



(19) **HU**

**MAGYAR KÖZTÁRSASÁG**  
Magyar Szabadalmi Hivatal

(11) Lajstromszám: **225 235**

(13) **B1**

## SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 00 00180**

(22) A bejelentés napja: **1996. 11. 21.**

(40) A közzététel napja: **2000. 08. 28.**

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlöny és Védjegyértesítőben: **2006. 08. 28.**

(51) Int. Cl.: **A61K 31/19** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61P 11/04** (2006.01)

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

**PCT/EP 96/05208**

(87) A nemzetközi közzétételi szám: **WO 9718802**

(30) Elsőbbségi adatok:

**9523833.3**      **1995. 11. 22.**      **GB**

(72) Feltalálók:

**Barett, David Michael, Nottingham,**

**Nottinghamshire (GB);**

**Smith, Carl Simon, Nottingham,**

**Nottinghamshire (GB);**

**Thurgood, David Michael, Nottingham,**

**Nottinghamshire (GB)**

(73) Jogosult:

**The Boots Co. Plc., Nottingham,**

**Nottinghamshire (GB)**

(74) Képviselő:

**dr. Láng Tivadarné, S. B. G. & K. Szabadalmi**

**Ügyvivői Iroda, Budapest**

(54)

**Flurbiprofent tartalmazó gyógyszerkészítmények**

(57) Kivonat

A találmány tárgya szopogatható szilárd adagolási forma gyulladt torok kezelésére, amely 2,5–20 mg flurbiprofent tartalmaz cukoralapú vagy cukoralkohol-alapú olvasztott massa lehűtésével előállított cukorkaalapban úgy, hogy amikor az adagolási formát az igénylő beteg szájüregébe adják, és ezt elszopogatja, a szilárd adagolási for-

ma egy terápiásan hatásos mennyiségű flurbiprofent szabadít fel a szájüregben oly módon, hogy a flurbiprofen a beteg gyulladt torkának felületére jut.

A találmány tárgya továbbá a fenti szilárd adagolási forma alkalmazása gyulladt torok kezelésére szolgáló gyógyszer előállítására.

**HU 225 235 B1**

A találmány tárgyát a flurbiprofen egy új orvosi alkalmazása képezi. A flurbiprofen – a 2-(2-fluor-4-bifenilil)-propionsav – jól ismert nem szteroid gyulladáscsökkentő habzóanyag, melynek fájdalomcsillapító és lázcsökkentő hatása is van. A flurbiprofenmolekula két enantiomer formában létezik, és a flurbiprofen kifejezés a továbbiakban jelentheti az egyes enantiomereket és azok bármilyen arányú keverékét, beleértve az 1:1 arányú keveréket is, amelynek megnevezése a továbbiakban racém flurbiprofen. A flurbiprofen lehet gyógyszerészetileg elfogadható sói formájában vagy származékai formájában, mint például észterei formájában. A továbbiakban az ilyen sók és észterek is beleértendők a flurbiprofen kifejezésbe.

A flurbiprofenet és S(+)-enantiomerjét javasolták a fogíny orvosi kezelésre szoruló állapotainak gyógyítására.

Az EP 137668-A (Upjohn) számú szabadalmi irat leírja a flurbiprofen alkalmazását alveoláris csontreszorpció megelőzésére és gátlására.

Az EP 486561-A (Sepracor) számú szabadalmi irat leírja az S(+)-flurbiprofen alkalmazását periodontális betegség kezelésére, és a betegséggel összefüggő csontvisszanövés elősegítésére. A periodontális betegség lehet periodontitis, fogínygyulladás és periodontosis.

Mindkét szabadalmi irat kifejezetten a fogíny kezelését írja le, és nem vonatkozik a szájüreg más részeire.

A találmány tárgya egyik szempontból 2,5–20 mg flurbiprofenet tartalmazó cukoralapú vagy cukorkalkohol-alapú olvasztott massa lehűtésével előállított cukorkaalapba oly módon foglalt szopogatható szilárd adagolási forma gyulladt torok kezelésére, hogy amikor az adagolási formát az ezt igénylő beteg szájüregébe adjuk, és ezt elszopogatja, a szilárd adagolási forma egy terápiásan hatásos mennyiségű flurbiprofenet szabadít fel a szájüregben oly módon, hogy a flurbiprofen a beteg gyulladt torkának felületére jut.

Egy további szempontból a találmány tárgya cukoralapú vagy cukorkalkohol-alapú olvasztott massa lehűtésével előállított, 2,5–20 mg flurbiprofenet tartalmazó szopogatható szilárd adagolási formájú gyógyszerkészítmény alkalmazása gyulladt torok oly módú kezelésére szolgáló gyógyszer előállítására, hogy az ezt igénylő betegnek szájüregébe adásakor a szilárd adagolási forma egy terápiásan hatásos mennyiségű flurbiprofenet szabadít fel a szájüregben oly módon, hogy a flurbiprofen a beteg torkának felületére jut.

A szilárd adagolási forma előnyösen 5–12,5 mg flurbiprofenet tartalmaz.

A szilárd adagolási forma lehet cukorka. A „cukorka” kifejezés alatt értünk a továbbiakban minden olyan adagolási formát, amelyek előállítása során a terméket egy cukoralapú vagy cukorkalkohol- (például szorbit) alapú, a hatóanyagot tartalmazó olvadék hűtésével alakítjuk ki. Az előnyös szilárd adagolási forma egy cukorka, amelyet egy cukorból, folyékony glükózból, flurbiprofenből és egyéb adalékokból álló, melegített cukorkaalap hűtése által alakítunk ki.

A terápiásan hatásos mennyiséget a normál felnőtt dózis 5–40 százalékának találtuk, ha lenyelés útján adjuk szisztémás gyulladásgátló és/vagy fájdalomcsillapító hatás elérése érdekében. Ezért a flurbiprofen mennyisége a gyógyszerkészítményben 2,5-től 20 mg-ig, előnyösen 5-től 12,5 mg-ig terjedhet. Ahol a flurbiprofen egy gyógyszerészetileg elfogadott sóját alkalmazzuk, ott az alkalmazott só mennyiségét úgy kell megválasztani, hogy a kívánt mennyiségű flurbiprofenet biztosítsa. Alkalmas sók lehetnek az alkálifémekkel képzett sók, például a nátriumsó vagy az aminosavakkal képzett sók, mint például a flurbiprofen lizin-, arginin- vagy megluminsói.

Várhatóan a flurbiprofen, más nem szteroid gyulladásgátlókhoz hasonlóan, egy kellemetlen égető érzést kelt a száj hátsó részében, ha a szájban marad. Ez egyértelműen elfogadhatatlan lenne a kezelés alatt álló beteg számára. Meglepő módon azonban úgy találtuk, hogy ilyen elfogadhatatlan égető érzés nem tapasztalható, amikor a jelen találmányt gyulladt torok kezelésére használjuk, viszont a beteg torokgyulladás tünetei enyhülnek.

A szilárd adagolási formák előállíthatóak a cukorkák előállítása kapcsán jól ismert módszerekkel, és tartalmazhatnak más ilyen adagolási formákban ismert adalék anyagokat, mint például savasság szabályozókat, fedőanyagokat, stabilizálószereket, puffereket, ízesítőket, édesítőszeret, színezékeket és tartósítószeret. Például a találmány szempontjából előnyös szilárd adagolási formák előállíthatóak cukorkák formájában, egy cukorkaalap (például cukor és folyékony glükóz egy keveréke) vákuum alatti melegítésével a vízfelesleg eltávolítása érdekében, majd a többi komponensnek a keverékhez történő hozzákeverésével. Ezután az így kapott keveréket folytonos, hengeres masszává húzzuk, amelyből az egyes cukorkák készülnek. A cukorkákat ezután lehűtjük, szemrevételezéssel ellenőrizzük, és alkalmas csomagolásba csomagoljuk. Az alkalmas csomagolás egyik formája egy vizet át nem eresztő anyagból [például poli(vinil-klorid)-ból] készült buborékcsomagolás, amely egy fémből, például alumíniumból készült fóliával zárható le. A beteg a cukorkát olyan módon távolítja el a csomagolásból, hogy a buborékra nyomást gyakorolva a cukorkával átszakítja a fémfóliát, és azon keresztül kivesszi azt a csomagolásból. A cukorkát általában elszopogatja a beteg a flurbiprofen felszabadítása érdekében.

A találmány alkalmazása szempontjából előnyös formák olyan készítmények, amelyeket a beteg elszopogathat, és amelyekből a flurbiprofen lassan szabadul fel. A flurbiprofen ezután átmegy a torok nyálkahártyáján, ahol egy része abszorbeálódik, és helyi enyhülést biztosít. A nem abszorbeált flurbiprofenet ezután a beteg lenyeli, és az bekerül a véráramba. Az ilyen módon abszorbeált flurbiprofen szisztémásan hathat, és fájdalomcsillapító, gyulladásgátló és lázcsillapító hatást vált ki az enyhülés mellett, amely a flurbiprofennek a torok nyálkahártyáján történő helyi alkalmazásából ered.

A találmányt a következő példákkal szemléltetjük, amelyek csak példaként szolgálnak.

**1–4. példák**

Olyan cukorkákat készítünk, amelyek a következő összetevőket tartalmazzák az egy cukorkára vonatkoz-

tatott, a táblázatban milligrammban megadott tömegben.

	1. példa	2. példa	3. példa	4. példa
Racém flurbiprofen	2,5	5	8,75	12,5
Aroma (cseresznye)	7,05	7,05	7,05	7,05
Kalcium-karbonát	7,5	7,5	7,5	7,5
Szilícium-dioxid (Aerosil 300)	0,75	0,938	0,94	1,5
Szilárd rész a cukor és folyékony glükóz 1:1 arányú keverékéből	2350-ig	2350-ig	2350-ig	2350-ig

A cukor és a folyékony glükóz keverékét 140 °C-ra melegítjük, és vákuum segítségével csökkentjük a keverék víztartalmát. Egy lezárt reaktortartályban hozzáadjuk az aromát. A flurbiprofent, a szilícium-dioxidot (folyássegítő) és a kalcium-karbonátot összekeverjük, és a keveréket a többi összetevőhöz adjuk. Az így kapott keveréket lehűtjük, és folytonos, hengeres masszává alakítjuk, amelyből az egyes cukorkák készülnek. A cukorkákat ezután szemrevételezéssel ellenőrizzük és csomagoljuk.

Az ilyen módon előállított cukorkák kellemes ízű, stabil és hatásos kezelést biztosítanak a torokgyulladásra.

**5–7. példák**

Az 1–4. példákban leírtakhoz hasonló módon olyan cukorkákat készítünk, amelyek a következő összetevőket tartalmazzák az egy cukorkára vonatkoztatott, a táblázatban milligrammban megadott tömegben.

	5. példa	6. példa	7. példa
Racém flurbiprofen	5	8,75	12,5
Levomentol	4	4	4
Aroma (narancs)	1,645	1,645	1,645
Aroma (grépfrút)	2,5	2,5	2,5
Nátrium-szacharinát	2	2	2
Kalcium-karbonát	7,5	7,5	7,5
Szilícium-dioxid (Aerosil 300)	0,94	1,22	1,5
Szilárd rész a cukor és folyékony glükóz 1:1 arányú keverékéből	2350-ig	2350-ig	2350-ig

**8. és 9. példa**

Az 1–4. példákban leírtakhoz hasonló módon olyan cukorkákat készítünk, amelyek a következő összetevőket tartalmazzák az egy cukorkára vonatkoztatott, a táblázatban milligrammban megadott tömegben.

	8. példa	9. példa
Racém flurbiprofen	5	12,5
Levomentol	1,551	1,551

	8. példa	9. példa
Aroma (narancs)	1,645	1,645
Mentaolaj	2	2
Aszpartám	4	4
Kalcium-karbonát	7,5	7,5
Szilícium-dioxid (Aerosil 300)	0,94	1,5
Szilárd rész a cukor és folyékony glükóz 1:1 arányú keverékéből	2350-ig	2350-ig

**10. és 11. példa**

Az 1–4. példákban leírtakhoz hasonló módon olyan cukorkákat készítünk, amelyek a következő összetevőket tartalmazzák az egy cukorkára vonatkoztatott, a táblázatban milligrammban megadott tömegben.

	10. példa	11. példa
Racém flurbiprofen	5	12,5
Levomentol	4	4
Aroma (narancs)	1,645	1,645
Aroma (citrom)	2,5	2,5
Aszpartám	4	4
Kalcium-karbonát	7,5	7,5
Szilícium-dioxid (Aerosil 300)	0,94	1,5
Szilárd rész a cukor és folyékony glükóz 1:1 arányú keverékéből	2350-ig	2350-ig

**12. és 13. példa**

Az 1–4. példákban leírtakhoz hasonló módon olyan cukorkákat készítünk, amelyek a következő összetevőket tartalmazzák az egy cukorkára vonatkoztatott, a táblázatban milligrammban megadott tömegben.

	12. példa	13. példa
Racém flurbiprofen	5	12,5
Levomentol	4	4

Táblázat (folytatás)

	12. példa	13. példa
Aroma (citrom)	2,5	2,5
Aszpartám	4	4
Kalcium-karbonát	7,5	7,5
Szilícium-dioxid (Aerosil 300)	0,94	1,5
Szilárd rész a cukor és folyékony glükóz 1:1 arányú keverékéből	2350-ig	2350-ig

A kezelés hatásosságát olyan klinikai vizsgálatok segítségével bizonyítottuk, amelyek során a 2., 3. vagy 4. példák egyikében leírt készítmények közül egyet vagy placebót adtunk a torokgyulladásos betegeknek. A beteget ezután megkértük, hogy értékelje a kezelés hatásosságát olyan paraméterek alapján, mint például a torokgyulladással kapcsolatos fájdalom enyhülése, a torok duzzadtságának csökkentése és/vagy a nyelés könnyebbé válása a kezelés után. A betegeket klinikai orvos is megvizsgálta a tonsillopharyngitis mennyiségének meghatározása érdekében.

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Szopogatható szilárd adagolási forma gyulladt torok kezelésére, amely 2,5–20 mg flurbiprofent tartalmaz cukoralapú vagy cukoralkohol-alapú olvasztott massa lehűtésével előállított cukorkaalapban úgy, hogy amikor az adagolási formát az ezt igénylő beteg szájüregébe adjuk, és ezt elszopogatja, a szilárd adagolási forma egy terápiásan hatásos mennyiségű flurbiprofent szabadít fel a szájüregben oly módon, hogy a flurbiprofen a beteg gyulladt torkának felületére jut.
2. Az 1. igénypont szerinti szilárd adagolási forma, amely 5–12,5 mg flurbiprofent tartalmaz.
3. Cukoralapú vagy cukoralkohol-alapú olvasztott massa lehűtésével előállított, 2,5–20 mg flurbiprofent tartalmazó, szopogatható szilárd adagolási formájú gyógyszerkészítmény alkalmazása gyulladt torok oly módú kezelésére szolgáló gyógyszer előállítására, hogy az ezt igénylő beteg szájüregébe adásakor a szilárd adagolási forma egy terápiásan hatásos mennyiségű flurbiprofent szabadít fel a szájüregben úgy, hogy a flurbiprofen a beteg torkának felületére jut.
4. A 3. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben a szilárd adagolási forma 5–12,5 mg flurbiprofent tartalmaz.