

(19)



URZĄD
PATENTOWY
RZECZYPOSPOLITEJ
POLSKIEJ

(10)

PL 244375 B1

(12)

Opis patentowy

(21) Numer zgłoszenia: **434519**

(22) Data zgłoszenia: **2020.06.30**

(43) Data publikacji o zgłoszeniu: **2021.05.04 BUP 09/2021**

(45) Data publikacji o udzieleniu patentu: **2024.01.22 WUP 04/2024**

(51) MKP:

A61K 31/439 (2006.01)

A61K 9/12 (2006.01)

A61K 47/10 (2017.01)

(73) Uprawniony z patentu:

UNIwersytet Rzeszowski, Rzeszów, PL
PODKARPACKIE CENTRUM INNOWACJI
SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ
ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ, Rzeszów, PL

(72) Twórca(-y) wynalazku:

PIOTR TUTKA, Lublin, PL
ANNA CZERNIECKA-KUBICKA, Rzeszów, PL
KAROL WRÓBLEWSKI, Białobrzegi, PL
PATRYCJUSZ KOŁODZIEJCZYK,
Kielanówka, PL
MATEUSZ BIENIASZ, Zarzecze, PL

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Marta Bartula-Toch, Kraków, PL

(54) Tytuł:

Kompozycja aerozolowa do jamy ustnej

PL 244375 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest kompozycja aerozolowa do jamy ustnej do stosowania w leczeniu uzależnienia od nikotyny.

Najbardziej powszechną formą leczenia uzależnienia od nikotyny jest nikotynowa terapia zastępcza, polegająca na zamianie nikotyny zawartej w tytoniu na nikotynę w innej formie. Nie jest ona jednak akceptowana przez część palaczy, ma ograniczoną skuteczność i może prowadzić do pogłębienia uzależnienia. Stosowana jest również terapia warenikliną, która z kolei jest stosunkowo droga, a przez to niedostępna dla wielu palaczy, ponadto obciążona działaniami niepożądanymi.

Dotychczasowe badania wykazały, że cytyzyna może być skuteczną alternatywą dla innych terapii antynikotynowych. Obecnie cytyzyna jest dostępna w postaci doustnych tabletek lub kapsułek. Taki sposób dawkowania jest jednak niewygodny dla pacjentów z uwagi na wysoką częstotliwość przyjmowania leku, co znacznie ogranicza chęć do sięgnięcia po taką formę terapii oraz powoduje przyjmowanie leku niezgodnie z zaleceniami, co obniża skuteczność terapii. Ponadto, znaczna część pacjentów z chorobami przewodu pokarmowego nie może go przyjmować w tej formie.

Z opisu wynalazku WO2016/060576A1 znany jest liquid do elektronicznego papierosa zawierający cytyzynę stanowiącą od 0,000000001% do 99,999999999% objętości roztworu. Również z opisu wynalazku EP2815741A1 znane jest stosowanie cytyzyny jako substytutu nikotyny w liquidach. Opis wynalazku CN101428021A ujawnia zewnętrzne stosowanie cytyzyny w formie kremów, żeli lub sprayów których stosowanie ma na celu obniżyć głód nikotynowy. Z opisu wynalazku PT2361081T znany jest preparat zawierający cytyzynę podawaną doustnie w postaci gumy do żucia.

Istota rozwiązania według wynalazku polega na tym, że kompozycja aerozolowa zawiera: cytyzynę w ilości od 0,01 do 10% masowych, hydrofilowy niejonowy emulgator z grupy kopolimerów lub polimerów w ilości od 0,1 do 10% masowych, co najmniej jeden alkohol w ilości od 0,01 do 40% masowych oraz składników pomocniczych i wody oczyszczonej w uzupełnieniu do 100% masowych, przy czym pH kompozycji wynosi od 7 do 10. Korzystnie kompozycja zawiera cytyzynę w postaci czystego związku lub jego soli. Korzystnie hydrofilowy niejonowy emulgator jest wybrany z grupy zawierającej: Poloksamer 407, polisorbaty i PEG 400. Korzystnie alkohole należą do grupy zawierającej: etanol (99,8%), glikol propylenowy, glikol polietylenowy, glicerol. Korzystnie składnikami pomocniczymi są: substancje poprawiające smak i zapach w ilości od 0,1 do 5% masowych oraz środki korygujące pH. W korzystnym wykonaniu substancją poprawiającą zapach jest mentol. Korzystnie substancją poprawiającą zapach jest aromat miętowy. Korzystnie substancją poprawiającą zapach jest aromat owocowy. W korzystnym wykonaniu substancja poprawiająca smak jest sukraloza. Korzystnie substancją poprawiającą smak jest mieszanina erytryzolu i glikozydów stewiolowych w proporcji 99,5 : 0,5. Korzystnie środki korygujące pH należą do grupy: kwas solny, wodorowęglan sodu i chlorowodorek tris(hydroksymetylo)aminometanu.

Wyniki badań naukowych dowodzą znacznej przewagi w skuteczności działania aerozoli nad konwencjonalnymi postaciami leków, np. tabletkami. Aerosol przyspiesza wchłanianie cytyzyny i łagodzi głód nikotynowy, przez co znacząco podwyższa wskaźnik abstynencji. Zastosowanie aerozolu powoduje zwiększony profil bezpieczeństwa i lepszą tolerancję substancji niż stosowane dotąd tabletki. Zakłada się, że wskutek zmniejszenia ryzyka dolegliwości żołądkowo-jelitowych, najczęstszych działań niepożądanych tabletek z cytyzyną, ok. 10–15% palaczy więcej będzie mogło być leczonych lekiem w postaci aerozolu. Podawanie cytyzyny w formie aerozolu wpływa korzystnie na zakres, w jakim pacjent przestrzega dawki i czasu przyjęcia leku zgodnie z zaleconym schematem co powoduje optymalizację i skrócenie czasu kuracji, przez co staje się ona bardziej koszt-efektywna. Wytworzenie cytyzyny w formie aerozolu zwiększa skuteczność, bezpieczeństwo i poprawia komfort życia pacjentów oraz daje możliwość wyboru pacjentowi, która forma leku jest dla niego dogodniejsza. Ponadto wykorzystanie cytyzyny w aerozolu obniża koszt kuracji o ok. 20% w stosunku do preparatów z udziałem nikotyny.

Rozwiązanie według wynalazku zostało zilustrowane przykładami wykonania.

Przykład 1

Nazwa substancji	Kompozycja					
	(a) [%mas.]	(b) [%mas.]	(c) [%mas.]	(d) [%mas.]	(e) [%mas.]	(f) [%mas.]
Cytyzyna	0,35	0,52	1,04	2,07	3,11	4,14
Woda oczyszczona	54,96	54,79	54,27	53,24	52,20	51,17
Poloksamer 407	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00
Glikol propylenowy	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00
Gliceryna	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50
Aromat miętowy lub inne aromaty np. owocowe	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
Mentol	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Sukraloza	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28
Chlorowodorek Tris(hydroksymetylo)aminometanu	4,05	4,05	4,05	4,05	4,05	4,05
Wodorowęglan sodu	1,43	1,43	1,43	1,43	1,43	1,43
Etanol (99,8%)	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
Kwas solny (1M)	6,40	6,40	6,40	6,40	6,40	6,40

Poloksamer 407 rozpuszczono w wodzie oczyszczonej, a następnie dodawano stopniowo pozostałe składniki stale mieszając roztwór za pomocą mieszadła magnetycznego. pH roztworu doprowadzono do 9,0 za pomocą kwasu solnego (1M). Całą procedurę wykonania preparatu przeprowadzano z użyciem rozpuszczalników w temperaturze pokojowej bez podgrzewania.

Przykład 2

Nazwa substancji	Kompozycja					
	(a) [%mas.]	(b) [%mas.]	(c) [%mas.]	(d) [%mas.]	(e) [%mas.]	(f) [%mas.]
Cytyzyna	0,35	0,52	1,04	2,07	3,11	4,14
Woda oczyszczona	66,84	66,67	66,15	65,12	64,08	63,05
Poloksamer 407	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00
Glikol propylenowy	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00
Gliceryna	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50
Aromat miętowy lub inne aromaty np. owocowe	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
Mentol	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Sukraloza	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28
Etanol (99,8%)	10	10	10	10	10	10

Poloksamer 407 rozpuszczono w wodzie oczyszczonej, a następnie dodawano stopniowo pozostałe składniki stale mieszając roztwór za pomocą mieszadła magnetycznego. pH ustalono na poziomie około 9,0. Całą procedurę wykonania preparatu przeprowadzano z użyciem rozpuszczalników w temperaturze pokojowej bez podgrzewania.

Przykład 3

Nazwa substancji	Kompozycja					
	(a) [%mas.]	(b) [%mas.]	(c) [%mas.]	(d) [%mas.]	(e) [%mas.]	(f) [%mas.]
Cytyzyna	0,35	0,52	1,04	2,07	3,11	4,14
Woda recepturowa	51,24	51,07	50,55	49,52	48,48	47,45
Poloksamer 407	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00
Glikol propylenowy	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00
Gliceryna	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50
Aromat miętowy lub inne aromaty np. owocowe	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
Mentol	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Erytryzol	3,98	3,98	3,98	3,98	3,98	3,98
Glikozydy stewiolowe	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Chlorowodorek Tris(hydroksymetylo)aminometanu	4,05	4,05	4,05	4,05	4,05	4,05
Wodorowęglan sodu	1,43	1,43	1,43	1,43	1,43	1,43
Etanol (99,8%)	10	10	10	10	10	10
Kwas solny (1M)	6,4	6,4	6,4	6,4	6,4	6,4

Poloksamer 407 rozpuszczano w wodzie oczyszczonej, a następnie dodawano stopniowo pozostałe składniki stale mieszając roztwór za pomocą mieszadła magnetycznego, pH roztworu doprowadzano do 9,0 za pomocą kwasu solnego (1M). Całą procedurę wykonania preparatu przeprowadzano z użyciem rozpuszczalników w temperaturze pokojowej bez podgrzewania.

Przykład 4

Nazwa substancji	Kompozycja					
	(a) [%mas.]	(b) [%mas.]	(c) [%mas.]	(d) [%mas.]	(e) [%mas.]	(f) [%mas.]
Cytyzyna	0,35	0,52	1,04	2,07	3,11	4,14
Poloksamer 407	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00
Glikol propylenowy	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00
Gliceryna	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50
Aromat miętowy lub inne aromaty np. owocowe	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
Mentol	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Sukraloza	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28
Chlorowodorek Tris(hydroksymetylo)aminometanu	2,03	2,03	2,03	2,03	2,03	2,03
Wodorowęglan sodu	0,72	0,72	0,72	0,72	0,72	0,72
Etanol (99,8%)	7,90	7,90	7,90	7,90	7,90	7,90
4-hydroksybenzoesan propylu	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
4-hydroksybenzoesan metylu	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07
Kwas solny	do pH 9,0	do pH 9,0	do pH 9,0	do pH 9,0	do pH 9,0	do pH 9,0
Woda oczyszczona	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.

Poloksamer 407 rozpuszczono w wodzie oczyszczonej, a następnie dodano stopniowo pozostałe składniki (za wyjątkiem połowy ilości etanolu), stale mieszając roztwór za pomocą mieszadła magnetycznego. pH kompozycji obniżono do 7,0 przy pomocy roztworu kwasu solnego i następnie dodano parabeny (uprzednio rozpuszczone w pozostałej ilości etanolu). Całość uzupełniono wodą oczyszczoną do wymaganej masy preparatu. Zastosowano 4-hydroksybenzoesan propylu oraz 4-hydroksybenzoesan metylu. Korzystne jest zastosowanie ich w stosunku (1:2) o stężeniu co najmniej 0,05%. W podanym przykładzie zastosowano stężenie 0,1% mas. tych konserwantów w preparacie.

Przykład 5

Nazwa substancji	Kompozycja					
	(a) [%mas.]	(b) [%mas.]	(c) [%mas.]	(d) [%mas.]	(e) [%mas.]	(f) [%mas.]
Cytyzyna	0,35	0,52	1,04	2,07	3,11	4,14
Woda oczyszczona	54,95	54,78	54,26	53,23	52,19	51,16
Poloksamer 407	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00
Glikol propylenowy	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00
Gliceryna	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50
Aromat miętowy lub inne aromaty np. owocowe	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
Mentol	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Sukraloza	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28
Chlorowodorek Tris(hydroksymetylo)aminometanu	4,05	4,05	4,05	4,05	4,05	4,05
Wodoro-węglan sodu	1,43	1,43	1,43	1,43	1,43	1,43
2,6-di-tert-butylo-4-metylofenol	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Etanol (99,8%)	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
Kwas solny (1M)	6,40	6,40	6,40	6,40	6,40	6,40

Poloksamer 407 rozpuszczono w wodzie oczyszczonej, a następnie dodawano stopniowo pozostałe składniki, stale mieszając roztwór za pomocą mieszadła magnetycznego. Konieczne jest, aby 2,6-di-tert-butylo-4-metylofenol przed wprowadzeniem do roztworu był rozpuszczony w połowie ilości etanolu przewidzianej w kompozycji. pH roztworu doprowadzano do 9,0 za pomocą kwasu solnego (1M). Całą procedurę wykonania preparatu przeprowadzano z użyciem rozpuszczalników w temperaturze pokojowej.

Przykład 6

Nazwa substancji	Kompozycja					
	(a) [%mas.]	(b) [%mas.]	(c) [%mas.]	(d) [%mas.]	(e) [%mas.]	(f) [%mas.]
Bursztynian cytyzyny	0,57	0,84	1,68	3,36	5,04	6,71
Woda oczyszczona	54,74	54,47	53,63	51,95	50,27	48,60
Poloksamer 407	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00
Glikol propylenowy	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00
Gliceryna	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50
Aromat miętowy lub inne aromaty np. owocowe	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
Mentol	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Sukraloza	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28	0,28
Chlorowodorek Tris(hydroksymetylo)aminometanu	4,05	4,05	4,05	4,05	4,05	4,05
Wodorowęgian sodu	1,43	1,43	1,43	1,43	1,43	1,43
Etanol (99,8%)	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
Kwas solny (1M)	6,40	6,40	6,40	6,40	6,40	6,40

Poloksamer 407 rozpuszczono w wodzie oczyszczonej, a następnie dodawano stopniowo pozostałe składniki stale mieszając roztwór za pomocą mieszadła magnetycznego. pH roztworu doprowadzano do 9,0 za pomocą kwasu solnego (1M). Całą procedurę wykonania preparatu przeprowadzano z użyciem rozpuszczalników w temperaturze pokojowej bez podgrzewania.

Sporządzono roztwory o zmiennej ilości cytyzyny w roztworze. Przyjęto, że jedna dawka preparatu wynosi 0,147 ml roztworu. Kompozycja (a) odnosi się do stężenia 3,5 mg/g cytyzyny w jednej dawce preparatu, kompozycja (b) – 5,2 mg/g cytyzyny w jednej dawce preparatu, kompozycja (c) – 10,4 mg/g cytyzyny w jednej dawce preparatu, kompozycja (d) – 20,07 mg/g cytyzyny w jednej dawce preparatu, kompozycja (e) – 31,1 mg/g cytyzyny w jednej dawce preparatu, kompozycja (f) – 41,4 mg/g cytyzyny w jednej dawce preparatu.

Roztwór cytyzyny przechowuje się w butelkach ze szkła oranżowego (typ III), HDPE lub PET wyposażonych w pompkę dozującą z nasadką z PP lub HDPE. Napełniana objętość została sprawdzona wagowo. Butelkę zamknięto pompką dozującą (wyposażoną w zawór z głowicą rozpryskową i dyszą) o określonej objętości wyjściowej zawierającą odpowiednią dawkę cytyzyny. W przedstawionych przykładach pojedyncza dawka aerozolu wynosi od 0,5 do 6 mg cytyzyny, co odpowiada stężeniom w zakresie od 3,5 do 41,4 mg/g (kompozycje oznaczone od a do f). Preparaty korzystnie jest przechowywać w temperaturze pokojowej.

Zastrzeżenia patentowe

1. Kompozycja aerozolowa do jamy ustnej, **znamienna tym**, że zawiera: cytyzynę w ilości od 0,01 do 10% masowych, hydrofilowy niejonowy emulgator z grupy kopolimerów lub polimerów w ilości od 0,1 do 10% masowych, co najmniej jeden alkohol w ilości od 0,01 do 40% masowych oraz składniki pomocnicze i wodę oczyszczoną w uzupełnieniu do 100% masowych, przy czym pH kompozycji wynosi od 7 do 10.

2. Kompozycja według zastrz. 1, **znamienna tym**, że jej składnikiem jest cytyzyna w postaci czystego związku lub jego soli.
3. Kompozycja według zastrz. 1, **znamienna tym**, że hydrofilowy niejonowy emulgator jest wybrany z grupy zawierającej: Poloksamer 407, polisorbaty i PEG 400.
4. Kompozycja według zastrz. 1 lub 2, **znamienna tym**, że alkohole należą do grupy zawierającej: etanol, glikol propylenowy, glicerol.
5. Kompozycja według zastrz. 1 lub 2 lub 3, **znamienna tym**, że składnikami pomocniczymi są substancje poprawiające smak i zapach w ilości 0,01 do 5% masowych oraz środki korygujące pH.
6. Kompozycja według zastrz. 7, **znamienna tym**, że substancją poprawiającą zapach jest mentol.
7. Kompozycja według zastrz. 7, **znamienna tym**, że substancją poprawiającą zapach jest aromat miętowy.
8. Kompozycja według zastrz. 7, **znamienna tym**, że substancją poprawiającą zapach jest aromat owocowy.
9. Kompozycja według zastrz. 7, **znamienna tym**, że substancją poprawiającą smak jest sukraloza.
10. Kompozycja według zastrz. 7, **znamienna tym**, że substancją poprawiającą smak jest mieszanina erytryzolu i glikozydów stewiolowych w proporcji 99,5 : 0,5.
11. Kompozycja według zastrz. 7, **znamienna tym**, że środki korygujące pH pochodzą z grupy: kwas solny, wodorowęglan sodu i chlorowodorek tris(hydroksymetylo)aminometanu.