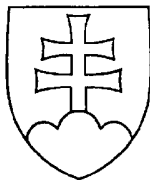


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

284 092

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

A61K 31/19

A61K 9/00

- (21) Číslo prihlášky: **665-98**
(22) Dátum podania prihlášky: **21. 11. 1996**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **8. 9. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **9/2004**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **9523833.3**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **22. 11. 1995**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **GB**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **2. 12. 1998**
Vestník ÚPV SR č.: **12/1998**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **11. 8. 2004**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP96/05208**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO97/18802**

(73) Majiteľ: **THE BOOTS COMPANY PLC, Nottingham, GB;**

(72) Pôvodca: **Barrett David Michael, Nottingham, GB;**
Smith Carl Simon, Nottingham, GB;
Thurgood David Michael, Nottingham, GB;

(74) Zástupca: **Čechvalová Dagmar, Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Pevná dávkovacia forma na cmúľanie, ktorá obsahuje flurbiprofen, na liečenie bolesti v krku a jej použitie**

(57) Anotácia:
Pevná dávkovacia forma určená na cmúľanie obsahujúca 2,5 až 20 mg flurbiprofenu v základe pastilky pripravenej ochladením roztavenej hmoty, ktorá má cukrový základ alebo cukrovo-alkoholový základ, tak, že keď sa dávkovacia forma podáva do ústnej dutiny pacienta, ktorý takúto liečbu potrebuje, a cmúľa sa, uvoľňuje táto pevná dávkovacia forma terapeuticky účinné množstvo flurbiprofenu do ústnej dutiny, a tak dodáva uvedený flurbiprofen na povrch krku pacienta na liečenie bolesti v krku.

SK 284092 B6

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka nového liečebného použitia flurbiprofenu. Flurbiprofen [kyselina 2-(2-fluór-4-bifenylyl)propiónová] je známe nesteroidné protizápalové liečivo, ktoré sa vyznačuje aj analgetickými a antipyretickými účinkami. Molekula flurbiprofenu existuje v dvoch enantiomérnych formách a termínom flurbiprofen sa označujú jednotlivé stereoizoméry a ich zmesi v akomkoľvek pomere, vrátane zmesi v pomere 1 : 1, ktorá sa tu označuje ako racemický flurbiprofen. Flurbiprofen môže existovať vo forme farmaceuticky prijateľných solí alebo vo forme derivátov, ako sú estery a tieto soli alebo estery sú v predkladanom vynáleze zahrnuté pod termín flurbiprofen.

Doterajší stav techniky

Flurbiprofen a jeho S(+) enantiomér sa navrhuje na liečbu ochorení d'asien.

EP 137668-A (Upjohn) opisuje použitie flurbiprofenu na prevenciu alebo inhibíciu alveolárneho vstrebávania kostí.

EP 486561 (Sepracor) opisuje použitie S(+)-flurbiprofenu na liečbu periodontálnych ochorení a na podporu obnovovania kostí spojeného s ochorením. Medzi periodontálne ochorenia patria periodontitída, zápal d'asien a periodontóza.

Oba dokumenty špecificky opisujú liečbu d'asien a netýkajú sa iných častí ústnej dutiny.

Podstata vynálezu

Jeden aspekt podľa predkladaného vynálezu poskytuje pevnú dávkovaciu formu určenú na cmúľanie obsahujúcu 2,5 až 20 mg flurbiprofenu obsiahnutého v základe pastilky získanej ochladením roztavenej hmoty, ktorá má cukrový základ alebo cukrovo-alkoholový základ tak, že keď sa dávkovacia forma podáva do ústnej dutiny pacienta, ktorý takúto liečbu potrebuje, a cmúľa sa, uvoľňuje táto pevná dávkovacia forma terapeuticky účinné množstvo flurbiprofenu do ústnej dutiny a tak dodáva uvedený flurbiprofen na povrch krku pacienta na liečenie bolesti v krku.

Ďalší aspekt podľa predkladaného vynálezu sa týka použitia farmaceutickej kompozície vo forme pevnej dávkovacej formy určenej na cmúľanie obsahujúcej 2,5 až 20 mg flurbiprofenu, keď sa táto dávkovacia forma pripraví ochladením roztavenej hmoty s cukrovým alebo cukrovo-alkoholovým základom obsahujúcej flurbiprofen, na výrobu liečiva na liečenie bolesti v krku tak, že po podaní dávkovacej formy do ústnej dutiny pacienta, ktorý takúto liečbu potrebuje, pevná dávkovacia forma uvoľní terapeuticky účinné množstvo flurbiprofenu do ústnej dutiny, a tak dodá uvedený flurbiprofen na povrch krku pacienta.

Pevná dávkovacia forma výhodne obsahuje 5 až 12,5 mg flurbiprofenu.

Pevnou dávkovacou formou môže byť pastilka. Termín „pastilka“, používaný v súlade s predkladaným vynálezom, zahŕňa všetky dávkovacie formy, v ktorých je produkt upravený chladením tavenej hmoty obsahujúcej aktívnu látku v cukrovom základe alebo cukrovo-alkoholovom základe (napríklad sorbitolu). Výhodnou pevnou dávkovacou formou je pastilka pripravená chladením zohriateho pastilkového základu obsahujúceho cukor, kvapalnú glukózu, flurbiprofen a ďalšie excipienty, pričom vzniká pevná pastilka.

Zistilo sa, že terapeuticky účinné množstvo je 5 až 40 % dávky pre normálneho dospelého človeka, ak sa podáva s cieľom dosiahnuť protizápalový a/alebo analgetický účinok. Flurbiprofen preto môže byť prítomný vo farmaceutickom prostriedku v množstve 2,5 až 20 mg, výhodne 5 až 12,5 mg. Ak sa použije farmaceuticky prijateľná soľ, množstvo použitej soli by malo byť také, aby sa získalo požadované množstvo flurbiprofenu. Medzi vhodné soli patria soli s alkalickými kovmi, napríklad sodná soľ alebo soli s aminokyselinami, napríklad soli flurbiprofenu s lyzínom, arginínom alebo meglumínom.

Predpokladá sa, že ak sa flurbiprofen spolu s inými nesteroidnými protizápalovými činidlami udržiava v ústach, spôsobuje nepríjemný pocit pálenia v zadnej časti úst. Táto skutočnosť by bola pre liečených pacientov očividne neprijateľná. Žiadatelia prekvapivo zistili, že k nepríjemnému pocitu pálenia nedochádza, ak sa prostriedky podľa predkladaného vynálezu použijú na liečbu bolesti v krku, ale že sa pacientom uľaví od príznakov bolesti v krku.

Pevné dávkovacie formy sa môžu pripraviť pomocou postupov, ktoré sú známe v oblasti výroby pastiliek a môžu obsahovať ďalšie zložky známe v takýchto dávkovacích formách, ako sú napríklad činidlá upravujúce kyslosť, kaliače činidlá, stabilizačné činidlá a konzervačné látky. Napríklad výhodné pevné prostriedky podľa predkladaného vynálezu sa môžu upraviť ako pastilky zohriatím pastilkovej bázy (napríklad zmesi cukru a kvapalnej glukózy) vo vákuu, pričom sa odstráni nadbytočné množstvo vody a potom sa k zmesi pridajú zvyšné zložky. Vzniknutá zmes sa potom prevedie na súvislú valcovitú hmotu, z ktorej sa tvoria jednotlivé pastilky. Pastilky sa potom ochladia, vizuálne sa skontrolujú a balia sa do vhodných balení. Jednou formou vhodného balenia je bublinové balenie (blister) do plastového obalu neprepúšťajúceho vodu (napríklad do polyvinylchloridu) uzatvoreného kovovou, napríklad hliníkovou, fóliou. Pacient vyberie pastilku pomocou zatlačenia na blister, pričom dôjde k prasknutiu kovovej fólie a pastilka prejde. Pacienti pastilky normálne cmúľajú, pričom dochádza k uvoľneniu flurbiprofenu.

Výhodné prostriedky na použitie v predkladanom vynáleze sú prostriedky, ktoré pacient môže cmúľať, a ktoré pomaly uvoľňujú flurbiprofen. Flurbiprofen potom prejde cez hlienovú membránu pažeráka, kde sa časť z neho absorbuje, čím dôjde k miestnej úľave. Neabsorbovaný flurbiprofen potom pacient prehltnie a absorbuje sa potom do krvi. Takto absorbovaný flurbiprofen sa môže popri úľave spôsobenej miestnou aplikáciou flurbiprofenu na hlienovú membránu v krku vyznačovať aj systémovým analgetickým, protizápalovým a antipyretickým účinkom.

Predkladaný vynález bude ďalej ilustrovaný nasledovnými príkladmi, ktoré nijako neobmedzujú predmet vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1 až 4

Pripravené pastilky obsahujú nasledovné zložky, ktorých obsah sa vyjadruje ako hmotnosť v mg na pastilku.

	Pr. 1	Pr. 2	Pr. 3	Pr. 4
Racemický flurbiprofen	2,5	5	8,75	12,5
Prichuť (čerešňa)	7,05	7,05	7,05	7,05
Uhlíčitán vápenatý	7,5	7,5	7,5	7,5
Oxid kremičitý (Aerosil 300)	0,75	0,938	0,94	1,5
Pevná zložka zo zmesi cukru a kvapalnej glukózy v pomere 1 : 1	do 2350	do 2350	do 2350	do 2350

Zmes cukru a kvapalnej glukózy sa zohreje na teplotu 140° C, a aby sa znížil obsah vody v zmesi, použije sa vákuum. Do utesnenej nádoby sa pridá príchut'. Zmieša sa flurbiprofen, oxid kremičitý (prostriedok na zlepšenie tektosti) a uhličitan vápenatý a zmes sa pridá k ostatným zložkám. Vzniknutá zmes sa ochladí a vytvorí sa z nej súvislá valcovitá hmota, z ktorej sa pripravujú jednotlivé pastilky. Jednotlivé pevné pastilky sa vizuálne kontrolujú a balia sa.

Zistilo sa, že pripravené pastilky sú chutné, stabilné a účinné na liečbu bolesti v krku.

Príklad 5 až 7

Podobným spôsobom, ako sa opisuje v príkladoch 1 až 4 sa pripravujú pastilky obsahujúce nasledovné zložky, ktorých obsah sa vyjadruje v mg na pastilku.

	Pr. 5	Pr. 6	Pr. 7
Racemický flurbiprofen	5	8,75	12,5
Levomentol	4	4	4
Príchut' (pomaranč)	1,645	1,645	1,645
Príchut' (grapefruit)	2,5	2,5	2,5
Sacharín sodný	2	2	2
Uhličitan sodný	7,5	7,5	7,5
Oxid kremičitý (Aerosil 300)	0,94	1,22	1,5
Pevná zložka zo zmesi cukru a kvapalnej glukózy v pomere 1 : 1	do 2350	do 2350	do 2350

Príklad 8 a 9

Podobným spôsobom, ako sa opisuje v príkladoch 1 až 4 sa pripravujú pastilky obsahujúce nasledovné zložky, ktorých obsah sa vyjadruje v mg na pastilku.

	Pr. 8	Pr. 9
Racemický flurbiprofen	5	12,54
Levomentol	1,551	1,551
Príchut' (pomaranč)	1,645	1,645
Olej máty piepornej	2	2
Aspartám	4	4
Uhličitan vápenatý	7,5	7,5
Oxid kremičitý (Aerosil 300)	0,94	1,5
Pevná zložka zo zmesi cukru a kvapalnej glukózy v pomere 1 : 1	do 2350	do 2350

Príklad 10 a 11

Podobným spôsobom, ako sa opisuje v príkladoch 1 až 4 sa pripravujú pastilky obsahujúce nasledovné zložky, ktorých obsah sa vyjadruje v mg na pastilku.

	Pr. 10	Pr. 11
Racemický flurbiprofen	5	12,54
Levomentol	4	4
Príchut' (pomaranč)	1,645	1,645
Príchut' (citrón)	2,5	2,5
Aspartám	4	4
Uhličitan vápenatý	7,5	7,5
Oxid kremičitý (Aerosil 300)	0,94	1,5
Pevná zložka zo zmesi cukru a kvapalnej glukózy v pomere 1 : 1	do 2350	do 2350

Príklad 12 a 13

Podobným spôsobom, ako sa opisuje v príkladoch 1 až 4 sa pripravujú pastilky obsahujúce nasledovné zložky, ktorých obsah sa vyjadruje v mg na pastilku.

	Pr. 12	Pr. 13
Racemický flurbiprofen	5	12,54
Levomentol	4	4
Príchut' (citrón)	2,5	2,5
Aspartám	4	4
Uhličitan vápenatý	7,5	7,5
Oxid kremičitý (Aerosil 300)	0,94	1,5
Pevná zložka zo zmesi cukru a kvapalnej glukózy v pomere 1 : 1	do 2350	do 2350

Účinnosť liečby sa demonštrovala pomocou klinických testov, pri ktorých sa pacientom trpiacim bolesťou v krku podávali prostriedky opísané v príkladoch 2, 3 a 4 alebo placebo. Pacienti boli požiadaní, aby zistili účinnosť liečby na základe parametrov ako úľava bolesti spojená s bolesťou v krku, zmenšenie opuchu krku a/alebo zlepšenie prehĺtania po liečbe. Lekári vyšetrovali u pacientov aj rozsah tonzilofaryngitídy.

Priemyselná využiteľnosť

Predkladaný vynález poskytuje farmaceutické prostriedky obsahujúce flurbiprofen, ktoré sú účinné pri liečbe bolesti v krku, zahŕňa podávanie farmaceutického prostriedku pacientovi v pevnej dávkovacej forme na cmúľanie obsahujúcej účinné množstvo flurbiprofenu. Tieto prostriedky uvoľňujú flurbiprofen v ústnej dutine, a tak sa flurbiprofen dostane na povrch bolestivého miesta v krku.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Pevná dávkovacia forma na cmúľanie, v y z n a - č u j ú c a s a t ý m, že obsahuje 2,5 až 20 mg flurbiprofenu prítomného v základe pastilky pripravenej ochladením roztavenej hmoty pozostávajúcej z cukrového alebo cukrovo-alkoholového základu tak, že keď sa dávkovacia forma podá do ústnej dutiny pacienta, ktorý takúto liečbu potrebuje, a cmúľa sa, uvoľní pevná dávkovacia forma terapeuticky účinné množstvo flurbiprofenu do ústnej dutiny a dodá tak flurbiprofen na povrch krku pacienta na liečenie bolesti v krku.

2. Pevná dávkovacia forma podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že obsahuje 5 až 12,5 mg flurbiprofenu.

3. Použitie farmaceutickej kompozície vo forme pevnej dávkovacej formy na cmúľanie obsahujúcej 2,5 až 20 mg flurbiprofenu pripravenej ochladením roztavenej hmoty pozostávajúcej z cukrového alebo cukrovo-alkoholového základu obsahujúcej flurbiprofen, na prípravu liečiva na liečenie bolesti v krku tak, že po podaní dávkovacej formy do ústnej dutiny pacienta, ktorý takúto liečbu potrebuje, pevná dávkovacia forma uvoľní terapeuticky účinné množstvo flurbiprofenu do ústnej dutiny a dodá tak flurbiprofen na povrch krku pacienta.

4. Použitie podľa nároku 3, kde pevná dávkovacia forma obsahuje 5 až 12,5 mg flurbiprofenu.

Koniec dokumentu