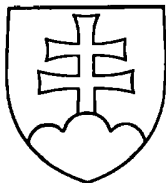


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA
VYNÁLEZU**

- (22) Dátum podania: 21.11.96
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 9523833.3
(32) Dátum priority: 22.11.95
(33) Krajina priority: GB
(40) Dátum zverejnenia: 02.12.98
(86) Číslo PCT: PCT/EP96/05208, 21.11.96

(21) Číslo dokumentu:

665-98

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁶:

**A 61K 31/19,
A 61K 9/00**

(71) Prihlasovateľ: THE BOOTS COMPANY PLC, Nottingham, GB;

(72) Pôvodca vynálezu: Barrett David Michael, Nottingham, GB;
Smith Carl Simon, Nottingham, GB;
Thurgood David Michael, Nottingham, GB;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Použitie flurbiprofenu na prípravu liečiva na liečenie bolesti v krku**

(57) Anotácia:

Je opísané použitie flurbiprofenu na prípravu liečiva na liečenie bolesti v krku, ktoré zahŕňa podávanie farmaceutického prostriedku v tuhej dávkovej forme na žuvanie alebo cmúľanie alebo vo forme spreja obsahujúceho terapeuticky účinné množstvo flurbiprofenu, ktorý uvoľňuje flurbi-profén do ústnej dutiny, aby sa flurbiprofén dostal na povrch bolestivého miesta v krku pacientov, ktorí túto liečbu potrebujú.

Použitie flurbiprofénu na prípravu liečiva na liečenie bolesti v krku

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka nového liečebného použitia flurbiprofénu. Flurbiprofén [kyselina 2-(2-fluór-4-bifenyl)propionová] je známe nesteroidné protizápalové liečivo, ktoré sa vyznačuje aj analgetickými a antipyretickými účinkami. Molekula flurbiprofénu existuje v dvoch enantiomérnych formách a termínom flurbiprofén sa označujú jednotlivé stereoizoméry a ich zmesi v akomkoľvek pomere, vrátane zmesi v pomere 1 : 1, ktorá sa tu označuje ako racemický flurbiprofén. Flurbiprofén môže existovať vo forme farmaceuticky prijateľných solí alebo vo forme derivátov, ako sú estery a tieto soli alebo estery sú v predkladanom vynáleze zahrnuté pod termín flurbiprofén.

Doterajší stav techniky

Flurbiprofén a jeho S(+) enantiomér sa navrhuje na liečbu ochorení ďasien.

EP 137668-A (Upjohn) opisuje použitie flurbiprofénu na prevenciu alebo inhibíciu alveolárneho vstrebávania kostí.

EP 486561 (Sepracor) opisuje použitie S(+)-flurbiprofénu na liečbu periodontálnych ochorení a na podporu obnovovania kostí spojeného s ochorením. Medzi periodontálne ochorenia patria periodontitída, zápal ďasien a periodontóza.

Oba dokumenty špecificky opisujú liečbu ďasien a netýkajú sa iných častí ústnej dutiny.

Podstata vynálezu

Predkladaný vynález sa týka použitia flurbiprofénu pri liečbe bolestí v krku, zahŕňa podávanie farmaceutického prostriedku pacientovi, ak takúto liečbu potrebuje, v tuhej dávkovej forme na

žuvanie alebo cmúľanie alebo vo forme spreja obsahujúceho účinné množstvo flurbiprofenu. Tieto prostriedky uvoľňujú flurbiprofén v ústnej dutine, a tak sa flurbiprofén dostane na povrch bolestivého miesta v krku.

Tuhou dávkovou formou môže byť karamelka, ktorá je určená na cmúľanie pacientom alebo tableta na žuvanie alebo cmúľanie, tableta, tobolka, pastilka alebo guma, napríklad žuvacia guma. Termín "karamelka", používaný v súlade s predkladaným vynálezom, zahrňuje všetky dávkové formy, v ktorých je produkt upravený chladením tavenej hmoty obsahujúcej aktívnu látku v cukrovom základe alebo cukrovo-alkoholickom základe (napríklad sorbitol). Termín "tableta" používaný v súlade s predkladaným vynálezom zahrňuje jednotlivé dávkové formy pripravené zo stlačených práškov alebo granulí alebo stlačených pást. Výhodným farmaceutickým prostriedkom je karamelka pripravená chladením zohriateho karamelového základu obsahujúceho cukor, kvapalnú glukózu, flurbiprofén a ďalšie excipienty, pričom vzniká pevná karamelka.

Zistilo sa, že terapeuticky účinné množstvo je 5 až 40 % dávky pre normálneho dospelého človeka, ak sa podáva s cieľom dosiahnuť protizápalový a/alebo analgetický účinok. Flurbiprofén preto môže byť prítomný vo farmaceutickom prostriedku v množstve 2,5 až 20 mg, s výhodou 5 až 12,5 mg. Ak sa použije farmaceuticky prijateľná soľ, množstvo použitej soli by malo byť také, aby sa získalo požadované množstvo flurbiprofenu. Medzi vhodné soli patria soli s alkalickými kovmi, napríklad sodná soľ alebo soli s aminokyselinami, napríklad soli flurbiprofenu s lyzínom, arginínom alebo meglumínom.

Predpokladá sa, že ak sa flurbiprofén spolu s inými nesteroidnými protizápalovými činidlami udržiava v ústach, spôsobuje nepríjemný pocit pálenia v zadnej časti úst. Táto skutočnosť by bola pre liečených pacientov očividne neprijateľná. Žiadatelia prekvapivo zistili, že k nepríjemnému pocitu pálenia nedochádza, ak sa prostriedky podľa predkladaného vynálezu použijú na liečbu bolesti v krku, ale že sa pacientom uľaví od príznakov bolesti v krku.

Tuhé dávkové formy sa môžu pripraviť pomocou postupov, ktoré sú známe v oblasti výroby karamieliek, tabliet, toboliek alebo

žuvacích gúm, a môžu obsahovať ďalšie zložky známe v takýchto dávkových formách, ako sú napríklad činidlá upravujúce kyslosť, kaliace činidlá, stabilizačné činidlá, pufrovacie činidlá, príchute, sladidlá, farbivá a konzervačné látky. Napríklad výhodné tuhé prostriedky podľa predkladaného vynálezu sa môžu upraviť ako karamelky zohriatím karamelovej bázy (napríklad zmesi cukru a kvapalnej glukózy) vo vákuu, pričom sa odstráni nadbytočné množstvo vody a potom sa k zmesi pridajú zvyšné zložky. Vzniknutá zmes sa potom prevedie na súvislú valcovitú hmotu, z ktorej sa tvoria jednotlivé karamelky. Karamelky sa potom ochladia, vizuálne sa skontrolujú a balia sa do vhodných balení. Jednou formou vhodného balenia je bublinové balenie (blister) do plastového obalu neprepúšťajúceho vodu (napríklad do polyvinylchloridu) uzatvoreného kovovou, napríklad hliníkovou, fóliou. Pacient vyberie karamelku pomocou zatlačenia na blister, pričom dôjde k prasknutiu kovovej fólie a karamelka prejde. Pacienti karamelky normálne cmúľajú, pričom dochádza k uvoľneniu flurbiprofenu. Žuvacie tuhé dávkové formy sa môžu pripraviť pomocou postupov používaných na prípravu žuvacích cukríkov alebo žuvacích gúm. Žuvacia tuhá dávková forma sa môže pripraviť napríklad z extrudovanej zmesi cukru a glukózového sirupu, ku ktorým sa pridal flurbiprofen, pričom je vhodný aj prídavok šľahacieho činidla, zvlhčovadla, mazadla, príchute a farbiva (viď *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, diel 1., druhé vydanie, H. A. Lieberman, L. Lachman a J. B. Schwartz 1989).

Rozprašovacie prostriedky sa môžu pripraviť rozpustením alebo suspendovaním flurbiprofenu v kvapalnom nosiči, ktorý môže obsahovať ďalšie zložky, ako sú stabilizačné činidlá, pufrovacie činidlá, príchute, sladidlá, farbiace činidlá a konzervačné látky. Rozprašovací prostriedok sa môže pripraviť napríklad rozpustením vo vode rozpustných zložiek vo vode a vo vode nerozpustných zložiek v ďalšom rozpúšťadle (napríklad v alkohole). Obe fázy sa zmiešajú a vzniknutá zmes sa prefiltruje a umiestni sa do lekárskej nádoby. Lekárnická nádoba môže byť opatrená meracím, ručne ovládateľným rozprašovacím mechanizmom alebo môže obsahovať stlačený nosný plyn a môže byť opatrená vhodným lekárskeým ventilom.

Jedna forma výhodných prostriedkov na použitie v predkladanom vynáleze sú prostriedky, ktoré pacient môže cmúľať alebo žuvať, a ktoré pomaly uvoľňujú flurbiprofén. Flurbiprofén potom prejde cez hlienovú membránu pažeráka, kde sa časť z neho absorbuje, čím dôjde k miestnej úlave. Neabsorbovaný flurbiprofén potom pacient prehltnie a absorbuje sa potom do krvi. Takto absorbovaný flurbiprofén sa môže popri úlave spôsobenej miestnou aplikáciou flurbiprofénu na hlienovú membránu v krku vyznačovať aj systémovým analgetickým, protizápalovým a antipyretickým účinkom.

Druhá forma výhodných prostriedkov na použitie podľa predkladaného vynálezu sú prostriedky na rozprašovanie, ktoré sa podávajú tak, že kvapalný prostriedok sa uvedie do kontaktu s hlienovou membránou krku a časť aktívnej zložky sa absorbuje a spôsobí miestnu úlavu. Prehltnutie kvapalného prostriedku potom spôsobí, že neabsorbovaný flurbiprofén sa môže absorbovať do krvi a môže mať okrem úlavy po miestnej aplikácii flurbiprofénu na hlienovú membránu krku aj systémové analgetické, protizápalové a antipyretické účinky.

Predkladaný vynález bude ďalej ilustrovaný nasledovnými príkladmi, ktoré nijako neobmedzujú predmet vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1 až 4

Pripravené karamelky obsahujú nasledovné zložky, ktorých obsah sa vyjadruje ako hmotnosť v mg na karamelku.

	Pr. 1	Pr. 2	Pr. 3	Pr. 4
Racemický flurbiprofén	2,5	5	8,75	12,5
Príchut' (čerešňa)	7,05	7,05	7,05	7,05
Uhličitan vápenatý	7,5	7,5	7,5	7,5
Oxid kremičitý (Aerosil 300)	0,75	0,938	0,94	1,5
Tuhá zložka zo zmesi cukru a kvapalnej glukózy v pomere 1 : 1	do	do	do	do
	2350	2350	2350	2350

Zmes cukru a kvapalnej glukózy sa zohreje na teplotu 140° C, a aby sa znížil obsah vody v zmesi, použije sa vákuum. Do utesnenej nádoby sa pridá príchuť. Zmieša sa flurbiprofén, oxid kremičitý (prostriedok na zlepšenie tekutosti) a uhličitan vápenatý a zmes sa pridá k ostatným zložkám. Vzniknutá zmes sa ochladí a vytvorí sa z nej súvislá valcovitá hmota, z ktorej sa pripraví jednotlivé karamelky. Jednotlivé tuhé karamelky sa vizuálne kontrolujú a balia sa.

Zistilo sa, že pripravené karamelky sú chutné, stabilné a účinné na liečbu bolesti v krku.

Príklad 5 až 7

Podobným spôsobom, ako sa opisuje v príkladoch 1 až 4 vyššie sa pripraví karamelky obsahujúce nasledovné zložky, ktorých obsah sa vyjadruje v mg na karamelku.

	Pr. 5	Pr. 6	Pr. 7
Racemický flurbiprofén	5	8,75	12,5
Levomentol	4	4	4
Príchuť (pomaranč)	1,645	1,645	1,645
Príchuť (grapefruit)	2,5	2,5	2,5
Sacharín sodný	2	2	2
Uhličitan sodný	7,5	7,5	7,5
Oxid kremičitý (Aerosil 300)	0,94	1,22	1,5
Tuhá zložka zo zmesi cukru a kvapalnej glukózy v pomere 1 : 1	do 2350	do 2350	do 2350

Príklad 8 a 9

Podobným spôsobom, ako sa opisuje v príkladoch 1 až 4 vyššie sa pripraví karamelky obsahujúce nasledovné zložky, ktorých obsah sa vyjadruje v mg na karamelku.

	<i>Pr. 8</i>	<i>Pr. 9</i>
Racemický flurbiprofén	5	12,54
Levomentol	1,551	1,551
Príchut' (pomaranč)	1,645	1,645
Olej mäty piepornej	2	2
Aspartám	4	4
Uhličitan vápenatý	7,5	7,5
Oxid kremičitý (Aerosil 300)	0,94	1,5
Tuhá zložka zo zmesi cukru a kvapalnej glukózy v pomere 1 : 1	do	do
	2350	2350

Príklad 10 a 11

Podobným spôsobom, ako sa opisuje v príkladoch 1 až 4 vyššie sa pripraví karamelky obsahujúce nasledovné zložky, ktorých obsah sa vyjadruje v mg na karamelku.

	<i>Pr. 10</i>	<i>Pr. 11</i>
Racemický flurbiprofén	5	12,54
Levomentol	4	4
Príchut' (pomaranč)	1,645	1,645
Príchut' (citrón)	2,5	2,5
Aspartám	4	4
Uhličitan vápenatý	7,5	7,5
Oxid kremičitý (Aerosil 300)	0,94	1,5
Tuhá zložka zo zmesi cukru a kvapalnej glukózy v pomere 1 : 1	do	do
	2350	2350

Príklad 12 a 13

Podobným spôsobom, ako sa opisuje v príkladoch 1 až 4 vyššie sa pripraví karamelky obsahujúce nasledovné zložky, ktorých obsah sa vyjadruje v mg na karamelku.

	Pr. 12	Pr. 13
Racemický flurbiprofén	5	12,54
Levomentol	4	4
Príchut' (citrón)	2,5	2,5
Aspartám	4	4
Uhličitan vápenatý	7,5	7,5
Oxid kremičitý (Aerosil 300)	0,94	1,5
Tuhá zložka zo zmesi cukru a kvapalnej glukózy v pomere 1 : 1	do 2350	do 2350

Príklad 14

Zmiešajú sa nasledovné zložky, čím sa získa farmaceutický prostriedok, ktorý možno balit' do lekárskej nádoby opatrenej meracím ručne ovládateľným rozprašovacím mechanizmom, ktorý umožňuje, aby sa prostriedok rozprašoval na hlienovú membránu krku ako sprej. Všetky percentuálne hodnoty sa udávajú ako hmotnostné percentá vzhľadom na celkovú hmotnosť prostriedku.

Racemický flurbiprofén	0,624 %
Alkohol	34,71 %
Sorbitol (70 % roztok)	13,90 %
Glycerín	13,58 %
Farbivo, príchut'	
Voda	do 100 %

Účinnosť liečby sa demonštrovala pomocou klinických testov, pri ktorých sa pacientom trpiacim bolesťou v krku podávali prostriedky opísané v príkladoch 2, 3 a 4 alebo placebo. Pacienti sa požiadali, aby zistili účinnosť liečby na základe parametrov ako úľava bolesti spojená s bolesťou v krku, zmenšenie opuchu krku a/alebo zlepšenie prehĺtania po liečbe. Lekári vyšetřovali u pacientov aj rozsah tonzilofaryngitídy.

Priemyselna vyuzitelnost'

Predkladaný vynález poskytuje farmaceutické prostriedky obsahujúce flurbiprofén, ktoré sú účinné pri liečbe bolesti v krku, zahŕňa podávanie farmaceutického prostriedku pacientovi v tuhej dávkovej forme na žuvanie alebo cmúľanie alebo vo forme spreja obsahujúceho účinné množstvo flurbiprofénu. Tieto prostriedky uvoľňujú flurbiprofén v ústnej dutine, a tak sa flurbiprofén dostane na povrch bolestivého miesta v krku.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použitie flurbiprofenu na prípravu liekov vo forme tuhých dávkových foriem na žuvanie alebo cmúľanie alebo vo forme rozprašovacieho prostriedku, ktoré sú určené na uvoľňovanie terapeuticky účinného množstva flurbiprofenu v ústnej dutine, aby sa flurbiprofén dostal na povrch krku, na liečbu bolesti v krku.

2. Použitie flurbiprofenu pri liečbe bolesti v krku, ktoré zahrňuje podávanie farmaceutického prostriedku v tuhej dávkovej forme na žuvanie alebo cmúľanie alebo vo forme spreja obsahujúceho terapeuticky účinné množstvo flurbiprofenu, a ktorý uvoľňuje flurbiprofén do ústnej dutiny, aby sa flurbiprofén dostal na povrch bolestivého miesta v krku pacienta, ktorý túto liečbu potrebuje.

3. Spôsob liečby bolesti v krku, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že zahrňuje podávanie terapeuticky účinného množstva flurbiprofenu na povrch krku z farmaceutického prostriedku v tuhej dávkovej forme na žuvanie alebo cmúľanie alebo vo forme spreja.

4. Použitie alebo spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že účinné množstvo flurbiprofenu je 2,5 až 20 mg na jednotlivú dávku.

5. Použitie alebo spôsob podľa nároku 4, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že množstvo flurbiprofenu je 5 až 12,5 mg na jednotlivú dávku.