

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **237530**
(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **429246**

(22) Data zgłoszenia: **13.03.2019**

(51) Int. Cl.
A61K 31/192 (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01)

(54) **Przeciwbólowo - przeciwzapalna kompozycja farmaceutyczna podawana miejscowo
do stosowania w leczeniu gorączki i/lub bólu, zwłaszcza do stosowania
w stanach zapalnych jamy ustnej i gardła**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:
21.09.2020 BUP 20/20

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:
19.04.2021 WUP 08/21

(73) Uprawniony z patentu:
**STARPHARMA SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ
ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ, Warszawa, PL**

(72) Twórca(y) wynalazku:
PETIA HADJIEVA, Warszawa, PL

(74) Pełnomocnik:
rzecz. pat. Mariusz Kondrat

PL 237530 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest przeciwbólowo-przeciwzapalna kompozycja farmaceutyczna podawana miejscowo do leczenia stanów zapalnych jamy ustnej i gardła, w postaci tabletki pudrowej, zawierająca co najmniej jedną substancję czynną będącą środkiem przeciwbólowym lub środkiem przeciwzapalnym oraz ksylitol.

Znane ze stanu techniki są doustne kompozycje farmaceutyczne w postaci pastylek, lizaków i/lub medycznych pastylek do ssania (zwanymi gotowanymi cukrami) zawierających substancje aktywne, w tym substancje przeciwbólowe i/lub przeciwzapalne:

Patent EP1667662 B1 ujawnia szklistą tabletkę (pastylkę) przeznaczoną do dostarczania leków poprzez śluzówkę jamy ustnej zawierającej składnik aktywny (korzystnie środek przeciwbólowy), matrycę oraz wodę, gdzie matryca zawiera (i) co najmniej jedną gumę oraz (ii) co najmniej jeden niekrystaliczny cukier lub niekrystaliczny alkohol cukrowy (korzystnie sorbitol, ksylitol, maltitol, mannitol, izomalt), przy czym tabletkę ta zawiera mniej niż 10% wagowych sacharozy. Opcjonalnie ujawniona tabletkę zawiera jeden lub większą liczbę składników wybranych z grupy obejmującej przyprawy, środki maskujące smak, barwniki, komponenty buforowe, środki regulujące pH, zaróbki, stabilizatory i środki słodzące. Dokument ujawnia również szklistą tabletkę, zawierającą mniej niż 10% sacharozy, przeznaczoną do dostarczania leków poprzez śluzówkę jamy ustnej zawierającą składnik aktywny, macierz i bufor fosforanowy, przy czym matryca zawiera (i) gumę, oraz (ii) niekrystaliczny cukier lub niekrystaliczny alkohol cukrowy. Ponadto dokument ujawnia sposoby wytwarzania wspomnianych tabletek.

Patent EP1242013 (B1) dotyczy stałej postaci dawkowania środka farmaceutycznego do doustnego przezśluzówkowego dostarczania, korzystnie w postaci lizaka, gumy do żucia lub pastylki oraz sposobu jej wytwarzania. Przy czym, wspomniana postać dawkowania zawiera stały roztwór w postaci sprasowanego proszku, który zawiera środek farmaceutyczny zmieszany na poziomie molekularnym ze środkiem rozpuszczającym (korzystnie wybranym z grupy zawierającej ksylitol) oraz układ buforujący fizycznie zmieszany ze sprasowanym proszkiem. Wspomniany układ buforujący jest wybrany z grupy obejmującej bufor fosforanowy, węglanowy, trisowy, winianowy, boranowy, octanowy i maleinianowy. Przy czym, w którym wspomnianym środkiem farmaceutycznym jest kwas organiczny lub organiczna zasada, a wymieniony stały roztwór wytwarza się przez granulację na mokro, ko-grulację, suszenie rozpyłowe lub suszenie przez wymrażanie. Korzystnie ujawniony środek farmaceutyczny jest wybrany z grupy zawierającej środki przeciwbólowe.

Patent EP1711162 B1 dotyczy powoli rozpuszczającej się tabletki do ssania zawierającej jako substancję czynną ibuprofen lub ketoprofen w postaci lizynianowej tych cząsteczek. Ujawniona w dokumencie tabletkę przeznaczona jest do miejscowego łagodzenia dolegliwości śluzówki gardła i zawiera substrat wybrany spośród cukrów, w szczególności sorbitol lub ksylitol. Korzystnie ujawniona kompozycja zawiera dodatkowo środek polimeryzujący wybrany z grupy obejmującej pochodne celulozy lub gumy lub następujące związki: kwas alginowy i jego pochodne, polimer karboksywinylowy, karbomer, makrogole, glikole polietylenowe, żelatyna, powidon lub pektyny.

Najbliższy stan techniki stanowi zgłoszenie EP2919752 A1 (W02014076203 A1), które dotyczy farmaceutycznej tabletki do ssania gotowanego cukru, o stałej konsystencji, przeznaczonej do rozpuszczania w jamie ustnej, znamiennej tym, że jako substancję czynną zawiera ibuprofen w postaci dwuhydratu sodowego ibuprofenu. Korzystnie dawka ibuprofenu w tabletkę wynosi pomiędzy 5 a 50 mg (co odpowiada 6.4 do 64 mg dwuhydratu sodowego ibuprofenu). Korzystnie dwuhydrat sodu ibuprofenu jest związany z co najmniej jednym innym składnikiem aktywnym użytecznym w warunkach jamy ustnej i gardła. Przy czym przez inny składnik aktywny rozumie się środek przeciwbólowy, niesteroidowy środek przeciwzapalny, środek miejscowo znieczulający, środek antyseptyczny, lokalny środek przeciwbakteryjny, kortykosteroid do stosowania miejscowego. Zgłoszenie dotyczy również zastosowania ujawnionych kompozycji farmaceutycznych do wytwarzania leku do leczenia stanów zapalnych jamy ustnej oraz gardła, korzystnie u dorosłych oraz dzieci powyżej 12 roku życia lub do leczenia stanów śluzówki gardła u dzieci powyżej 6 lat.

Znane kompozycje nie są w stanie kompleksowo zaspokoić potrzeb pacjenta. Celem wynalazku było opracowanie takiej kompozycji farmaceutycznej do stosowania w leczeniu gorączki i/lub bólu w formie przyjaznej dla pacjenta, zwłaszcza dla dzieci. Kompozycja według wynalazku w postaci lizaka na bazie ksylitolu zawierającego dodatkowo substancję czynną o właściwościach przeciwzapalno-prze-

ciwbólowych–ibuprofen–pozwala na łatwe podanie leku pacjentowi w „przyjaznej” postaci. Lizak zawierający ibuprofen na bazie ksylitolu dostarcza substancję łagodzącą ból i stan zapalny, a ponadto jest bezpieczny dla zębów pacjenta.

Istotą wynalazku jest przeciwbólowo-przeciwzapalna kompozycja farmaceutyczna podawana miejscowo do stosowania w leczeniu gorączki i/lub bólu, zwłaszcza do stosowania w stanach zapalnych jamy ustnej i gardła, w postaci tabletki pudrowej, zawierającej ibuprofen lub jego dopuszczalną farmaceutycznie sól oraz co najmniej jedną farmaceutycznie dopuszczalną zaróbkę, charakteryzująca się tym, że zawiera od 5 mg do 400 mg ibuprofenu lub jego dopuszczalnej farmaceutycznie soli oraz ksylitol w ilości 30–90% wagowych; przy czym wspomniane stany zapalne wywołujące gorączkę i/lub ból są wybrane z grupy obejmującej owrzodzenia powstałe na błonie śluzowej jamy ustnej, stan zapalny wywołany wyrzynaniem zębów.

Korzystnie, farmaceutycznie dopuszczalna zaróbka zawiera cukier lub alkohol cukrowy wybrany spośród sacharozy, maltitolu, mannitolu, izomaltu, sorbitolu, ksylitolu i ich mieszanin.

Korzystnie, kompozycja farmaceutyczna dodatkowo zawiera co najmniej jedną substancję wybraną z grupy zawierającej wypełniacz, środek przeciwbrylający, witaminy, regulator kwasowości, substancje zapachowo-smakowe, barwniki lub ich mieszaninę.

Korzystnie, tabletki pudrowe ma postać pastylki, drażetki, lizaka, tabletki niepowlekanej.

Przedmiotowy wynalazek dostarcza wiele korzyści względem płynnych postaci dawkowania środków przeciwbólowych lub przeciwzapalnych, takich jak syrop:

- 1) Stała postać dawkowania kompozycji według wynalazku wykazuje lepszą stabilność w porównaniu do kompozycji płynnych;
- 2) Kompozycja według wynalazku w postaci tabletki cukrowej pozostaje w stałym kontakcie z błoną śluzową jamy ustnej i gardła zapewniając stopniowe uwalnianie substancji czynnej;
- 3) Stały kontakt tabletki cukrowej ze śluzówką jamy ustnej i gardła pozwala uniknąć szybkiego i masywnego przejścia substancji czynnej przez przewód pokarmowy, co obniżyłoby skuteczność miejscowego podawania i/lub przyspieszyłoby neutralizację substancji czynnej przez nerki;
- 4) Kompozycja według wynalazku w postaci tabletki cukrowej rozpuszcza się stopniowo uwalniając kontrolowaną dawkę leku do wchłonięcia przez błony śluzowe policzków, co pozwala pacjentowi lub opiekunowi na kontrolowanie podawania dawki do momentu uzyskania oczekiwanego efektu terapeutycznego (uśmierzenia bólu), a po podaniu odpowiedniej ilości leku pacjent lub opiekun może usunąć przedmiotową kompozycję, zatrzymując podawanie leku, aby zapobiec przedawkowaniu.
- 5) Kompozycja według wynalazku w postaci tabletki cukrowej może być stosowana u pacjentów mających trudności z połykaniem tabletek (np. osób starszych) jako alternatywna postać dawkowania;
- 6) Kompozycja może być podawana bez pomocy wody.
- 7) Bezpieczna dla zębów zwłaszcza u dzieci.
- 8) Poprzez zwiększony przepływ ślin pozwala na łatwy transport substancji czynnej do dalszych części układu pokarmowego zwiększając efektywność wchłaniania ibuprofenu.

Wynalazek przedstawiono w poniższych przykładach

Przykład 1

W korzystnym przykładzie wykonania przeciwzapalno-przeciwbólowa kompozycja farmaceutyczna do leczenia gorączki oraz stanów zapalnych jamy ustnej i gardła występuje w postaci tabletki pudrowej, która zawiera:

Składnik	Zawartość mg
Ibuprofen	5 mg
Ksylitol	500 mg
Izomalt	300 mg
Stearynian magnezu	20 mg
Guma arabska	200 mg
łącznie	1000 mg

Przykład 2

W korzystnym przykładzie wykonania przeciwzapalno-przeciwbólowa kompozycja farmaceutyczna do leczenia gorączki oraz stanów zapalnych jamy ustnej i gardła występuje w postaci tabletki pudrowej, która zawiera:

Składnik	Zawartość mg
Ibuprofen	5 mg
Ksylitol	995 mg
łącznie	1000 mg

Przykład 3

W korzystnym przykładzie wykonania przeciwzapalno-przeciwbólowa kompozycja farmaceutyczna do leczenia gorączki oraz stanów zapalnych jamy ustnej i gardła występuje w postaci tabletki pudrowej, która zawiera

Składnik	Zawartość mg
Ibuprofen	20 mg
Ksylitol	980 mg
łącznie	1000 mg

Przykład 4

W korzystnym przykładzie wykonania przeciwzapalno-przeciwbólowa kompozycja farmaceutyczna do leczenia gorączki oraz stanów zapalnych jamy ustnej i gardła występuje w postaci tabletki pudrowej, która zawiera:

Składnik	Zawartość mg
Ibuprofen	25 mg
Ksylitol	975 mg
łącznie	1000 mg

Przykład 5

W korzystnym przykładzie wykonania przeciwzapalno-przeciwbólowa kompozycja farmaceutyczna do leczenia gorączki oraz stanów zapalnych jamy ustnej i gardła występuje w postaci tabletki pudrowej, która zawiera:

Składnik	Zawartość mg
Ibuprofen	25 mg
Izomalt	750 mg
Sacharoza	225 mg
łącznie	1000 mg

Przykład 6

W korzystnym przykładzie wykonania przeciwzapalno-przeciwbólowa kompozycja farmaceutyczna do leczenia gorączki oraz stanów zapalnych jamy ustnej i gardła występuje w postaci tabletki cukropudrowej, która zawiera:

Składnik	Zawartość mg
Ibuprofen	50 mg
Sorbitol	950 mg
łącznie	1000 mg

Przykład 7

W korzystnym przykładzie wykonania przeciwzapalno-przeciwbólowa kompozycja farmaceutyczna do leczenia gorączki oraz stanów zapalnych jamy ustnej i gardła występuje w postaci tabletki pudrowej, która zawiera:

Składnik	Zawartość mg
Ibuprofen	200 mg
Ksylitol	800 mg
Łącznie	1000 mg

Przykład 8

W korzystnym przykładzie wykonania przeciwzapalno-przeciwbólowa kompozycja farmaceutyczna do leczenia gorączki oraz stanów zapalnych jamy ustnej i gardła występuje w postaci tabletki pudrowej, która zawiera:

Składnik	Zawartość mg
Ibuprofen	200 mg
Ksylitol	300 mg
Izomalt	500 mg
Łącznie	1000 mg

Przykład 9

W korzystnym przykładzie wykonania przeciwzapalno-przeciwbólowa kompozycja farmaceutyczna do leczenia gorączki oraz stanów zapalnych jamy ustnej i gardła występuje w postaci tabletki pudrowej, która zawiera:

Składnik	Zawartość mg
Ibuprofen	400 mg
Ksylitol	600 mg
Łącznie	1000 mg

Przykład 10

W korzystnym przykładzie wykonania przeciwzapalno-przeciwbólowa kompozycja farmaceutyczna do leczenia gorączki oraz stanów zapalnych jamy ustnej i gardła występuje w postaci tabletki pudrowej, która zawiera:

Składnik	Zawartość mg
Ibuprofen	400 mg
Izomalt	600 mg
Łącznie	1000 mg

Przykład 11

W korzystnym przykładzie wykonania przeciwzapalno-przeciwbólowa kompozycja farmaceutyczna do leczenia gorączki oraz stanów zapalnych jamy ustnej i gardła występuje w postaci tabletki pudrowej, która zawiera:

Składnik	Zawartość mg
Ibuprofen	400 mg
Sorbitol	600 mg
Łącznie	1000 mg

Przykład 12

W korzystnym przykładzie wykonania przeciwzapalno-przeciwbólowa kompozycja farmaceutyczna do leczenia gorączki oraz stanów zapalnych jamy ustnej i gardła występuje w postaci tabletki pudrowej, która zawiera:

Składnik	Zawartość mg
Ibuprofen	5 mg
Ksylitol	695 mg
Izomalt	300 mg
łącznie	1000 mg

Przykład 13

W korzystnym przykładzie wykonania przeciwzapalno-przeciwbólowa kompozycja farmaceutyczna do leczenia gorączki oraz stanów zapalnych jamy ustnej i gardła występuje w postaci tabletki pudrowej, która zawiera:

Składnik	Zawartość mg
Ibuprofen	20 mg
Ksylitol	450 mg
Izomalt	350 mg
Stearynian magnezu	20 mg
Guma arabska	160 mg
łącznie	1000 mg

Przykład 14

W korzystnym przykładzie wykonania przeciwzapalno-przeciwbólowa kompozycja farmaceutyczna do leczenia gorączki oraz stanów zapalnych jamy ustnej i gardła występuje w postaci tabletki pudrowej, która zawiera:

Składnik	Zawartość mg
Ibuprofen	5 mg
Sorbitol	300 mg
Izomalt	500 mg
Stearynian magnezu	20 mg
Guma arabska	150 mg
Antocyjany	5 mg
Aromat truskawkowy	20 mg
łącznie	1000 mg

Przykład 15

W korzystnym przykładzie wykonania przeciwzapalno-przeciwbólowa kompozycja farmaceutyczna do leczenia gorączki oraz stanów zapalnych jamy ustnej i gardła występuje w postaci tabletki pudrowej, która zawiera:

Składnik	Zawartość mg
Ibuprofen	400 mg
Ksylitol	300 mg
Izomalt	100 mg
Sorbitol	100 mg
Stearynian magnezu	20 mg
Guma arabska	50 mg
Antocyjaniany	5 mg
Aromat malinowy	20 mg
Łącznie	1000 mg

Przykład 16

W korzystnym przykładzie wykonania przeciwzapalno-przeciwbólowa kompozycja farmaceutyczna do leczenia gorączki oraz stanów zapalnych jamy ustnej i gardła występuje w postaci tabletki pudrowej, która zawiera:

Składnik	Zawartość mg
Ibuprofen	200 mg
Ksylitol	315 mg
Maltitol	150 mg
Mannitol	50 mg
Stearynian magnezu	17 mg
Guma arabska	250 mg
Antocyjaniany	3 mg
Aromat malinowy	15 mg
Łącznie	1000 mg

Przykład 17

W korzystnym przykładzie wykonania przeciwzapalno-przeciwbólowa kompozycja farmaceutyczna do leczenia gorączki oraz stanów zapalnych jamy ustnej i gardła występuje w postaci tabletki pudrowej, która zawiera:

Składnik	Zawartość mg
Ibuprofen	25 mg
Ksylitol	500,9975 mg
Izomalt	100 mg
Stearynian magnezu	20 mg
Suszone truskawki	22 mg
kwask L-askorbinowy	12 mg (15% RWS*)
cholekalcyferol	0,0025 mg (50% RWS*)
Guma arabska	300 mg
Antocyjaniany	4 mg
Aromat truskawkowy	16 mg
Łącznie	1000 mg

*% RWS - Referencyjna Wartość Spożycia

Przykład 18

W korzystnym przykładzie wykonania przeciwzapalno-przeciwbólowa kompozycja farmaceutyczna do leczenia gorączki oraz stanów zapalnych jamy ustnej i gardła występuje w postaci tabletki pudrowej, która zawiera:

Składnik	Zawartość mg
Ibuprofen	50 mg
Ksylitol	408,9975 mg
Izomalt	150 mg
Stearynian magnezu	20 mg
Suszone maliny	15 mg
kwas L-askorbinowy	12 mg (15% RWS*)
cholekalcyferol	0,0025 mg (50% RWS*)
Guma arabska	320 mg
Antocyjaniany	4 mg
Aromat truskawkowy	20 mg
łącznie	1000 mg

*% RWS - Referencyjna Wartość Spożycia

P r z y k ł a d 19

Tabletki pudrowe według wynalazku przygotowuje się znanymi metodami. Korzystnie sposób wytwarzania tabletki cukrowej obejmuje następujące etapy:

- 1) Umieszczenie w zbiorniku z mieszałem substancji przeciwbrylających (np. guma arabska), cukru lub alkoholu cukrowego (np. ksylitol) oraz wody;
- 2) Gotowanie bazy cukrowej w temperaturze 110–160°C, co powoduje odparowanie nadmiaru wody;
- 3) Dodanie do rozgrzanej bazy cukrowej substancji czynnej—ibuprofenu oraz pozostałych substancji pomocniczych, takich jak barwniki, substancje smakowe, substancje zakwaszające;
- 4) Przestudzoną plastyczną masę wylewa się do form lub na taśmę, po czym wycina się lub formuje pastylki o pożądanym kształcie.

Taki proces produkcji prowadzi do uzyskania cukrów w pastylce w postaci szklistej (amorficznej). Zawartość wody w pastylkach twardych wynosi 0,5–4%.

P r z y k ł a d 20

Porównanie skuteczności preparatu według wynalazku względem dostępnego na rynku syropu—badanie ankietowe wśród matek. Przeprowadzono badanie randomizowane, w którym wzięło udział 50 matek z dziećmi w wieku od 3 do 10 lat. W badaniu określano stopień zadowolenia matki i dziecka w wyniku podania leku powodującego uspokojenie dziecka, obniżenie gorączki bądź uśmierzenie bólu. Ponadto ocenie poddano sposób podania leku. W wyniku przeprowadzonego badania okazało się, że zadowolenie zarówno opiekuna jak i pacjenta (dziecka) jest porównywalne w obu przypadkach. Forma podania w postaci lizaka okazała się częściej i chętniej wybierana przez dzieci.

Zastrzeżenia patentowe

1. Przeciwbólowo-przeciwzapalna kompozycja farmaceutyczna podawana miejscowo do zastosowania w leczeniu gorączki i/lub bólu, zwłaszcza do stosowania w stanach zapalnych jamy ustnej i gardła, w postaci tabletki pudrowej, zawierającej ibuprofen lub jego dopuszczalną farmaceutycznie sól oraz co najmniej jedną farmaceutycznie dopuszczalną zaróbkę, **znamienna tym**, że zawiera od 5 mg do 400 mg ibuprofenu lub jego dopuszczalnej farmaceutycznie soli oraz ksylitol w ilości 30–90% wagowych; przy czym wspomniane stany zapalne wywołujące gorączkę i/lub ból są wybrane z grupy obejmującej owrzodzenia powstałe na błonie śluzowej jamy ustnej, stan zapalny wywołany wyrzynaniem zębów.
2. Kompozycja farmaceutyczna do zastosowania według zastrz. 1, **znamienna tym**, że farmaceutycznie dopuszczalna zaróbka zawiera cukier lub alkohol cukrowy wybrany spośród sacharozy, maltitolu, mannitolu, izomaltu, sorbitolu, ksylitolu i ich mieszanin.
3. Kompozycja farmaceutyczna do zastosowania według dowolnego z poprzednich zastrzeżeń od 1 do 2, **znamienna tym**, że dodatkowo zawiera co najmniej jedną substancję wybraną z grupy zawierającej wypełniacz, środek przeciwbrylający, witaminy, regulator kwasowości, substancje zapachowo-smakowe, barwniki lub ich mieszaninę.
4. Kompozycja farmaceutyczna do zastosowania według zastrz. 1, **znamienna tym**, że tabletki pudrowe ma postać pastylki, drażetki, lizaka, tabletki niepowlekanej.