

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

1565-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **21. 11. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **22.11.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/9523833**

(33) Země priority: **GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12. 08. 98**
(Věstník č. 8/98)

(86) PCT číslo: **PCT/EP96/05208**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/18802**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 31/19
A 61 K 9/00

(71) Přihlášovatel:

THE BOOTS COMPANY PLC, Nottingham,
GB;

(72) Původce:

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 přihlášky vynálezu:

**Použití flurbiprofenu k přípravě léčiva k
léčení bolesti v krku**

(57) Anotace:

Použití flurbiprofenu k přípravě léčiva, kde farmaceutický prostředek je v pevné dávkové formě pro žvýkání nebo cucání nebo ve formě spreje obsahujícího terapeuticky účinné množství flurbiprofenu, a který uvolňuje flurbiprofen do dutiny ústní, aby se flurbiprofen dostal na povrch bolestivého místa v krku pacientů, kteří tuto léčbu potřebují.

CZ 1565-98 A3

POUŽITÍ FLURBIPROFENU K PŘÍPRAVĚ LÉČIVA K LÉČENÍ BOLESTI V KRKUOblast techniky

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

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

EP 137668-A (Upjohn) popisuje použití flurbiprofenu pro prevenci nebo inhibici alveolárního vstřebávání kosti.

EP 486561 (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

Předkládaný vynález se týká použití flurbiprofenu při léčbě bolestí v krku, zahrnuje podávání farmaceutického prostředku pacientovi, pokud takovou léčbu potřebuje, v pevné dávkové formě pro žvýkání nebo cucání nebo ve formě spreje obsahujícího účinné množství flurbiprofenu. Tyto prostředky uvolňují

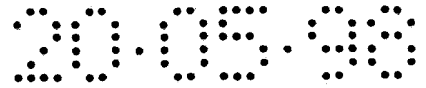


flurbiprofen v ústní dutině, a tak se flurbiprofen dostane na povrch bolestivého místa v krku.

Pevnou dávkovou formou může být karamela, která je určena pro cucání pacientem nebo tableta pro žvýkání nebo cucání, tobolka, pastilka nebo guma, například žvýkací guma. Termín „karamela“, používaný v souladu s předkládaným vynálezem, zahrnuje všechny dávkové formy, ve kterých je produkt upraven chlazením tavené hmoty obsahující aktivní látku v cukerném základu nebo v cukerně alkoholickém základu (například sorbitolu). Termín „tableta“, používaný v souladu s předkládaným vynálezem, zahrnuje jednotlivé dávkové formy připravené ze stlačených prášků nebo granulí nebo stlačených past. Výhodným farmaceutickým prostředkem je karamela připravená chlazením zahřátého karamelového základu obsahujícího cukr, kapalnou glukózu, flurbiprofen a další excipienty za vzniku pevné karamely.

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.

Předpokládá se, 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 nepřijatelné. Žadatelé překvapivě zjistili, že k nepřijatelnému 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 dávkové formy mohou být připraveny pomocí postupů, které jsou známé v oblasti výroby karamel, tablet, tobolek nebo žvýkacích gum a mohou obsahovat další složky známé v takových dávkových 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 karamely zahřátím karamelové báze (například směsi cukru a kapalné 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 karamely. Karamely 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 karamelu pomocí zatlačení na blister, přičemž dojde k prasknutí kovové fólie a karamela projde. Pacienti karamely normálně cucají, přičemž dochází k uvolnění flurbiprofenu. Žvýkací pevné dávkové formy mohou být připraveny pomocí postupů používaných pro přípravu žvýkacích bonbónů nebo žvýkacích gum. Například může být žvýkací pevná dávková forma připravena z extrudované směsi cukru a glukózového sirupu, ke kterým byl přidán flurbiprofen, za vhodného přidání šlehacího činidla, zvlhčovačla, maziva, příchutě a barviva. (viz. Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, díl 1, druhé vydání, vydal H. A. Lieberman, L. Lachman a J. B. Schwartz v roce 1989).

Rozprašovací prostředky mohou být připraveny rozpuštěním nebo suspendováním flurbiprofenu v kapalném nosiči, který může obsahovat další složky jako jsou stabilizační činidla, pufrující činidla, příchutě, sladidla, barvicí činidla a konzervační látky. Rozprašovací prostředek může být například připraven rozpuštěním ve vodě rozpustných složek ve vodě a ve vodě nerozpustných složek v dalším rozpouštědle (například v alkoholu). Dvě fáze se smísí a vzniklá směs se filtruje a



umístí do lékárnické nádoby. Lékárnická nádoba může být opatřena měřícím, ručně ovladatelným rozprašovacím mechanismem nebo může nádoba obsahovat stlačený nosný plyn a může být opatřena vhodným lékárnickým ventilem.

Jedna forma výhodných prostředků pro použití v předkládaném vynálezu jsou prostředky, které mohou být pacientem cucány nebo žvýkány, a které pomalu uvolňují flurbiprofen. Flurbiprofen potom projde přes hlenovou membránu 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 hlenovou membránu v krku také systematicky působit analgeticky, protizánětlivě a antipyreticky.

Druhá forma výhodných prostředků pro použití podle předkládaného vynálezu jsou prostředky pro rozprašování, které se podávají tak, že kapalný prostředek se uvede do kontaktu s hlenovou membránou krku a část aktivní složky se absorbuje a způsobí místní úlevu. Spolknutí kapalného prostředku potom způsobí, že neabsorbovaný flurbiprofen může být absorbován do krve a může mít kromě úlevy po místní aplikaci flurbiprofenu na hlenovou membránu krku také systémové analgetické, protizánětlivé a antipyretické účinky.

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

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1 až 4

Připravené karamely obsahují následující složky, jejichž obsah je vyjádřen jako hmotnost v miligramech na karamelu.

	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
Uhličitan 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 do		do	do	do
kapalná glukóza	2350	2350	2350	2350

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 uhličitan vápenatý a směs se přidá k ostatním solžkám. Vzniklá směs se ochladí a vytvoří se z ní souvislá válcovitá hmota, které se připraví jednotlivé karamely. Jednotlivé pevné karamely se vizuálně kontrolují a balí.

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

Příklad 5 až 7

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

	Př. 5	Př. 6	Př. 7
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
Uhličitan 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 do	2350	do 2350	do 2350
kapalná glukóza			

Příklad 8 a 9

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

	<i>Př. 8</i>	<i>Př. 9</i>
Racemický flurbiprofen	5	12,54
Levomentol	1,551	1,551
Příchuť (pomeranč)	1,645	1,645
Olej máty peprné	2	2
Aspartam	4	4
Uhličitan vápenatý	7,5	7,5
Oxid křemičitý(Aerosil 300)	0,94	1,5
Pevná složka ze směsi 1:1 cukr a do 2350 kapalná glukóza		do 2350

Příklad 10 a 11

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

	<i>Př. 10</i>	<i>Př. 11</i>
Racemický flurbiprofen	5	12,54
Levomentol	4	4
Příchuť (pomeranč)	1,645	1,645
Příchuť (citron)	2,5	2,5
Aspartam	4	4
Uhličitan vápenatý	7,5	7,5
Oxid křemičitý(Aerosil 300)	0,94	1,5
Pevná složka ze směsi 1:1 cukr a do 2350 kapalná glukóza		do 2350

Příklad 12 a 13

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

	<i>Př. 12</i>	<i>Př. 13</i>
Racemický flurbiprofen	5	12,54
Levomentol	4	4
Příchuť (citron)	2,5	2,5
Aspartam	4	4
Uhličitan vápenatý	7,5	7,5
Oxid křemičitý (Aerosil 300)	0,94	1,5
Pevná složka ze směsi 1:1 cukr a do 2350		do 2350
kapalná glukóza		

Příklad 14

Následující složky se smísí za získání farmaceutického prostředku, který je možno balit do lékárnické nádoby opatřené měřicím ručně ovladatelným rozprašovacím mechanismem, který umožňuje, aby se prostředek rozprašoval na hlenovou membránu krku jako sprej. Všechny procentuální hodnoty jsou hmotnostní vzhledem k celkové hmotnosti prostředku.

Racemický flurbiprofen	0,624 %
Alkohol	34,71 %
Sorbitol (70% roztok)	13,90 %
Glycerin	13,58 %
Barvivo, příchuť	
Voda do	100 %

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 základe parametrů jako úleva bolesti spojená s bolestí v krku, zmenšení otoku krku a/nebo zlepšení polykání po léčbě. Lékaři také vyšetřovali u pacientů rozsah tozilo-faryngitidy.

Průmyslová využitelnost

Předkládaný vynález poskytuje farmaceutické prostředky obsahující flurbiprofen, které jsou účinné při léčbě bolesti 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.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použití flurbiprofenu pro přípravu léků ve formě pevných dávkových forem pro žvýkání nebo cucání nebo ve formě rozprašovacího prostředku, které jsou určeny pro uvolňování terapeuticky účinného množství flurbiprofenu v dutině ústní, aby se flurbiprofen dostal na povrch krku, pro léčbu bolesti v krku.
2. Použití flurbiprofenu při léčbě bolesti v krku, které zahrnuje podávání farmaceutického prostředku v pevné dávkové formě pro žvýkání nebo cucání nebo ve formě spreje obsahujícího terapeuticky účinné množství flurbiprofenu, a který uvolňuje flurbiprofen do dutiny ústní, aby se flurbiprofen dostal na povrch bolestivého místa v krku pacienta, který tuto léčbu potřebuje.
3. Způsob ^bléčby bolesti v krku v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství flurbiprofenu na povrch krku z farmaceutického prostředku v pevné dávkové formě pro žvýkání nebo cucání nebo ve formě spreje.
4. Použití nebo způsob podle kteréhokoli z nároků 1 až 3, v y z n a č u j í c í s e t í m , že účinné množství flurbiprofenu je 2,5 až 20 mg na jednotlivou dávku.
5. Použití nebo způsob podle nároku 4, v y z n a č u j í c í s e t í m , že množství flurbiprofenu je 5 až 12,5 mg na jednotlivou dávku.