



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: **2008110933/15**, **03.08.2006**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
03.08.2006

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
25.08.2005 EP 05107792.3

(43) Дата публикации заявки: **27.09.2009** Бюл. № 27

(45) Опубликовано: **20.01.2011** Бюл. № 2

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **Руководство по медицине «THE MERCK MANUAL»**. - М.: Мир, 1997, т.1 с.116-124. EP 240907 A2, 14.10.1987. EP 1437134 A1, 14.07.2004. US 2005/0075403 A1, 07.04.2005. Kido H. et al. Secretory leukoprotease inhibitor and pulmonary surfactant serve as principal defenses against influenza A virus infection in the airway and chemical agents (см. прод.)

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: **25.03.2008**

(86) Заявка РСТ:
EP 2006/064999 (03.08.2006)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2007/023072 (01.03.2007)

Адрес для переписки:
101000, Москва, Малый Златоустинский пер., 10, кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", И.А.Веселицкой

(72) Автор(ы):

**ЭСПЕРЕСТЕР Анке (DE),
ПАУЛЬ Лиане (DE)**

(73) Патентообладатель(и):

**БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)**

(54) ПРИМЕНЕНИЕ АМБРОКСОЛА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РИНОВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

(57) Реферат:

Предложено применение амброксола или его фармацевтически приемлемых солей для получения медицинской композиции, предназначенной для лечения или профилактики инфекций, вызванных риновирусом человека. Показано, что

амброксол подавляет репликацию риновируса человека *in vitro*. Таким образом, амброксол в составе медицинской композиции пригоден для лечения или профилактики всех симптомов риновирусной инфекции и оказывает прямое антивирусное действие. 8 з.п. ф-лы, 6 табл.

(56) (продолжение):

up-regulating their levels may have therapeutic potential. Biol Chem. 2004 Nov; 385(11): 1029-34 (реферат) [он-лайн] [найдено 2010-02-26] Найдено из базы данных PubMed PMID: 15576322. Yang B. et al. Ambroxol suppresses influenza-virus proliferation in the mouse airway by increasing antiviral factor levels. Eur Respir J. 2002 May; 19(5):952-8. [он-лайн] [найдено 2010-02-26] Найдено из базы данных PubMed PMID: 12030738. Ottonello L. et al. In vitro inhibition of human neutrophil histotoxicity by ambroxol: evidence for a multistep mechanism. Br J Pharmacol. 2003 Oct; 140(4):736-42. [он-лайн] [найдено 2010-02-26] Найдено из базы данных PubMed PMID: 14534155. Энциклопедия лекарств. - М.: РЛС, 2001, с.69-70, 459, 928, 966.

R U 2 4 0 9 3 5 6 C 2

R U 2 4 0 9 3 5 6 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 31/137 (2006.01)**A61P 31/16** (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2008110933/15, 03.08.2006**(24) Effective date for property rights:
03.08.2006

Priority:

(30) Priority:
25.08.2005 EP 05107792.3(43) Application published: **27.09.2009 Bull. 27**(45) Date of publication: **20.01.2011 Bull. 2**(85) Commencement of national phase: **25.03.2008**(86) PCT application:
EP 2006/064999 (03.08.2006)(87) PCT publication:
WO 2007/023072 (01.03.2007)

Mail address:

**101000, Moskva, Malyj Zlatoustinskij per., 10,
kv.15, "EVROMARKPAT", I.A.Veselitskoj**

(72) Inventor(s):

**EhSPERESTER Anke (DE),
PAUL' Liane (DE)**

(73) Proprietor(s):

**BERINGER INGEL'KhAJM INTERNATsIONAL'
GMBKh (DE)****(54) APPLICATION OF AMBROXOL FOR TREATMENT OF RHINOVIRUS INFECTIONS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: application of ambroxol or its pharmaceutically acceptable salts is proposed to produce medical composition intended for treatment or prophylactics of infections caused by human rhinovirus. It is proven that ambroxol suppresses

replication of human rhinovirus in vitro.

EFFECT: ambroxol in medical composition is suitable for treatment or prophylactics of all symptoms of rhinovirus infection and has direct antiviral effect.

9 cl, 6 tbl, 6 ex

Область техники

Настоящее изобретение относится к новому применению амброксола (транс-4-(2-амино-3,5-дибромбензиламино)циклогексанола) или его фармацевтически приемлемых солей в медицинских композициях.

Предпосылки создания настоящего изобретения

Риновирус человека является возбудителем от 30 до 50% случаев простуды в год. Хотя риновирусные инфекции по своей природе являются доброкачественными, они наносят значительный экономический ущерб обществу, выражающийся в отсутствии человека на работе, затратах на посещение врача, а также на медикаментозное лечение и другие виды лечения (Heikkinen T, Järvinen A, The Lancet, 361, 51-59 (2003)).

Для снижения интенсивности симптомов обычной простуды применяют различные лекарственные средства. Противоотечные средства, например, снижают блокаду и выделения в назальной полости. Местные анестетики снижают боль в горле, а средства от кашля снижают раздражение или вызывают отделение мокроты (отхаркивающее действие). До настоящего времени на рынке отсутствуют лекарственные средства, действие которых направлено непосредственно против риновируса, который вызывает большинство инфекций верхних дыхательных путей.

Известно, что риновирус человека принадлежит к семейству пикорнавирусов. Пикорнавирусы характеризуются РНК-геномом, заключенным в белковый капсид.

Риновирусы воздействуют в отделе носоглотки, где они проникают в эпителиальные клетки с использованием межклеточной адгезивной молекулы-1 (ICAM-1), которая является их рецептором. После прикрепления к рецептору и последующего «раздевания» (разрушения капсида) вирус проникает в клетку и начинается его репликация. Несколько противовирусных агентов, предназначенных для предотвращения риновирусной репликации, находятся в стадии разработки. Первым агентом является плеконарил (новая лекарственная форма, зарегистрированная в 2001 году), который представляет собой соединение, ингибирующее прикрепление и/или «раздевание» вируса (Arruda и др., Antimicrob. Agents Chemother. 361186-361191 (1992)). До настоящего времени испытания плеконарила еще не завершены.

Благоприятное действие амброксола при лечении некоторых вирусных инфекций описано в предшествующем уровне техники. Было установлено, что амброксол повышает коэффициент выживания мышей, инфицированных вирусом гриппа А за счет стимулирования собственной защитной системы организма (Yang и др., Eur. Resp. J. 19, 952-958 (2002)). Однако до настоящего времени данные о прямом воздействии амброксола на репликацию вируса отсутствуют. Кроме того, вирус гриппа А принадлежит к классу вирусов другого строения и, соответственно, характеризуется другим механизмом инфицирования клеток по сравнению с пикорнавирусами.

Кроме того, в ЕР 0240907 описано применение амброксола или его фармацевтически приемлемых солей для получения лекарственного средства, предназначенного для местного лечения ринитов за счет противоотечного действия на слизистую носоглотки в форме назального спрея или назальных капель. Однако термин "риниты" означает симптомы, которые развиваются при раздражении или воспалении носоглотки любого типа. Симптомы ринита включают сильный насморк, зуд в носу, заложенный нос и чиханье из-за блокады или отека. Эти симптомы являются естественной ответной реакцией слизистой носа на воспаление и раздражение, а также часто сопровождаются зудом глаз. При аллергическом рините раздражители аэрозольного типа (аллергены) инициируют высвобождение гистамина. Гистамин вызывает воспаление и выделение жидкости в чувствительной выстилке

назальных каналов, пазух и век. Другой категорией неаллергического ринита является вазомоторный ринит (раздражающий ринит), медикаментозный ринит, нейтрофильный риносинусит, структурный ринит, назальные полипы, первичные вазомоторные отклонения и т.п. Причины неаллергического ринита включают дым, запахи, температуру, атмосферные изменения, сигаретный дым или другие раздражители. Ответная реакция на неаллергические раздражители включает чиханье, отек, насморк и зуд в носу, горле, глазах и ушах.

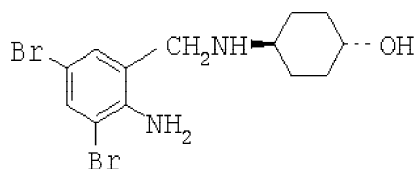
Однако в указанном предшествующем уровне техники описаны лекарственные средства, которые действуют на следствие при таких заболеваниях и используются только для ограниченного лечения местным способом отеков назальной слизистой оболочки. Указанные лекарственные средства не устраняют причину таких заболеваний, которая может включать риновирус, не упомянутый в EP 0240907.

В связи с этим объект настоящего изобретения включает активный агент для получения лекарственного средства, предназначенного для профилактики или лечения инфекций, вызванных риновирусом человека. Кроме того, в объекте настоящего изобретения предлагаются препараты или составы, содержащие указанное соединение, пригодные для лечения или профилактики риновирусных инфекций.

Описание предпочтительных вариантов осуществления настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к применению амброксола или его фармацевтически приемлемых солей для получения медицинской композиции, предназначенной для лечения или профилактики инфекций, вызванных риновирусом человека (HRV), таких как простуда. Кроме того, настоящее изобретение относится к препаратам, содержащим указанное соединение, которые прежде всего можно использовать при лечении или профилактике риновирусных инфекций.

Амброксол является бесцветным веществом без запаха со слабым горьким вкусом. Установлено, что он обладает достаточно высокой местной совместимостью и полученные на его основе композиции проявляют чрезвычайно высокую эффективность без отрицательных побочных эффектов. Таким образом, медицинские композиции также пригодны для введения пожилым пациентам, детям или грудным детям. Композиции по настоящему изобретению содержат амброксол формулы



или предпочтительные его водорастворимые соли.

Однако, хотя известно, что амброксол эффективен против инфекций, вызванных вирусом гриппа А или другими вирусами с гликопротеиновой мембраной, следует отметить, что риновирусы принадлежат к совершенно другому семейству вирусов, которые содержат один белковый капсид. Риновирус человека принадлежит к семейству пикорнавирусов. Эффективность против одного вида вирусов не означает, что указанный агент может проявлять эффективность против любой другой вирусной инфекции. Фактически вирус гриппа А принадлежит к классу вирусов другой структуры и соответственно инфицирование клетки происходит по другому механизму по сравнению с пикорнавирусами. Следовательно, действие и эффективность амброксола против риновируса человека оказались совершенно неожиданными.

Неожиданно было установлено, что амброксол способен подавлять репликацию риновируса человека.

Неожиданно было также установлено, что амброксол, оказывающий прямое антивирусное действие, проявляет также эффективность против риновируса. В предшествующем уровне техники в ЕР 0240907, упомянутом выше, заболевание уже прогрессирует и основные симптомы со временем значительно усиливаются, и таким образом лечение лекарственным средством становится необходимым. Наоборот, лекарственное средство по настоящему изобретению можно вводить в начальной стадии заболевания или в качестве профилактики, если симптомы еще не проявляются. Таким образом, применение композиции по настоящему изобретению не относится к лекарственному средству, которое проявляет противоотечное действие на назальную слизистую оболочку при местном лечении ринита, в форме назального спрея или назальных капель. В настоящем изобретении предлагается устранить причину указанного заболевания, прежде всего при действии на риновирус сам по себе, и не предлагается ограниченное местное лечение назальной слизистой оболочки, а предлагается системное лечение симптомов, при их наличии, в организме человека в целом.

Амброксол или его фармацевтически приемлемую соль можно использовать для получения медицинской композиции, которую можно вводить пациенту в виде различных лекарственных форм, т.е. обычных фармацевтических композиций. Местное введение на инфицированные участки зависит от симптомов пациента. Например, медицинскую композицию можно получать для перорального и/или назального применения.

Предпочтительные композиции включают твердые, полутвердые, жидкие или другие лекарственные формы. Для специалиста в данной области техники очевидно, что композицию можно получать с использованием известных эксципиентов по известным методикам в фармацевтике.

Лекарственную форму можно получать в виде твердой композиции, такой как таблетки или таблетки с покрытием, порошки, мелкие гранулы, гранулы, капсулы, например твердые или мягкие желатиновые капсулы, пастилки, болусы и жевательные таблетки, содержащие амброксол или его фармацевтически приемлемую соль.

Кроме того, предпочтительные композиции можно перерабатывать в полутвердую или жидкую лекарственную форму, такую как гель, например гидрогель, крем, мазь, лосьон, эмульсии вода-в-масле или масло-в-воде, суспензии, аэрозоли и жидкие препараты, такие как растворы, эликсиры, сиропы, включая сухие сиропы. Более предпочтительным является жидкий препарат для ингаляции или жидкий препарат для промывания назальной полости.

Другой лекарственной формой, используемой по настоящему изобретению, является жидкий спрей или распыляемый порошок, обеспечивающий доставку активного компонента в назальную или носоглоточную полость. Более предпочтительной является жидкость в форме назального спрея.

В случае, если требуется обеспечить более быструю и надежную эффективность при выборе местного введения, амброксол в составе медицинской композиции по настоящему изобретению можно вводить стандартными методами, такими как инъекция жидких препаратов, распыление аэрозолей, инъекция с использованием распылителя, введение с использованием сухого порошкового ингалятора (DPD) типа «Спинхалер» или дискового ингалятора «Дискхалер» или введение с помощью ингалятора, выдающего мерную дозу препарата (MDI). Указанные методы выбирают и используют с учетом, например, возможности, надежности и эффективности.

Порошковые и гранулированные препараты, такие как порошки, мелкие гранулы и гранулы, включая препараты, которые вводят ингалятором, выдающим мерную дозу (MDI) или порошковым ингалятором (DPD), можно получить с учетом различных свойств компонентов, такие как измельчаемость и адгезивность. Например, указанные препараты предпочтительно получают с учетом физических свойств каждого компонента в составе порошка, таких как насыпная масса, измельчаемость, адгезивность, гигроскопичность, электрические свойства, смачиваемость и растворимость, а также другие свойства порошкообразных компонентов, такие как размер частиц (диаметр частиц), площадь поверхности и форма частиц.

При получении порошка для ингаляции следует уделять особое внимание размеру частиц лекарственных компонентов для эффективной доставки лекарственного средства к пораженному участку и поэтому наиболее пригодный размер частиц изменяется в интервале от 0,5 до 5,0 мкм. Кроме того, также предпочтительно получать композицию, принимая во внимание, например, простоту способа обработки и возможность исключить гигроскопичность, разложение, денатурацию и обесцвечивание. Порошок получают любым известным методом пульверизации, таким как сухая пульверизация, влажная пульверизация, низкотемпературная пульверизация, струйная пульверизация, периодическая пульверизация, непрерывная пульверизация в открытом или закрытом аппарате, которые при необходимости можно использовать каждый в отдельности или в любой комбинации.

Способы получения вышеуказанных фармацевтических форм известны в данной области техники.

Дозу или дозировку композиции, содержащей амброксол по настоящему изобретению, определяют в зависимости от лекарственных форм требуемых фармацевтических препаратов.

Композицию по настоящему изобретению, содержащую амброксол, можно вводить пациенту в виде суточной дозы порциями один или несколько раз в сутки, если лекарственную форму вводят перорально в виде твердого препарата, такого как таблетка, или перорально или назально в виде жидкого препарата. При лечении детей младшего возраста лекарственную форму вводят в виде однократной дозы, такой как сироп, пастилка или жевательная таблетка, при введении которых наблюдается немедленное местное и системное действие, причем в этом случае достаточно ввести от 1/2 до 1/10 суточной дозы агента в виде указанных выше лекарственных форм.

Количество эффективного агента перерабатывают в однократную лекарственную форму в соответствии с требованиями к конкретной лекарственной форме. Например, в случае инъекционного жидкого препарата, аэрозоля, распылителя или порошкового ингалятора, вводимая доза активного агента должна составлять от 1/10 до 1/100 дозы для перорального введения агента для внутреннего назначения.

Таким образом, твердые лекарственные формы, такие как капсула, таблетка, пастилка, гранула, порошок или жидкая лекарственная форма или другие лекарственные формы для перорального введения предпочтительно содержат амброксол или его фармацевтически приемлемую соль в количестве, которое составляет дозу от 15 мг до 250 мг, предпочтительно от 30 мг до 150 мг, прежде всего от 60 мг до 120 мг активного ингредиента в составе однократной дозы.

Полутвердые или жидкие лекарственные формы, такие как гель, крем или мазь, или жидкий спрей, или порошок для распылителя, предпочтительно содержат от 0,1% до 10%, более предпочтительно от 0,5% до 5%, наиболее предпочтительно от 0,5% до 3%, прежде всего от 1% до 3% амброксола или его фармацевтически приемлемой

соли, что обеспечивает доставку активного ингредиента в назальную или носоглоточную полость.

Жидкая лекарственная форма для ингаляции или жидкость для промывания назальной полости предпочтительно содержит от 0,1% до 10%, более предпочтительно от 0,5% до 5%, наиболее предпочтительно от 0,75% до 3%, прежде всего, от 0,75% до 1% амброксола или его фармацевтически приемлемой соли.

Другие жидкие лекарственные формы, например, назальный спрей, предпочтительно содержат от 0,1% до 10%, более предпочтительно от 0,5% до 5%, наиболее предпочтительно от 0,5% до 2%, прежде всего от 0,5% до 1% амброксола или его фармацевтически приемлемой соли. В идеальном случае назальный спрей вводят с использованием насоса, выдающего мерную дозу от 100 мкл до 200 мкл жидкости,

При получении композиции, содержащей амброксол, можно использовать множество вспомогательных веществ, таких как один или более наполнитель, загуститель, гелеобразующий агент, связующий агент, дезинтегрирующий агент, ПАВ, замасливатель, агент для нанесения покрытий, агент, обеспечивающий замедленное высвобождение активного агента, разбавитель и/или один или более эксципиентов. Кроме того, вышеуказанные агенты по настоящему изобретению при необходимости могут включать дополнительные добавки, такие как солубилизирующий агент, буферное вещество, консервант, изотонический агент, эмульгатор, суспендирующий агент, диспергирующий агент, отвердитель, абсорбент, адгезив, агент, повышающий эластичность, адсорбент, ароматизатор, краситель, модификатор, антиоксидант, смачивающий агент, светозащитный агент, блескообразователь, агент, повышающий вязкость, масло, адъювант для таблетирования и/или антистатик.

Примеры таких добавок включают один или более эксципиентов, таких как лактоза, кукурузный крахмал, маннит, D-сорбит, кристаллическая целлюлоза, эритрит и сахароза; связующий агент, такой как гидроксипропилцеллюлоза (HPC-L), гидроксипропилметилцеллюлоза, поливинилпирролидон, метилцеллюлоза и желатинизированный крахмал; дезинтегрирующий агент, такой как кальциевая соль карбоксиметилцеллюлозы, сшитая натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы и сшитый поливинилпирролидон (кросповидон); замасливатель, такой как стеарат магния и тальк; душистые вещества, например, ароматизатор или ароматическое масло, такие как яблочная эссенция, медовый ароматизатор, 1-ментол, ванилин, лимонное масло, коричневое масло, ментоловое масло или мятное масло, и/или адсорбент, такой как синтетический силикат алюминия и безводная кремниевая кислота.

Кроме того, получают фармацевтические препараты с покрытием с использованием агентов для нанесения покрытия, таких как гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, метилцеллюлоза или поливинилпирролидон.

При необходимости используют подсластитель, прежде всего, в пастилках, сиропах и жевательных препаратах, а также в других формах. Конкретные примеры таких подсластителей включают маннит, глюкозу, мальтозу, крахмальную патоку, солодовый экстракт, мальтит, сорбит, сахарозу, нерафинированный сахар, фруктозу, лактозу, мед, ксилит, чай из гортензии, сахарин, аспартам, цикламат, Sunett®, эфир аспартилфенилаланина и другие мальто-олигосахариды, и олигосахариды, такие как мальтозилсахароза, изомальтироза восстановленного типа и раффиноза, ацесульфам калия или любой вид альдитов или их смесей, таких как сорбит, маннит и/или ксилит.

В качестве солубилизирующих агентов используют любые пригодные фармацевтические солубилизаторы, например полиэтиленгликоли, сополимеры полиоксиэтилена и полиоксипропилена (например, полуксамер 188), гликофурол,

аргинин, лизин, касторовое масло, пропиленгликоль, солкетал, полисорбат, глицерин, поливинилпирролидон, лецитин, холестерин, сложный эфир ПЭТ660 и 12-гидроксистеариновой кислоты, моностеарат пропиленгликоля, полиокси-40-гидрированное касторовое масло, полиокси-10-олеиловый эфир, полиокси-20-цетостеариловый эфир и полиокси-40-стеарат или их смесь.

Используют также стандартные фармацевтические консерванты, например этанол, бензойная кислота и ее натриевые или калиевые соли, сорбиновая кислота и ее натриевые или калиевые соли, хлорбутанол, бензиловый спирт, фенилэтанол, метил-, этил-, пропил- или бутил-пара-гидроксibenзоаты, фенол, мета-крезол, пара-хлор-мета-крезол, которые выбирают из группы сложных эфиров РНВ, например, смеси РНВ-метилового эфира с РНВ-пропиловым эфиром, соединения четвертичного аммония, такие как хлорид бензалкония, тиомерсаль, соли фенилртути, такие как нитраты, бораты.

Примеры буферных систем для поддержания требуемого уровня рН включают, например, глицин, смесь глицина и HCl, смесь растворов глицина и гидроксида натрия, и их натриевые и калиевые соли, смесь гидрофталата калия и соляной кислоты, смесь растворов гидрофталата калия и гидроксида натрия или смесь глютаминовой кислоты и глютамата.

Пригодными гелеобразующими агентами являются, например, целлюлоза и ее производные, например, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, поливиниловый спирт, поливинилпирролидоны, полиакрилаты, полочсамеры, трагакант, каррагинан, крахмал и их производные или любой другой фармацевтический гелеобразующий агент.

В качестве загустителей используют, например, вышеупомянутые гелеобразующие агенты в небольших количествах, глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль или полиолы, такие как сорбит и другие альдиты.

Предпочтительные эмульгаторы, кроме стандартных эмульгаторов, включают производные полиоксиэтилена и касторового масла или алкиловые эфиры полиоксиэтилена.

Используют известные фармацевтические пригодные синтетические или натуральные красители, такие как кармининдиго.

Пригодные масляные компоненты включают любое известное фармацевтическое масло, такое как, например, растительное масло, прежде всего, например хлопковое масло, арахисовое масло, кукурузное масло, рапсовое масло, кунжутное масло и соевое масло, или триглицериды со средней длиной цепи, например, фракционированное кокосовое масло, или изопропилмиристат, - пальмитат или минеральные масла или этилолеат.

В качестве антиоксидантов можно использовать любые известные антиоксиданты, предпочтительно α -токоферол, бутилгидрокситолуол (ВНТ) или бутилгидроксианизол (ВНА).

Фармацевтические препараты, содержащие указанные добавки, получают по любым известным методикам, которые используются в настоящее время, в зависимости от требуемых лекарственных форм. В композициях по настоящему изобретению можно также использовать и другие добавки, не включенные в данное описание.

Хотя получение фармацевтических форм указанного выше типа описано в предшествующем уровне техники, прежде всего предпочтительные композиции, содержащие амброксол, описаны ниже.

Типичный состав для таблеток получают, например, с использованием в качестве
 эксципиента целлюлозы или подсластителя (подсластителей), таких как сахар или
 альдиты или адьюванта для таблетирования, например фосфатов натрия в качестве
 5 основы таблеток. Другие эксципиенты включают полиэтиленгликоли и
 дезинтегрирующие агенты, такие как сшитый поливинилпирролидон, и замасливатели,
 такие как стеариновая кислота, фумаровая кислота и их соли.

Типичную пастилку получают с использованием аравийской камеди,
 модифицированного крахмала, каррагинана или желатина, т.е. связующего агента
 10 (агентов), загустителя (загустителей) и гелеобразующей добавки (добавок) в качестве
 основы.

Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения включает
 капсулу, такую как твердая желатиновая капсула размера 1, содержащая или главным
 образом содержащая:

- от 30 мг до 75 мг гидрохлорида амброксола,
- от 150 мг до 300 мг наполнителей-эксципиентов,
- от 2 мг до 15 мг замасливателя (замасливателей).

Другой предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения
 20 включает гранулы, предназначенные для растворения в жидкости для перорального
 введения, содержащие или главным образом содержащие:

- от 30 мг до 60 мг гидрохлорида амброксола,
- от 1000 мг до 3000 мг эксципиента (эксципиентов),
- от 5 мг до 20 мг подсластителя (подсластителей) и
- 25 необязательно от 20 до 60 мг ароматизатора (ароматизаторов).

Другой предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения
 включает гель, предназначенный для введения в назальную полость, содержащий или
 главным образом содержащий:

- от 50 мг до 200 мг гидрохлорида амброксола,
- от 50 мг до 1000 мг гелеобразующего агента,
- необязательно от 1000 мг до 3000 мг полиола,
- необязательно от 3 мг до 20 мг ароматизатора (ароматизаторов),
- необязательно от 10 мг до 50 мг консерванта (консервантов) и
- 35 от 5730 мг до 8887 мг воды.

Другой предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения
 включает раствор для ингаляции, содержащий или главным образом содержащий:

- от 100 мг до 200 мг гидрохлорида амброксола,
- 40 от 20 мг до 80 мг буферных веществ,
- от 40 мг до 60 мг изотонического агента (агентов) и
- от 9650 мг до 9800 мг воды.

Термин "раствор", использованный в описании настоящего изобретения, означает
 любую дисперсную систему, истинный раствор и любые промежуточные состояния.

Другой предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения
 45 включает раствор для назального спрея, содержащий или главным образом
 содержащий:

- от 50 мг до 200 мг гидрохлорида амброксола,
- 50 от 250 мг до 500 мг сорбита,
- от 20 мг до 40 мг фосфата натрия,
- от 3 мг до 7 мг дигидрофосфата натрия,
- от 15 мг до 20 мг хлорида бензалкония и

от 9600 мг до 9700 мг воды.

Некоторые композиции представлены ниже в разделе Примеры.

Множество преимуществ настоящего изобретения описаны ниже.

Предложено применение амброксола или его фармацевтически приемлемых солей для получения медицинской композиции, предназначенной для лечения или профилактики инфекций, вызванных риновирусом человека, таких как обычная простуда. Неожиданно было установлено, что амброксол подавляет репликацию риновируса человека.

Композицию, содержащую амброксол, можно вводить независимо от выбранной лекарственной формы, которую выбирают в зависимости от заболевания и/или симптомов, которые необходимо вылечить. Заболевания, такие как обычная простуда, вызванная риновирусными инфекциями, являются достаточно безопасными, однако они сопровождаются чрезвычайно неприятными симптомами. Тяжесть симптомов можно значительно снизить при введении лекарственного средства, содержащего амброксол, а также значительно сократить продолжительность заболевания.

Установлено, что амброксол проявляет эффективность против риновируса *in vitro*, а при введении описанных композиций осуществляется доставка агента в пораженные участки в концентрациях, которые соответствуют концентрациям в экспериментах *in vitro*.

Амброксол обладает высокой совместимостью, практически не вызывает побочных эффектов, и его лекарственные формы пригодны для самолечения.

Таким образом, композицию, содержащую амброксол, можно использовать для лечения или профилактики всех симптомов риновирусной инфекции, и при этом наблюдается прямое антивирусное действие.

Примеры

Пример 1

Капсулы для проглатывания

Таблица 1	
Ингредиент	Количество
Гидрохлорид амброксола	75 мг
Кукурузный крахмал	100 мг
Моногидрат лактозы	180 мг
Стеарат магния	2 мг

Смесью заполняют твердые желатиновые капсулы размера 1.

Пример 2

Гранулы, предназначенные для растворения в жидкости для перорального введения

Таблица 2	
Ингредиент	Количество
Гидрохлорид амброксола	60 мг
Сорбит	2750 мг
Ацесульфам калия	15 мг
Ароматизатор ванилин	20 мг
Ароматизатор клубника	30 мг

Пример 3

Гель для введения в назальную полость

Таблица 3	
Ингредиент	Количество

	Гидрохлорид амброксола	0,4 г
	Гидроксиэтилцеллюлоза	1,0 г
	Лимонная кислота	0,02 г
	Глицерин 85%	4,0 г
5	Мятное масло	0,005 г
	Хлорид бензалкония	0,05 г
	Вода	14,525 г

Пример 4

Раствор для ингаляции

	Таблица 4	
	Ингредиент	Количество
	Гидрохлорид амброксола	1,0 г
	Моногидрат лимонной кислоты	0,2 г
15	Гидроксид натрия	0,07 г
	Сорбит	10,0 г
	Вода	88,73 г

Пример 5

Раствор для назального спрея

	Таблица 5	
	Ингредиент	Количество
	Гидрохлорид амброксола	0,75 г
25	Моногидрат лимонной кислоты	0,01 г
	Дифосфат натрия	0,018 г
	Хлорид натрия	0,07 г
	Вода	9,152 г

Пример 6

Испытания на антивирусную активность и полученные результаты

Клетки HeLa инфицировали риновирусом человека, подтип 14 (HRV 14), выделенным из слизистой носоглотки. В качестве исследуемого соединения для определения антивирусной активности использовали гидрохлорид амброксола (ГА).
 35 Антивирусную активность исследуемого соединения оценивали по уменьшению бляшкообразования вируса.

На первом этапе проводили анализ возможного токсического действия ГА при инкубировании клеток HeLa в присутствии серийных разведений исследуемого соединения в течение 5 суток.

40 Морфологию клетки оценивали микроскопическим методом. Кроме того, определяли митохондриальную ферментативную активность (анализ МТТ) для оценки жизнеспособности клеток. При концентрациях от 10 мкг ГА/мл и менее не наблюдается никаких изменений морфологии клеток и ферментативной активности.

45 Для исследования действия ГА на репликацию риновируса клетки HeLa инфицировали при множественности инфекции MOI 0,0002, в отсутствие ГА (контроль для 100% инфекции) или в присутствии ГА при концентрации от 0,3 мкг/мл до 10 мкг/мл. Инфицированные клеточные культуры культивировали в течение трех суток. Ингибирование бляшкообразования вируса оценивали микроскопически и сравнивали с контролем.

Результаты эксперимента

Таблица 6

Гидрохлорид амброксола, концентрация, мкг/мл	Относительное ингибирование, в % *
10	70,65
5	63,66
2,5	36,75
1,2	34,31
0,6	14,45
0,3	9,71
* среднее значение анализа 6 независимых образцов	

Полученные результаты свидетельствуют о том, что ГА эффективно блокирует репликацию риновируса.

Процесс репликации риновируса *in vivo* в основном происходит в носоглотке. Для эффективного действия необходимо обеспечить доставку антивирусного агента ГА в инфицированный участок в достаточно высокой концентрации. Таким образом, изобретение также относится к препаратам, которые обеспечивают доставку ГА в участок-мишень.

Формула изобретения

1. Применение амброксола или его фармацевтически приемлемых солей для получения медицинской композиции, предназначенной для лечения или профилактики инфекций, вызванных риновирусом человека.

2. Применение по п.1, характеризующееся тем, что инфекцией является обычная простуда.

3. Применение по п.п.1, характеризующееся тем, что амброксол способен подавлять репликации риновируса человека.

4. Применение по п.1, характеризующееся тем, что композиция предназначена для местного введения, прежде всего для перорального и/или назального введения.

5. Применение по п.1, характеризующееся тем, что лекарственную форму выбирают из группы, включающей таблетку, порошок, гранулы, капсулы, пастилки, болюсы, жевательные препараты, эликсир, сироп, эмульсию, суспензию, раствор, лосьон, жидкий препарат для инъекции, жидкий препарат для ингаляции, жидкий препарат для промывания назальной полости, сухой порошок для ингаляции, гель, крем, мазь, аэрозоль или спрей.

6. Применение по п.1, характеризующееся тем, что лекарственная форма для перорального применения содержит амброксол или его фармацевтически приемлемую соль в количестве, которое составляет дозу от 15 до 250 мг, предпочтительно от 20 до 120 мг активного ингредиента в составе однократной дозы.

7. Применение по п.5, характеризующееся тем, что лекарственной формой является жидкость для ингаляции или жидкость для промывания назальной полости, которая содержит от 0,1 до 10%, предпочтительно от 0,75 до 1% амброксола или его фармацевтически приемлемой соли.

8. Применение по п.5, характеризующееся тем, что полутвердой или жидкой лекарственной формой является гель, крем, мазь, жидкий спрей или порошок для распылителя, которая содержит от 0,1 до 10%, предпочтительно от 0,5 до 3% амброксола или его фармацевтически приемлемой соли.

9. Применение по п.5, характеризующееся тем, что жидкой лекарственной формой является назальный спрей, который содержит от 0,1 до 10%, предпочтительно от 0,5 до 2% амброксола или его фармацевтически приемлемой соли.