

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

289 643

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1998 - 1565

(22) Přihlášeno: 21.11.1996

(30) Právo přednosti:
22.11.1995 GB 1995/9523833

(40) Zveřejněno: 12.08.1998
(Věstník č. 8/1998)

(47) Uděleno: 11.01.2002

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 13.03.2002
(Věstník č. 3/2002)

(86) PCT číslo: PCT/EP96/05208

(87) PCT číslo zveřejnění: WO 97/18802

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl.⁷:

A 61 K 31/192

A 61 K 9/00

A 61 P 29/00

(73) Majitel patentu:

THE BOOTS COMPANY PLC, Nottingham, GB;

(72) Původce vynálezu:

Barrett David Michael, Nottingham, GB;

Smith Carl Simon, Nottingham, GB;

Thurgood David Michael, Nottingham, GB;

(74) Zástupce:

Hakr Eduard Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název vynálezu:

**Lék pro léčbu bolesti v krku obsahující
flurbiprofen**

(57) Anotace:

Popisuje se pevná dávkovací forma určená pro cucání obsahující 2,5 až 20 mg flurbiprofenu v základu pastilky připraveném ochlazením roztavené hmoty, která má cukerný základ nebo cukerněalkoholový základ, tak, že když se dávkovací forma podává do ústní dutiny pacienta, který takovou léčbu potřebuje, a cucá se, uvolňuje tato pevná dávkovací forma terapeuticky účinné množství flurbiprofenu do ústní dutiny a tak dodává jmenovaný flurbiprofen na povrch krku pacienta za účelem léčení bolesti v krku.

CZ 289643 B6

Lék pro léčbu bolesti v krku obsahující flurbiprofen

Oblast techniky

5

Předkládaný vynález se týká nového léčebného použití flurbiprofenu. Flurbiprofen [2-(2-fluor-4-bifenylyl)propionová] kyselina je známé nesteroidní protizánětlivé léčivo, které má také analgetické a antipyretické účinky. Molekula flurbiprofenu existuje ve dvou enantiomerních formách a termínem flurbiprofen se zde rozumí jednotlivé stereoizomery a jejich směsi v jakémkoli poměru včetně směsi 1:1, které jsou zde označovány jako racemický flurbiprofen. Flurbiprofen může existovat ve formě farmaceuticky přijatelných solí nebo ve formě derivátů, jako jsou estery a tyto soli nebo estery jsou v předkládaném vynálezu shrnuty pod termín flurbiprofen.

Dosavadní stav techniky

15

Flurbiprofen a jeho S (+) enantiomer je navržen pro léčbu onemocnění dásní.

20

EP 137 668-A (Upjohn) popisuje použití flurbiprofenu pro prevenci nebo inhibici alveolárního vstřebávání kosti.

25

EP 486 561 (Sepracor) popisuje použití S (+) -flurbiprofenu pro léčbu periodontálních onemocnění a pro podporu obnovování kosti spojného s onemocněním. Mezi periodontální onemocnění patří periodontitida, zánět dásně a periodontóza.

Oba dokumenty specificky popisují léčbu dásní a netýkají se jiných částí ústní dutiny.

Podstata vynálezu

30

Jeden aspekt podle předkládaného vynálezu poskytuje pevnou dávkovací formu určenou pro cucání obsahující 2,5 až 20 mg flurbiprofenu obsaženého v základu pastilky získané ochlazením roztavené hmoty, která má cukerný základ nebo cukerně-alkoholový základ tak, že když se dávkovací forma podává do ústní dutiny pacienta, který takovou léčbu potřebuje, a cucá se, uvolňuje tato pevná dávkovací forma terapeuticky účinné množství flurbiprofenu do ústní dutiny a tak dodává jmenovaný flurbiprofen na povrch krku pacienta za účelem léčení bolesti v krku.

40

Další aspekt podle předkládaného vynálezu se týká použití farmaceutické kompozice ve formě pevné dávkovací formy určené pro cucání obsahující 2,5 až 20 mg flurbiprofenu, kdy se tato dávkovací forma připraví ochlazením roztavené hmoty s cukerným nebo cukerně-alkoholovým základem obsahující flurbiprofen, při výrobě léčiva pro léčení bolesti v krku tak, že po podání dávkovací formy do dutiny ústní pacienta, který takovou léčbu potřebuje, pevná dávkovací forma uvolní terapeuticky účinné množství flurbiprofenu do dutiny ústní a tak dodá jmenovaný flurbiprofen na povrch krku pacienta.

45

Pevná dávkovací forma s výhodou obsahuje 5 až 12,5 mg flurbiprofenu.

50

Pevnou dávkovací formou může být pastilka. Termín „pastilka“, používaný v souladu s předkládaným vynálezem, zahrnuje všechny dávkovací formy, ve kterých je produkt upraven chlazením roztavené hmoty obsahující aktivní látku v cukerném základu nebo v cukerně-alkoholickém základu (například sorbitolu). Výhodnou pevnou dávkovací formou je pastilka připravená chlazením zahřátého pastilkového základu obsahujícího cukr, kapalnou glukózu, flurbiprofen a další excipienty za vzniku pevné pastilky.

Bylo zjištěno, že terapeuticky účinné množství je 5 až 40 % dávky pro normálního dospělého člověka, pokud se podává za účelem dosažení protizánětlivého a/nebo analgetického účinku. Flurbiprofen může být proto přítomen ve farmaceutickém prostředku v množství 2,5 až 20 mg, s výhodou 5 až 12,5 mg. Pokud se použije farmaceuticky přijatelná sůl, množství použité soli by mělo být takové, aby se získalo požadované množství flurbiprofenu. Mezi vhodné soli patří soli alkalických kovů, například sodná sůl nebo soli aminokyselin, například lysinu, argininu nebo megluminu s flurbiprofenem.

Lze očekávat, že pokud se flurbiprofen společně s jinými nesteroidními protizánětlivými činidly drží v ústech, působí nepříjemný pocit pálení v zadní části úst. Toto by bylo pro léčené pacienty jasně nepříjemné. Překvapivě bylo zjištěno, že k nepříjemnému pocitu pálení nedochází pokud se prostředky podle předkládaného vynálezu použijí pro léčbu bolesti v krku, ale že se pacientům uleví od příznaků bolesti v krku.

Pevné dávkovací formy mohou být připraveny pomocí postupů, které jsou známé v oblasti výroby pastilek a mohou obsahovat další složky známé v takových dávkovacích formách, jako jsou například činidla upravující kyselost, kalící činidla, stabilizační činidla, pufrovací činidla, příchutě, sladidla, barviva a konzervační látky. Například výhodné pevné prostředky podle předkládaného vynálezu mohou být upraveny jako pastilky zahrátím pastilkové báze (například směsi cukru a kapalně glukózy) ve vakuu za odstranění přebytku vody a potom se ke směsi přidají zbývající složky. Vzniklá směs se potom převede na souvislou válcovitou hmotu, ze které se tvoří jednotlivé pastilky. Pastilky se potom ochladí, vizuálně se zkontrolují a balí do vhodných balení. Jednou formou vhodného balení je bublinové balení (blister) do plastického obalu nepropouštějícího vodu (například do polyvinylchloridu) uzavřeného kovovou, například hliníkovou, fólií. Pacient vyjme pastilku pomocí zatlačení na blister, přičemž dojde k prasknutí kovové fólie a pastilka projde. Pacienti pastilky normálně cucají, přičemž dochází k uvolnění flurbiprofenu.

Výhodné prostředky pro použití podle předkládaného vynálezu jsou prostředky, které mohou být pacientem cucány, a které pomalu uvolňují flurbiprofen. Flurbiprofen potom projde přes sliznici jícnu, kde se ho část absorbuje, čímž dojde k místní úlevě. Neabsorbovaný flurbiprofen potom pacient spolkne a absorbuje se potom do krve. Takto absorbovaný flurbiprofen může vedle úlevy způsobené místní aplikací flurbiprofenu na sliznici v krku také systematicky působit analgeticky, protizánětlivě a antipyreticky.

Předkládaný vynález bude dále ilustrován následujícími příklady, které jsou zde uvedeny pouze jako příklady.

Příklady provedení vynálezu

40

Příklad 1 až 4

Připravené pastilky obsahují následující složky, jejichž obsah je vyjádřen jako hmotnost v miligramech na pastilku.

45

	Př. 1	Př. 2	Př. 3	Př. 4
Racemický flurbiprofen	2,5	5	8,75	12,5
Příchuť (třešně)	7,05	7,05	7,05	7,05
5 Uhlíčitán vápenatý	7,5	7,5	7,5	7,5
Oxid křemičitý (Aerosil 300)	0,75	0,938	0,94	1,5
Pevná složka ze směsi 1:1 cukr a kapalná glukóza	do 2350	do 2350	do 2350	do 2350
10	Směs cukru a kapalně glukózy se zahřeje na 140 °C, a aby se snížil obsah vody ve směsi, použije se vakuum. Do utěsněné nádoby se přidá příchuť. Smísí se flurbiprofen, oxid křemičitý (ztekucovací prostředek) a uhlíčitán vápenatý a směs se přidá k ostatním složkám. Vzniklá směs se ochladí a vytvoří se z ní souvislá válcovitá hmota, ze které se připraví jednotlivé pastilky. Jednotlivé pevné pastilky se vizuálně kontrolují a balí.			

15 Bylo zjištěno, že připravené pastilky jsou chutné, stabilní a účinné pro léčbu bolesti v krku.

Příklad 5 až 7

20 Podobným způsobem jako je popsáno v příkladech 1 až 4 výše se připraví pastilky obsahující následující složky, jejich obsah je vyjádřen v miligramech na pastilku.

	Př. 5	Př. 6	Př. 7
25 Racemický flurbiprofen	5	8,75	12,5
Levomentol	4	4	4
Příchuť (pomeranč)	1,645	1,645	1,645
Příchuť (grapefruit)	2,5	2,5	2,5
Sacharin sodný	2	2	2
30 Uhlíčitán sodný	7,5	7,5	7,5
Oxid křemičitý (Aerosil 300)	0,94	1,22	1,5
Pevná složka ze směsi 1:1 cukr a kapalná glukóza	do 2350	do 2350	do 2350

35 Příklad 8 a 9

Podobným způsobem jako je popsáno v příkladech 1 až 4 výše se připraví pastilky obsahující následující složky, jejich obsah je vyjádřen v miligramech na pastilku.

	Př. 8	Př. 9
40 Racemický flurbiprofen	5	12,5
Levomentol	1,551	1,551
Příchuť (pomeranč)	1,645	1,645
45 Olej máty peprné	2	2
Aspartam	4	4
Uhlíčitán vápenatý	7,5	7,5
Oxid křemičitý(Aerosil 300)	0,94	1,5
Pevná složka ze směsi 1:1 cukr a kapalná glukóza	do 2350	do 2350
50		

Příklad 10 a 11

5 Podobným způsobem jako je popsáno v příkladech 1 až 4 výše se připraví pastilky obsahující následující složky, jejich obsah je vyjádřen v miligramech na pastilku.

	Př. 10	Př. 11
Racemický flurbiprofen	5	12,5
Levomentol	4	4
10 Příchut' (pomeranč)	1,645	1,645
Příchut' (citron)	2,5	2,5
Aspartam	4	4
Uhličitan vápenatý	7,5	7,5
Oxid křemičitý(Aerosil 300)	0,94	1,5
15 Pevná složka ze směsi 1:1 cukr a kapalná glukóza	do 2350	do 2350

Příklad 12 a 13

20 Podobným způsobem jako je popsáno v příkladech 1 až 4 výše se připraví pastilky obsahující následující složky, jejich obsah je vyjádřen v miligramech na pastilku.

	Př. 12	Př. 13
25 Racemický flurbiprofen	5	12,5
Levomentol	4	4
Příchut' (citron)	2,5	2,5
Aspartam	4	4
Uhličitan vápenatý	7,5	7,5
30 Oxid křemičitý(Aerosil 300)	0,94	1,5
Pevná složka ze směsi 1:1 cukr a kapalná glukóza	do 2350	do 2350

35 Účinnost léčby byla demonstrována pomocí klinických testů, při kterých byly pacientům trpícím bolestí v krku podávány prostředky popsané v příkladech 2, 3 a 4 nebo placebo. Pacienti byli požádáni, aby odhadli účinnost léčby na základě parametrů, jako je zmírnění bolesti spojené s bolestí v krku, zmenšení otoku krku a/nebo zlepšení polykání po léčbě. Lékaři také vyšetřovali u pacientů rozsah tozilorofaryngitidy.

40

Průmyslová využitelnost

45 Předkládaný vynález poskytuje farmaceutické prostředky obsahující flurbiprofen, které jsou účinné při léčbě bolestí v krku, zahrnuje podávání farmaceutického prostředku pacientovi, v pevné dávkové formě pro žvýkání nebo cucání nebo ve formě spreje obsahujícího účinné množství flurbiprofenu. Tyto prostředky uvolňují flurbiprofen v ústní dutině, a tak se flurbiprofen dostane na povrch bolestivého místa v krku.

PATENTOVÉ NÁROKY

- 5 1. Pevná dávkovací forma pro cucání, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje 2,5 až 20 mg flurbiprofenu přítomného v základu pastilky připravené ochlazením roztavené hmoty sestávající z cukerného nebo cukerně alkoholického základu tak, že když se dávkovací forma podá do ústní dutiny pacienta, který takovou léčbu potřebuje, a cucá se, uvolní pevná dávkovací forma terapeuticky účinné množství flurbiprofenu do ústní dutiny a dodá tak flurbiprofen na povrch krku pacienta za účelem léčení bolesti v krku.
- 10 2. Pevná dávkovací forma podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje 5 až 12,5 mg flurbiprofenu.
- 15 3. Použití farmaceutické kompozice ve formě pevné dávkovací formy pro cucání obsahující 2,5 až 20 mg flurbiprofenu připravené ochlazením roztavené hmoty, která má cukerný nebo cukerně alkoholický základ obsahující flurbiprofen, při výrobě léčiva pro léčení bolesti v krku tak, že po podání dávkovací formy do dutiny ústní pacienta, který takovou léčbu potřebuje, pevná dávkovací forma uvolní terapeuticky účinné množství flurbiprofenu do ústní dutiny a dodá tak
- 20 flurbiprofen na povrch krku pacienta.
4. Použití podle nároku 3, kde pevná dávkovací forma obsahuje 5 až 12,5 mg flurbiprofenu.

25

Konec dokumentu
