.

Изобретение относится к фармацевтической жидкой композиции, причем указанная жидкая композиция содержит по меньшей мере один создающий ощущение прохлады агент, содержащий фенильное кольцо, содержащее полярную боковую группу, по меньшей мере один повышающий вязкость агент и по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество. С помощью такой комбинации обеспечивают синергический эффект в отношении вязкости, и фармацевтическая жидкая композиция остается в горле в течение продолжительного времени и дает продолжительный эффект по сравнению с другими аналогичными фармацевтическими жидкими композициями. Кроме того, благодаря применению конкретной группы создающих ощущение прохлады агентов получают усиленное ощущение по сравнению с другими создающими ощущение прохлады агентами. Улучшение фармацевтической жидкой композиции связано с ее способностью помогать человеку, страдающему от кашля, заложенности носа и боли в горле, путем ослабления указанных симптомов. Продолжительный охлаждающий эффект также помогает в ощущении лечения большого горла в сочетании с терапевтическими активными ингредиентами.

Создающие ощущение прохлады агенты могут быть выбраны из группы, состоящей из ментил глутарата, ментил лактата, N-этил-2-изопропил-5-метилциклогексанкарбоксамид, N-[(этоксикарбонил)метил]-п-ментан-3-карбоксамид и (1R,2S,5R)-N-(4-метоксифенил)-5-метил-2-(1-метилэтил)циклогексанкарбоксамид, причем все создающие ощущение прохлады агенты содержат фенильное кольцо и полярную боковую группу, предпочтительно ментилглутарат. В определенных вариантах осуществления можно использовать комбинацию из более одного охладителя, содержащего фенильное кольцо и

полярную боковую группу. В одном варианте осуществления можно использовать комбинацию охладителя, содержащего фенильное кольцо с полярной боковой группой, и охладителя без фенильного кольца с полярной боковой группой. В другом варианте осуществления охладитель, содержащий фенильное кольцо с полярной боковой группой, представляет собой охладитель с циклогексильным ядром, замещенным в положениях кольца 1,3 и 4, и имеющим сложноэфирную или амидную группу в одном из этих трех положений.

Повышающий вязкость агент/загуститель может быть выбран из группы, состоящей из карбоксиметилцеллюлозы, микрокристаллической целлюлозы, гипромеллозы (гидроксипропилметилцеллюлозы), гидроксипропилцеллюлозы и их смесей, ксантановой камеди, каррагинана, камеди рожкового дерева или гуаровой камеди, предпочтительно из карбоксиметилцеллюлозы, микрокристаллической целлюлозы и их смесей, и наиболее предпочтительно представляет собой карбоксиметилцеллюлозу. Другие приемлемые загустители включают коллоидную микрокристаллическую целлюлозу (коммерчески доступную под названием Avicel® RC 591, Avicel® CL 611 и Avicel® BV 2219 производства компании FMC Corporation), гомополимер карбомера тип А (коммерчески доступный под названием Carbopol® 971 производства компании Lubrizol Corporation), гомополимер карбомера тип В (коммерчески доступный как Carbopol® 974 производства компании Lubrizol Corporation).

Поверхностно-активное вещество может представлять собой по меньшей мере один полксамер, такой как полксамер 188, полксамер 338, полксамер 237 и полксамер 407, предпочтительно полксамер-188.

Фармацевтическая жидкая композиция может дополнительно содержать по меньшей мере один активный ингредиент согласно приведенному выше определению. Примерами активных ингредиентов являются противоотечные средства, антигистаминные средства, муколитики, анальгетики или антациды.

Другие приемлемые фармацевтические активные ингредиенты включают анальгетики, противовоспалительные агенты, противодартритные средства, анестетики, антигистаминные средства, противокашлевые препараты, антибиотики, антиинфекционные агенты, жаропонижающие средства, противовирусные средства, антикоагулянты, антидепрессанты, противодиабетические средства, противорвотные средства, антифлатуленты, противогрибковые средства, спазмолитики, подавители аппетита, бронходилататоры, сердечно-сосудистые средства, агенты с действием на центральную нервную систему, стимуляторы центральной нервной системы, средства от кашля, противоотечные средства, отхаркивающие средства, оральные контрацептивы, диуретики, агенты с действием на желудочно-кишечный тракт, препараты от мигрени, средства против укачивания, муколитики, миорелаксанты, препараты от остеопороза, полидиметилсилоксаны, респираторные средства, снотворные, средства с действием на мочевыводящие пути, и их фармацевтически приемлемые соли, их производные, их комбинации, и их смеси.

В соответствии с вариантом осуществления активный ингредиент выбран из ацетилсалициловой кислоты, производных уксусной кислоты, таких как индометацин, диклофенак, сулиндак и толметин; производных фенаминовой кислоты, таких как меклофенаминовая кислота, меклофенаминовая кислота и флуфенаминовая кислота; производных бифенилкарбоновой кислоты, таких как дифлунизал и флуфенизал; и оксикамов, таких как пироксикам, судоксикам, изоксикам и мелоксикам; и их фармацевтически приемлемых солей, их производных, их комбинаций и их смесей.

Примеры используемых НПВС включают ибупрофен, напроксен, беноксапрофен, напроксен натрия, фенбупрофен, флорбипрофен, фенпрофен, фенбупрофен, ибупрофен, кетопрофен, индопрофен, пирпрофен, карпрофен, оксапрофен, пранпрофен, микропрофен, тioxкапрофен, супрофен, алминопрофен, тиапрофеновую кислоту, флупрофен, буклоксовую кислоту, цефекоксиб и их фармацевтически приемлемые соли, их производные, а также их комбинации и их смеси.

Примеры фармацевтического активного ингредиента против кашля и простуды включают антигистаминные средства, средства от кашля, противоотечные средства. Мягчительные средства, такие как пектин, и отхаркивающие средства, включая, без ограничений, бромфенирамин, карбиноксамин, ацетилцистеин, гвайфенезин, карбоцистеин, хлорциклизин, дексбромфенирамин, бромгексан, фениндамин, фенирамин, пириламид, тонзиламид, приполидин, эфедрин, фенилефрин, псевдоэфедрин, фенилпропаноламин, хлорфенирамин, декстрометорфан, дифенгидрамин, доксиламин, астемизол, терфенадин, фексофенадин, нафазолин, оксиметазолин, монтелукаст, пропилгескадрин, трипролидин, клемастин, акривастин, прометазин, оксомемазин, меквитазин, буклизин, бромгексин, кетотифен, терфенадин, эбастин, оксатамид, ксиломезалин, лоратадин, дезлоратадин, носкапин, клофенадиол, ментол, бензонатат, этилморфон, кодеин, ацетилцистеин, карбоцистеин, амброксол, алкалоиды белладонны, собренол, гваякол и цетиризин; и их фармацевтически приемлемые соли, их производные, их комбинации и их смеси.

В другом варианте осуществления по меньшей мере один активный ингредиент представляет собой НПВС и/или ацетаминофен и их фармацевтически приемлемые соли.

В варианте осуществления активный ингредиент представляет собой местный анальгетик, такой как бензокаин, бендамин, декспантенол, ментол, флурбипрофен или диконен.

Примеры приемлемых желудочно-кишечных агентов включают антациды, такие как карбонат кальция, гидроксид магния, оксид магния, карбонат магния, гидроксид алюминия, бикарбонат натрия,

дигидроксиалюмокарбонат натрия; стимулирующие слабительные средства, такие как бисакодил, крушина, дантрон, сенна, фенолфталеин, алоэ, касторовое масло, рицинолевая кислота и дегидрохолевая кислота и их смеси; антагонисты H<sub>2</sub>-рецепторов, такие как фамотидин, ранитидин, циметидин, низатидин; ингибиторы протонного насоса, такие как омепразол или лансопразол; желудочно-кишечные цитопротекторы, такие как сукрафлат и мизопростол; средства, оказывающие стимулирующее действие на моторику желудочно-кишечного тракта, такие как прукалоприд, антибиотики, активные в отношении *H. pylori*, такие как кларитромицин, амоксициллин, тетрациклин и метронидазол; противодиарейные средства, такие как дифеноксилат, лоперамид и рацекадотрил; гликопирролат; противорвотные средства, такие как ондансетрон, анальгетики, такие как мезаламин. В одном варианте осуществления композиция настоящего изобретения представлена в виде содержащей антацид суспензии. В другом варианте осуществления композиция содержит терапевтический ингредиент, такой как природный ингредиент. Природные терапевтические ингредиенты могут, без ограничений, включать мед, плющ, мяту, бузину, шалфей, чабрец или Melissa.

В некоторых вариантах осуществления можно использовать консервант. Такой консервант может быть выбран из любого фармацевтически приемлемого консерванта.

Примерами служат алкиловые сложные эфиры пара-гидроксибензойной кислоты (парабены, например бутилпарабен, метилпарабен и пропилпарабен), которые можно использовать отдельно или в комбинации. По существу парабены используют в концентрации около 0,02 мас.%. Другие консерванты включают этилендиаминтетрауксусную кислоту, пропил-п-гидроксибензоаты, антиоксиданты или сорбиновую кислоту.

При необходимости композиции могут также содержать красители и/или подсластители. Подслащающими агентами могут быть, например, объемные подсластители, такие как сахара (например, сахара или фруктоза) или полиолы (например, мальтит, ксилит, сорбит, сукралоза), и/или интенсивные подсластители, такие как сахарин, аспартам или ацесульфам К.

Соотношения технических элементов, включая создающий ощущение прохлады агент, поверхностно-активное вещество и/или повышающий вязкость агент представлены в табл. 1.

Таблица 1

Ингредиенты	Соотношение
Создающий ощущение прохлады агент : поверхностно-активное вещество	0,4-0,01 : 0,4-0,1
Поверхностно-активное вещество : повышающий вязкость агент	1,0-0,5 : 1,0-5,0
Создающий ощущение прохлады агент : поверхностно-активное вещество : повышающий вязкость агент	1 : 2 : 4

Фармацевтическая жидкая композиция содержит повышающий вязкость агент в количестве от около 0,1 мас.% до около 5 мас.%, поверхностно-активное вещество в количестве от около 0,1 мас.% до около 1,0 мас.% и создающий ощущение прохлады агент в количестве от около 0,005 мас.% до около 1,0 мас.% относительно фармацевтической жидкой композиции.

В одном варианте осуществления фармацевтическая жидкая композиция содержит карбоксиметилцеллюлозу в количестве от 0,1 мас.% до 1,0 мас.%, полоксамер-188 в количестве от 0,1 мас.% до 0,5 мас.% и ментил глутарат в количестве от 0,01 мас.% до 1,0 мас.% относительно фармацевтической жидкой композиции.

Наконец, изобретение относится к способу ослабления симптома, выбранного из группы, состоящей из кашля, заложенности носа, аллергии и боли в горле у субъекта, включающему введение фармацевтической жидкой композиции согласно приведенному выше определению, такого как боль в горле.

#### Примеры

Материалы.

Avicel® (микрористаллическая целлюлоза) приобрели у компании FMC.

Corporation.

КМЦ (карбоксиметилцеллюлоза) приобрели у компании Ashland Chemical Corporation.

ГПМЦ (гипромеллоза) приобрели у компании Ashland Chemical Corporation.

Муцин приобрели у компании Sigma Aldrich Corporation.

Полоксамер-188 приобрели у компании BASF Corporation.

Создающие ощущение прохлады агенты приобрели у компаний International Fragrances and Flavors Corporation (IFF), Takasago Corporation, Firmenich Corporation, Symrise Corporation и Givudan Corporation.

Пример 1. Смесь различных материалов для определения дзета-потенциала.

Для улучшения ощущения жидких составов против кашля и простуды в полости рта в качестве модификаторов реологии и текстуры использовали различные полимерные добавки. Такие добавки включали различные типы Avicel® (микрористаллическая целлюлоза), КМЦ (карбоксиметилцеллюлоза) и

ГПМЦ (гипромеллоза). При дополнительном включении полоксамера в состав, содержащий вышеуказанный модификатор реологии и охлаждающий ароматизатор, наблюдался синергический эффект. На задней поверхности горла появлялось ощущение прохлады, при этом такое ощущение держалось дольше (приблизительно 5-10 мин или даже более в некоторых случаях). Для понимания этого эффекта были проведены дополнительные исследования и было обнаружено, что эффект направленного действия и более продолжительного ощущения отсутствовал в маловязких жидкостях даже при включении в состав полоксамера. В присутствии только модификатора вязкости, без полоксамера, тот же ароматизатор также давал направленный охлаждающий эффект, но степень его выраженности и продолжительность были меньше.

Чтобы лучше понять механизм, обеспечивающий направленный более продолжительный охлаждающий эффект в образцах, содержащих модификатор реологии (AviceI, КМЦ), полоксамер и охладитель № 2, проводили следующие исследования.

Измерение дзета-потенциала.

Дзета-потенциал ( $\zeta$ -потенциал) представляет собой разность потенциалов на границе раздела фаз между твердыми телами и жидкостями. Он представляет собой меру электрического заряда частиц, взвешенных в жидкости. При добавлении раствора полимера в суспензию муцина изменение дзета-потенциала частицы муцина может характеризовать взаимодействие полимер-муцин (образование электростатического двойного слоя).

Для исследований мукоадгезии использовали муцин из желудка свиньи. Вкратце муцин суспендировали в деионизованной воде и перемешивали в течение ночи с помощью магнитной мешалки для полной гидратации и диспергирования муцина. КМЦ и полоксамер-188 по отдельности растворяли в деионизованной воде до уровня 0,5%. С помощью прибора Malvern Zetasizer Nano определяли дзета-потенциал 0,5 мас.% муцина в трех повторях. Первичные эксперименты проводили при разных уровнях муцина в суспензии (от 0,1 до 1,0 мас.%), и воспроизводимую величину дзета-потенциала для отдельно полученной суспензии муцина удалось получить при уровне 0,5 мас.%. Для измерения взаимодействия муцин-полимер в суспензию муцина добавляли разные количества раствора полимера (0,5 мас.% в воде) и инкубировали смесь при 37°C в течение 15 мин перед измерением дзета-потенциала. Измеренный дзета-потенциал суспензии 0,5 мас.% свиного муцина в воде составил -4,5 мВ. При добавлении раствора КМЦ или полоксамера-188 в суспензию муцина дзета-потенциал частицы муцина изменялся до более отрицательной величины, как показано в табл. 2.

Таблица 2

Дзета-потенциал частицы муцина в присутствии КМЦ и полоксамера-188

Образец	Соотношение муцин : полимер	Дзета-потенциал (мВ)
Только муцин	1 : 0	-4,563 ± 0,5096
Муцин-КМЦ	1 : 1	-16,6 ± 0,4582
	1 : 10	-39,47 ± 1,1590
	1 : 20	-43,2 ± 2,2068
Муцин-полоксамер-188	1 : 1	-6,7 ± 0,6885
	1 : 10	-13,8 ± 0,6083
	1 : 20	-12,87 ± 1,9757
Муцин-КМЦ-полоксамер	1 : 10 : 20	-42,7 ± 1,6092

Разные количества раствора КМЦ и полоксамера-188 добавляли к известному объему суспензии муцина, при этом было замечено, что дзета-потенциал системы муцин-КМЦ и муцин-полоксамер сначала сдвигался до более высокого отрицательного значения при повышении концентрации полимера, выходя на плато при соотношении 1:10 муцин:КМЦ и муцин:полоксамер-188. Такое сдвижение дзета-потенциала в более высокие отрицательные значения указывает на взаимодействие между полимером и муцином. Чтобы увидеть, дает ли сочетание полоксамера и КМЦ синергический эффект, в суспензию муцина добавляли одновременно растворы полоксамера и КМЦ для получения соотношения 1:10:20 муцин:КМЦ:полоксамер (отношение КМЦ к полоксамеру в жидких композициях против кашля и простуды составляет - 1:2). При этом наблюдали небольшое увеличение дзета-потенциала с -39,47 мВ (при соотношении муцин:КМЦ 1:10) до 42,7 мВ (фиг. 1).

КМЦ представляет собой анионный полимер, и, как и для других анионных мукоадгезивных полимеров, таких как карбопол, ожидается, что произойдет сдвиг дзета-потенциала муцина до более высоких отрицательных значений. Однако полоксамер-188 является неионным полимером, и в этой системе не ожидается наличие электростатического взаимодействия. Полоксамеры представляют собой блок-сополимеры, состоящие из центральной гидрофобной цепи полиоксипропилена, соединенной с двумя гидрофильными цепями полиоксиэтилена. В литературе предполагается, что полоксамеры обладают мукоадгезивными свойствами благодаря их способности к образованию водородных связей. Исходя из

структуры, полоксамер не должен выступать в роли донора водородной связи, поскольку он не имеет -ОН группы (атом водорода, ковалентно связанный с одним из электроотрицательных атомов кислорода). Однако, благодаря наличию 2 неподеленных пар электронов на атоме кислорода в оксиэтиленовой части молекулы, молекулы полоксамера в водной среде могут получать  $\delta$ -ve заряд и способны образовывать водородную связь с донором водородной связи. Благодаря такому  $\delta$ -ve заряду на молекуле полоксамера в присутствии донора водородной связи полоксамер обладает способностью выступать в роли слабого анионного полимера и может вызывать сдвиг дзета-потенциала системы муцин-полоксамер в область более высокого значения -ve при их смешивании друг с другом.

Пример 2. Исследования реологии.

Проводили исследования реологии муцина, полимера и их смесей, чтобы изучить синергизм и мукоадгезию. Получали растворы 8% полоксамера-188 и 4% КМЦ путем раздельного растворения полоксамера-188 и КМЦ в очищенной воде. Получали суспензию 4% муцина путем смешивания муцина в очищенной воде в течение ночи с помощью верхнеприводной мешалки.

Измеряли реологические данные (кривые развертки стационарного сдвига) для раствора 8% полоксамера-188, раствора 4% КМЦ и суспензии 4% муцина. Для исследования взаимодействия растворяли известное количество полоксамера в суспензии 4% муцина для получения 8% полоксамера-188 в суспензии 4% муцина. Смесью КМЦ-муцин получали аналогичным образом путем растворения 4% КМЦ в суспензии 4% муцина. Кривые развертки стационарного сдвига для раствора полоксамера-188, раствора КМЦ, суспензии муцина и комбинаций муцин-полоксамер, муцин-КМЦ и муцин-полоксамер-КМЦ при 25°C представлены на фиг. 2. Эти кривые анализировали с помощью реометра TA Instruments AR 2000, используемого в конфигурации с параллельными пластинами.

Для данного исследования использовали высокие уровни полимера (полоксамера-188 и КМЦ) для выявления эффекта взаимодействия между муцином и полимерами (полоксамером-188 и КМЦ). Согласно фиг. 2 полоксамер-188 имеет самую низкую вязкость (приблизительно 0,0027 Па·с при скорости сдвига 1,00 1/с), при той же скорости сдвига вязкость суспензии муцина составляет приблизительно 0,06113 Па·с. Однако можно наблюдать значительное падение вязкости для смеси муцина с полоксамером-188 при одинаковом уровне обоих компонентов. Такое снижение вязкости ранее не наблюдалось и не было описано.

Вязкость раствора 4% КМЦ при скорости сдвига 1,00 1/с составляет приблизительно 2,545 Па·с, а система с комбинацией муцин-КМЦ при той же скорости сдвига имеет вязкость 7,274 Па·с, муцин-КМЦ-полоксамер-188-23,1 Па·с. При смешивании 2 не взаимодействующих полимеров ожидается, что итоговая вязкость будет комбинацией вязкостей для растворенных полимеров, при этом вязкость будет в основном определяться компонентом с самой высокой вязкостью. Однако в присутствии синергических взаимодействий итоговая вязкость может быть значительно выше или ниже, как наблюдается в случае систем муцин-КМЦ, муцин-полоксамер и муцин-КМЦ-полоксамер.

Поскольку использовали значительно более высокие концентрации полоксамера-188 и КМЦ, исследование повторяли с меньшими концентрациями полоксамера-188 и КМЦ. Реологические измерения проводили как при 25°C, так и при 37°C. На фиг. 3 и 4 представлен реологический профиль для 2% полоксамера-188, 1% КМЦ, 2% муцина и их комбинаций.

Согласно фиг. 3 и 4 и при 25°C, и при 37°C можно наблюдать аналогичную тенденцию в профиле вязкости, выраженную в более высокой вязкости систем муцин-КМЦ и муцин-КМЦ-полоксамер по сравнению с аддитивными вязкостями из компонентов.

Как обсуждалось ранее, при смешивании с муцином не взаимодействующего полимера не ожидается синергизма и значительного изменения вязкости. Для оценки такого поведения также проводили исследования с использованием неионного полимера (ГПМЦ) вместо КМЦ. Результаты исследования реологии для комбинации 2% полоксамера-188, 1% ГПМЦ Е4М и 2% муцина при 37°C представлены на фиг. 5. На приведенном графике явно видно отсутствие взаимодействия между ГПМЦ, муцином и полоксамером, поскольку кривая для ГПМЦ практически перекрывается с кривой ГПМЦ+муцин+полоксамер и кривой ГПМЦ+муцин. Поскольку измерения проводили при 37°C, степень понижения вязкости системы муцин-полоксамер была пренебрежимо малой, как наблюдалось и ранее.

Пример 3. Химическое взаимодействие между охлаждающим агентом и полимером по данным FTIR и <sup>1</sup>H ЯМР.

При наличии химического взаимодействия, такого как водородные связи, между охлаждающим ароматизатором (охладитель № 2) и мукоадгезивным полимером (полоксамер-188 и/или КМЦ) ощущение прохлады от охладителя будет более продолжительным, поскольку охлаждающий ароматизатор будет предпочтительно распределен в полимерной фазе, соединиться со слизистой оболочкой и создавать ощущение прохлады. Для выявления наличия водородных связей между охладителем № 2 и полоксамером-188 и/или КМЦ сравнивали FTIR спектры смеси охладителя № 2 с полоксамером-188 и КМЦ и спектры индивидуальных компонентов, при этом не наблюдалось никаких сдвигов пиков или изменений их формы, и это значит, что отсутствуют любые химические взаимодействия между ними.

Спектры протонного ЯМР полоксамера-188, охладителя № 2 и смеси охладителя № 2 с полоксамером-188 записывали путем их растворения в дейтерированном DMSO. На фиг. 6-8 представлены спектры

1Н ЯМР для полоксамера-188, охладителя № 2 и смеси полоксамера-188 и охладителя № 2 в дейтерированном DMSO соответственно.

Пример 4. Результаты и подведение итогов примеров 1-3.

Исходя из имеющихся данных измерения реологии и дзета-потенциала понятно, что между муцином и КМЦ имеется некоторая степень взаимодействия. Это взаимодействие может быть отнесено к электростатическому взаимодействию и/или запутыванию цепей между муцином и КМЦ, аналогично другим анионным мукоадгезивным полимерам, таким как карбополы. В присутствии неионного полимера типа ГПМЦ никаких взаимодействий не наблюдалось.

По результатам измерения реологии и дзета-потенциала также видно наличие взаимодействия между муцином и полоксамером-188. Присутствие полоксамера приводило к снижению вязкости суспензии муцина. Результаты измерения дзета-потенциала также указывают на наличие взаимодействия, но в меньшей степени по сравнению с КМЦ. Реологические данные для комбинаций муцин-КМЦ-полоксамер при низких и высоких концентрациях и температурах показали существенное увеличение вязкости, значительно превышающее аддитивный эффект. На основании имеющихся данных можно предположить, что вязкость жидких композиций против кашля и простуды значительно увеличивается при контакте со слизистыми тканями в полости рта (при проглатывании). Благодаря такому увеличению вязкости время нахождения жидкости на ткани увеличивается, создавая эффект покрытия в области горла и обеспечивая более продолжительное ощущение прохлады в области горла благодаря наличию охладителя № 2.

Отсутствие сдвига пиков в спектрах FTIR можно отнести к отсутствию жидкой (водной) среды, которая могла бы содействовать образованию водородных связей. Следует отметить, что, если данные 2 компонента смешать в водной среде, пики от водородных связей будут полностью замаскированы/закрыты пиками воды, и поэтому спектроскопия FTIR в данном случае будет не лучшим инструментом для анализа. В данных 1Н ЯМР нет никаких указаний на существование химического взаимодействия типа водородных связей между полоксамером и охладителем № 2. Однако следует отметить, что измерения проводили в d-DMSO (охладитель № 2 нерастворим в воде, поэтому использовали DMSO), и в этих условиях водородные связи могут отсутствовать.

Пример 5. Оценка результатов вкусового тестирования.

В базовый состав жидких композиций против кашля и простуды для определения взаимодействий вводили различные полимерные добавки, которые среди прочего включали различные типы Avicel®, КМЦ и ГПМЦ. Базовый состав композиции представлен в табл. 6. При дополнительном включении полоксамера в состав, содержащий вышеуказанный модификатор реологии и охлаждающий ароматизатор, наблюдали синергический эффект. На задней поверхности горла воспринималось ощущение прохлады, при этом такое ощущение держалось дольше (приблизительно 5-10 мин или даже более в некоторых случаях). Дополнительные исследования показали, что эффект направленного действия и более продолжительного ощущения отсутствовал в маловязких жидкостях даже при включении в состав полоксамера. В присутствии только модификатора вязкости, без полоксамера, тот же ароматизатор также давал направленный охлаждающий эффект, но степень его выраженности и продолжительность были меньше.

Для понимания эффекта охлаждающего ароматизатора/агента в составах, содержащих одновременно полоксамер и модификаторы вязкости, были проведены дополнительные исследования.

У разных поставщиков ароматизаторов были запрошены образцы охлаждающего агента, которые были включены в состав в рекомендованном производителем количестве и оценивались разными людьми в отношении их эффективности/интенсивности охлаждающего эффекта, области в пределах полости рта, где ощущался охлаждающий эффект, времени наступления охлаждающего эффекта и продолжительности охлаждающего эффекта. Было интересно видеть, что все охлаждающие агенты создавали разные степени охлаждающего эффекта, а области в пределах полости рта, в которых ощущался охлаждающий эффект, оказались разными. Большинство охладителей создавали охлаждающий эффект во рту, на языке или небе, при минимальном или вовсе отсутствующем охлаждающем эффекте на задней части горла, за исключением охладителя № 2 Symcool® NAT, WS-3 и WS-5. Охладитель № 2 совсем не создавал охлаждающего эффекта во рту, и весь охлаждающий эффект был сосредоточен на задней части горла, однако остальные 3 агента создавали охлаждающий эффект во рту и на языке, наряду с некоторым охлаждающим эффектом на задней части горла. Ниже приведена сводка результатов вкусовой оценки различным систем охлаждающих агентов (также представлены в табл. 3).

Результаты вкусовой оценки.

1. Takasago Intensates® Morning Blast J75 (ТАК-171454), уровень введения (0,01%).

- a. Интенсивность охлаждающего эффекта: умеренный охлаждающий эффект с ощущением пощипывания.
- b. Локализация охлаждающего эффекта: в основном язык и немного в направлении задней части рта.
- c. Время наступления: менее 1 мин.
- d. Продолжительность: 2-3 мин.
- e. Общая оценка: незаметен.

2. Takasago Intensates® Fire & Ice C83 (ТАК-171456), уровень введения (0,05%).

- a. Интенсивность охлаждающего эффекта: греющий эффект с ощущением пощипывания.



- b. Локализация охлаждающего эффекта: в основном на языке.
  - c. Время наступления: менее 1 мин (немедленный греющий эффект).
  - d. Продолжительность: 2-3 мин греющего эффекта.
  - e. Общая оценка: охлаждающий эффект незаметен, ощущение греющего эффекта.
3. Takasago Intensates® Triple Cool L92 (ТАК-171458), уровень введения (0,05%).
- a. Интенсивность охлаждающего эффекта: ощущение пощипывания, очень низкий уровень охлаждающего эффекта, меньший греющий эффект по сравнению с ТАК-171456.
  - b. Локализация охлаждающего эффекта: в основном на языке.
  - c. Время наступления: с некоторой задержкой @ 1 мин.
  - d. Продолжительность: 2-3 мин.
  - e. Общая оценка: охлаждающий эффект незаметен, только ощущение пощипывания.
4. Firmenich Art Freeze Flavor (329816 02602Н), уровень введения (0,3%).
- a. Интенсивность охлаждающего эффекта: ощущение пощипывания, незначительный охлаждающий эффект, интенсивность охлаждающего эффекта растет со временем.
  - b. Локализация охлаждающего эффекта: в основном на языке, в передней части рта и по всей полости рта, в горле охлаждающего эффекта нет.
  - c. Время наступления: с некоторой задержкой @ 1-2 мин.
  - d. Продолжительность: > 10 мин.
  - e. Общая оценка: охлаждающий эффект заметен по всей полости рта, на языке и губах, в горле охлаждающего эффекта нет.
5. Firmenich Novasense® Cool Flavor (534751 Т), уровень введения (0,012%)
- a. Интенсивность охлаждающего эффекта: охлаждающий эффект низкого уровня, интенсивность охлаждающего эффекта меньше, чем у Art Freeze, ощущаются нотки ментола.
  - b. Локализация охлаждающего эффекта: в основном на языке; в передней части рта, в горле охлаждающего эффекта нет.
  - c. Время наступления: немедленно, ~ 10 с.
  - d. Продолжительность: > 4-5 мин.
  - e. Общая оценка: охлаждающий эффект заметен по всей полости рта, на языке и губах, в горле охлаждающего эффекта нет.
6. Symrise Symcool®WS-5, уровень введения (0,01%)\*.
- a. Интенсивность охлаждающего эффекта: интенсивный охлаждающий эффект.
  - b. Локализация охлаждающего эффекта: в направлении задней части рта, верхней части горла и на языке.
  - c. Время наступления: немедленно, ~ 10 с.
  - d. Продолжительность: > 6-7 мин.
  - e. Общая оценка: интенсивный охлаждающий эффект заметен по всей полости рта, на языке и в верхней части горла.
- \* Эффективный, обеспечивал синергический эффект охлаждающего агента.
7. Symrise Symcool®WS-3, уровень введения (0,025%)\*.
- a. Интенсивность охлаждающего эффекта: интенсивный охлаждающий эффект, более интенсивный, чем у WS-5.
  - b. Локализация охлаждающего эффекта: в направлении задней части рта, верхней части горла и на языке.
  - c. Время наступления: немедленно, ~ 10 с.
  - d. Продолжительность: > 4-5 мин.
  - e. Общая оценка: интенсивный охлаждающий эффект заметен по всей полости рта, на языке и в верхней части горла, более сладкие ощущения, похожие на ментол.
- \*Эффективный, обеспечивал синергический эффект охлаждающего агента.
8. Symrise Symcool®WS-23, уровень введения (0,03%).
- a. Интенсивность охлаждающего эффекта: умеренный охлаждающий эффект, меньше, чем у WS-3 и WS-5.
  - b. Локализация охлаждающего эффекта: язык и передняя часть рта.
  - c. Время наступления: немедленно, -10 с.
  - d. Продолжительность: > 3-4 мин.
  - e. Общая оценка: умеренный охлаждающий эффект заметен на языке и в передней части рта, пощипывание и охлаждение носа при выдохе.
9. Symrise Symcool®WS-500, уровень введения (0,04%).
- a. Интенсивность охлаждающего эффекта: интенсивный охлаждающий эффект, аналогично WS-3.
  - b. Локализация охлаждающего эффекта: язык и верхняя часть горла.
  - c. Время наступления: немедленно, -10 с.
  - d. Продолжительность: > 3-4 мин.

е. Общая оценка: интенсивный охлаждающий эффект заметен в передней части рта и в горле, с горьким привкусом.

10. Symrise Symcool®WS-12, уровень введения (0,004%).

a. Интенсивность охлаждающего эффекта: умеренный охлаждающий эффект.

b. Локализация охлаждающего эффекта: в основном язык и немного в верхней части горла.

c. Время наступления: медленное наступление за 1-2 мин.

d. Продолжительность: > 5-7 мин.

е. Общая оценка: умеренный охлаждающий эффект заметен на языке и немного на задней поверхности горла.

11. Symrise OPTACOOOL®T (295695), уровень введения (0,03%).

a. Интенсивность охлаждающего эффекта: интенсивный охлаждающий эффект.

b. Локализация охлаждающего эффекта: в основном язык и передняя часть рта.

c. Время наступления: немедленное.

d. Продолжительность: > 5-7 мин.

е. Общая оценка: интенсивный охлаждающий эффект заметен на языке и в передней части рта. Горечь.

12. Symrise OPTACOOOL® A (291894), уровень введения (0,03%).

a. Интенсивность охлаждающего эффекта: меньший охлаждающий эффект по сравнению с Optacool T.

b. Локализация охлаждающего эффекта: в основном язык и передняя часть рта, в горле эффекта нет.

c. Время наступления: немедленное.

d. Продолжительность: > 5-7 мин.

е. Общая оценка: охлаждающий эффект заметен на языке и в передней части рта. Больше горечи по сравнению с Optacool T.

13. L-ментол, уровень введения (0,01%)

a. Интенсивность охлаждающего эффекта: интенсивный охлаждающий эффект.

b. Локализация охлаждающего эффекта: в горле и немного в полости рта, на языке и в передней части рта.

c. Время наступления: немедленное.

d. Продолжительность: > 5-6 мин.

е. Общая оценка: охлаждающий эффект заметен на языке и в передней части рта и в горле.

14. Комбинация Symcool®WS-5 (0,005%) Symcool®WS-3 (0,0125%) L-ментол (0,005%)\*.

a. Интенсивность охлаждающего эффекта: интенсивный охлаждающий эффект.

b. Локализация охлаждающего эффекта: в горле и немного в полости рта, на языке и в передней части рта.

c. Время наступления: немедленное.

d. Продолжительность: > 5-7 мин.

е. Общая оценка: охлаждающий эффект заметен в направлении к задней поверхности горла, на языке и в передней части рта.

\*Эффективный, обеспечивал синергический эффект охлаждающего агента.

15. IFF охладитель № 2 уровень введения (0,1%)\*.

a. Интенсивность охлаждающего эффекта: охлаждающий эффект от умеренного до среднего.

b. Локализация охлаждающего эффекта: горло.

c. Время наступления: с некоторой задержкой ~ 30 с.

d. Продолжительность: > 7-9 мин.

е. Общая оценка: охлаждающий эффект сконцентрирован в направлении к задней поверхности горла, интенсивность нарастает со временем, продолжительность больше, чем у других, ~ 7-9 мин.

\*Эффективный, обеспечивал синергический эффект охлаждающего агента.

16. Symrise Symcool® NAT, уровень введения (0,05%)\*.

a. Интенсивность охлаждающего эффекта: средний охлаждающий эффект.

b. Локализация охлаждающего эффекта: язык и немного в горле.

c. Время наступления: немедленно.

d. Продолжительность: > 5-6 мин.

е. Общая оценка: солодочный вкус и охлаждающий эффект во рту и в направлении к задней поверхности горла, охлаждающий эффект в горле при вдохе, интенсивность растет со временем.

\*Эффективный, обеспечивал синергический эффект охлаждающего агента.

17. Givaudan Evercool® L-034206, уровень введения (0,05%).

a. Интенсивность охлаждающего эффекта: средний охлаждающий эффект.

b. Локализация охлаждающего эффекта: в основном язык и верхний свод полости рта, сладковатый вкус.

c. Время наступления: немедленно.

d. Продолжительность: > 2-3 мин.

е. Общая оценка: охлаждающий эффект на языке и верхнем своде полости рта, ощущался как покрытие на верхнем своде полости рта, при этом ощущения отсутствовали в передней части рта - на губах и т.п.

18. Givaudan Evercool® S-018144, уровень введения (0,05%).

а. Интенсивность охлаждающего эффекта: от слабого до среднего.

б. Локализация охлаждающего эффекта: в основном язык и верхний свод полости рта, сладковатый вкус.

с. Время наступления: с некоторой задержкой ~ 15-30 с.

д. Продолжительность: > 2-3 мин.

е. Общая оценка: охлаждающий эффект на языке и верхнем своде полости рта, мягче, чем для жидкости Evercool, охлаждающее ощущение исчезало быстрее, чем для жидкости Evercool.

Таблица 3

## Сводка результатов вкусовой оценки

Производитель	Холодящий агент или система	Целевая область	Время наступления эффекта	Продолжительность	Общее значение
Takasago	Intensates® Morning Blast J75 TAK-171454 (0,01%)	Умеренный охлаждающий эффект ощущением пощипывания	с < 1 мин	2-3 мин	В основном язык, немного в области верхней части горла, без значительного охлаждающего эффекта
	Intensates® Fire & Ice C83 TAK-171456 (0,05%)	Греющий эффект с пощипыванием, в основном на языке и в направлении задней части рта	с < 1 мин, немедленный и греющий эффект	2-3 мин	Холодящий эффект незаметен
	Intensates® Triple Cool L92 TAK-171458 (0,05%)	Ощущение пощипывания, с очень низким уровнем охлаждающего эффекта, в основном на языке	с некоторой задержкой, ~ 1 мин	~ 2-3 мин	Холодящий эффект незаметен

Firmenich	Art Freeze Flavor 329816 02602TH (0,3%)	Ощущение пощипывания, охлаждающий эффект низкого уровня, интенсивность охлаждающего эффекта растет со временем. В основном на языке и небе	Задержка на 1-2 мин	> 10 мин	Исходно умеренный охлаждающий эффект, который со временем нарастает. Охлаждающий эффект чувствуется во рту, включая губы, на задней поверхности горла ощущения отсутствуют.
	Novasense Cool Flavor 534751 T (0,012%)	Низкий уровень охлаждающего эффекта, общая интенсивность меньше, чем для Art Freeze, в основном на языке, и в передней части рта, и на губах	Немедленно ~ 10 сек	4-5 мин	Более умеренный охлаждающий эффект, по всей полости рта включая губы, охлаждающего эффекта в горле нет
Н/П	L-ментол (0,01%)	Интенсивный охлаждающий эффект в горле и немного в полости рта, на языке и в передней части рта	Немедленно ~ 10 сек	5-6 мин	Холодящий эффект заметен на языке и в передней части рта и в горле
Symrise	Symcool®WS-5 (0,01%)	Интенсивный охлаждающий эффект на языке, в задней части рта и в горле (верхняя часть)	Немедленно ~ 10 сек	6-7 мин	Интенсивный охлаждающий эффект заметен по всей полости рта, на языке и в верхней части горла

Symcool®WS-3 (0,025%)	Интенсивный охлаждающий эффект на языке, в задней части рта и в горле (верхняя часть). Более интенсивный, чем у WS-5	Немедленный ~ 10 сек	4-5 мин	Интенсивный охлаждающий эффект замечен везде, на языке и в верхней части горла, более сладкое ощущение.
Symcool®WS-23 (0,03%)	Умеренный охлаждающий эффект, меньше, чем для WS-3 и WS-5, основном на языке и в передней части рта	Немедленный ~ 10 сек	3-4 мин	Умеренный охлаждающий эффект замечен на языке и в передней части рта, пощипывание и охлаждающий эффект в носу при выдохе.
Symcool®WSE-500 (0,04%)	Интенсивный охлаждающий эффект, такой же как у WS-3, на языке и в верхней части горла	Немедленный ~ 10 сек	3-4 мин	Интенсивный охлаждающий эффект замечен в передней части рта и в горле, имеет горький привкус
Symcool®WS-12 (0,004%)	Умеренный охлаждающий эффект в основном на языке и немного в верхней части горла	Медленное наступление 1-2 мин	5-7 мин	Умеренный охлаждающий эффект замечен на языке и немного на задней поверхности горла
295695 ОРТАСКООЛ® Т (0,03%)	Интенсивный охлаждающий эффект, в основном на языке и в передней части рта	Немедленный ~ 10 сек	5-7 мин	интенсивный охлаждающий эффект замечен на языке и в передней части рта. Горечь

	291894 OPTACOOL® A (0,03%)	Меньший холодящий эффект по сравнению с Optacool T, в основном на языке и в передней части рта, в горле эффекта нет	Немедленно ~ 10 сек	5-7 мин	холодящий эффект на заметен на языке и в передней части рта. Больше по горечи по сравнению с Optacool T.
	Symcool NAT (0,05%)	Холодящий эффект средней интенсивности в основном на языке и некоторый холодящий эффект на задней поверхности горла	Немедленно ~ 10 сек	5-6 мин	Солодочный вкус средней интенсивности и холодящим эффектом на языке, а также на задней поверхности горла. Интенсивнос ть холодящего эффекта со временем возрастает. Холодящий эффект ощущается на вдохе
Symrise (смесь)	Symcool®WS- 5 (0,005%), Symcool®WS- 3 (0,0125%) L- ментол (0,005%)	Интенсивный холодящий эффект в горле и немного в полости рта, на языке и в передней части рта	Немедленно ~ 10 сек	5-7 мин	Холодящий эффект заметен в направлении к задней поверхности горла, на языке и в передней части рта.

Givaudan	Evercool L-034206 (0,05%)	Холодящий эффект средней интенсивности на языке и верхнем своде полости рта, более сладкий вкус	Немедленно ~ 10 сек	2-3 мин	Холодящий эффект на языке и верхнем своде полости рта, ощущался как покрытие на верхнем своде полости рта, при этом ощущения отсутствовали в передней части рта - на губах и т. п.
	Evercool S-018144 (0,05%)	Холодящий эффект от умеренной до средней интенсивности на языке и верхнем своде полости рта	С некоторой задержкой	~ 2 мин	Холодящий эффект на языке и верхнем своде полости рта, мягче, чем для жидкости Evercool, охлаждающее ощущение исчезало быстрее, чем для жидкости Evercool L034206.

Таблица 4

## Базовый состав плацебо жидкой композиции против кашля и простуды

Материалы	% масс.
Очищенная вода, Фармакопея США (USP)	30,000%
Пропиленгликоль (USP)	14,000%
Микрокристаллическая целлюлоза и натрий карбоксиметилцеллюлоза (Avicel® RC591 <sup>1</sup> )	0,500%
Карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ, Aqualon® 7M8SF PH) <sup>2</sup>	0,250%
Kollisolv® PEG 1450 <sup>3</sup>	16,200%
Полоксамер-188, Национальный формуляр (NF) (Kolliphor® P188 <sup>3</sup> )	0,400%
Глицерин (USP)	7,400%
Лимонная кислота безводная, USP	0,050%
Бензоат натрия, NF	0,200%
Сукралоза, NF (порошок)	0,150%
Раствор сорбита, USP (70%)	18,500%
Холодящий ароматизатор (см. оценку результатов вкусового тестирования)	От 0,01 до 0,1%
Очищенная вода, USP (дост. кол-во)	12,35%
FD&C Blue №1 (краситель)	0,0015%
<b>Всего</b>	<b>100,00%</b>

1 - Произведено в компании FMC Corporation.

2 - Произведено в компании Ashland Corporation.

3 - Произведено в компании BASF Corporation.

Следующий охлаждающий ароматизатор обеспечивал наиболее выраженный охлаждающий эффект в направлении к задней поверхности гортани.

Процедура смешивания.

Для смешивания указанных в табл. 3 материалов применяли следующую процедуру. Состав был получен путем добавления очищенной воды в приемлемый сосуд. Впоследствии при перемешивании с использованием мешалки с большой скоростью сдвига добавляли Avicel RC591 до растворения с последующим добавлением пропиленгликоля при перемешивании с использованием лопастной мешалки со скоростью около 500-1000 об/мин. Остальные ингредиенты добавляли и перемешивали со скоростью около 50-100 об/мин в течение по меньшей мере 30 мин. После полного растворения раствор нагревали на водяной бане до температуры от 140 до 170°C в течение 15 мин при непрерывном перемешивании. Раствор охлаждали до комнатной температуры, после чего добавляли пропиленгликоль при перемешивании. Остальные ингредиенты добавляли и перемешивали в течение по меньшей мере 30 мин.

Торговое название: Cooler № 2 (охладитель № 2).

Коммерческий производитель, источник: компания International Flavors and Fragrances (IFF).

Химическое название: мономентил глутарат.

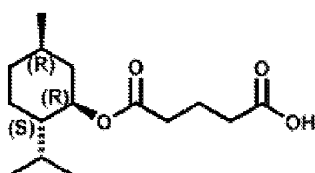
Номер CAS: 220621-22-7.

Эмпирическая формула:  $C_{15}H_{26}O_4$ .

Молекулярная масса: 269,4 г/моль.

Растворимость: этанол и пропиленгликоль, нерастворим в воде.

Химическая структура



охладитель №2® = (-)-ментил  
глутарат FEMA 4006 (2001)

Торговое название: Symcool NAT.

Коммерческий производитель, источник: Symrise.

Химическое название: ментил лактат.

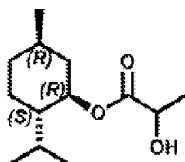
CAS № 61597-98-6, 17162-29-7.

Эмпирическая формула:  $C_{13}H_{24}O_3$ .

Молекулярная масса: 228,4.

Растворимость: пропиленгликоль, этанол.

Структура



Frescolat® ML = (-)-ментил  
лактат FEMA 3748 (1985)

Торговое название: WS-3.

Коммерческий производитель, источник: Symrise.

Химическое название: N-этил 2-изопропил-5-метилциклогексанкарбоксамид.

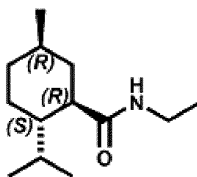
CAS № 39711-79-0.

Эмпирическая формула:  $C_{13}H_{25}NO$ .

Молекулярная масса: 211,34 г/моль.

Растворимость: пропиленгликоль, этанол, нерастворим в воде.

Структура



WS-3  
FEMA 3455 (1975)

Торговое название: WS-5.

Поставщик: Symrise.

Химическое название: N-[(этоксикарбонил)метил]-п-ментан-3-карбоксамид.

CAS № 68489-14-5.

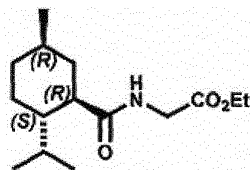


Эмпирическая формула:  $C_{13}H_{27}NO_3$ .

Молекулярная масса; 269,4 г/моль.

Растворимость: пропиленгликоль, этанол, нерастворим в воде.

Структура



Пример 6. Измерение электропроводности.

Измерение электропроводности растворов.

Электропроводность растворов, содержащих полоксамер-188 и охладитель № 2 в очищенной воде в различных концентрациях, измеряли с использованием измерителя электропроводности MultiLab 4010-2 с датчиком электропроводности и температуры TDS 4320. Результаты измерения электропроводности представлены графически на фиг. 9.

Электропроводность растворов увеличивается с увеличением концентрации полоксамера-188 от 0,2 до 2,0%. Добавление 0,15% охладителя № 2 оказывает существенный эффект на электропроводность раствора при низких концентрациях полоксамера-188, однако при высоком содержании полоксамера-188 две кривые практически сходятся.

Поскольку охладитель № 2 нерастворим в воде, для получения растворов, содержащих разные количества охладителя № 2, использовали раствор вода-5% пропиленгликоля и поддерживали концентрацию полоксамера на уровне 0,4%. Электропроводность растворов значительно увеличивается с около 7,4<sub>мкСм/см</sub> до около 35<sub>мкСм/см</sub> при добавлении всего 0,05% охладителя № 2. Повышение уровня охладителя № 2 от 0,05 до 0,45% дает практически линейный рост электропроводности от около 35<sub>мкСм/см</sub> до около 55,3<sub>мкСм/см</sub> (фиг. 2). Важно отметить, что при добавлении охладителя № 2 растворы становились мутными, что указывает на образование эмульсии. При увеличении содержания охладителя № 2 мутность растворов практически не изменялась.

Увеличение электропроводности растворов может обозначать повышение ионного характера раствора, и может влиять на ионное притяжение и связывание с заряженной слизистой поверхностью. Результаты показаны на фиг. 10.

Электропроводность растворов, содержащих модификаторы вязкости (КМЦ и ГПМЦ).

Кроме того, измеряли электропроводность растворов вода-ПЭГ, содержащих 0,35% КМЦ и 0,35% ГПМЦ, в воде и в комбинации с охладителем № 2 и полоксамером. Результаты измерения электропроводности представлены ниже в табл. 5.

Таблица 5

Образец	Электропроводность (мкСм/см)
Очищенная вода	5,88
5 г ПЭГ в 100 мл воды	6,56
0,35% КМЦ в 100 мл воды	559
0,35% ГПМЦ Е4М в 100 мл воды	18,2
95 мл (раств. 0,4% полокс Р188, 0,35% КМЦ и вода + (0,15 охлад. №2 в 5 г ПЭГ)	446
95 мл (раств. 0,4% полокс Р188, 0,35% ГПМЦ Е4М и вода + (0,15 охлад. №2 в 5 г ПЭГ)	40,9

Так как КМЦ - ионный полимер - электропроводность 0,35% КМЦ раствора очень высока и в воде, и в присутствии полоксамера и охладителя № 2, однако добавление неионного полимерного модификатора вязкости ГПМЦ Е4М практически не изменяет электропроводности раствора. Электропроводность раствора, содержащего ГПМЦ, полоксамер 188 и охладитель № 2, практически совпадает с электропроводностью раствора с теми же уровнями полоксамера 188 и охладителя № 2, но без ГПМЦ. Снижение электропроводности раствора, содержащего ГПМЦ, обозначает меньший ионный характер и незначительное ионное притяжение и связывание с заряженной слизистой поверхностью. Аналогичные тенденции наблюдали и при измерениях реологии, причем при смешивании с суспензией муцина изменение вязкости раствора для ГПМЦ оказывалось меньше, чем при использовании КМЦ. Ожидаемое взаимодействие со слизистой поверхностью (горло) можно быть более сильным при использовании КМЦ из-за значительного увеличения электропроводности.

Оценивали создающие ощущение прохлады агенты, содержащие фенильное кольцо с боковой группой, на создание охлаждающего эффекта в горле в сравнении с создающими ощущение прохлады

агентами, которые этими свойствами не обладают (например, "Cooler WS3" и "Ментол"), используя вкусовые критерии, представленные в примере 6. Только охладители с фенильным кольцом и боковой группой показали положительный направленный охлаждающий эффект в горле.

Таблица 6

## Дополнительная оценка охлаждающего эффекта

Холодящая система/торговое наименование	Химическое название/номер CAS	Структура/молекулярная масса	Направленный охлаждающий эффект в горле
Cooler №2 (охладитель №2)	Мономентил глутарат Номер CAS: 220621-22-7	 Молекулярная масса: 228,4	Да
Symcool NAT	Ментил лактат Номер CAS: 61597-98-6, 17162-29-7	 Молекулярная масса: 228,4	Да
WS-3	N-этил 2-изопропил-5-метилциклогексанкарбоксамид Номер CAS: 39711-79-0	 Молекулярная масса: 211,34	Да
WS-5	N-[(Этоксикарбонил)метил]-п-ментан-3-карбоксамид Номер CAS: 68489-14-5	 Молекулярная масса: 269,4	Да
WS-12	(1R,2S,5R)-N-(4-метоксифенил)-5-метил-2-(1-метилэтил)циклогексанкарбоксамид Номер CAS: 68489-09-8	 Молекулярная масса: 289,4	Нет
WS-23	2-изопропил-N,2,3-триметилбутиламид Номер CAS: 51115-67-4	 Молекулярная масса: 171,28	Нет
Ментол	(1R,2S,5R)-2-изопропил-5-метилциклогексанол Номер CAS: 89-78-1		Нет

Пример 7. Пример антацидного состава.

Следующий пример был получен с использованием антацидной жидкости в составе композиции настоящего изобретения. Процедура смешивания была такой же, как и для получения базового состава в табл. 3.

Таблица 7

Антацидный состав	
Ингредиент	Масса (г)
Раствор сорбита, USP (70%)	18,0
Микрористаллическая целлюлоза и натрий карбоксиметилцеллюлоза (Avicel® RC 591)	0,5
Эмульсия симетикона, USP 30%	0,5
Гидроксид магния, USP (5200 тип SPI)	2,7
Карбонат кальция, USP (CalEssence 160 PCC Speciality Minerals) <sup>1</sup>	8,0
Сукралоза	0,1
Искусственный ароматизатор «вишня со сливками», №56643	2,0
Пропиленгликоль	1,5
Полоксамер-188	0,4
Cooler №2 (охладитель №2)	0,15
Очищенная вода	Дост. кол-во до 100 г

<sup>1</sup> - Доступно коммерчески от компании Specialty Minerals.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая жидкая композиция, причем указанная жидкая композиция содержит по меньшей мере один создающий ощущение прохлады агент, по меньшей мере один повышающий вязкость агент и по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество, при этом повышающий вязкость агент присутствует в количестве от 0,1 до 5 мас.%, поверхностно-активное вещество присутствует в количестве от 0,1 до 1,0 мас.%, а создающий ощущение прохлады агент присутствует в количестве от 0,005 до 1,0 мас.%,

в которой создающий ощущение прохлады агент выбран из группы, состоящей из ментил глутарата, ментил лактата, N-этил-2-изопропил-5-метилциклогексанкарбоксамида, N-[(этоксикарбонил)метил]-п-ментан-3-карбоксамида и (1R,2S,5R)-N-(4-метоксифенил)-5-метил-2-(1-метилэтил)циклогексанкарбоксамида, и

повышающий вязкость агент представляет собой карбоксиметилцеллюлозу.

2. Фармацевтическая жидкая композиция по п.1, в которой поверхностно-активное вещество представляет собой по меньшей мере один полоксамер.

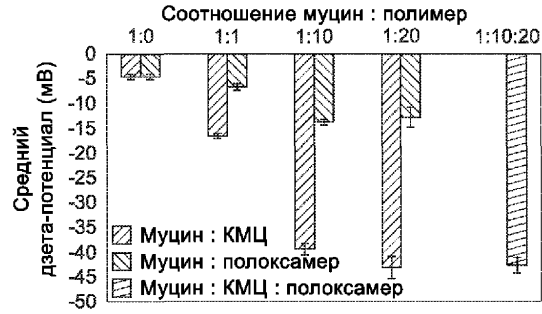
3. Фармацевтическая жидкая композиция по п.2, в которой полоксамер представляет собой полоксамер-188.

4. Фармацевтическая жидкая композиция по любому из пп.1-3, в которой карбоксиметилцеллюлоза присутствует в количестве от 0,1 до 1,0 мас.%, полоксамер-188 присутствует в количестве от 0,1 до 0,5 мас.%, а ментил глутарат присутствует в количестве от 0,01 до 1,0 мас.% относительно фармацевтической жидкой композиции.

5. Фармацевтическая жидкая композиция по любому из пп.1-4, дополнительно содержащая активный ингредиент, выбранный из группы, состоящей из противоотечных средств, антигистаминных средств, муколитиков, отхаркивающих средств, смягчительных средств, анальгетиков и антацидов.

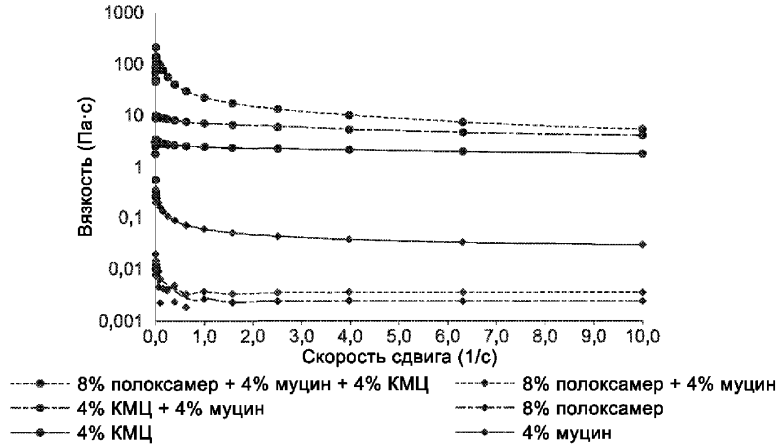
6. Способ ослабления симптома, выбранного из группы, состоящей из кашля, заложенности носа и боли в горле у субъекта, включающий введение фармацевтической жидкой композиции по любому из пп.1-5.

7. Способ по п.6, в котором симптом представляет собой боль в горле.



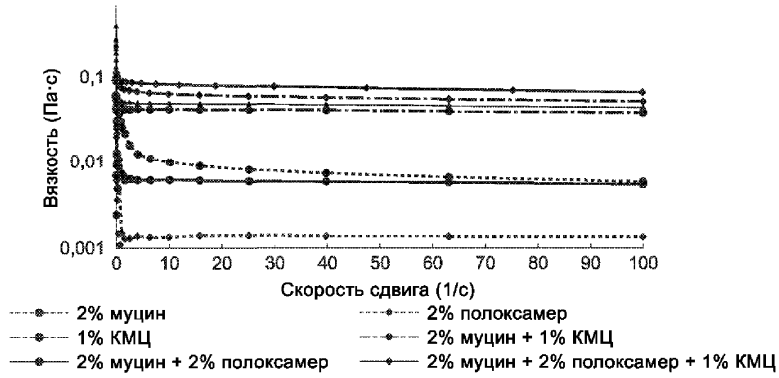
Фиг. 1

Реология комбинации полоксамера-188, КМЦ и муцина при 25 °С



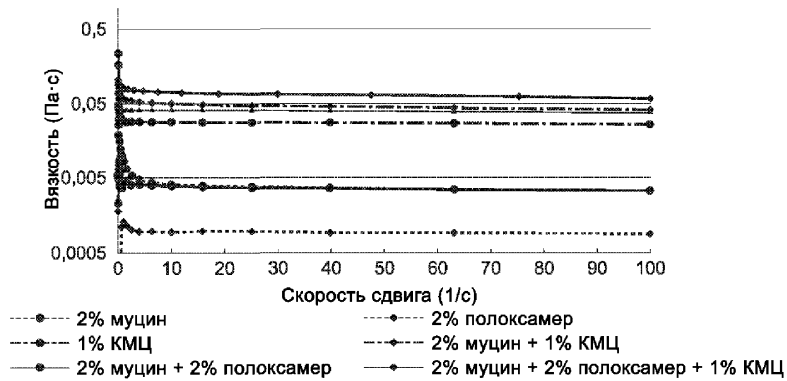
Фиг. 2

Реология комбинаций 2% полоксамера-188, 1% КМЦ и 2% муцина при 25 °С



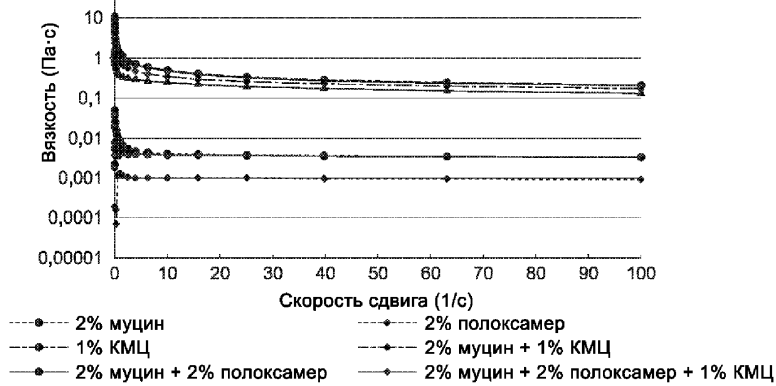
Фиг. 3

Реология комбинаций 2% полоксамера-188, 1% КМЦ и 2% муцина при 37 °С

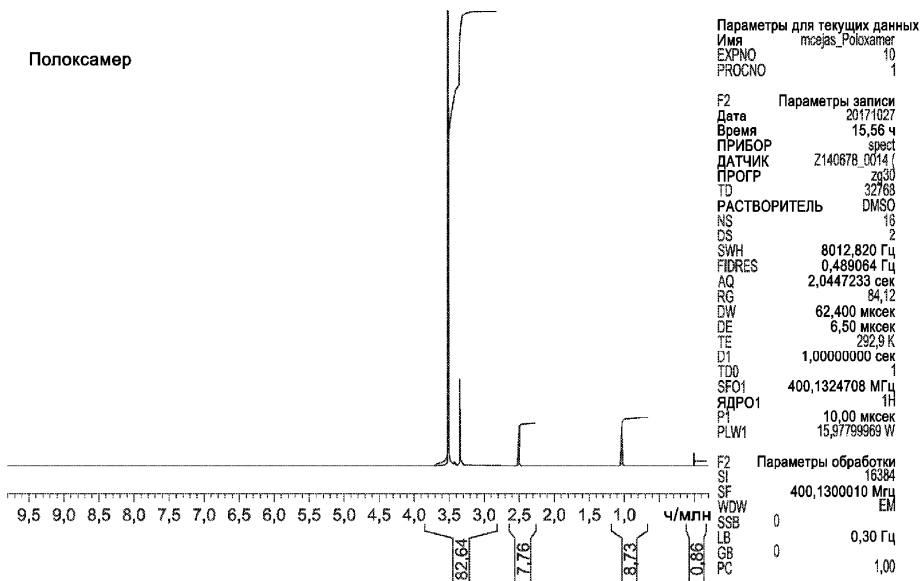


Фиг. 4

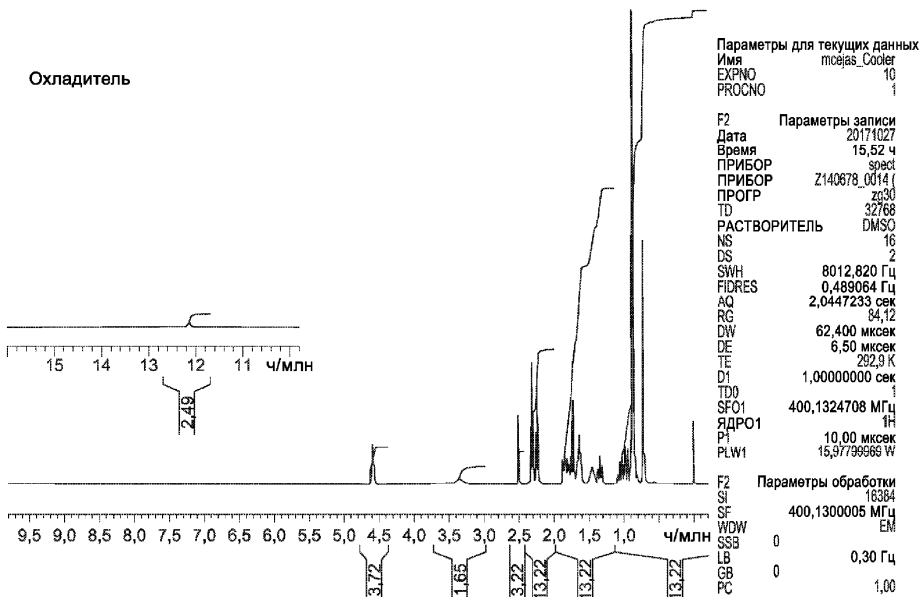
Реология комбинаций 2% полоксамера-188, 1% ГПМЦ и 2% муцина при 37 °С



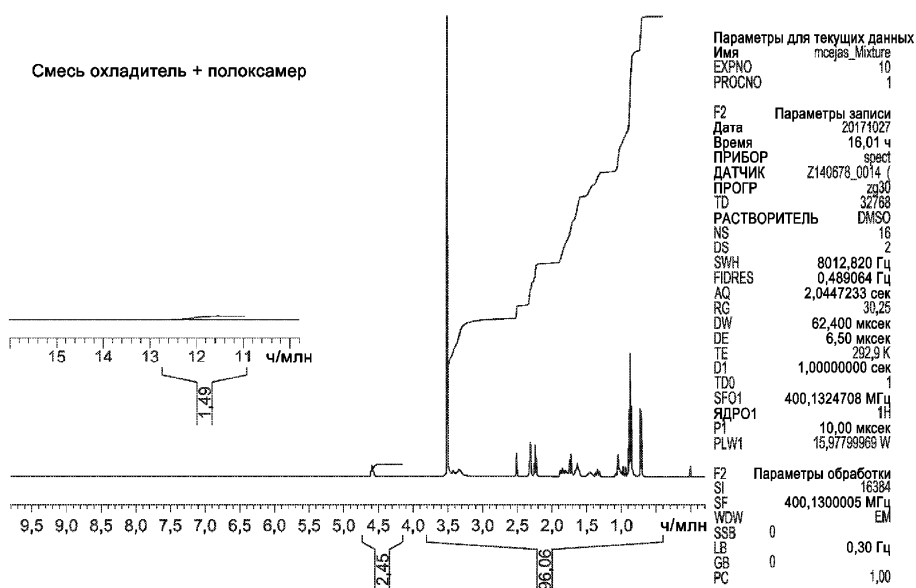
Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 8

