



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **112541** (13) **C2**
(51) МПК**A61K 9/08** (2006.01)**A61K 31/137** (2006.01)**A61P 11/04** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

| | |
|--|--|
| (21) Номер заявки: а 2013 11931 | (72) Винахідник(и): Зауерланд Сандра (DE), Боні Юлія (DE), Пломанн Бернд (DE) |
| (22) Дата подання заявки: 13.03.2012 | (73) Власник(и): БЬОРІНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ІНТЕРНАЦІОНАЛЬ ГМБХ, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany (DE) |
| (24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 26.09.2016 | (74) Представник: Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139 |
| (31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 1158043.7 | (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 2005075403 A1, 07.04.2005 EP 1820493 A2, 22.08.2007 WO 2007023072 A2, 01.03.2007 CN 1695601 A, 16.11.2005 |
| (32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 14.03.2011 | |
| (33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP | |
| (41) Публікація відомостей про заявку: 10.02.2014, Бюл.№ 3 | |
| (46) Публікація відомостей про видачу патенту: 26.09.2016, Бюл.№ 18 | |
| (86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/EP2012/054406, 13.03.2012 | |

(54) ЗАСТОСУВАННЯ ГІДРОХЛОРИДУ АМБРОКСОЛУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ФАРИНГІТУ**(57) Реферат:**

Винахід стосується застосування гідрохлориду амброксолу для лікування гострого фарингіту, що полягає в місцевому застосуванні гідрохлориду амброксолу в дозі 10 мг у складі придатної для розпилення композиції, що містить гідрохлорид амброксолу в кількості від 1 до 30 мг/мл; придатної для розпилення водної композиції для лікування гострого фарингіту, що містить гідрохлорид амброксолу в кількості від 1 до 30 мг/мл, етанол у кількості від 50 до 200 мг/мл, поверхнево-активну речовину в кількості від 0,5 до 2 мг/мл, а також інші добавки, вибрані серед регуляторів рН, підсолоджуючих речовин, ароматизаторів і/або консервантів.

UA 112541 C2

Даний винахід відноситься до гідрохлориду амброксолу для лікування гострого фарингіту.

Передумови створення винаходу

Гідрохлорид амброксолу (гідрохлорид транс-4-[(2-амто-3,5-дібромбензил)аміно]циклогексанола) від початку був розроблений у якості муколітичної (мукорегуляторної) і секретолітичної діючої речовини, оскільки за результатами фармакологічних досліджень було встановлено, що ця діюча речовина сприяє виділенню секрету в дихальних шляхах і підвищує активність війок. Крім цього було встановлено, що подібна діюча речовина проявляє місцево-анестезуючу дію.

Амброксол у складі таблеток для розсмоктування (з вмістом діючої речовини 20 мг), наприклад, під товарними знаками Mucosangin®, а також Lysopadol® дозволений до застосування як болезаспокійливий засіб при гострих болях у горлі, що є симптомом гострого фарингіту.

Гострий фарингіт являє собою запальне захворювання глотки й/або мигдалин, обумовлене різними причинами. Гострий фарингіт характеризується швидким проявом і порівняно коротким плином. Мова при цьому звичайно йде про доброякісне й самообмежуване захворювання, що триває не більше 2-4 днів. Гострий фарингіт може виникати на тлі загальної інфекції верхніх дихальних шляхів або ж може проявлятися у вигляді специфічної локальної інфекції глотки. У більшості випадків гострий фарингіт викликається вірусною інфекцією й виникає в результаті неї або простудного захворювання. Однак причиною болю у горлі можуть бути й багато інших факторів, наприклад, шкідливі речовини, алергійні реакції, травми або сухе повітря.

Методи лікування гострого фарингіту можна підрозділити на методи симптоматичного лікування (припускаючи призначення болезаспокійливих засобів, стероїдів, місцево-анестезуючих засобів) і методи причинного лікування (припускаючи призначення антибіотиків, вірусостатичних засобів). Методи симптоматичного лікування спрямовані на ослаблення болю і усунення нездужання, тоді як методи причинного лікування спрямовані на лікування фарингіту або засновані на спробі запобігти розвитку тривалих ускладнень, таких як ревматична лихоманка.

Оскільки не існує ніякого специфічного методу лікування гострого (вірусного) фарингіту, лікування подібних інфекцій базується на контролюванні симптомів до стихання вірусної інфекції. З огляду на той факт, що основним симптомом фарингіту є біль у горлі, для пацієнта переважне значення має її вгамування. Тому місцево застосовувані та ті, що проявляють свою дію, речовини, такі як гідрохлорид амброксолу, є засобом вибору для лікування болю у горлі.

Раніше вже було підтверджено, що лікування гідрохлоридом амброксолу добре переноситься пацієнтами з гострим фарингітом і ефективно вгамовує супровідні його болі. Незважаючи на надзвичайно гарну переносимість амброксоловмісних таблеток для розсмоктування в окремих випадках у принципі можливі нестерпність і побічні дії.

В основу даного винаходу було покладене завдання запропонувати альтернативні форми застосування (лікарські форми) гідрохлориду амброксолу, які забезпечували б його підтверджену ефективність. Дія повинна при цьому наступати по можливості при тому ж або переважно при меншому дозуванні діючої речовини. Дія повинна при цьому проявлятися максимально швидко, тобто повинна починатися не більш ніж через 30 хв після застосування. Дія повинна при цьому також зберігатися протягом тривалого періоду часу, тобто протягом декількох годин, насамперед протягом більше 2 год.

Щодо цього в EP 1543826 говориться, що для цього необхідні висококонцентровані розчини гідрохлориду амброксолу (з його вмістом не менше 40 мг/мл), застосовувані у вигляді рідини для полоскання або спрею (аерозолі). Однак висока концентрація гідрохлориду амброксолу вимагає через його обмежену розчинність вживання особливих заходів при готуванні таких розчинів.

Розкриття винаходу

При створенні винаходу зненацька було встановлено, що для лікування гострого фарингіту можуть використовуватися придатні для розпилення композиції з гідрохлоридом амброксолу, що містять гідрохлорид амброксолу в кількості від 1 до 30 мг/мл, за умови їхнього місцевого застосування в дозі від 1 до 20 мг. Завдяки подібному підходу до лікування гострого фарингіту забезпечуються висока ефективність, швидкий прояв дії, а також висока переносимість.

Відповідно до цього об'єкта даного винаходу є гідрохлорид амброксолу для лікування гострого фарингіту, застосовуваний місцево в дозі від 1 до 20 мг у складі придатної для розпилення композиції, що містить гідрохлорид амброксолу в кількості від 1 до 30 мг/мл.

Згідно із сьогоденням винаходу фраза "місцеве застосування" означає безпосереднє нанесення діючої речовини на уражену, запалену область.

Згідно із сьогоденням винаходу термін "доза" означає місцево застосовувану кількість діючої речовини. Застосовувана доза гідрохлориду амброксолу в кращому варіанті становить від 2,5 до 10 мг, насамперед 2,5 мг, 5 мг або 10 мг, у першу чергу від 3 до 8 мг.

Звичайно для нанесення гідрохлориду амброксолу на уражену, запалену область використовується розпилювальний аплікатор (розпилювальна насадка). Тим самим нанесення діючої речовини можливо безпосередньо на уражену, запалену область без контакту язика й інших органів порожнини рота й глотки з діючою речовиною.

Відповідно з цим ще одним об'єктом даного винаходу є аплікаторний пристрій для місцевого застосування гідрохлориду амброксолу в дозі від 1 до 20 мг, що складається з розпилювального аплікатора і ємності із придатної для розпилення композицією, що містить гідрохлорид амброксолу в кількості від 1 до 30 мг/мл.

Звичайно розпилювальний аплікатор підбирається таким чином, що застосування діючої речовини в дозі від 1 до 20 мг забезпечується шляхом однократного або багаторазового приведення в дію розпилювального аплікатора.

При створенні винаходу при цьому було встановлено, що найбільш переважно використовувати розпилювальний аплікатор, що дозволяє застосовувати діючу речовину в дозі від 1 до 20 мг шляхом приведення в дію розпилювального аплікатора парну кількість разів, наприклад, шляхом його приведення в дію 2 або 4 рази. Завдяки цьому можливо рівномірне нанесення діючої речовини в передбаченій дозі на протилежні сторони ротоглотки.

Діюча речовина переважно застосовується описаним вище шляхом від 1 до 10 разів на добу, особливо переважно до 6 разів. Відповідно в цьому випадку гідрохлорид амброксолу в кращому варіанті застосовують у добовій дозі від 1 до 200 мг, особливо переважно від 15 до 60 мг.

Ще одним об'єктом даного винаходу є застосування гідрохлориду амброксолу для лікування гострого фарингіту, що полягає в місцевому застосуванні гідрохлориду амброксолу в дозі від 1 до 20 мг у складі придатної для розпилення композиції, що містить гідрохлорид амброксолу в кількості від 1 до 30 мг/мл.

Ще одним об'єктом даного винаходу є спосіб лікування гострого фарингіту, який полягає в тому, що гідрохлорид амброксолу застосовують місцево в дозі від 1 до 20 мг у складі придатної для розпилення композиції, що містить гідрохлорид амброксолу в кількості від 1 до 30 мг/мл.

Пропоновані у винаході придатні для розпилення композиції в кращому варіанті містять воду й етанол як розчинник. При цьому відносний вміст води звичайно вище, ніж відносний вміст етанолу. Придатні для розпилення композиції звичайно містять воду в кількості щонайменше 50 мас. %, переважно щонайменше 60 мас. %, особливо переважно щонайменше 80 мас. %, найбільше переважно щонайменше 85 мас. %, у кожному випадку в перерахуванні на загальну масу композиції.

Крім цього пропоновані у винаході придатні для розпилення композиції в кращому варіанті містять також щонайменше одну поверхнево-активну речовину (ПАВ), насамперед неіоногенний ПАВ, такий як, наприклад, поліоксетиленсорбітанмонолаурат (полісорбат). Вміст ПАВ при цьому звичайно становить менше 1 мас. %, насамперед від 0,05 до 0,5 мас. %, у кожному випадку в перерахуванні на загальну масу композиції.

Під застосовуваними відповідно до винаходу придатними для розпилення композиціями маються на увазі насамперед водні композиції, що містять гідрохлорид амброксолу в кількості від 1 до 30 мг/мл, етанол у кількості від 50 до 200 мг/мл, ПАВ в кількості від 0,5 до 2 мг/мл, а також інші добавки, вибрані серед речовин для регулювання значення рН (регуляторів рН), підсолоджуючих речовин, ароматизаторів і/або консервантів.

Ще одним об'єктом даного винаходу відповідно з цим є придатна для розпилення водна композиція для лікування гострого фарингіту, що містить гідрохлорид амброксолу в кількості від 1 до 30 мг/мл, етанол у кількості від 50 до 200 мг/мл, ПАВ в кількості від 0,5 до 2 мг/мл, а також інші добавки, вибрані серед регуляторів рН, підсолоджуючих речовин, ароматизаторів і/або консервантів. В одному із приватних варіантів застосування відповідно до винаходу придатні для розпилення композиції містять гідрохлорид амброксолу в кількості від 1 до 30 мг/мл, етанол у кількості від 50 до 200 мг/мл, ПАВ в кількості від 0,5 до 2 мг/мл, а також інші добавки, вибрані серед регуляторів рН, підсолоджуючих речовин, ароматизаторів і/або консервантів.

Виразення "водна композиція" означає в даному контексті, що пропонована у винаході композиція містить воду як розчинник.

Пропоновані у винаході придатні для розпилення композиції в кращому варіанті містять гідрохлорид амброксолу в кількості від 4 до 25 мг/мл.

Звичайно пропоновані у винаході придатні для розпилення композиції мають в'язкість у межах від 1,4 до 1,6 мПа*с.

Звичайно пропонувані у винаході придатні для розпилення композиції мають значення рН у межах від 5,2 до 5,8. Пропоноване у винаході застосування амброксоловмісних композицій приводить до швидкого прояву болезаспокійливої дії із тривалим ефектом.

Нижче винахід більш докладно розглянутий на прикладах, що не обмежують його обсяг.

5 Приклади

А. Пропоновані у винаході композиції

10 Шляхом змішання між собою окремих компонентів приготувлювали кілька водних розчинів обсягом по 30 мл кожний, що містили гідрохлорид амброксолу в кількості 17,86 мг/мл (розчин 1), 8,93 мг/мл (розчин 2) або 4,46 мг/мл (розчин 3), етанол (96 %-ий, 84,1 мг/мл), полісорбат 20 (1 мг/мл), моногідрат лимонної кислоти/дигідрат динатрійгідрофосфату (2,8 мг/мл), ароматизатори (1,3 мг/мл), сукралозу (0,8 мг/мл) і воду. Приготовлені розчини розливали по виготовленим з коричневого скла флаконам з розпилювачем.

Б. Застосування пропонованих у винаході композицій

15 140 Кожну із пропонованих у винаході композицій шляхом її 4-кратного розпилення порціями по 140 мкл наносять безпосередньо на запалену тканину ротоглотки.

Розчин 1: результуюча доза (560 мкл) гідрохлориду амброксолу становить 10 мг.

Розчин 2: результуюча доза (560 мкл) гідрохлориду амброксолу становить 5 мг.

Розчин 3: результуюча доза (560 мкл) гідрохлориду амброксолу становить 2,5 мг.

Пропоновані у винаході композиції застосовують таким шляхом до 6 разів на день.

20

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

1. Застосування гідрохлориду амброксолу для лікування гострого фарингіту, що полягає в місцевому застосуванні гідрохлориду амброксолу в дозі 10 мг у складі придатної для розпилення композиції, що містить гідрохлорид амброксолу в кількості від 1 до 30 мг/мл.

25 2. Застосування за п. 1, причому вміст гідрохлориду амброксолу в складі придатної для розпилення композиції становить від 4 до 25 мг/мл.

3. Застосування за одним з попередніх пунктів, причому придатна для розпилення композиція містить воду, етанол і щонайменше одну поверхнево-активну речовину.

30 4. Застосування за одним з попередніх пунктів, причому придатна для розпилення композиція має в'язкість у межах від 1,4 до 1,6 мПа·с.

5. Придатна для розпилення водна композиція для лікування гострого фарингіту, що містить гідрохлорид амброксолу в кількості від 1 до 30 мг/мл, етанол у кількості від 50 до 200 мг/мл, поверхнево-активну речовину в кількості від 0,5 до 2 мг/мл, а також інші добавки, вибрані серед регуляторів рН, підсолоджуючих речовин, ароматизаторів і/або консервантів.

35

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601