



(19) **UA** <sup>(11)</sup> **46 807** <sup>(13)</sup> **C2**  
(51)МПК <sup>7</sup> **A 61K 31/19 A, A 61K 9/20 B,  
A 61P 11/04 B**

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ  
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 98063236, 21.11.1996  
(24) Дата начала действия патента: 17.06.2002  
(30) Приоритет: 22.11.1995 GB 9523833.3  
(46) Дата публикации: 15.06.2002  
(86) Заявка РСТ:  
РСТ/EP96/05208, 19961121

(72) Изобретатель:  
БАРРЕТТ Давид Майкл, GB,  
СМИТ Карл Симон, GB,  
ТУРГУД Давид Майкл, GB  
(73) Патентовладелец:  
ДЗЕ БУТС КОМПАНИ ПЛС, GB

(54) РАССАСЫВАЕМАЯ ТВЕРДАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОДЕРЖАЩАЯ ФЛУРБИПРОФЕН, СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛЕННОГО ГОРЛА

(57) Реферат:  
Данное изобретение относится к применению флурбипрофена для лечения заболеваний горла, которое включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтической композиции в виде рассасываемой твердой лекарственной формы, содержащей терапевтически эффективное количество флурбипрофена и высвобождающей флурбипрофен в полости рта таким образом,

чтобы доставлять флурбипрофен на поверхность больного горла.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2002, N 6, 15.06.2002. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

U A 4 6 8 0 7 C 2

U A 4 6 8 0 7 C 2



(19) **UA** <sup>(11)</sup> **46 807** <sup>(13)</sup> **C2**  
(51) Int. Cl.<sup>7</sup> **A 61K 31/19 A, A 61K 9/20 B,**  
**A 61P 11/04 B**

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF  
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL  
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 98063236, 21.11.1996

(24) Effective date for property rights: 17.06.2002

(30) Priority: 22.11.1995 GB 9523833.3

(46) Publication date: 15.06.2002

(86) PCT application:  
PCT/EP96/05208, 19961121

(72) Inventor:

BARRET David Michael, GB,  
SMITH Carl Simon, GB,  
TURGUD David Michael, GB

(73) Proprietor:

THE BOOTS COMPANY PLC, GB

(54) **SUCKABLE SOLID DOSAGE FORM CONTAINING FLURBIPROFEN, METHOD FOR TREATMENT OF SORE THROATS**

(57) Abstract:

The present invention relates to the use of flurbiprofen in the treatment of sore throats which comprises the administration to a patient in need of such treatment of a pharmaceutical composition in the form of a suckable solid dosage form containing a therapeutically effective amount of flurbiprofen which releases the flurbiprofen in the oral cavity so as to

deliver the flurbiprofen to the surface of the sore throat.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2002, N 6, 15.06.2002. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

U A 4 6 8 0 7 C 2

U A 4 6 8 0 7 C 2



(19) **UA** <sup>(11)</sup> **46 807** <sup>(13)</sup> **C2**  
(51)МПК <sup>7</sup> **A 61K 31/19 A, A 61K 9/20 B,**  
**A 61P 11/04 B**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:  
98063236, 21.11.1996

(24) Дата набуття чинності: 17.06.2002

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 22.11.1995 GB 9523833.3

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 15.06.2002

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору РСТ:  
PCT/EP96/05208, 19961121

(72) Винахідник(и):  
БАРРЕТТ Девід Майкл , GB,  
СМІТ Карл Сімон , GB,  
ТУРГУД Девід Майкл , GB

(73) Власник(и):  
ДЗЕ БУТС КОМПАНІ ПЛС, GB

(54) РОЗСМОКТУВАНА ТВЕРДА ЛІКАРСЬКА ФОРМА, ЯКА МІСТИТЬ ФЛУРБІПРОФЕН, ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРОГО ГОРЛА

(57) Реферат:  
Винахід стосується застосування флурбіпрофену для лікування захворювань горла. Пацієнту призначають фармацевтичну композицію у формі твердої лікарської форми, яка

розсмоктується. Композиція містить терапевтично ефективну кількість препарату, який вивільнюється при розсмоктуванні в ротовій порожнині і надходить безпосередньо до слизової оболонки хворого горла.

U A 4 6 8 0 7 C 2

U A 4 6 8 0 7 C 2

## Опис винаходу

5 Данное изобретение относится к новому медицинскому применению флурбипрофена. Флурбипрофен [2-(2-фтор-4-бифенил) пропионовая кислота] является хорошо известным нестероидным  
противовоспалительным лекарством, которое обладает также обезболивающей и жаропонижающей  
активностью. Молекула флурбипрофена существует в двух энантиомерных формах, и термин "флурбипрофен"  
в данном описании охватывает индивидуальные энантиомеры и их смеси в любой пропорции, включая смесь в  
отношении 1:1, которая в данном описании называется рацемическим флурбипрофеном. Флурбипрофен может  
10 существовать в форме фармацевтически приемлемых солей или в форме производных, таких как сложные эфиры, и такие соли и сложные эфиры в данном описании также охватываются термином "флурбипрофен".

Флурбипрофен и его S(+)-энантиомер был предложен для лечения болезненных состояний десен.

В Европейском патенте 137668-A (Upjohn) описывается применение флурбипрофена для профилактики или  
ингибирования альвеолярной костной резорбции.

15 В Европейском патенте 486561-A (Sepracor) описывается применение S(+)-флурбипрофена для лечения периодонтального заболевания и для обеспечения возобновления роста кости, связанного с заболеванием. Термин "периодонтальное заболевание" включает периодонтит, гингивит и пародонтоз.

В обоих этих документах конкретно описывается лечение десен и они не относятся к какой-либо другой части полости рта.

20 Данное изобретение относится к применению флурбипрофена в лечении заболеваний горла, которое включает введение пациенту, который нуждается в таком лечении, фармацевтической композиции в виде твердой лекарственной формы, которую можно жевать или сосать, или в форме спрея, данная форма содержит терапевтически эффективное количество флурбипрофена и высвобождает флурбипрофен в полости рта, чтобы доставлять флурбипрофен на поверхность больного горла.

25 Твердая лекарственная форма может представлять собой лепешку, которая предназначена для рассасывания пациентом, или таблетку, капсулу, пастилку или резинку, например, жевательную резинку, которая может рассасываться или разжевываться. Термин "лепешка" в данном описании предназначен для охвата всех лекарственных форм, где продукт образуется охлаждением расплавленной массы на основе сахара или на основе сахарного спирта (например, сорбита), содержащей активное вещество. Термин "таблетка" в  
30 данном описании предназначен для охвата стандартных лекарственных форм, изготовленных прессованием порошка или гранул или прессованием паст. Предпочтительная фармацевтическая композиция представляет собой лепешку, приготовленную охлаждением нагретой основы лепешки, включающей сахар, жидкую глюкозу, флурбипрофен и другие компоненты для получения твердых лепешек.

35 Установлено, что терапевтически эффективное количество составляет от 5% до 40% обычной дозы взрослого человека, когда принимается проглатыванием для достижения системного противовоспалительного и/или обезболивающего действия. Следовательно, флурбипрофен может присутствовать в фармацевтической композиции в количестве от 2,5 до 20мг, предпочтительно от 5 до 12,5 могут быть Там где используется фармацевтически приемлемая соль флурбипрофена, количество используемой соли должно быть таким, чтобы обеспечить необходимое количество флурбипрофена. Подходящие соли включают соли щелочных металлов,  
40 например, натриевую соль или соли флурбипрофена и аминокислот, например, лизина, аргинина или меглюмина.

Ожидалось, что флурбипрофен, как и другие нестероидные противовоспалительные агенты, вызывает на  
задней стенке ротовой полости неприятное чувство жжения, когда остается во рту. Ясно, что это было бы  
45 неприемлемо для пациента, проходящего лечение. Неожиданно было обнаружено, что неприемлемое чувство жжения не наблюдается, когда данное изобретение используется для лечения больного горла, но пациент получает облегчение симптомов больного горла.

Твердые лекарственные формы могут быть получены способами, которые хорошо известны для получения  
лепешек, таблеток, капсул и жевательных резинок, и могут содержать другие ингредиенты, известные в таких  
лекарственных формах, такие как регуляторы кислотности, реагенты, способствующие помутнению формы,  
стабилизаторы, буферные агенты, вкусовые добавки, подслащивающие добавки, красители и консерванты.  
50 Например, предпочтительные твердые композиции данного изобретения могут быть получены в виде лепешек нагреванием основы лепешки (например, смеси сахара и жидкой глюкозы) под вакуумом для удаления избыточной воды и оставшиеся компоненты затем смешивают с получением смеси. Полученную смесь затем вытягивают в непрерывную цилиндрическую массу, из которой формуют отдельные лепешки. Лепешки затем охлаждают, подвергают визуальной проверке и расфасовывают в подходящую упаковку. Одной из подходящих форм расфасовки является вытяжная прозрачная упаковка из водонепроницаемого пластичного материала (например, поливинилхлорида), покрытая металлической, например, алюминиевой фольгой. Пациент достает лепешку, надавливая на упаковку для того, чтобы лепешка прорвала и прошла через герметично закрытую фольгу. Лепешки будут обычно рассасываться пациентом для выделения флурбипрофена. Твердые  
60 лекарственные композиции, предназначенные для разжевывания, могут быть изготовлены способами, используемыми для получения жевательных леденцов или жевательных резинок. Например, лекарство в твердой, предназначенной для разжевывания форме может быть получено из экструдированной смеси сахара и сиропа глюкозы, в которую добавлен флурбипрофен с необязательным, добавлением взбивающего агента, увлажнителя, смазки, вкусовой добавки и красителей. (См. Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Volume 1, Second Edition edited by H.A. Lieberman, L. Lachman and Schwartz published in 1989).  
65

Композиции в виде спрея могут быть получены растворением или - суспендированием флурбипрофена в жидкой среде, которая может также содержать другие ингредиенты, такие как стабилизаторы, буферные агенты, вкусовые добавки, подслащивающие добавки, красители и консерванты. Например, спрей может быть получен растворением в совместном растворителе (например, в спирте) не растворимых в воде ингредиентов. Две фазы затем смешивают и образующуюся смесь фильтруют и помещают в распределительный контейнер. Распределительные контейнеры могут быть снабжены мерным ручным механизмом разбрызгивания или распределитель может содержать диспергатор под давлением и снабжаться подходящим распределительным клапаном.

Одна форма из предпочтительных композиций для применения в данном изобретении представляет собой композиции, которые могут рассасываться или разжевываться пациентом и которые медленно высвобождают флурбипрофен. Флурбипрофен затем проходит через слизистую оболочку горла, где некоторое его количество абсорбируется, обеспечивая местное облегчение. Неабсорбированный флурбипрофен затем проглатывается пациентом и абсорбируется потоком крови. Флурбипрофен, абсорбированный таким образом, может оказывать системное действие, обеспечивая обезболивание, противовоспалительное и жаропонижающее действие в дополнение к тому, которое приходит в результате местного нанесения флурбипрофена на слизистую оболочку горла.

Вторая форма их предпочтительных композиций для применения в данном изобретении представляет собой спреи, которые вводятся так, чтобы жидкий состав контактировал со слизистой оболочкой горла так, чтобы часть активного ингредиента абсорбировалась, обеспечивая местное облегчение. Проглатывание жидкой композиции после этого значит, что неабсорбированный флурбипрофен может абсорбироваться потоком крови для обеспечения системного обезболивающего, противовоспалительного или жаропонижающего действия в добавлении к облегчению, которое приходит в результате местного применения флурбипрофена на слизистой оболочке горла.

Изобретение далее будет проиллюстрировано Примерами, которые приведены только в качестве примеров. Примеры с 1 по 4

Получали лепешки, содержащие следующие ингредиенты, масса которых выражена в миллиграммах на лепешку.

	Прим. 1	Прим. 2	Прим. 3	Прим. 4
Рацемический флурбипрофен	2,5	5	8,75	12,5
Вкусовая добавка (вишня)	7,05	7,05	7,05	7,05
Карбонат кальция	7,5	7,5	7,5	7,5
Диоксид кремния (Aerosil 300)	0,75	0,938	0,94	1,5
Твердые добавки из 1:1 смеси сахара и жидкой глюкозы	до 2350	до 2350	до 2350	до 2350

Смесь сахара и жидкой глюкозы нагревали до 140°C и создали вакуум для снижения содержания воды в смеси. В герметично закрытую емкость добавляли вкусовую добавку. Флурбипрофен, диоксид кремния (повышает текучесть) и карбонат кальция смешивали и смесь добавляли к остальным ингредиентам. Полученную смесь охлаждали и формовали в непрерывную цилиндрическую массу, из которой формовали отдельные лепешки. Отдельные твердые лепешки проверяли визуально и затем расфасовывали.

Полученные лепешки, как установлено, обеспечивают приятное на вкус стабильное и эффективное лечение большого горла.

Примеры с 5 по 7

По методике, аналогичной описанной в Примерах с 1 по 4, приведенных выше, получали лепешки, содержащие следующие ингредиенты, масса которых выражена в миллиграммах на лепешку.

	Прим. 5	Прим. 6	Прим. 7
Рацемический флурбипрофен	5	8,75	12,5
Левоментол	4	4	4
Вкусовая добавка (апельсин)	1,645	1,645	1,645
Вкусовая добавка (грейпфрут)	2,5	2,5	2,5
Сахарин натрия	2	2	2
Карбонат кальция	7,5	7,5	7,5
Диоксид кремния (Aerosil 300)	0,94	1,22	1,5
Твердые компоненты из 1:1 смеси сахара и жидкой глюкозы	до 2350	до 2350	до 2350

Примеры 8 и 9

По методике, аналогичной описанной в Примерах с 1 по 4, приведенных выше, получали лепешки, содержащие следующие ингредиенты, масса которых выражена в миллиграммах на лепешку.

	Прим. 8	Прим. 9
Рацемический флурбипрофен	5	12,5
Левоментол	1,551	1,551
Вкусовая добавка (апельсин)	1,645	1,645
Масло мяты перечной	2	2

Аспартам	4	4
Карбонат кальция	7,5	7,5
Диоксид кремния (Aerosil 300)	0,94	1,5
Твердые компоненты из 1:1 смеси сахара и жидкой глюкозы	до 2350	до 2350

Примеры 10 и 11

По методике, аналогичной описанной в Примерах с 1 по 4, приведенных выше, получали лепешки, содержащие следующие ингредиенты, масса которых выражена в миллиграммах на лепешку.

	Прим. 10	Прим. 11
Рацемический флурбипрофен	5	12,5
Левоментол	4	4
Вкусовая добавка (апельсин)	1,645	1,645
Вкусовая добавка (лайм)	2,5	2,5
Аспартам	4	4
Карбонат кальция	7,5-	7,5
Диоксид кремния (Aerosil 300)	0,94	1,5
Твердые компоненты из 1:1 смеси сахара и жидкой глюкозы	до 2350	до 2350

Примеры 12 и 13

По методике, аналогичной описанной в Примерах с 1 по 4, приведенных выше, получали лепешки, содержащие следующие ингредиенты, масса которых выражена в миллиграммах на лепешку.

	Прим. 12	Прим. 13
Рацемический флурбипрофен	5	12,5
Левоментол	4	4
Вкусовая добавка (лайм)	2,5	2,5
Аспартам	4	4
Карбонат кальция	7,5	7,5
Диоксид кремния (Aerosil 300)	0,94	1,5
Смесь сахара и жидкой глюкозы	до 2350	до 2350

Пример 14

Указанные ниже компоненты смешивали для получения фармацевтической композиции, которая может быть расфасована в распределительный контейнер, снабженный мерным ручным механизмом для разбрызгивания, который способен распылять композицию в виде тонкого спрея на слизистую оболочку горла. Все проценты приводятся из расчета на массу конечной композиции.

Рацемический флурбипрофен	0,624%
Спирт	34,71%
Сорбит (70% раствор)	13,90%
Глицерин	13,58%
Красители, вкусовые добавки	qs
Вода	до 100%

Эффективность лечения была продемонстрирована посредством клинических испытаний, в которых пациентам, страдающим заболеванием горла, вводят композиции, описанные в одном из примеров 2, 3 и 4 или плацебо. Пациента просили оценить эффективность лечения по таким параметрам, как облегчение боли, связанной с болезнью горла, уменьшение припухлости горла и/или улучшение глотания после лечения.

Пациенты также проверялись клинически для определения количества тонзиллофарингита.

### Формула винаходу

1. Рассасываемая твердая лекарственная форма, содержащая от 2,5 до 20 мг флурбипрофена, заключенного в лепешку, образованную охлаждением расплавленной массы на основе сахара или на основе сахарного спирта, предназначенная для высвобождения терапевтически эффективного количества флурбипрофена в полости рта таким образом, чтобы доставлять флурбипрофен на поверхность горла для лечения больного горла.

2. Лекарственная форма по пункту 1, содержащая от 5 до 12,5 мг флурбипрофена.

3. Способ лечения больного горла у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающий введение в полость рта указанного пациента фармацевтической композиции в виде рассасываемой твердой лекарственной формы, содержащей от 2,5 до 20 мг флурбипрофена и образованной охлаждением расплавленной массы на основе сахара или на основе сахарного спирта, содержащей флурбипрофен, таким образом, что когда лекарственная форма вводится в полость рта пациента, нуждающегося в лечении, и рассасывается, она высвобождает терапевтически эффективное количество флурбипрофена в полости рта, доставляя

флурбипрофен на поверхность горла для лечения больного горла.

4. Способ по пункту 3, в котором твердая лекарственная форма содержит от 5 до 12,5 мг флурбипрофена.

5. Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2002, N 6, 15.06.2002. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

U A 4 6 8 0 7 C 2

U A 4 6 8 0 7 C 2