

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) **BG**

(11) **64166 B1**

7(51) A 61 K 31/19

A 61 K 9/00

A 61 P 11/04



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 102526

(22) Заявено на 09.06.98

(24) Начало на действие
на патента от: 21.11.96

Приоритетни данни

(31) 9523833 (32) 22.11.95 (33) GB

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 2 на 26.02.99

(45) Отпечатано на 31.03.2004

(46) Публикувано в бюлетин № 3
на 31.03.2004

(56) Информационни източници:
EP 0137668; EP 0486561; WO88/03021;
EP 0070714; WO92/00725

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприжател(и):

THE BOOTS COMPANY P.L.C.,
NOTTINGHAM, 1 THANE ROAD
WEST (GB)

(72) Изобретател(и):

David Michael Barrett
Carl Simon Smith
David Michael Thurgood
Nottingham, (GB)

(74) Представител по индустриална
собственост:

Румяна Стефанова Слабова, 1124 София,
ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на РСТ заявка:
PCT/EP96/05208, 21.11.96

(87) № и дата на РСТ публикация:
WO97/18802, 29.05.97

(54) ТВЪРДИ ДОЗИРАНИ ФОРМИ, СЪДЪРЖАЩИ ФЛУРБИПРОФЕН

(57) Съставите са приложими при лечението на тонзилите. Те се прилагат в твърда дозирана форма за дъвчене или смукане или като спрей и съдържат терапевтично ефективно количество флурбипрофен, който се освобождава в устната кухина и достига повърхността на тонзилите.

4 претенции

BG 64166 B1

(54) ТВЪРДИ ДОЗИРАНИ ФОРМИ, СЪДЪРЖАЩИ ФЛУРБИПРОФЕН**Област на техниката**

Изобретението се отнася до твърди дозирани форми съдържащи флурбипрофен. Изобретението се отнася до ново приложение в медицината на флурбипрофен. Флурбипрофенът [2-(2-флуоро-4-бифенил-ил)пропионова] киселина е добре известно нестероидно противовъзпалително лекарство, което притежава също така аналгетично и антипиретично действие. Молекулата на флурбипрофена съществува в две енантиомерни форми и терминът флурбипрофен, така, както е използван тук, обхваща отделните енантиомери, както и смесите им във всякакви пропорции, включително и смес 1:1, с която тук се означава рацемичен флурбипрофен. Флурбипрофенът може да съществува под формата на фармацевтично приемлива сол или под формата на производни, напр. естери. Тези соли или естери също така се включват в термина "флурбипрофен", така както е използван тук.

Предшестващо състояние на техниката

Флурбипрофенът и неговият S(+)-енантиомер са били предложени за лечение на медицински състояния на венците.

EP 137668-A (Urjohn) описва използването на флурбипрофен за профилактика или инхибиране на алвеоларната костна резорбция.

EP 486561-A (Sepracor) описва използването на S(+)-флурбипрофен за лечение на периодонтална болест и за стимулиране възстановяването на костта, свързано с болестта. В термина периодонтална болест се включват периодонтит, гингивит и пародонтоза.

Двата цитирани по-горе документа описват специално лечението на венците и не се отнасят до друга част на устната кухина.

WO 88/03021 се отнася до метод за инхибиране, предпазване и/или лечение на гингивит чрез прилагане на орална дозираща форма, включваща флурбипрофен. Във WO 88/03021 не се описва лингветна дозираща форма на база захар или захар-алкохол, включваща флурбипрофен за лечение на възпалено гърло, която да няма неприятно парещо усещане,

свързано с флурбипрофена.

EP 0070714 се отнася до метод за лечение на дихателен дистресов синдром при възрастни чрез прилагане на орална дозираща форма, включваща флурбипрофен. В EP 0070714 не се описва лингветна дозираща форма на база захар или захар-алкохол, включваща флурбипрофен за лечение на възпалено гърло, която да няма неприятно парещо усещане, свързано с флурбипрофена. WO 92/00725 се отнася до течен състав, включващ нестероидно противовъзпалително лекарство за лечение на възпаления на устната кухина.

Във WO 92/00725 не се описва лингветна дозираща форма на база захар или захар-алкохол, включваща флурбипрофен, за лечение на възпалено гърло, която да няма неприятно парещо усещане, свързано с флурбипрофена.

Техническа същност на изобретението

Изобретението се отнася до твърда дозираща форма за смучене за лечение на възпалено гърло, характеризираща се с това, че включва 2,5 до 20 mg флурбипрофен, съдържащ се в лингветна база, оформена чрез охлаждане на база захарна или захар-алкохолна стопена маса, така че когато дозиращата форма се приложи към устната кухина на нуждаещ се от това пациент и се смуче, формата освобождава лечебно ефективно количество флурбипрофен в устната кухина и отдава флурбипрофена към повърхността на възпаленото гърло на пациента.

Лингветата представлява твърда дозираща форма, която трябва да се смуче от пациента или да бъде под формата на таблетка за смучене или дъвчене, на капсула, пастила или смола, например дъвка. Терминът "лингвета", така както е използван тук, е предназначен да включва всички дозировки, при които продуктът се получава чрез охлаждане на стопена маса на базата на захар или на захар-алкохолна база (напр. сорбитол), съдържаща активната съставка. Терминът "таблетка", така както е използван тук, е определен да включи единични дозирани форми, изработени от пресовани прахове или гранули, или от пресовани пасти. Предпочетен фармацевтичен състав е лингвета, приготвена чрез охлаждане на база, включваща захар, течна глюкоза, флурбипрофен и други ексципиенти

за получаване на твърди лингвети.

Установено е, че терапевтичното ефективно количество е от 5 до 40% от нормалната доза за възрастни, когато се прилага орално (поглъщане), за постигане на систематичен противовъзпалителен и/или аналгетичен ефект. Следователно, във фармацевтичния състав флурбипрофенът може да бъде застъпен в количество от 2,5 до 20 mg, за предпочитане от 5 до 12,5 mg. Когато се използва фармацевтично приемлива сол на флурбипрофена, количеството на използваната сол трябва да бъде такова, че да достави желаното количество флурбипрофен. Подходящите соли включват солите на алкалните метали, напр. натриева сол или аминосоли, напр. лизинова, аргинилова или меглуминова сол на флурбипрофена.

От флурбипрофена ще се очаква, по аналогия с други нестероидни противовъзпалителни агенти, да предизвиква неприятно усещане за парене в дъното на устната кухина, при задържане в устата. Ясно е, че това е неприемливо за пациента, който се лекува. Заявителите на представеното изобретение изненадващо са установили, че неприемливото усещане за парене не се проявява, когато представеното изобретение е използвано за лечение на тонзилит, а пациентът получава облекчение от симптомите на възпаленото гърло.

Твърдите дозирани форми могат да се получат по методи, добре известни в практиката за получаване на лингвети, таблетки, капсули или дъвки и могат да съдържат и други известни съставки като регулатори на киселинността, оцветяващи, буферизиращи и ароматизиращи агенти, подсладители и консерванти. Например, предпочетените твърди лекарствени форми от представеното изобретение могат да бъдат приготвени под формата на лингвета, чрез нагриване масата за смучене (напр. смес от захар и течна глюкоза) под вакуум, за да се отстрани излишната вода и останалите съставки след това се смесват в тази маса. Получената смес се изтегля в непрекъснат цилиндрична маса, от която се оформят отделните лингвети. След това те се охлаждат, подлагат се на визуален контрол и се пакетират в подходяща опаковка. Една от подходящите опаковки е блистер от водонепропусклив пластмасов материал (напр. поливинилхлорид), затворен в метално (алуминиево) фолио.

Пациентът отделя хапчето чрез прилагане на натиск върху блистера, което кара хапчето да разкъса металното фолио и да премине през него. Обикновено хапчетата се смучат от пациентите, за да освободят флурбипрофена. Твърдите дозирани лекарствени форми за дъвчене могат да се приготвят по методите, използвани за изработване на дъвчещи се захарни изделия или дъвки. Например, твърда дозирана форма за дъвчене може да се приготви от екструдирана смес от захар и глюкозен сироп, към която е прибавен флурбипрофен, като се прибавят евентуално белтъчни агенти, овлажнителни, смазващи, ароматизиращи и оцветяващи агенти. (вижте: *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Volume 1, Second Edition*, издаден от H. A. Lieberman, L. Lachman and J. B. Schwartz, публикуван през 1989).

Лекарствените форми във вид на спрей могат да се приготвят чрез разтваряне или суспендиране на флурбипрофен в течна среда, която може да съдържа също така и други съставки, като стабилизиращи, буферизиращи, ароматизиращи агенти, подсладители, оцветители и консерванти. Например спрей може да се приготви чрез разтваряне на водоразтворими компоненти във вода и водонеразтворими съставки в съразтворител (напр. алкохол). След това двете фази се смесват и получената смес се филтрира и поставя в съответните контейнери. Контейнерите могат да бъдат снабдени с ръчен дозирач пулверизиращ механизъм или съответният съд може да съдържа пропелант под налягане и да бъде съоръжен с подходящ подаващ клапан.

Една от предпочитаните лекарствени форми за използване в представеното изобретение са състави, които могат да се смучат или дъвчат от пациентите и които освобождават бавно флурбипрофен. След това флурбипрофенът преминава през мукозната мембрана на гърлото, където част от него се абсорбира, като се постига локално облекчение. А неабсорбираният флурбипрофен след това се поглъща от пациента и оттам преминава в кръвотока. Така абсорбираният флурбипрофен може да действа системно, при което ще оказва аналгетично, противовъзпалително и антипиретично действие в допълнение към облекчението, предизвикано от локалното приложение на флурбипрофена върху мукозната мембрана на

гърлото.

Втора от предпочетените лекарствени форми за използване с представеното изобретение са спрейовете, които се приемат по такъв начин, че течният състав да влезе в контакт с мукозната мембрана на гърлото по начин, че част от активната съставка да се абсорбира, създавайки местно облекчение. Поглъщането на течния състав води след това до абсорбиране на неабсорбирания флурбипрофен в кръвотока, откъдето ще прояви системно аналгетично, противовъзпалително или антипиретично действие в допълнение към облек-

чението, предизвикано от локалното приложение на флурбипрофен върху мукозната мембрана на гърлото.

5 Изобретението ще бъде илюстрирано със следните примери, които са дадени само като примери.

Примери за изпълнение на изобретението

10 Примери от 1 до 4.

Приготвят се лингвети, съдържащи следните съставки, изразени тегловно като милиграми за лингвета.

	Пр. 1	Пр. 2	Пр. 3	Пр. 4
Рацемичен флурбипрофен	2,5	5	8,75	12,5
Ароматизиращ агент (череша)	7,05	7,05	7,05	7,05
Калциев карбонат	7,5	7,5	7,5	7,5
Силициев диоксид (Aerosil 300)	0,75	0,938	0,94	1,5
Твърда съставка от 1:1 смес на захар и течна глюкоза	до 2350	до 2350	до 2350	до 2350

Сместа от захар и течна глюкоза се нагрива до 140°C и към нея се прилага вакуум, за да се намали водното съдържание в сместа. Ароматизиращият агент се прибавя в херметизиран съд. Флурбипрофенът, силициевият диоксид (улесняващ разтичането) и калциевият карбонат се смесват и сместа се прибавя към оставащите съставки. Получената смес се охлажда и се формова в непрекъсната цилинд-

25 рична маса, от която се получават отделните лингвети. Отделните твърди лингвети се контролират визуално и след това се опаковат.

Примери от 5 до 7.

30 По подобен на описания по-горе начин за примери 1-4 се приготвят лингвети, съдържащи следните съставки, изразени тегловно в милиграми за лингвета.

	Пр. 5	Пр. 6	Пр. 7
Рацемичен флурбипрофен	5	8,75	12,5
Левоментол	4	4	4
Ароматизиращ агент (портокал)	1,645	1,645	1,645
Ароматизиращ агент (грейпфрут)	2,4	2,5	2,5
Натриев захаринат	2	2	2
Калциев карбонат	7,5	7,5	7,5
Силициев диоксид (Aerosil 300)	0,94	1,22	1,5
Твърда съставка от 1:1 смес на захар и течна глюкоза	до 2350	до 2350	до 2350

Примери 8 и 9.

По подобен на описания по-горе начин за примери от 1 до 4 се приготвят лингвети,

съдържащи следните съставки, изразени тегловно в милиграми за хапче.

	Пр.8	Пр. 9
Рацемичен флурбипрофен	5	12,5
Левоментол	1,551	1,551
Ароматизиращ агент (портокал)	1,645	1,645
Ментово масло	2	2
Аспартам	4	4
Калциев карбонат	7,5	7,5
Силициев диоксид (Aerosil 300)	0,94	1,5
Твърда съставка от 1:1 смес на захар и течна глюкоза	до 2350	до 2350

Примери 10 и 11.

По подобен на описания по-горе начин за примери 1-4 се приготвят лингвети,

15

съдържащи следните съставки, изразени тегловно в милиграми за хапче.

	Пр. 10	Пр. 11
Рацемичен флурбипрофен	5	12,5
Левоментол	4	4
Ароматизиращ агент (портокал)	1,645	1,645
Ароматизиращ агент (лимон)	2,5	2,5
Аспартам	4	4
Калциев карбонат	7,5	7,5
Силициев диоксид (Aerosil 300)	0,94	1,5
Твърда съставка от 1:1 смес на захар и течна глюкоза	до 2350	до 2350

Примери 12 и 13.

По подобен на описания по-горе начин за примери 1-4 се приготвят лингвети, 35

съдържащи следните съставки, изразени тегловно в милиграми за хапче.

	Пр. 12	Пр. 13
Рацемичен флурбипрофен	5	12,5
Левоментол	4	4
Ароматизиращ агент (лимон)	2,5	2,5
Аспартам	4	4
Калциев карбонат	7,5	7,5
Силициев диоксид (Aerosil 300)	0,94	1,5
Твърда съставка от 1:1 смес на захар и течна глюкоза	до 2350	до 2350

Пример 14.

Следните компоненти се смесват, за да се получи лекарствена форма, която може да се опакова в аерозолен контейнер, снабден с ръчно задействан механизъм за дозиращо подаване на спрей, който позволява

50

лекарствената форма да се пулверизира върху мукозната мембрана в гърлото под формата на фин спрей. Всички проценти са тегловни и са изразени спрямо крайната лекарствена форма.

Рацемичен флурбипрофен	0,624%
Алкохол	34,71%
Сорбитол (70% разтвор)	13,90%
Глицерин	13,58%
Оцветители, ароматизатори	q.s.
Вода	до 100%

Ефикасността на лечението е демонстрирано чрез клинични изпитвания, при които на пациенти, страдащи от остър тонзилит, са давани лекарствените форми, описани в примери 2, 3 и 4 или плацебо. От пациентите е изисквано да оценят ефикасността на лечението по такива параметри, като облекчаване на болката, свързана с тонзилита, намаляване подуването на гърлото и/или подобряване на подуването след лечението. Пациентите са прегледани и от лекари за определяне степента на тонзилита.

Патентни претенции

1. Твърда дозираща форма за смучене за лечение на възпалено гърло, характеризира се с това, че включва от 2,5 до 20 mg флурбипрофен, съдържащ се в лингветна база, оформена чрез охлаждане на база захарна или захар-алкохолна стопена маса, така че когато

дозиращата форма се приложи към устната кухина на нуждаещ се от това пациент и се смуче, твърдата дозираща форма освобождава лечебно ефективно количество флурбипрофен в устната кухина и отдава флурбипрофена към повърхността на възпаленото гърло на пациента.

2. Твърда дозираща форма съгласно претенция 1, включваща 5 до 12,5 mg флурбипрофен.

3. Използване на фармацевтичен състав под формата на твърда дозираща форма за смучене, включваща от 2,5 до 20 mg флурбипрофен, формована чрез охлаждане на база захарна или захар-алкохолна стопена маса, съдържаща флурбипрофен, при производството на лекарствено средство за лечение на възпалено гърло, така че при прилагане на дозиращата форма към устната кухина на нуждаещ се от това пациент, твърдата дозираща форма освобождава лечебно ефективно количество флурбипрофен към устната кухина и отдава флурбипрофена към повърхността на възпаленото гърло на пациента.

4. Използване съгласно претенция 3, при което твърдата форма включва от 5 до 12,5 mg флурбипрофен.

Издание на Патентното ведомство на Република България
1113 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: М.Станкова

Редактор: Р.Георгиева

Пор. № 42213

Тираж: 40 СР