



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **87841** (13) **C2**
(51) **МПК (2009)**
A61K 31/137
A61K 9/00
A61P 23/02 (2009.01)
A61P 31/02 (2009.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) КОМПОЗИЦІЯ, ЯКА МІСТИТЬ АМБРОКСОЛ, ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ

1

2

(21) а200612356
(22) 22.04.2005
(24) 25.08.2009
(86) РСТ/ЕР2005/004343, 22.04.2005
(31) 10 2004 021 992.3
(32) 03.05.2004
(33) DE
(46) 25.08.2009, Бюл.№ 16, 2009 р.
(72) ЕСПЕРЕСТЕР АНКЕ, DE, МЕРЦ ФРІДЕР
УЛЬРІХ, DE, МЮЛЛЕР КЛАУДІА, DE
(73) БЬОРІНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ІНТЕРНАЦІОНАЛЬ
ГМБХ, DE
(56) WO 03/061642 A 31.07.2003
WO 03/07209 A 04.09.2003
US 4831057 A 16.05.1989
(57) 1.Застосування фармацевтичної композиції
для місцевого застосування, що має протизапаль-
ні та місцевоанестезуючі властивості, яка містить
амброксол або одну з його фармакологічно прий-
нятних солей, для місцевого лікування шкірних
явищ, вибраних з групи, котра включає біль, печін-

ня, сверблячку, запалення, комарині укуси, почер-
воніння шкіри алергічного, імунологічного або ідіо-
патичного походження, шляхом безпосереднього
нанесення на шкіру.
2. Застосування за п.1, де амброксол знаходиться
у вигляді його гідрохлориду.
3. Застосування за п.1 або 2 у вигляді лікарської
форми, вибраної з групи, яка включає гелі, гідро-
фільні пасти, бовтанки та розчини.
4. Застосування за п.3, яке **відрізняється** тим, що
вміст амброксолу становить від 0,1 до 20%.
5. Застосування за п.1 або 2 у вигляді лікарської
форми, вибраної із групи, яка включає гідрофобні
пасти, мазі, креми, примочки й олівці.
6. Застосування за будь-яким з пп.1-5, яке забез-
печує можливість продовження часу знаходження
амброксолу або однієї з його фармацевтично при-
йнятних солей на шкірі в порівнянні з неіоногенним
гідрофільним кремом з 0,1%-ним вмістом амброк-
солу відповідно до німецької фармакопеї 2003-го
року видання.

Даний винахід стосується фармацевтичних
композицій, що мають протизапальні й місцево-
анестезуючі властивості, які містять амброксол або
одну з його фармакологічно прийнятних солей,
переважно амброксол у вигляді його гідрохлориду,
і призначені для місцевого застосування шляхом
безпосереднього нанесення або накладення на
шкіру та/або слизову оболонку.

Для нанесення лікарських речовин на шкіру й
слизову оболонку у фармації відомі різні основні
лікарські форми. Оглядову інформацію про них
можна знайти у звичайних підручниках з фарма-
цевтичної технології, наприклад, у книзі U.
Schoffing, "Arzneiformenlehre", вид-во Deutscher
Apotheker Verlag Stuttgart, 4-е Stuttgart, 4-е вид.,
2003, або в книзі Gurny/Junginger, "Bioadhesion -
Possibilities and Future Trends", вид-во
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart,
1990. В WO 00/38653 описана поліпшена лікарська
форма, призначена для трансдермального вве-

дення кортикостероїдів, а також поряд з багатьма
іншими антиокисниками згадується також амброк-
сол як допоміжна речовина, придатна для захисту
від окисного розкладання. Відомі далі таблетки
для розсмоктування (пастилки), які містять амброк-
сол, призначені для усунення болю у горлі й гло-
тці (EP 1200070, WO 03/072094). Однак композиції,
що мають лікувальну дію, які містять амброксол
або його солі як діючу речовину й призначені для
місцевого застосування шляхом безпосереднього
нанесення на шкіру, відповідно слизову оболонку й
для їх лікування в рівні техніці не описані. При ви-
користанні лікарських форм для місцевого засто-
сування, які містять сполуки, що мають анестезу-
ючу або протизапальну дію, часто спостерігаються
й побічні дії.

Виходячи з вищевикладеного, в основу даного
винаходу була покладена задача запропонувати
композиції (лікарські форми) для місцевого засто-
сування, які поряд з високою протизапальною й

(13) **C2**

(11) **87841**

(19) **UA**

анестезуючою ефективністю не мали б ніяких побічних дій або в крайньому випадку мали б лише незначні побічні дії.

При створенні винаходу несподівано було встановлено, що фармацевтичні композиції для місцевого застосування, які містять амброксол або одну з його фармакологічно прийнятних солей і призначені для безпосереднього нанесення або накладення на шкіру та/або слизову оболонку, мають протизапальні й місцевоанестезуючі властивості. Винятковий токсикологічний профіль амброксолу дозволяє також застосовувати подібні композиції, які його містять, на більших за площею ділянках шкіри та/або слизової оболонки, а також збільшити тривалість їх застосування.

Об'єктом даного винаходу є відповідно до цього фармацевтичні композиції для місцевого застосування, що мають протизапальні й місцевоанестезуючі властивості, які містять амброксол або одну з його фармакологічно прийнятних солей і призначені для безпосереднього нанесення або накладення на шкіру та/або слизову оболонку, переважно на шкіру або слизову оболонку рота, найбільш переважно на шкіру.

Переважні фармацевтичні композиції для місцевого застосування, які містять амброксол у вигляді його гідрохлориду.

Переважні далі фармацевтичні композиції для місцевого застосування у вигляді лікарської форми, вибраної із групи, яка включає гелі, гідрофільні пасти, бовтанки й розчини, переважні серед яких гелі й гідрофільні пасти.

Особливо переважні фармацевтичні композиції для місцевого застосування у вигляді лікарської форми, вибраної із групи, яка включає гелі, гідрофільні пасти, бовтанки й розчини, із вмістом амброксолу від 0,1 до 20мас.%, переважно від 0,5 до 5мас.%.

Особливо переважні також фармацевтичні композиції для місцевого застосування у вигляді лікарської форми, вибраної із групи, яка включає свічки, гідрофобні пасти, мазі, креми, примочки й олівці, переважні серед яких свічки, гідрофобні пасти й олівці.

В одному із переважних варіантів здійснення винаходу в ньому пропонуються фармацевтичні композиції для місцевого застосування у вигляді мукоадгезивних пластирів, букальних смужок або мукоадгезивних таблеток, переважні серед яких мукоадгезивні пластири або букальні смужки.

У ще одному переважному варіанті здійснення винаходу в ньому пропонуються фармацевтичні композиції для місцевого застосування у вигляді мукоадгезивних пластирів із вмістом амброксолу від 1 до 50мас.%, переважно від 5 до 40мас.%, найбільш переважно від 10 до 30мас.%, у перерахунку на загальну масу гідрофільного шару-носія.

Крім цього переважні описані вище композиції для місцевого застосування, що забезпечують можливість продовження часу знаходження амброксолу або однієї з його фармацевтично прийнятних солей на шкірі та/або слизовій оболонці в порівнянні з неіоногенним гідрофільним кремом з 0,1%-ним вмістом амброксолу відповідно до німецької фармакопеї 2003-го року видання.

Наступним об'єктом даного винаходу є застосування амброксолу або однієї з його фармакологічно прийнятних солей для приготування фармацевтичної композиції для місцевого застосування, призначеної для знеболювання або для усунення печіння або сверблячки шкіри та/або слизової оболонки, переважно для знеболювання й усунення печіння слизової оболонки або сверблячки й печіння шкіри, найбільш переважно для знеболювання, й усунення печіння слизової оболонки.

Об'єктом даного винаходу є також застосування амброксолу або однієї з його фармакологічно прийнятних солей для приготування фармацевтичної композиції для місцевого застосування, призначеної для лікування запалень.

Ще одним об'єктом даного винаходу є застосування амброксолу або однієї з його фармакологічно прийнятних солей для приготування фармацевтичної композиції для місцевого застосування, призначеної для лікування патологічних станів, вибраних із групи, яка включає болісні запалення в роті або піхвовій ділянці, комарині укуси, почервоніння шкіри алергічного, імунологічного або ідіопатичного походження й геморої, які супроводжуються сверблячкою або печінням, переважно із групи, яка включає болісні запалення в роті або піхвовій ділянці й геморої, які супроводжуються сверблячкою або печінням.

Як приклад кислот, придатних для утворення солей амброксолу, можна назвати соляну кислоту, бромистоводневу кислоту, сірчану кислоту, фосфору кислоту, азотну кислоту, щавлеву кислоту, малонову кислоту, фумарову кислоту, малеїнову кислоту, винну кислоту, лимонну кислоту, аскорбінову кислоту й метансульфонову кислоту, переважна серед яких соляна кислота.

Гелі, гідрофільні пасти, бовтанки й розчини

Запропоновані у винаході гелі, гідрофільні пасти, бовтанки й розчини містять воду в різних кількостях і одну або декілька допоміжних речовин із групи, яка включає природні, напівсинтетичні й синтетичні полімери, неорганічні гелеутворюючі сполуки, ароматизатори, запашні речовини, підсолджувальні речовини, барвники, консерванти, нижчі спирти, поліюлі, регулятори рН, активатори всмоктування й гідротропні солюбілізатори.

До придатних для застосування полімерів належать фармацевтично прийнятні сполуки, вибрані із групи, яка включає гуміарабік, целюлозу, похідні целюлози, переважно неіоногенні й мукоадгезивні похідні целюлози, найбільш переважно метилцелюлозу (МЦ), карбоксиметилцелюлозу (КМЦ) і її солі, гідроксипропілцелюлозу (ГПЦ), гідроксietилцелюлозу (ГЕЦ), гідроксипропілметилцелюлозу (ГПМЦ) і метилетилцелюлозу (МЕЦ), співполімери вінілалкілових ефірів з малеїновим ангідридом і їх солі, желатин, пектин, поліетиленгліколі (ПЕГ), полівініловий спирт (ПВС), полівінілпіролідон (ПВП), трагакант, карагінан, ксантан, хітозан, хлорид хітозану, агарозу, агар, альгірати, полуксамери, крохмалі, похідні крохмалів, гуарову камедь, галактоманан, поліакрилати, зшиті поліакрилати, полігідроксietил-, полігідроксипропіл- і полігідроксипропілметилметакрилати.

До придатних для застосування неорганічних гелеутворюючих сполук належать колоїдний діоксид кремнію й бентоніт.

До придатних для застосування нижчих спиртів згідно із даним винаходом належать етанол, 1-пропанол і 2-пропанол.

До придатних для застосування поліолфі належать сполуки, вибрані із групи, яка включає етиленгліколь, пропіленгліколь, гліцерин і цукроспирти, переважно гліцерин, сорбіт і мальтит.

До придатних для застосування регуляторів рН і активаторів всмоктування належать ті ж сполуки, що й вказані нижче в розділі "Гідрофільні мазі, пасти, креми й примочки" допоміжні речовини.

Гідротропні солюбілізатори, запашні речовини, барвники, підсолоджувальні речовини й консерванти можна використовувати у фармацевтично прийнятних кількостях.

Для приготування описаних вище гідрофільних паст або бовтанок можна додавати нерозчинні неорганічні сполуки тонкого помелу, наприклад, оксид цинку, діоксид титану.

Запропоновані у винаході мукоадгезивні пластини складаються із принаймні одного гідрофільного шару й необов'язково більш гідрофобного тильного або покривного шару, який у деяких випадках може бути з'єднаний з мукоадгезивним шаром окремим сполучним шаром. Гідрофільний шар містить амброксол або одну з його фармацевтично прийнятних солей, наприклад, містить амброксол у концентрації, що становить від 1 до 50мас.%, переважно від 5 до 40мас.%, найбільш переважно від 10 до 30мас.%, у перерахунку на загальну масу висушеного гідрофільного шару.

Гідрофільний мукоадгезивний шар утворений одним або декількома природними, напівсинтетичними або синтетичними гідроколоїдними полімерами й необов'язково одним або декількома пластифікаторами. Крім цього гідрофільний мукоадгезивний шар може також містити фармацевтично прийнятні допоміжні речовини, наприклад, допоміжні речовини, які впливають на липкість і/або гнучкість, інгібітори кристалізації, ароматизатори, запашні речовини, підсолоджувальні речовини, барвники, консерванти, нижчі спирти, активатори всмоктування, регулятори рН і/або гідротропні солюбілізатори.

Тильний або покривний шар утворений природною, напівсинтетичною або синтетичною плівкутворюючою сполукою, яка не розчинна або погано розчинна у воді й має знижені мукоадгезивні властивості в порівнянні з гідроколоїдним полімером, який міститься в гідрофільному шарі, і яка переважно вибрана із групи поліакрилатів і похідних целюлоз. У переважному варіанті тильний або покривний шар містить також один або декілька пластифікаторів і необов'язково ароматизатори, запашні речовини, підсолоджувальні речовини й барвники. Для одержання тильного або покривного шару плівкутворюючий компонент можна використовувати у вигляді водної дисперсії, яка містить додаткові добавки, що забезпечують її стабілізацію та/або сприятливі плівкоутворенню, напри-

клад, поверхнево-активні речовини, консерванти або антиспінувачі.

Тильний або покривний шар може містити окремо отримані й придатні для фармацевтичного застосування пластики (полімерні матеріали), наприклад, поліетилен, поліетилентерефталат, поліпропілен і/або полівінілхлорид.

Мукоадгезивний пластини може також містити сполучний шар для скріплення його функціональних шарів. Подібний сполучний шар утворений полімером, який має відповідну адгезійну здатність, і необов'язково містить пластифікатор, барвники й інші впливають на адгезійну здатність і/або гнучкість допоміжні речовини.

До придатних для застосування гідроколоїдних полімерів належать сполуки, вибрані із групи, яка включає мукоадгезивні похідні целюлози,

наприклад, метилцелюлозу (МЦ), карбоксиметилцелюлозу (КМЦ), гідроксипропілцелюлозу (ГПЦ), гідроксіетилцелюлозу (ГЕЦ), гідроксипропілметилцелюлозу (ГПМЦ) і метилетилцелюлозу (МЕЦ), желатин, розчинні крохмалі і їх фармакологічно прийнятні похідні, пектин, трагакант, альгінову кислоту і її фармакологічно прийнятні солі, гуарову камедь, камедь карайї, поліетиленоксид, полівініловий спирт (ПВС), полівінілпіролідон (ПВП), полівінілацетат, співполімери вінілалкілового ефіру з малеїновим ангідридом і їх фармакологічно прийнятні солі, поліакрилати, зшиті поліакрилати, полігідроксіетилметакрилат, полігідроксипропілметакрилат, полігідроксипропілметилметакрилат і суміші цих сполук з поліізобутиленом.

Як плівкутворюючі сполуки можна використувати регеновану целюлозу (целофан), гідрофобні похідні целюлози, наприклад, гідроксипропілцелюлозу (ГПЦ), етилцелюлозу (ЕЦ) або ацетат целюлози, поліакрилати, поліметакрилати, полігідроксіетилметакрилат, полігідроксипропілметакрилат або полігідроксипропілметилметакрилат.

Як пластифікатори можна використовувати фталати, наприклад, дибутилфталат, себацати, наприклад, дибутилсебацат, адипати, наприклад, дибутиладипат, поліолі, наприклад, алкіленгліколи, гліцерин або поліетиленгліколь, цукроспирти, наприклад, сорбіт або мальтит, триацетин або триетилцитрат.

Як полімерне сполучне можна використовувати агарозу, полівінілпіролідон, полівініловий спирт, поліакрилат, поліметакрилат, полігідроксіетилметакрилат, полігідроксипропілметакрилат або полігідроксипропілметилметакрилат, а також похідні целюлози, наприклад, метилцелюлозу (МЦ), карбоксиметилцелюлозу (КМЦ) або гідроксипропілметилцелюлозу (ГПМЦ).

Для застосування як регулятори рН і активаторів всмоктування придатні сполуки, описані нижче в розділі "Гідрофільні мазі, пасти, креми й примочки".

Використовувані відповідно до винаходу гідротропні солюбілізатори, ароматизатори, барвники, підсолоджувальні речовини й консерванти являють собою фармацевтично прийнятні допоміжні речовини.

Мукоадгезивні таблетки

Запропоновані у винаході мукоадгезивні таблетки містять амброксол або одну з його фармацевтично прийнятних солей у концентрації, що відповідає вмісту амброксолу від 0,1 до 30мас.%, переважно від 1 до 20мас.%. Крім цього мукоадгезивні таблетки містять принаймні один мукоадгезивний полімер і необов'язково додаткові допоміжні речовини, наприклад, сполучні, наповнювачі, регулятори плинності й змащувальні речовини. У деяких випадках мукоадгезивні таблетки можуть також містити регулятори рН і/або активатори всмоктування. Крім того, до складу мукоадгезивних таблеток можна також включати запашні речовини, ароматизатори, підсолоджувальні речовини та/або барвники.

До придатних для застосування мукоадгезивних полімерів відповідно до винаходу належать целюлоза або її похідні, переважно неіоногенні похідні целюлози, наприклад, метилцелюлоза (МЦ), карбоксиметилцелюлоза (КМЦ), гідроксипропілцелюлоза (ГПЦ), гідроксіетилцелюлоза (ГЕЦ), гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ) або метилетилцелюлоза (МЕЦ), співполімери вінілалкілового ефіру з малеїновим ангідридом або їх солі, желатин, пектин, поліетиленгліколь (ПЕГ), полівініловий спирт (ПВС), полівінілпіролідон (ПВП), полівінілацетат, трагакант, карагінан, ксантан, хітозан, хлорид хітозану, агароза, агар, альгінова кислота або її солі, поллоксамери, крохмалі, похідні крохмалів, гуарова камедь, галактоманан, поліакрилат, поліметакрилат, полігідроксіетилметакрилат, полігідроксипропілметакрилат або полігідроксипропілметилметакрилат.

Як сполучні і наповнювачі використовують фармацевтично прийнятні допоміжні речовини, наприклад, крохмалі або похідні крохмалів, целюлозу або її похідні, декстрин, трагакант, желатин, полівінілпіролідон, полівініловий спирт, цукри, такі як сахароза або лактоза, цукроспирти або фосфати кальцію.

Регулятори плинності й змащувальні речовини, переважно вибирати серед фармацевтично прийнятних сполук із групи, яка включає тальк, колоїдний діоксид кремнію, стеаринову кислоту і її солі, жири, наприклад, гліцерилтрибегенат, воски, поліетиленгліколи й фумарову кислоту.

Використовувані відповідно до винаходу ароматизатори, барвники й підсолоджувальні речовини, являють собою фармацевтично прийнятні допоміжні речовини.

Для застосування як регулятори рН і активатори всмоктування придатні сполуки, описані нижче в розділі "Гідрофільні мазі, пасти, креми й примочки".

Гідрофобні мазі, пасти й свічки

Запропоновані у винаході мазі, пасти й свічки складаються з ліпофільної основи, у якій розчинений або диспергований амброксол або в якій розчинена або диспергована одна з його фармацевтично прийнятних солей. Подібні лікарські форми для поліпшення їх прилипання до слизової оболонки та/або для попередження рекристалізації додатково можуть містити фармацевтично прийнятні

гідроколоїди. Так само такі лікарські форми можуть містити фармацевтично прийнятні запашні речовини, підсолоджувальні речовини, барвники, активатори всмоктування, а також консерванти та/або антиокисники.

Ліпофільну основу вибирають із групи, яка включає синтетичні й природні вуглеводні, наприклад, парафіни, поліетилен і вазелінові гелі, рослинні й тварини масла й жири, отверділі жири, синтетичні гліцериди, воски й рідкі поліалкілсилоксани.

Фармацевтично прийнятні гідроколоїди вибирають із групи, яка включає целюлозу і її похідні, переважно неіоногенні й мукоадгезивні похідні, наприклад, метилцелюлозу (МЦ), карбоксиметилцелюлозу (КМЦ), гідроксипропілцелюлозу (ГПЦ), гідроксіетилцелюлозу (ГЕЦ), гідроксипропілметилцелюлозу (ГПМЦ) і метилетилцелюлозу (МЕЦ), співполімери вінілалкілових ефірів з малеїновим ангідридом і їх солі, желатин, пектин, поліетиленоксид, полівініловий спирт (ПВС), полівінілпіролідон (ПВП), трагакант, карагінан, ксантан, хітозан, хлорид хітозану, агарозу, агар, альгінову кислоту і її солі, поллоксамери, крохмалі, похідні крохмалів, гуарову камедь, камедь карайї, галактоманан, поліакрилат, поліметакрилат, полігідроксіетилметакрилат, полігідроксипропілметакрилат і полігідроксипропілметилметакрилат.

Для застосування як консерванти, антиокисники і активатори всмоктування придатні такі, описані нижче в розділі "Гідрофільні мазі, пасти, креми й примочки".

Гідрофільні мазі, пасти, креми й примочки

Запропоновані у винаході гідрофільні мазі, пасти, креми й примочки складаються з ліпофільної основи, а також поверхнево-активних речовин типу емульгаторів для утворення емульсій типу "масло у воді" і/або "вода в маслі". До таких лікарських форм, крім того, можна на вибір додавати воду в різних кількостях. Залежно від кількості води й типу емульгатора система може являти собою емульсію типу "масло у воді" або "вода в маслі". Відповідно до винаходу подібні лікарські форми містять амброксол або його солі в концентрації від 0,1 до 50%, переважно від 1 до 40%, найбільш переважно від 1,5 до 5%, у випадку систем, які містять воду, і від 5 до 30% у випадку безводних систем. Поряд з амброксолом і його фармацевтично прийнятними солями до складу цих лікарських форм можна, крім того, включати консерванти, антиокисники, активатори всмоктування, полііоли, засоби, які сприяють розтіканню, загусники, барвники, ароматизатори, а також запашні речовини й регулятори рН.

Для застосування як ліпофільна основа придатні наступні фармацевтично прийнятні допоміжні речовини або їх суміші:

- вуглеводні, наприклад, білий вазелін, жовтий вазелін, рідко- або в'язкоплинний парафін, церезин, мікрокристалічний парафін, парафінове масло, поліетилен, сквален або пергідросквален,
- гліцериди, наприклад, неповні гліцериди, полігліцериди, моно-, ди- або тригліцериди,
- жирні кислоти, наприклад, стеаринова кислота, пальмітинова кислота або олеїнова кислота,

- жирні олії рослинного походження, наприклад, масло з насіння огіркової трави, масло з насіння бодяку, арахісова олія, кокосова олія або олія з кукурудзяних зародків, (напів)синтетичні жирні масла, такі як тригліцериди із середньою довжиною ланцюга,

- жирні й отверділі гліцериди рослинного походження, наприклад, отверділе арахісова олія, ричинова олія або какаова олія,

- жири тваринного походження, наприклад, свиняче сало, або напівсинтетичні жири, такі як отверділий жир або жир із плодів масляного дерева,

- природні й синтетичні воски, наприклад, жовтий віск, вибілений віск, мікрористалічний віск, бджолиний віск, цетилпальмітат або його похідні, переважно ацетильований віск, поліетиленовий віск, цетилефірний віск або THG-віск,

- смоли, наприклад, каніфоль, або

- силікони наприклад, силіконове масло, диметикон, симетикон або циклометикон.

Для застосування як поверхнево-активні речовини придатні наступні фармацевтично прийнятні допоміжні речовини:

-аніоноактивні емульгатори, наприклад, стеарати лужних металів, переважно стеарат калію, або стеарати металів, переважно моностеарат алюмінію, амінові мила, переважно триетаноламін або триетаноламінлаурисульфат, а також алкілсульфати, переважно додецилсульфат натрію,

- катіоноактивні емульгатори, наприклад, четвертинні амонієві сполуки, переважно бензалконійхлорид або цетилпіридинійхлорид,

- амфотерні емульгатори, наприклад, природні або синтетичні фосфоліпіди, насамперед лецитин, фосфатидилхолін, фосфатидилетаноламін, фосфатидилгліцерид, фосфатидилінозитол, фосфатидилсерин або сфингомиєлін, або бетаїн,

- неіоногенні емульгатори, наприклад, вищі жирні спирти, переважно цетиловий спирт, стеариновий спирт або цетилстеариловий спирт, неповні ефіри багатоатомних спиртів, переважно ефіри жирних кислот і етилен- або пропіленгліколю, найбільш переважно моностеарат або дистеарат етиленгліколю або моностеарат пропіленгліколю, ефіри жирних кислот і гліцерину, переважно монопальмітат гліцерину, дипальмітат гліцерину, трипальмітат гліцерину, моностеарат гліцерину, моноізостеарат гліцерину, дистеарат гліцерину, діізостеарат гліцерину, тристеарат гліцерину, тригидроксистеарат гліцерину, моноолеат гліцерину або діолеат гліцерину, ефіри жирних кислот і сорбітану, переважно сорбітанлаурат, сорбітпальмітат, сорбітстеарат, сорбітанмоноолеат, сорбітансесквіолеат або сорбітантриолеат, прості й складні ефіри поліетиленгліколю, переважно прості ефіри жирних спиртів і поліетиленгліколю, переважно лауриловий ефір поліетиленгліколю, цетиловий ефір поліетиленгліколю, стеариловий ефір поліетиленгліколю, цетилстеариловий ефір поліетиленгліколю або міристилцетилстеариловий ефір поліетиленгліколю, ефіри жирних кислот і поліетиленгліколю, переважно монолаурат поліетиленгліколю, моностеарат поліетиленгліколю, дистеарат поліетиленгліколю, стеарилстеарат

поліетиленгліколю або ричиноолеат поліетиленгліколю, ефіри жирних кислот, сорбітану й поліетиленгліколю, переважно полісорбати, ефіри жирних кислот, гліцерину й поліетиленгліколю, переважно моностеарат гліцерину й поліетиленгліколю, дистеарат гліцерину й поліетиленгліколю, гідроксистеарат гліцерину й поліетиленгліколю, трипальмітат гліцерину й поліетиленгліколю, трилінолат гліцерину й поліетиленгліколю, триолеат гліцерину й поліетиленгліколю, ричиноолеат гліцерину й поліетиленгліколю або кокоат гліцерину й поліетиленгліколю, стеаринові спирти, переважно холестерин або спирт вівняного воску, блокспівполімери поліетиленоксиду/поліпропіленоксиду, переважно полуксамери, вівняний віск або спирти вівняного воску, а також суміші двох або більше вказаних емульгаторів.

Для застосування як консерванти відповідно до винаходу придатні наступні сполуки:

- спирти й феноли, такі як етанол, ізопропанол, бензиловий спирт, хлорбутанол, фенілетиловий спирт, феноксіетанол, фенол, хлоркрезол, тимол або триклозан,

- карбонові кислоти і їх солі, такі як бензойна кислота, бензоат натрію, сорбинова кислота, сорбат калію, РНВ-ефір (4-гідроксибензоат), переважно метил-4-гідроксибензоат, етил-4-гідроксибензоат, пропіл-4-гідроксибензоат або бутил-4-гідроксибензоат, а також їх сполуки з натрієм,

- азотисті сполуки, такі як бензалконійхлорид, хлоргексидинглюконат, піритіон-цинк або цис-1-(3-хлораліл-3,5,7-триаза-1-азоніадамантанхлорид, або

- пропіленкарбонат,

а також суміші двох або більше вказаних консервантів.

Для застосування як антиокисники відповідно до винаходу придатні природні антиокисники, такі як аскорбінова кислота, саліцилова кислота або α -токоферол, напівсинтетичні антиокисники, такі як ефіри аскорбінової кислоти або галлової кислоти, насамперед пальмітоїласкорбінова кислота або пропілгалат, синтетичні антиокисники, такі як бутилгідроксіанізол, бутилгідрокситолуол або сульфіти, насамперед бісульфіт натрію, комплексотворювачі, такі як едитинова кислота або натрієва сіль ЕДТК, а також суміші двох або більше вказаних антиокисників.

Для застосування як поліюли відповідно до винаходу придатні гліцерин, цукроспирти, такі як сорбіт, маніт, мальтит або ізомальтит, етиленгліколь, пропіленгліколь, гексиленгліколь або поліетиленгліколі.

Для застосування як засоби, які сприяють розтіканню, відповідно до винаходу придатні міристилмиристат, ізопропілмиристат, ізопропілпальмітат, ізопропіллауранат, діізопропіладипат і дибутиладипат.

Для застосування як регулятори рН відповідно до винаходу придатні кислоти, такі як оцтова кислота, винна кислота, лимонна кислота, молочна кислота, соляна кислота, сірчана кислота або фосфорна кислота, основи, такі як аміак, гідроксид натрію, гідроксид калію, гідроксид літію, гідроксид

алюмінію або трометамол, а також солі, такі як гідрокарбонат натрію, моногідрофосфат натрію, дигідрофосфат натрію, моногідрофосфат калію, дигідрофосфат калію, хлорид натрію, цитрат натрію, оксалат натрію, лактат натрію, лактат кальцію, сульфат магнію, моногідроцитрат амонію або діамонійгідроцитрат.

Для застосування як активатори всмоктування відповідно до винаходу придатні сечовина, диметилсульфоксид, натрієва сіль гіалуронової кислоти, алканоли, такі як лауриловий спирт або олеїловий спирт, алканові кислоти, такі як олеїнова кислота, 1-додецилазациклопентан-2-он, етиленгліколь, пропіленгліколь або ментол, а також інші активатори всмоктування із груп речовин, що включають 1-ацилглікозиди, 1-ацилполіоксіетилени, 1-ацилсахариди, 2-н-ацилциклопексанони, 2-н-ацил-1,3-діоксолани (SEPA), 1,2,3-триацилгліцерини, 1-алканоли, 1-алканові кислоти, 1-алкілацетати, 1-алкіламіни, 1-алкіл-н-алкілполіоксіетилени, 1-алкілалкілати, н-алкіл-β-D-тіоглікозиди, 1-алкілгліцериди, 1-алкілпропіленгліколі, 1-алкілполіоксіетилени, 1-алкіл-2-піролідони, алкілацетоацетати, алкіленгліколі, алкілметилсульфоксиди, алкілпропінати, алкілсульфати, діацилсукцинати, діацил-N,N-диметиламіноацетати, діацил-N,N-диметиламіноізопропінати й фенілалкіламіни.

Як загусники можуть використовуватися природні, напівсинтетичні й синтетичні полімери, а також неорганічні гелеутворюючі сполуки, вказані вище при описі гелів і гідрофільних паст.

Використовувані відповідно до винаходу ароматизатори, барвники й запашні речовини являють собою фармацевтично прийнятні допоміжні речовини.

Олівці

Запропоновані у винаході олівці містять від 0,1 до 50мас.%, переважно від 1 до 45мас.%, найбільш переважно від 2 до 40мас.%, амброксолу або його фармацевтично прийнятних солей. Поряд із цим запропоновані у винаході олівці містять від 4 до 8мас.% натрієвих мил, насамперед натрієвих мил пальмітинової кислоти, стеаринової кислоти, стеарамідів і стеаромоноетаноламінів, а також етанол, ізопропанол і/або воду у змінюваних масових кількостях. В іншому варіанті діюча речо-

вина можна також занурювати в основу з одного або декількох поліетиленгліколів з різною довжиною ланцюга з одержанням відповідного олівця.

Крім цього запропоновані у винаході олівці можуть містити емульгатори, консерванти, антиокисники, засоби, які сприяють розтіканню, поліолі, активатори всмоктування й запашні речовини. Подібні допоміжні речовини можна вибирати з відповідних груп сполук, описаних вище в розділі "Гідрофільні мазі, пасти, креми й примочки".

Пропоновані у винаході лікарські форми готують відомими з літератури методами.

Нижче розглянуті деякі конкретні приклади запропонованих у винаході лікарських форм (композицій). Ці приклади носять винятково ілюстративний характер і не обмежують об'єм винаходу.

Приклади

Приклад 1

Розчин з 1%-ним вмістом гідрохлориду амброксолу

	Кількість [г/100г]
Гідрохлорид амброксолу	1,0
Гліцерин 85%-ний	20,0
Етанол 96%-ний	5,0
Ментол	0,01
М'ятний ароматизатор	0,02
Індигокармін 85%-ний (барвник)	0,000015
Очищена вода	73,97

Приклад 2

Гель із 3%-ним вмістом гідрохлориду амброксолу

	Кількість [г/100г]
Гідрохлорид амброксолу	3,0
Полівінілпіролідон, тип 90	30,0
Очищена вода	67

Приклад 3

Гель із 0,5%-ним вмістом гідрохлориду амброксолу

	Кількість[г/100]
Гідрохлорид амброксолу	0,5
Поліетиленгліколь 400	49,75
Поліетиленгліколь 1000	49,75

Приклад 4

Гель із 2%-ним вмістом гідрохлориду амброксолу

	Кількість [г/100г]
Гідрохлорид амброксолу	2,0
Винна кислота	од
Бензалконійхлорид	0,01
Гідроксіетилцелюлоза	5,0
Натрієва сіль сахарину	0,03
Гліцерин 85%-ний	10
Запахна речовина (ароматизатор з освіжаючим та охолоджувальним ефектом, фірма Dullberg, Гамбург)	0,24
Синій патентований V (барвник, що випускається фірмою Givaudan Deutschland GmbH, Дортмунд)	0,003
Полісорбат 80	1,5
Очищена вода	до 100,0

Інгредієнти, які не набухають, розчиняють у воді. До отриманого розчину додають гелеутворюючі компоненти й дають набухнути. Суміш злегка перемішують для одержання гомогенного розчину або утворення гомогенного гелю.

Приклад 5

Мукоадгезивний пластр із тришаровою структурою

		Кількість в % у перерахунку на масу сухого шару
Шар на основі гідро колоїдного полімеру	Гідрохлорид амброксолу	20
	Гідроксипропілметилцелюлоза	72
	Пропіленгліколь	8
Тильний шар	Етилцелюлоза (тип N14)	90
	Пропіленгліколь	10
Сполучний шар	Полівінілпіролідон, тип 90	100

Приклад 6

Мукоадгезивний пластр із двошаровою структурою

		Кількість в % у перерахунку на масу сухого шару
Шар на основі гідро колоїдного полімеру	Гідрохлорид амброксолу	20
	Гідроксипропілметилцелюлоза	72
	Пропіленгліколь	8
Тильний шар	Етилцелюлоза (тип N14)	49,1
	Лаурилсульфат натрію	2,4
	Цетиловий спирт	3,0
	Дибутилфталат	45,5

Інгредієнти розчиняють у придатному розчиннику, наприклад, ізопропанолі та/або воді, і розчин наливом наносять на придатну не клейку основу шаром необхідної товщини з утворенням плівки, якій дають висохнути. Гідроколоїдний шар і тильний шар можна також виготовляти окремо один від одного й потім приклеювати один на інший розчином сполучного або обидва шари можна безпосередньо наносити один на інший наливом. При виготовленні лікарських форм із наведених вище прикладів гідроколоїдний шар наносили наливом з такою витратою, щоб після сушіння його питома маса (маса, поділена на одиницю площі) становила приблизно 0,02 г/см². Питома маса тильного шару становила приблизно 0,015 г/см² у прикладі 5 і 0,06 г/см² у прикладі 6. Питома маса сполучного шару становила 0,02 г/см². Товщину шарів у принципі можна варіювати й оптимізувати таким шляхом дозування діючої речовини з розрахунку на одиницю площі й технологічні властивості плівки, наприклад, її липкості або гнучкості.

Приклад 7

Мукоадгезивні таблетки з 1,76%-ним вмістом гідрохлориду амброксолу

	Кількість [%]
Гідрохлорид амброксолу	1,76%
Гідроксипропілцелюлоза (L-ГПЦ LH 21 фірми ShinEtsu)	73,31%
Поліакрилат (карбопол 940)	24,44%
Стеарат магнію	0,49%

Інгредієнти змішують між собою й з отриманої суміші на таблетувальній машині пресують таблетки необхідної форми, переважно із плоскими або злегка опуклими сторонами з висотою опуклої частини від приблизно 0,5 до 2мм.

Приклад 8

Свічки із вмістом гідрохлориду амброксолу 500мг

	Кількість[г/свічу]
Гідрохлорид амброксолу	0,5
Отверділий жир	3,0

Отверділий жир розплавляють у водяній бані. У розплавленій основі суспендують гідрохлорид амброксолу, отриману суміш розливають у відповідні форми й залишають охолоджуватися до застудіння свічок.

Приклад 9

Мукоадгезивна гідрофобна мазь із 30%-ним вмістом гідрохлориду амброксолу

	Кількість [%]
Гідрохлорид амброксолу	30
Парафін	33,25
Поліетилен	2,5
Желатин	16,7
Пектин	16,7
Натрієва сіль карбоксиметилцелюлози	16,7

Приклад 10

Мукоадгезивна гідрофобна мазь із 30%-ним вмістом гідрохлориду амброксолу

	Кількість [%]
Гідрохлорид амброксолу	30,0
Співполімер вінілметилового ефіру з малеїновим ангідридом	10,0
Карбоксиметилцелюлоза	10,0
Трагакант у вигляді пудри	10,0
Парафін	38,0
Поліетилен	2,0

Гідроколоїди змішують між собою й додають у гель із поліетиленового й парафінового компонентів. У цій основі потім суспендують гідрохлорид амброксолу.

Приклад 11

Гідрофільна мазь із 10%-ним вмістом гідрохлориду амброксолу

	Кількість [г]
Гідрохлорид амброксолу	10,0
Білий вазелін	31,5
Рідкий парафін	31,5

Приклад 13

Гідрофільний крем з емульсійною основою типу "масло у воді" і з 1,2%-ним вмістом гідрохлориду амброксолу

		Кількість [г]
Гідрофільна фаза	Гідрохлорид амброксолу	1,2
	Очищена вода	39,5
	Пропіленгліколь	9,9
	Моностеарат гліцерину й поліетиленгліколю 100	6,9
Ліпофільна фаза	Білий вазелін	25,2
	Тригліцериди із середньою довжиною ланцюга	7,4
	Цетиловий спирт	5,95
	Моностеарат гліцерину	3,95

Білий вазелін, тригліцериди із середньою довжиною ланцюга, цетиловий спирт і моностеарат гліцерину розплавляють у водяній бані. В очищеній воді змішують пропіленгліколь і моностеарат гліцерину й поліетиленгліколю 100 і суміш нагрівають приблизно до температури масляної фази. У водній суміші розчиняють гідрохлорид амброксолу. Потім гідрофільну фазу додають до ліпофільної фази. Отриману суміш перемішують до її загуснення.

Приклад 14

Олівець на основі стеарату натрію з 2,95%-ним вмістом гідрохлориду амброксолу

	Кількість [г]
Гідрохлорид амброксолу	3,0
Етанол 96%-ний	86,0
Стеаринова кислота	6,0
Гліцерин	6,0

Цетостеариловий спирт	24,3
Цетостеарилсульфат натрію	2,7

Білий вазелін, рідкий парафін, цетостеариловий спирт і цетостеарилсульфат натрію розплавляють у водяній бані. В отриманому розплаві суспендують гідрохлорид амброксолу й отриману суміш перемішують до її загуснення.

Приклад 12

Гідрофільний крем з емульсійною основою типу "масло у воді" і з 2,1%-ним вмістом гідрохлориду амброксолу

		Кількість [г]
Гідрофільна фаза	Гідрохлорид амброксолу	2,1
	Очищена вода	67,9
Ліпофільна фаза	Білий вазелін	10,5
	Рідкий парафін	10,5
	Цетостеариловий спирт	8,1
	Цетостеарилсульфат натрію	0,9

Білий вазелін, рідкий парафін, цетостеариловий спирт і цетостеарилсульфат натрію розплавляють у водяній бані. До цієї суміші додають гідрохлорид амброксолу, розчинений у підігрітій воді, і отриману суміш перемішують до її загуснення.

Гідроксид натрію	0,84
------------------	------

Стеаринову кислоту, гліцерин і гідроксид натрію розчиняють в етанолі (96%-ном). До отриманого розчину додають гідрохлорид амброксолу й розчин 15 розливають у відповідні форми.

Приклад 15

Олівець на основі поліетиленгліколю з 30%-ним вмістом гідрохлориду амброксолу

	Кількість [г]
Гідрохлорид амброксолу	15,0
Поліетиленгліколь 1000	30,0
Поліетиленгліколь 600	5,0

Поліетиленгліколь 1000 і поліетиленгліколь 600 розплавляють у водяній бані, в отриманому розплаві суспендують гідрохлорид амброксолу й розчин розливають у відповідні форми.

