



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **317287**

(13) **B1**

(51) Int Cl⁷

A 61 K 31/19, 9/00

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	19982294	(86)	Innt.inng.dag og søknadsnr	1996.11.21 PCT/EP96/05208
(22)	Inng.dag	1998.05.20	(85)	Videreføringsdag	1998.05.20
(24)	Løpedag	1996.11.21	(30)	Prioritet	1995.11.22, GB, 9523833
(41)	Alm.tilgj	1998.07.20			
(45)	Meddelt:	2004.10.04			
(71)	Søker	The Boots Co plc , 1 Thane Road West, Nottingham NG2 3AA, England, GB			
(72)	Oppfinner	David Michael Barrett, , Nottingham, England, GB Carl Simon Smith, Nottingham, England, GB David Michael Thurgood, Nottingham, England, GB			
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS , Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, NO			

(54)	Benevnelse	Farmasøytiske blandinger omfattende flurbiprofen			
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A92/00725			
(57)	Sammendrag				

Den foreliggende oppfinnelse vedrører anvendelse av flurbiprofen ved behandling av sårhals, og som omfatter administrering til en pasient med behov for slik behandling av en farmasøytisk blanding i form av en tyggbar eller sugbar fast doseringsform eller en spray inneholdende en terapeutisk effektiv mengde av flurbiprofen og som frigir flurbiprofenet i munnhulen slik at flurbiprofenet blir avgitt til overflaten av den såre hals.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører en ny medisinsk anvendelse av flurbiprofen. Oppfinnelsen vedrører nærmere farmasøytiske blandinger i form av en tyggbar eller sugbar fast doseringsform omfattende flurbiprofen, samt
5 anvendelse derav for behandling av sår hals. Flurbiprofen [2-(2-fluor-4-bifenylyl)propion]syre er et velkjent ikke-steroidalt anti-inflammatorisk legemiddel som også har analgetisk og antipyretisk aktivitet. Flurbiprofen-molekylet eksisterer i to enantiomere former, og betegnelsen flurbiprofen som anvendt heri er ment å omfatte de individuelle enantiomerer og blandinger derav, i hvilket som helst
10 forhold innbefattet en 1:1-blanding som det refereres til heri som racemisk flurbiprofen. Flurbiprofen kan finnes i form av farmasøytisk akseptable salter eller i form av derivater så som estere, og slike salter eller estere er omfattet av betegnelsen "flurbiprofen" som anvendt heri.

Flurbiprofen og dens S(+)-enantiomer er blitt foreslått for behandling av
15 medisinske tilstander i tannkjøttet.

EP 137668-A (Upjohn) beskriver anvendelse av flurbiprofen for forebyggelse eller inhibering av alveolar benresorpsjon.

EP 486561-A (Sepracor) beskriver anvendelse av S(+)-flurbiprofen for å behandle periodontal sykdom og for å befordre gjenvekst av ben i forbindelse med
20 denne sykdom. Periodontal sykdom er angitt å inkludere periodontitt, gingivitt og periodontose.

Begge disse dokumenter beskriver spesifikt behandlingen av tannkjøttet, og angår ikke noen som helst annen del av munnhulen.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører anvendelse av flurbiprofen ved
25 fremstilling av tyggbar eller sugbar fast doseringsform for behandling av sår strupe. Behandlingen involverer administrering til en pasient med behov for slik behandling av en farmasøytisk blanding i form av en tyggbar eller sugbar fast doseringsform, eller en spray inneholdende en terapeutisk effektiv mengde av flurbiprofen som frigir flurbiprofenet i munnhulen slik at flurbiprofenet blir avgitt til
30 overflaten av den såre hals.

I ett første aspekt av oppfinnelsen, omfattes en tyggbar eller sugbar fast doseringsform for behandling av sår hals omfattende 2,5 mg til 20 mg av flurbiprofen inneholdt i en sugetablettbase dannet ved avkjøling av en sukkerbasert eller sukkeralkoholbasert smeltet masse, slik at når doseringsformen

administreres til munnhulen i en pasient i behov derav og suget slik at den faste doseringsformen frigjør en terapeutisk effektiv mengde av flurbiprofen i munnhulen slik at flurbiprofenet blir avgitt til overflaten av den såre halsen i nevnte pasient.

Den faste doseringsform kan være en sugetablett eller tyggetablett ("lozenge") som er ment å bli suget eller tygget av pasienten, kapsel, pastill eller gummi, f.eks. tyggegummi. Betegnelsen "lozenge" som anvendt heri er ment å omfatte alle doseringsformer hvor produktet er dannet ved avkjøling av en sukkerbasert eller sukkeralkoholbasert (f.eks. sorbitol) smeltet masse inneholdende det aktive materiale. Betegnelsen "tablett" som anvendt heri er ment å omfatte enhetsdoseringsformer laget av komprimerte pulvere eller granuler, eller komprimert pasta. En foretrukket farmasøytisk blanding er en "lozenge" fremstilt ved avkjøling av en oppvarmet "lozenge"-base omfattende sukker, flytende glukose, flurbiprofen og andre eksipienser under dannelse av faste "lozenger".

Den terapeutisk effektive mengde er blitt funnet å være fra 5% til 40% av den normale voksne dose når den blir gitt ved inntak, for å oppnå en systemisk anti-inflammatorisk og/eller analgetisk effekt. Flurbiprofen kan derfor være tilstede i den farmasøytiske blanding i en mengde på fra 2,5 til 20 mg, fortrinnsvis 5 til 12,5 mg. Hvor det anvendes et farmasøytisk akseptabelt salt av flurbiprofen, bør den mengde av saltet som anvendes være slik at den gir den ønskede mengde av flurbiprofen. Egnede salter inkluderer alkalimetallsaltene f.eks. natriumsaltet, eller aminosyresalter f.eks. lysin-, arginin- eller megluminsaltene av flurbiprofen.

I et annet aspekt av foreliggende oppfinnelse, omfattes en anvendelse av en farmasøytisk blanding i form av en tyggbar eller sugbar fast doseringsform inneholdende 2,5 mg til 20 mg av flurbiprofen dannet ved avkjøling av en sukkerbasert eller sukkeralkoholbasert smeltet masse inneholdende flurbiprofenet, ved fremstilling av et medikament for behandling av sår hals slik at ved administrering av doseringsformen til munnhulen til en pasient i behov derav, frigir den faste doseringsformen en terapeutisk effektiv mengde av flurbiprofen til munnhulen, slik at nevnte flurbiprofen blir avgitt til overflaten av den såre hals, i nevnte pasient.

Det ville være å vente at flurbiprofen, på samme måte som andre ikke-steroidale anti-inflammatoriske midler, ville forårsake en ubehagelig brennende følelse innerst i munnen når det beholdes i munnen. Dette ville klart være

uakseptabelt for pasienten som behandles. De foreliggende søkere har overraskende funnet at en uakseptabel brennende følelse ikke blir erfart når den foreliggende oppfinnelse blir anvendt til å behandle en sår hals, men at pasienten virkelig får lindring for symptomene ved sår hals.

5 Faste doseringsformer kan fremstilles ved fremgangsmåter som er vel kjent i teknologien for fremstilling av "lozenger", tabletter, kapsler eller tyggegummi, og kan inneholde andre bestanddeler kjent i slike doseringsformer, så som surhetsregulatorer, dekkmidler, stabiliseringsmidler, bufringsmidler, smaksmidler, søtemidler, fargemidler og konserveringsmidler. F.eks. kan de foretrukne faste
10 formuleringer ifølge den foreliggende oppfinnelse fremstilles som "lozenger" ved oppvarming av "lozenge"-basen (f.eks. en blanding av sukker og flytende glukose) under vakuum for å fjerne overskudd av vann, og de gjenværende komponenter blir deretter blandet inn i blandingen. Den resulterende blanding blir deretter trukket til en kontinuerlig sylindrisk masse hvorifra den enkelte "lozenger" blir
15 dannet. "Lozengene" blir deretter avkjølt, underkastet en visuell kontroll og pakket i egnede pakninger. En form av passende pakning er en blisterpakke av et vannugjennomtrengelig plastmateriale (f.eks. polyvinylklorid) lukket med en metallisk f.eks. aluminiumfolie. Pasienten fjerner "lozengen" ved å anvende et trykk på blisteret for å tvinge "lozengen" til å sprenges og passere gjennom
20 metallfolieforseglingen. "Lozenger" vil normalt bli suget av pasienten for å frigi flurbiprofenet. Tyggbare fastdoseformuleringer kan lages ved fremgangsmåtene som anvendes til fremstilling av tyggbare sukkertøyprodukter eller tyggegummi. En tyggbar fast doseringsform kan fremstilles f.eks. fra en ekstrudert blanding av sukker og glukosesirup som flurbiprofenet er blitt tilsatt til med eventuell tilsetning
25 av piskemidler, fuktighetsbevarende midler, smøremidler, smaksmidler og fargemidler. (Se Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, volum 1, annen utgave, utgitt av H A Lieberman, L Lachman og J B Schwartz, publisert i 1989).

Sprayformuleringer kan fremstilles ved oppløsning eller oppslemming av flurbiprofen i et flytende medium som også kan inneholde andre bestanddeler så
30 som stabiliseringsmidler, bufringsmidler, smaksmidler, søtemidler, fargemidler, bufringsmidler, smaksmidler, søtemidler, fargemidler og konserveringsmidler. F.eks. kan det fremstilles en spray ved oppløsning av vannløselige komponenter i vann og ikke vannløselige bestanddeler i et ko-løsningsmiddel (f.eks. alkohol). De to faser blir deretter blandet, og den resulterende blanding filtrert og plassert i

dispenseringsbeholdere. Dispenseringsbeholderne kan være utstyrt med en utmålende, manuelt operert spraymekanisme, eller dispensereren kan inneholde et drivmiddel under trykk og være utstyrt med en egnet dispenseringsventil.

En form av foretrukne formuleringer for anvendelse i den foreliggende oppfinnelse er blandinger som kan suges eller tygges av pasienten og som langsomt frigir flurbiprofenet. Flurbiprofenet passerer deretter over slimhinne-
 5 membranen i halsen, hvor noe blir absorbert og gir lokal lindring. Det ikke-absorberte flurbiprofen blir deretter svelget av pasienten og deretter absorbert i blodstrømmen. Det således absorberte flurbiprofen kan virke systematisk og gi
 10 analgesi, anti-inflammatorisk og anti-pyretisk aktivitet i tillegg til den lindring som kommer fra den lokale applikasjon av flurbiprofen til slimhinne-membranen i halsen.

En annen form av foretrukne formuleringer for anvendelse i den foreliggende oppfinnelse er en spray som administreres slik at den flytende
 15 blanding blir bragt i kontakt med slimhinne-membranen i halsen slik at noe av den aktive bestanddel blir absorbert og gir lokal lindring. Svelging av den flytende blanding betyr da at det ikke-absorberte flurbiprofen kan absorberes i blodstrømmen og gi systemisk analgetisk, anti-inflammatorisk eller anti-pyretisk
 20 aktivitet i tillegg til den lindring som kommer fra den lokale applikasjon av flurbiprofen til slimhinne-membranen i halsen.

Oppfinnelsen skal nå illustreres ved følgende eksempler.

EKSEMPLENE 1 TIL 4

Det ble fremstilt "lozenger" inneholdende følgende bestanddeler uttrykt som
 25 vekt i mg pr. "lozenge".

	Eks. 1	Eks. 2	Eks. 3	Eks. 4
Racemisk flurbiprofen	2,5	5	8,75	12,5
Smaksmiddel (kirsebær)	7,05	7,05	7,05	7,05
30 Kalsiumkarbonat	7,5	7,5	7,5	7,5
Silisiumdioksyd (Aerosil 300)	0,75	0,938	0,94	1,5
Faste stoffer fra en 1:1-blanding av sukker og flytende glukose	til 2350	til 2350	til 2350	til 2350

Blandingen av sukkeret og flytende glukose ble oppvarmet til 140°C og vanninnholdet av blandingen ble redusert ved hjelp av vakuum. Smaksmidlet ble tilsatt i en forseglet beholder. Flurbiprofenet, silisiumdioksydet (flytehjelp) og kalsiumkarbonatet ble blandet, og blandingen tilsatt til resten av bestanddelene.

5 Den resulterende blanding ble avkjølt og dannet til en kontinuerlig sylindrisk masse hvorifra de enkelte "lozenger" ble dannet. De enkelte faste "lozenger" ble visuelt inspisert og deretter pakket.

De resulterende "lozenger" ble funnet å gi velsmakende, stabil og effektiv behandling for såre halsar.

10

EKSEMPLENE 5 TIL 7

På lignende måte som den beskrevet i eksemplene 1-4 ovenfor, ble det laget "lozenger" inneholdende følgende bestanddeler uttrykt som vekt i mg pr. "lozenge".

15

	Eks. 5	Eks. 6	Eks. 7
Racemisk flurbiprofen	5	8,75	12,5
Levomentol	4	4	4
Smaksmiddel (appelsin)	1,645	1,645	1,645
20 Smaksmiddel (grapefukt)	2,5	2,5	2,5
Natriumsakkarin	2	2	2
Kalsiumkarbonat	7,5	7,5	7,5
Silisiumdioksyd (Aerosil 300)	0,94	1,22	1,5
Faste stoffer fra en 1:1-blanding	til	til	til
25 av sukker og flytende glukose	2350	2350	2350

EKSEMPLENE 8 OG 9

På lignende måte som den beskrevet i eksemplene 1-4 ovenfor, ble det laget "lozenger" inneholdende følgende bestanddeler uttrykt som vekt i mg pr.

30 "lozenge".

	Eks. 8	Eks. 9
Racemisk flurbiprofen	5	12,5
Levomentol	1,551	1,551
Smaksmiddel (appelsin)	1,645	1,645
5 Peppermynnteolje	2	2
Aspartam	4	4
Kalsiumkarbonat	7,5	7,5
Silisiumdioksyd (Aerosil 300)	0,94	1,5
Faste stoffer fra en 1:1-blanding	til	til
10 av sukker og flytende glukose	2350	2350

EKSEMPLENE 10 OG 11

På lignende måte som den beskrevet i eksemplene 1-4 ovenfor, ble det laget "lozenger" som inneholder følgende bestanddeler uttrykt som vekt i mg pr.

15 "lozenge".

	Eks. 10	Eks. 11
Racemisk flurbiprofen	5	12,5
Levomentol	4	4
Smaksmiddel (appelsin)	1,645	1,645
20 Smaksmiddel (lime)	2,5	2,5
Aspartam	4	4
Kalsiumkarbonat	7,5	7,5
Silisiumdioksyd (Aerosil 300)	0,94	1,5
Faste stoffer fra en 1:1-blanding	til	til
25 av sukker og flytende glukose	2350	2350

EKSEMPLENE 12 OG 13

På lignende måte som beskrevet i eksemplene 1-4 ovenfor, ble det laget "lozenger" som inneholder følgende bestanddeler uttrykt som vekt i mg pr.

30 "lozenge".

	Eks. 12	Eks. 13
Racemisk flurbiprofen	5	12,5
Levomentol	4	4
Smaksmiddel (lime)	2,5	2,5
5 Aspartam	4	4
Kalsiumkarbonat	7,5	7,5
Silisiumdioksyd (Aerosil 300)	0,94	1,5
En 1:1-blanding av	til	til
sukker og flytende glukose	2350	2350

10

EKSEMPEL 14

Følgende komponenter ble blandet for å gi en farmasøytisk formulering som kan pakkes i en dispenseringsbeholder utstyrt med en utmålede manuelt operert spraymekanisme som gjør det mulig å spraye formuleringen på slim-

15 hinne membranen i halsen som en fin spray. Alle prosentsetser er etter vekt av den endelige formulering.

	Racemisk flurbiprofen	0,624%
	Alkohol	34,71%
20	Sorbitol (70% løsning)	13,90%
	Glycerol	13,58%
	Farge, smak	qs
	Vann	til 100%

25 Effektiviteten av behandlingen er blitt demonstrert ved hjelp av kliniske forsøk hvori pasienter som lider av såre halsar blir administrert formuleringene beskrevet i ett av eksemplene 2, 3 og 4 eller en placebo. Pasienten ble spurt om å vurdere effektiviteten av behandlingen ved parametere så som lindring av smerten i forbindelse med den såre strupe, reduksjonen av svellingen i strupen

30 og/eller forbedringen i svelgingen etter behandlingen. Pasientene ble også undersøkt av en kliniker for å bestemme mengden av tonsillfaryngitt.

PATENTKRAV

1. Tyggbar eller sugbar fast doseringsform for behandling av sår hals omfattende 2,5 mg til 20 mg av flurbiprofen inneholdt i en sugetablettbase dannet ved avkjøling av en sukkerbasert eller sukkeralkoholbasert smeltet masse, slik at når doseringsformen administreres til munnhulen i en pasient i behov derav og suget slik at den faste doseringsformen frigjør en terapeutisk effektiv mengde av flurbiprofen i munnhulen slik at flurbiprofenet blir avgitt til overflaten av den såre halsen i nevnte pasient.
2. Fast doseringsform som krevd i krav 1, karakterisert ved at den omfatter 5mg til 12,5 mg av flurbiprofen.
3. Anvendelse av en farmasøytisk blanding i form av en tyggbar eller sugbar fast doseringsform inneholdende 2,5 mg til 20 mg av flurbiprofen dannet ved avkjøling av en sukkerbasert eller sukkeralkoholbasert smeltet masse inneholdende flurbiprofenet, ved fremstilling av et medikament for behandling av sår hals slik at ved administrering av doseringsformen til munnhulen til en pasient i behov derav, frigir den faste doseringsformen en terapeutisk effektiv mengde av flurbiprofen til munnhulen, slik at nevnte flurbiprofen blir avgitt til overflaten av den såre hals, i nevnte pasient.
4. Anvendelse ifølge krav 3, hvor mengden av den faste doseringsformen omfatter fra 5 mg til 12,5 mg flurbiprofen.