



УКРАЇНА

(19) UA (11) 86741 (13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 31/136

A61K 9/00

A61P 1/02 (2006.01)

A61P 11/04 (2006.01)

A61P 29/02 (2006.01)

A61P 31/22 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) АМБРОКСОЛ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ БОЛЮ У ПОРОЖНИНІ РОТА ТА ГЛОТКИ

1

2

(21) 20040907789

(22) 25.02.2003

(24) 25.05.2009

(86) РСТ/ЕР03/01886, 25.02.2003

(31) 102 08 313.4

(32) 27.02.2002

(33) DE

(46) 25.05.2009, Бюл.№ 10, 2009 р.

(72) ЕСПЕРЕСТЕР АНКЕ, ПШОРН УВЕ, ВІКС  
ЖАН-МІШЕЛЬ, FR/DE(73) БЬОРІНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ФАРМА ГМБХ &  
КО. КГ

(56) EP A 0896815 17.02.1999

US A 5122540 16.06.1992

WO A 0105378 25.01.2001

(57) 1. Застосування амброксолу або однієї з його фармакологічно прийнятних солей як діючої речовини з болезаспокійливою дією, яка проявляється протягом принаймні 3-х годин після прийому, для лікування болю у порожнині рота і/або глотки, причому амброксол застосовують місцево у разовій дозі, яка містить від 15 до 50 мг амброксолу.

2. Застосування за п. 1, яке відрізняється тим, що амброксол або одну з його фармакологічно прийнятних солей застосовують разом з однією або декількома речовинами, вибраними із групи, яка включає антисептики, вітаміни, кортикостероїди,

протизапальні засоби, антибіотики, протигрибкові засоби і протеолітичні ферменти.

3. Застосування за п. 1, яке відрізняється тим, що амброксол або одну з його фармакологічно прийнятних солей застосовують разом з однією або декількома речовинами, вибраними із групи, яка включає лізоциму гідрохлорид, дикалію гліцирризинат, амонію гліцирризинат, цетилпіридинію хлорид, хлорфеніраміну малеат, носкапін, деквалінію хлорид, декстрометорфану фенолфталінат, калію гуайаколсульфонат, dl-метилефедрину гідрохлорид, хлоргексидину гідрохлорид і калію крезолсульфонат.

4. Застосування за п. 1, яке відрізняється тим, що амброксол або одну з його фармакологічно прийнятних солей застосовують разом з бромгексином або однією з його фармакологічно прийнятних солей і фармацевтичними допоміжними речовинами.

5. Застосування за будь-яким з пп. 2-4, яке відрізняється тим, що амброксол застосовують у вигляді твердої лікарської форми, призначеної для смоктання.

6. Застосування за будь-яким з пп. 2-4, яке відрізняється тим, що амброксол застосовують у вигляді напівтвердої лікарської форми у вигляді гелю.

Даний винахід стосується застосування амброксолу і його фармакологічно прийнятних солей для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування болю у порожнині рота і глотки.

Недолік анальгетичних засобів, які застосовують для зняття болю у порожнині рота і глотки, полягає в тому, що в багатьох випадках вони викликають побічні ефекти, наприклад у вигляді локальних подразнень.

Діюча речовина амброксол [транс-4-(2-аміно-3,5-дібромбензиламіно)циклогексанол] є відомим відхаркувальним засобом і муколітиком. Форми

його випуску, такі як мікстури, капсули, таблетки, розчини для ін'єкцій, краплі або пастилки, призначені для перорального застосування.

З урахуванням вищевикладеного в основу даного винаходу була покладена задача запропонувати діючу речовину, яка має хорошу сумісність, для лікування болю у порожнині рота і глотки.

Відповідно до винаходу несподівано було встановлено, що амброксол при його місцевому застосуванні у відповідному дозуванні або у відповідних концентраціях разом з дуже хорошою сумі-

(13) C2

(11) 86741

(19) UA

сністю виявляє винятково ефективну болезаспокійливу дію в порожнині рота і глотки.

Відповідно до цього винахід стосується застосування амброксолу або однієї з його фармакологічно прийнятних солей для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування болю у порожнині рота і/або глотки з групи, яка включає гострий біль у горлі, афти, гінгівіт, пародонтопатію, болі, які виникають при натисненні зубного протеза, болі в ротоглотці після хірургічного втручання, пошкодження слизової оболонки в порожнині рота і глотки і простий пухирчастий лишай у порожнині рота і глотки, насамперед афти, гінгівіт, пародонтопатію, болі, які виникають при натисненні зубного протеза, болі в ротоглотці після хірургічного втручання, пошкодження слизової оболонки в порожнині рота і глотки і простий пухирчастий лишай у порожнині рота і глотки, у першу чергу для лікування гострого болю в горлі. Під гострим болем у горлі маються на увазі сильні болі, які виникають, наприклад, при пораненнях горла і які супроводжуються утрудненнями при ковтанні, або жар в горлі.

Ще одним об'єктом винаходу є фармацевтична композиція, до складу якої входять амброксол або одна з його фармакологічно прийнятних солей і одна або декілька діючих речовин, вибраних із групи, яка включає антисептики, вітаміни, кортикостероїди, протизапальні засоби, вірусостатичні засоби, антибіотики, протигрибкові засоби і протеолітичні ферменти.

До придатних для вказаних цілей антисептиків належать, наприклад, цетилпіридинійхлорид, деквалінійхлорид, хлоргексидину диглюконат, бензалконійхлорид і етакридину лактат.

До придатних для вказаних цілей вітамінів належать, наприклад, декспантенол (пантотенова кислота) і аскорбінова кислота.

До придатних для вказаних цілей кортикостероїдів належать, наприклад, триамцінолон і преднізолон у ацетат.

До придатних для вказаних цілей протизапальних засобів належать, наприклад, бензидамінхлорид і холіну саліцилат.

До придатних для вказаних цілей вірусостатичних засобів належать, наприклад, ацикловір і ідоксуридин.

До придатних для вказаних цілей антибіотиків належать, наприклад, тиротрицин і бацитрацин.

До придатних для вказаних цілей протигрибкових засобів належать, наприклад, амфотерицин В і ністатин.

До придатних для вказаних цілей протеолітичних ферментів належать, наприклад, лізоцим.

До придатних для вказаних цілей ефірних олій належать, наприклад, м'ятна олія, тіміан і зальбель.

Ще одним об'єктом винаходу є фармацевтична композиція, до складу якої входять амброксол або одна з його фармакологічно прийнятних солей і одна або декілька діючих речовин, вибраних із групи, яка включає лізоцим, гідрохлорид, дикалій гліцирризинат, амонію гліцирризинат, цетилпіридинію хлорид, хлорфеніраміну малеат, носкапін, деквалінію хлорид, декстрометорфану фенолфталінат, калію гуайаколсульфонат, dl-

метилефедрину гідрохлорид, хлоргексидину гідрохлорид і калію крезолсульфонат.

Амброксол є метаболітом секретолітичного засобу бромгексину. Обидві ці діючі речовини являють собою комбінацію діючих речовин, яка відрізняється винятково хорошою сумісністю і яка позитивно впливає на ефективність амброксолу, практично підсилюючи її вдвічі.

Відповідно до цього об'єктом винаходу є також фармацевтична композиція, до складу якої входять амброксол, бромгексин або їх фармакологічно прийнятні солі і фармацевтичні допоміжні речовини, із переважним співвідношенням амброксолу і бромгексину в межах від 4:1 до 6:1, особливо переважно в співвідношенні 5:1.

Особливо переважна фармацевтична композиція, де разова доза амброксолу становить 15-50 мг, найбільш переважно 20 мг.

Ще одним об'єктом винаходу є тверда лікарська форма фармацевтичної композиції, призначена для смоктання або яка повільно розчиняється, що містить амброксол і одну або декілька інших діючих речовин, вибраних із групи, яка включає антисептики, вітаміни, кортикостероїди, протизапальні засоби, антибіотики, протигрибкові засоби і протеолітичні ферменти.

Ще одним об'єктом винаходу є застосування вищеописаної фармацевтичної композиції для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування болю у порожнині рота і/або глотки з групи, яка включає гострий біль у горлі, афти, гінгівіт, пародонтопатію, болі, які виникають при натисненні зубного протеза, болі в ротоглотці після хірургічного втручання, пошкодження слизової оболонки в порожнині рота і глотки і простий пухирчастий лишай у порожнині рота і глотки, особливо переважно для лікування гострого болю в горлі.

Ще одним об'єктом винаходу є застосування фармацевтичної композиції, до складу якої входять амброксол у вигляді його гідрохлориду, ароматизатор, змащувальна речовина, матриця (основне сполучне в композиційному матеріалі), підсолоджувальна речовина і поліетиленгліколь, для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування болю у порожнині рота і/або глотки з групи, яка включає гострий біль у горлі, афти, гінгівіт, пародонтопатію, болі, які виникають при натисненні зубного протеза, болі в ротоглотці після хірургічного втручання, пошкодження слизової оболонки в порожнині рота і глотки і простий пухирчастий лишай у порожнині рота і глотки.

Як ароматизатори можна використовувати, наприклад, м'яту перцеву, евкаліпт або лимон, переважно м'яту перцеву.

Як матрицю можна використовувати, наприклад, карбонат кальцію, фосфат кальцію або сорбіт, переважно сорбіт.

Як підсолоджувальні речовини можна використовувати, наприклад, сахарин, сахарин у вигляді Na-солі, цикламат, гліцерин або цукор, переважно сахарин у вигляді Na-солі.

Як засоби, які надають ковзкість таблеткам, можна використовувати, наприклад, поліетиленгліколі, переважно Macrogol 6000.

Як змащувальні речовини можна використовувати, наприклад, тальк або стеарат магнію, переважно тальк.

Ще одним об'єктом винаходу є застосування смоктальної таблетки (пастилки), що містить амброксол, на основі сахароспиртів як матриці, яка відрізняється тим, що вона містить фармацевтично прийнятний шаруватий силікат і поліетиленгліколь, необов'язково разом з іншими допоміжними фармацевтичними речовинами, смаковими добавками, відповідно ароматизаторами, для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування болю у порожнині рота і/або глотки з групи, яка включає гострий біль у горлі, афти, гінгівіт, пародонтопатію, болі, які виникають при натисненні зубного протеза, болі в ротоглотці після хірургічного втручання, пошкодження слизової оболонки в порожнині рота і глотки і простий пухирчастий лишай у порожнині рота і глотки, особливо переважно для лікування гострого болю в горлі.

Ще одним об'єктом винаходу є застосування амброксолу для одержання лікарського засобу з безпечаспокійливою дією, який виявляється протягом принаймні 3 годин, переважно протягом понад 3 годин, після прийому.

Відповідно до цього об'єкта винаходу є також застосування фармацевтичної композиції, яка містить амброксол, для одержання лікарського засобу з безпечаспокійливою дією, який виявляється протягом принаймні 3 годин, переважно протягом понад 3 годин, після прийому.

Запропоновану у винаході фармацевтичну композицію переважно призначати для 1-6-кратного, більш переважно для 2-4-кратного прийому до доби.

Придатними для утворення солей амброксолу кислотами є, наприклад, соляна кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота, азотна кислота, щавлева кислота, малінова кислота, фумарова кислота, малеїнова кислота, винна кислота, лимонна кислота, аскорбінова кислота і метансульфонова кислота, переважно соляна кислота.

Дія амброксолу, що передбачається у винаході, пояснюється на прикладах клінічних досліджень, під час яких досліджувалася ефективність смоктальних таблеток, які містять амброксол, різного складу. Представлені приклади служать лише ілюстрацією винаходу і не обмежують його обсяг.

#### Приклад 1

У цьому прикладі описане дослідження ефективності і переносимості пастилок, які містять по 20мг амброксолу гідрохлориду (гідрохлориду транс-4-[(2-аміно-3,5-дибромбензил)аміно]циклогексанолу, реєстр. №18683-91-5 згідно із CAS), у порівнянні з плацебо при гострих болях у горлі.

Протягом двох днів проводили багатоцентрове проспективне рандомізоване дослідження подвійним сліпим методом з використанням плацебо як контролю, у ході якого для лікування використовували до 6 пастилок на день, які містять амброксолу гідрохлорид.

Пацієнти: Для участі в дослідженні набирали групу з 218 пацієнтів обох статей (97 чоловіків, 121 жінка), середній вік у яких становив 39,4±15 років

(віковий інтервал людей, які брали участь у дослідженні: від 17 років до 81 року); з цього переліку 215 пацієнтів одержували лікування, серед яких 107 людей одержували амброксол по 20мг, а 108 людей одержували плацебо. 26 пацієнтів достроково припиняли курс лікування (по 13 пацієнтів у кожній групі). Відібрана для лікування група ("intent-to-treat (ITT) population") складалася з 208 пацієнтів (з яких 105 людей одержували амброксол, а 103 відповідно одержували плацебо); 196 людей утворювали групу пацієнтів, які строго дотримувалися протоколу дослідження ("per protocol (PP) population") (з яких 97 людей одержували лікарський засіб, який містить діючу речовину, а 99 людей одержували плацебо). Для аналізу безпеки лікарського засобу враховували сукупність усіх пацієнтів, які одержували лікування.

Схема лікування: Курс лікування в ході дослідження подвійним сліпим методом був розрахований на прийом кожним пацієнтом до 6 пастилок на день, кожна з яких містила амброксол у кількості 20мг або являла собою плацебо (пастилку без діючої речовини, яка, однак, мала порівнянний з лікарським засобом, який містить діючу речовину, виражений смак м'яти).

Кінцеві точки: Середньозважене в часі зниження інтенсивності болю протягом перших 3-х годин після прийому першої пастилки, нормоване на ступінь вихідного болю (значення SPID<sub>норм</sub>), а також оцінка ефективності і переносимості, яка давалася пацієнтами наприкінці кожного дня курсу лікування.

Результати: У пацієнтів обох груп після завершення курсу лікування спостерігалось зниження інтенсивності болю, при цьому після прийому першої пастилки середнє значення SPID<sub>норм</sub> (± середньоквадратичне відхилення (СКВ)) становило 0,39±0,27 у випадку пастилок, які містили по 20мг амброксолу гідрохлориду, і 0,28±0,25 у випадку плацебо.

Перевага амброксолу перед плацебо виявлялася в статистично значимих відмінностях у терапевтичному ефекті (p=0,0029, 95%-ний довірчий інтервал для середньої різниці між групою пацієнтів, які одержували амброксол, і групою пацієнтів, які одержували плацебо: від 0,04 до 0,18). Наприкінці кожного наступного дня в ході амбулаторного лікування, яке полягало в прийомі до 6 пастилок на день, у групі пацієнтів, які одержували активне лікування амброксолу гідрохлоридом, статистично значимо зростала кількість пацієнтів, які свідчили про більш високу ефективність лікування в порівнянні з групою пацієнтів, які одержували плацебо. Для тестованої речовини була виявлена настільки ж хороша її переносимість пацієнтами, які і для плацебо.

Висновки: У пацієнтів з гострими болями в горлі в результаті прийому ними пастилок, які містять по 20мг амброксолу гідрохлориду, виявляється діючий безпечаспокійливий ефект, який перевершує вже сам по собі позитивний ефект від смоктання плацебо.

На Фіг.1 показаний графік, який відображає середню зміну в часі інтенсивності болю (зниження інтенсивності болю (ЗІБ)) з моменту, який передусе прийому лікарського препарату (базова лінія), до

моменту після закінчення 3-х годин після прийому першої пастилки, яка містить 20мг амброксолу гідрохлориду, і плацебо.

#### Приклад 2

У цьому прикладі описане дослідження ефективності і переносимості пастилок, які містять по 20мг, відповідно по 30мг амброксолу гідрохлориду (гідрохлориду транс-4-[(2-аміно-3,5-дибромбензил)аміно]циклогексанолу, реєстр. №18683-91-5 згідно із CAS), у порівнянні з плацебо при гострих болях у горлі.

Протягом трьох днів проводили багатоцентрове проспективне рандомізоване дослідження подвійним сліпим методом з використанням плацебо як контролю, у ході якого для лікування використовували до 6 пастилок на день, які містять амброксолу гідрохлорид.

Пацієнти: В амбулаторному дослідженні брав участь 331 пацієнт із гострими неускладненими болями в горлі принаймні помірної інтенсивності без бактеріального фарингіту.

Схема лікування: Курс лікування в ході дослідження подвійним сліпим методом був розрахований на прийом кожним пацієнтом до 6 пастилок на день, кожна з яких містила амброксолу гідрохлорид у кількості 20мг, відповідно 30мг, або являла собою плацебо (пастилку без діючої речовини, яка, однак, мала порівнянний з лікарським засобом, який містить діючу речовину, виражений смак м'яти).

Кінцеві точки: Середньозважене в часі зниження інтенсивності болю протягом перших 3-х годин після прийому першої пастилки, нормоване на ступінь вихідного болю (значення SPID<sub>норм</sub>), а також оцінка ефективності і переносимості, яка давалася пацієнтами наприкінці кожного дня курсу лікування.

Результати: У пацієнтів усіх груп після завершення курсу лікування спостерігалось зниження інтенсивності болю, при цьому після прийому першої пастилки середнє значення SPID<sub>норм</sub> ( $\pm$ СКВ) становило  $0,53 \pm 0,28$  і  $0,50 \pm 0,30$  у випадку пастилок, які містили відповідно по 20 і по 30мг амброксолу гідрохлориду, а також  $0,38 \pm 0,28$  у випадку плацебо. В усіх випадках досягався статистично значимий терапевтичний ефект. У ході дослідження однозначно була виявлена перевага пастилок, які містять діючу речовину, перед плацебо (95%-ний довірчий інтервал для середньої різниці між групою пацієнтів, яка приймала пастилки, що містили по 20 мг, відповідно по 30мг амброксолу, і групою пацієнтів, які одержували плацебо, склав від 0,08 до 0,23, відповідно від 0,05 до 0,20). Наприкінці кожного наступного дня в ході амбулаторного лікування, яке полягало в прийомі до 6 пастилок на день, у групі пацієнтів, які одержували активне лікування амброксолу гідрохлоридом, статистично значимо зростало число пацієнтів, які свідчили про більш високу ефективність лікування в порівнянні з групою пацієнтів, які одержували плацебо. Для тестованої речовини в обох її дозуваннях була виявлена настільки ж хороша її переносимість пацієнтами, як і для плацебо.

Висновки: У пацієнтів з гострими болями в горлі в результаті прийому ними пастилок, які містять по 20мг, відповідно по 30мг амброксолу гідро-

хлориду, виявляється яскраво виражений болезаспокійливий ефект, який значно перевершує вже сам по собі позитивний ефект від смоктання плацебо. Пастилки обох типів, які містили діючу речовину в двох різних дозуваннях, мали однаково хорошу переносимість пацієнтами.

На Фіг.2 показаний графік, які відображає середню зміну в часі інтенсивності болю (зниження інтенсивності болю (ЗІБ)) з моменту, який передусе прийому лікарського препарату (базова лінія), до моменту після закінчення 3-х годин після прийому першої пастилки, що містить 20мг, відповідно 30мг амброксолу гідрохлориду, і плацебо.

Амброксол можна застосовувати індивідуально або в комбінації з іншими фармакологічно активними речовинами. Як лікарські форми можуть застосовуватися усі види композицій, придатні для місцевого призначення. Для смоктання або повільного розчинення в роті придатні, наприклад, таблетовані форми або льодяники на основі цукру або замінників цукру або продукти у вигляді пастилок з основою з гуміарабіку або желатину. Як напівтверді композиції, призначені для нанесення на слизову оболонку рота, придатні серед інші гелі, насамперед гелі на основі целюлози або акрилатів. Як розчини для розпилення в порожнину рота і глотки, для полоскання горла і рота можуть використовуватися водні композиції, переважно з додаванням речовин, які підвищують в'язкість, таких як модифіковані типи целюлози, похідні акрилової кислоти або полівінілові сполуки.

Крім названих компонентів, насамперед напівтверді і рідкі лікарські форми можуть містити підсопуджувальні речовини, засоби утримання вологи, наприклад гліколи і сахароспирти. Усі форми звичайним шляхом ароматизують, наприклад, за рахунок додавання ефірних олій.

Лікарські форми можна виготовляти за відомими і прийнятими у фармацевтиці методам.

Нижче даний винахід більш докладно і наочно пояснюється на прикладах фармацевтичних композицій, які не обмежують обсяг винаходу.

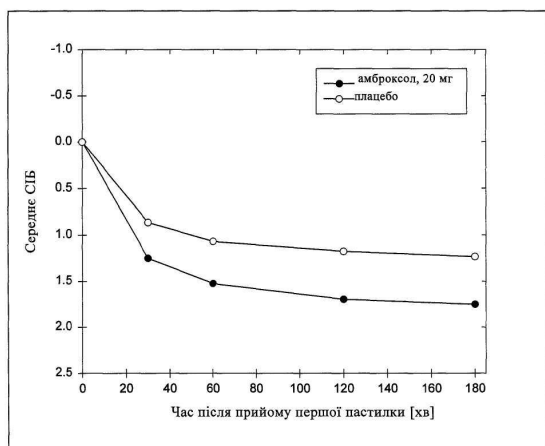
#### Приклад 1: Пастилка

Склад	Кількість на одну пастилку
амброксолу гідрохлорид	20,0мг
м'ятний ароматизатор	16,0мг
сорбіт	1373,5мг
Na-соль сахарину	0,5мг
Macrogol 6000	30мг
тальк	60мг

#### Приклад 2: Пастилка

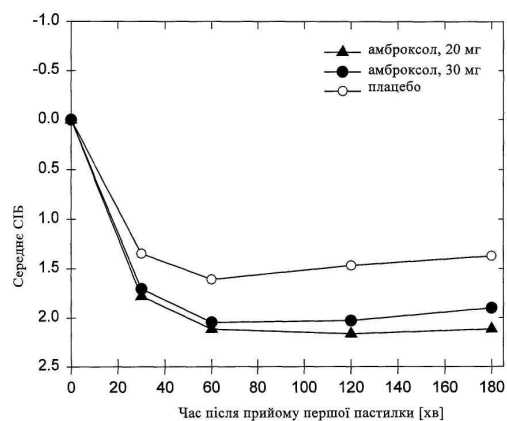
Склад	Кількість на одну пастилку
амброксолу гідрохлорид	20,0мг
лізоциму гідрохлорид	5,0мг
дикалію гліцирризинат	2,5мг
цетилпіридинію хлорид	1,0мг
хлорфеніраміну малеат	1,0мг
ксиліт	920,5мг
D-маніт	9,5мг
полівінілпіролідон	21,0мг
стеаринова кислота	10,0мг
м'ятна олія	6,0мг
безводна кремнієва кислота	1,0мг

тальк	1,0мг
стеарат магнію	1,5мг
Приклад 3: Пастилка	
Склад	Кількість на одну пастилку
амброксолу гідрохлорид	20,0мг
носкапін	5,0мг
деквалінію хлорид	0,125мг
сукроза (очищена)	908,675мг
1-ментол	1,0мг
м'ятна олія	0,6мг
лимонний ароматизатор	3,6мг
зерновий крохмаль	30,0мг
полівінілпіролідон	21,0мг
стеарат магнію	10,0мг
Приклад 4: Пастилка	
Склад	Кількість на одну пастилку
амброксолу гідрохлорид	20,0мг
декстрометорфану фенолф-талінат	10,0мг
калію гуайаколсульфонат	23,3мг
цетилпіридинію хлорид	1,0мг
сахароза (очищена)	869,7мг
м'ятний ароматизатор	16,0мг
кукурудзяний крохмаль	30,0мг
полівінілпіролідон	20,0мг



ФІГ. 1

стеарат магнію	10,0мг
Приклад 5: Пастилка	
Склад	Кількість на одну пастилку
амброксолу гідрохлорид	20,0мг
dl-метилефедрину гідрохлорид	6,25мг
хлоргексидину гідрохлорид	5,0мг
лактоза	905,25мг
гідроксипропілцелюлоза з низьким ступенем заміщення	25,0мг
гідроксипропілцелюлоза	20,0мг
м'ятний ароматизатор	16,0мг
стеарат магнію	2,5мг
Приклад 6: Пастилка	
Склад	Кількість на одну пастилку
амброксолу гідрохлорид	20,0мг
амонію гліцирризинат	1,67мг
калію крезолсульфонат	30,0мг
лактоза	884,83 мг
гідроксипропілцелюлоза з низьким ступенем заміщення	25,0мг
гідроксипропілцелюлоза	20,0мг
м'ятний ароматизатор	16,0мг
стеарат магнію	2,5мг



ФІГ. 2