

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **039362**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2022.01.18**

(21) Номер заявки  
**201991819**

(22) Дата подачи заявки  
**2018.01.31**

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)  
*A61K 9/20* (2006.01)  
*A61K 9/28* (2006.01)  
*A61K 31/245* (2006.01)  
*A61P 11/04* (2006.01)

---

(54) **ПАСТИЛКА**

---

(31) **1750079-4**

(32) **2017.02.01**

(33) **SE**

(43) **2020.01.31**

(86) **PCT/US2018/016062**

(87) **WO 2018/144491 2018.08.09**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ДЖОНСОН ЭНД ДЖОНСОН  
КОНСЬЮМЕР ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:  
**Тюрессон Кристина, Сиверссон  
Карина, Бисрат Микаэль, Линделль  
Катарина (SE)**

(74) Представитель:  
**Медведев В.Н. (RU)**

(56) KRISTOFFERSSON E ET AL:  
"Xylitol as an excipient in oral lozenges",  
ACTA PHARMACEUTICA FENN, SUOMEN  
FARMASEUTTINEN YHDITYS, HELSINKI, FI,  
vol. 87, no. 2, 1 January 1978 (1978-01-01), pages  
61-73, XP009191311, ISSN: 0356-3456 abstract;  
tables 3,7

US-A-3511914  
US-A1-2010010101

---

(57) Изобретение относится к пастилке, содержащей микронизированный бензокаин, по меньшей мере один усилитель растворения и один или более эксципиентов, а также к применению пастилки для лечения боли в горле.

---

**B1**

**039362**

**039362**

**B1**

### Область применения изобретения

Изобретение относится к пастилке, содержащей микронизированный бензокаин, по меньшей мере один усилитель растворения и один или более эксципиентов, а также к применению пастилки для лечения боли в горле.

### Предпосылки создания изобретения

Боль в горле, как правило, лечат с использованием пастилок, содержащих терапевтически эффективное количество активного фармацевтического ингредиента (АФИ). В подходящем случае пастилка медленно растворяется в полости рта, и АФИ высвобождается в полости рта и доставляется к поверхности горла (т.е. слизистой оболочки).

Бензокаин представляет собой местный анестетический агент, обычно используемый в качестве местного обезболивающего средства в препаратах для местного применения, таблетках от кашля или леденцах. Локально вводимый бензокаин используется для уменьшения боли или дискомфорта, вызванного небольшими раздражениями кожи, болью в горле, солнечным ожогом, зубной болью, вагинальным или ректальным раздражением, вросшими ногтями пальцев стопы, геморроем и многими другими источниками незначительной боли на поверхности тела. Бензокаин также используется для местного анестезирования кожи или поверхностей внутри рта, носа, горла, влагалища или прямой кишки с целью уменьшения боли при введении медицинского инструмента, такого как трубка или зеркало. Бензокаин является активным ингредиентом во многих безрецептурных фармацевтических препаратах.

EP2170275 относится к лекарственной форме, имеющей как распадающийся участок, так и леденцовую часть, причем распадающийся участок должен растворяться предпочтительно за менее чем около 15 с, что слишком быстро для обеспечения эффекта.

US3511914 относится к ароматизированной лекарственной пастилке с возможностью медленного и равномерного растворения в полости рта, содержащей большое количество полиэтиленгликоля и действующее вещество.

US2005152972 относится к анестетику для перорального применения на основе мягкой жевательной пастилки, которая медленно распадается и растворяется во рту для смягчения дискомфорта в раздраженной области.

US2016 относится к твердой фармацевтической лекарственной форме, предназначенной для высвобождения одного или более активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) в полости рта, причем неприятный вкус АФИ маскируется.

Наиболее эффективные бензокаиновые препараты, доступные сегодня на рынке для лечения боли в горле, представляют собой бензокаинсодержащие леденцы. Леденцы имеют большой размер, что нежелательно для большинства потребителей. В леденцах бензокаин находится в аморфной фазе, и он будет растворяться очень быстро, благодаря чему окажет на потребителя быстрое обезболивающее действие. Однако недостатки поверхности пастилки, вызванные включением пузырьков воздуха в вязкую массу расплава до охлаждения, могут привести к повреждению слизистой оболочки в полости рта во время растворения пастилки.

### Изложение сущности изобретения

Изобретение относится к пастилке, содержащей:

- a) микронизированный бензокаин,
- b) по меньшей мере один усилитель растворения, и
- c) один или более эксципиентов,

в которой усилитель растворения представляет собой полиэтиленгликоль (ПЭГ) и микронизированный бензокаин имеет массовый медианный размер частиц от 7 до 18 мкм. А также изобретение предусматривает применение указанной пастилки для лечения боли в горле.

Бензокаин в кристаллической фазе обеспечивает медленное растворение по сравнению с бензокаином в аморфной фазе. Таким образом, проблема, которую необходимо решить, заключалась в том, чтобы разработать пастилку, содержащую бензокаин в кристаллической фазе, имеющий такой же профиль растворения, как и бензокаин в аморфной фазе, т.е. биоэквивалентную леденцам, содержащим бензокаин в аморфной фазе и присутствующим на рынке в качестве препаратов для лечения боли в горле.

В дополнение к той же скорости растворения пастилка должна быть небольшой, т.е. удобной для полости рта, и обеспечивать ощущение гладкости во рту.

Пастилка в соответствии с изобретением подходит для лечения боли в горле.

Проблема растворения была решена с помощью микронизированного бензокаина вместе с определенными усилителями растворения, которые неожиданно демонстрировали профили растворения, сходные с препаратами, содержащими аморфный бензокаин.

### Подробное описание вариантов осуществления изобретения

Определения.

Термин "усилитель растворения" означает агент, который повышает растворение активного ингредиента, т.е. бензокаина.

Термин "пастилка" означает препараты, которые являются твердыми и содержат одно или более активных веществ, предназначенных для введения в полость рта и/или в горло для получения локального

или системного эффекта.

Пастилка.

В первом аспекте изобретение относится к пастилке, которая может быть произведена прямым прессованием или гранулированием и прессованием и содержит микронизированный бензокаин, по меньшей мере один усилитель растворения и один или более эксципиентов.

Усилитель растворения может быть выбран из группы, состоящей из полиэтиленгликоля (ПЭГ), додецилсульфата натрия (ДСН) и полоксамера или их смеси. В одном примере может использоваться один ПЭГ или смеси различных ПЭГ. Примерами различных ПЭГ являются ПЭГ от ПЭГ 4000 до ПЭГ 6000, ПЭГ 6000 или их смеси. Диапазон размеров частиц ПЭГ может влиять на скорость растворения. Также могут быть использованы различные сорта ПЭГ.

Микронизированный бензокаин, присутствующий в пастилке, может иметь медианный размер частиц от около 5 до около 30 мкм, например от около 7 до около 25 мкм, от около 7 до около 18 мкм, от около 10 до около 22 мкм, от около 12 до около 20 мкм, от около 14 до около 18 мкм.

Бензокаин может присутствовать в количестве от около 2 до около 15 мг, от около 8 до около 15, около 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 или 2 мг на единицу дозы.

Усилители растворения могут присутствовать в количестве от около 1 до около 30 мг, от около 4 до около 17 мг на единицу дозы. Если усилителем растворения является ПЭГ 6000, то он присутствует в количестве от около 5 до около 25 мг, например около 10 мг, на единицу дозы.

Примеры эксципиентов включают наполнители, вещества, способствующие скольжению, смазывающие вещества, подсластители, ароматизаторы, красители, связующие/гелеобразующие агенты и их смеси.

Приемлемые смазывающие средства включают длинноцепочечные жирные кислоты и их соли, такие как стеарат магния и стеариновая кислота, тальк, глицеридные воски и их смеси.

Приемлемым веществом, способствующим скольжению, является коллоидный диоксид кремния.

Примеры подсластителей включают синтетические или натуральные сахара; искусственные подсластители, такие как сахарин, сахарин натрия, аспартам, ацесульфам, тауматин, глицирризин, сукралоза, цикламат, дигидрохалькон, алитам, миракулин и монеллин; сахарные спирты, такие как сорбит, маннит, глицерин, лактит, мальтит и ксилит; сахара, экстрагируемые из сахарного тростника и сахарной свеклы (сахарозу), декстрозу (также называемую глюкозой), фруктозу (также называемую левулозой) и лактозу (также называемую молочным сахаром); изомальт, стевию и их смеси.

Примеры ароматизаторов/корригентов включают фруктовые и ягодные ароматизаторы, такие как лайм, апельсин, лимон, черная смородина, королек, клюква, морошка, ягоды годжи, малина, клубника, земляника, облепиха, вишня, дыня, киви, папайя, ананас, маракуйя, кокос и другие ароматизаторы, такие как мед, травы, чай, анис, горчица, лимонное сорго, охлаждающий агент имбирь, кофе, эвкалипт, мангостан, мята перечная, мята кудрявая, гаультерия, корица, какао, ваниль, ликер, соль, перец, чили, ментол, анисовое семя, мята или их смеси.

Ароматизаторы/корригенты могут представлять собой натуральные экстракты, а также синтетические варианты.

Примеры красителей включают лаки и красители, утвержденные в виде пищевой добавки.

Примеры применимых наполнителей включают мальтит, ксилит, сорбит, маннит, лактозу, декстрозу, сахарозу или фруктозу или любую их смесь. Одним из примеров является маннит.

Примеры связывающих/гелеобразующих агентов включают ксантановую камедь, альгинат, камедь бобов рожкового дерева и гуаровую камедь, а также их смеси, но не ограничиваются ими. Одним из примеров является ксантановая камедь.

В одном примере наполнитель представляет собой маннит, связывающий/гелеобразующий агент представляет собой ксантановую камедь, а смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

Пастилка может быть покрыта пленочным покрытием, таким как один или более пленкообразующих полимеров. Толщина пленочного покрытия влияет на степень уменьшения неприятных органолептических ощущений. Пленочное покрытие может иметь среднюю толщину от 10 до 500 мкм, более предпочтительно от 20 до 250 мкм, наиболее предпочтительно от 30 до 150 мкм. Толщина пленки может быть измерена различными способами, известными в данной области, такими как СЭМ (сканирующая электронная микроскопия), цифровой микрометр, рентгеновская микротомография, терагерцовая импульсная визуализация и т.д. См. дополнительно, например, Quantitative Analysis of Film Coating in a Pan Coater Based on In-Line Sensor Measurements, Jose D. Perez-Ramos et al., AAPS PharmSciTech 2005; 6 (1) Article 20, Nondestructive analysis of tablet coating thicknesses using terahertz pulsed imaging. J Pharm Sci. 2005; 94:177Y183. Fitzgerald A J, Cole B E, Taday P F., Hancock B, Mullarney M P. X-ray microtomography of solid dosage forms. Pharm Technol. 2005; 29:92Y100.

Пленкообразующие полимеры могут быть выбраны из эфиров целлюлозы, таких как гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ), метилгидроксипропилцеллюлоза (МГЭЦ), гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ), гидроксипропилцеллюлоза (ГЭЦ), этилгидроксипропилцеллюлоза (ЭГЭЦ), а также других пленкообразующих полимеров, таких как сополимер метакриловой кислоты типа С и карбоксиметилцеллюлозы натрия, полидекстрозы, полиэтиленгликолей, полимеров акрилата (например, поливинилакрилата (ПВА)), при-

витых сополимеров поливинилового спирта и полиэтиленгликоля, комплекса поливинилпирролидона (ПВП), такого как повидон, поливиниловый спирт, микрокристаллической целлюлозы, каррагинана, прежелатинизированного крахмала, полиэтиленгликоля и их комбинаций. Как правило, молекулярная масса (средневесовая и/или среднечисловая) полимера составляет от 1000 до 10000000, предпочтительно от 10000 до 1000000, в соответствии с измерениями, например, методом гель-проникающей хроматографии. В одном варианте осуществления пленкообразующие полимеры выбирают среди эфиров целлюлозы, например гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ), метилгидроксиэтилцеллюлозы (МГЭЦ), гидроксипропилцеллюлозы (ГПЦ), гидроксиэтилцеллюлозы (ГЭЦ), этилгидроксиэтилцеллюлозы (ЭГЭЦ).

Кроме того, пленочное покрытие может содержать один или более пластификаторов, которые могут быть добавлены к пленкообразующему полимеру для облегчения распределения и формирования пленки. Примерами подходящих пластификаторов являются глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль (ПЭГ 200-6000), органические эфиры, например триацетин (глицерилтриацетат), триэтилцитрат, диэтилфталат, дибутилфталат, дибутилсебацетат, ацетилтриэтилцитрат, ацетилтрибутилцитрат, трибутилцитрат и масла/глицериды, такие как фракционированное кокосовое масло, касторовое масло и дистиллированные ацетилированные моноглицериды. Дополнительно или альтернативно в состав могут включаться поверхностно-активные вещества (ПАВ) для облегчения введения вкусовых добавок и усиления проникающих свойств и способности к растеканию жидкого покрытия. Не имеющими ограничительного характера примерами ПАВ являются полисорбаты, полученные из пегелированного сорбитана, этерифицированного жирными кислотами, такие как Полисорбат 20 (полиоксиэтилен (20) сорбитанмонолаурат), Полисорбат 40 (полиоксиэтилен (20) сорбитанмонопальмитат), Полисорбат 60 (полиоксиэтилен (20) сорбитанмоностеарат), Полисорбат 80 (полиоксиэтилен (20) сорбитанмоноолеат) (например, Tween 80, Tween 40, Tween 20), лаурилсульфат натрия (SLS), ПАВ на основе полоксамера, т.е. ПАВ на основе блочных сополимеров этиленоксида и пропиленоксида и другие ПАВ с высоким значением гидрофильно-липофильного баланса.

Также в композицию пленки могут быть включены другие компоненты, такие как красители, загустители, агенты для придания блеска, порообразующие агенты, стабилизаторы эксципиентов.

Лекарственные формы по изобретению могут быть получены путем различных рутинных способов и с использованием стандартного оборудования, известного специалисту в данной области (см., например, Lachman et al., "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", Lea & Febiger, 3.sup.rd edition (1986) и "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", Gennaro (ed.), Philadelphia College of Pharmacy & Sciences, 19.sup.th edition (1995)). В одном варианте осуществления ядро, содержащее бензокаин, сначала формируют с помощью известных технологий производства таблеток, а затем покрывают раствором, содержащим пленкообразующий полимер.

Для смешивания компонентов композиций по изобретению можно использовать стандартное смешивательное оборудование. Длительность периода смешивания, вероятно, будет варьироваться в зависимости от используемого оборудования, и специалисту в данной области не составит труда определить подходящее время смешивания заданной комбинации ингредиентов путем проведения стандартных экспериментов. Один из способов получения пастилок представлен в примерах. Способ изготовления пастилки может также включать дополнительные стадии гранулирования, сушки и измельчения и/или просеивания.

Применение пастилки.

В последнем аспекте изобретение относится к применению пастилки для лечения боли в горле.

### Примеры

Пример 1.

Изготовление ядра.

Все приобретенные ингредиенты были фармацевтического качества, за исключением ароматизаторов, которые были предназначены для пищевой промышленности.

Ингредиенты, представленные в табл.1, просеивали через сетку с размером ячеек 1 мм и смешивали.

Время перемешивания было оптимизировано для получения однородной порошковой смеси, очевидной для специалиста в данной области.

Пастилки получали путем прямого прессования порошковой смеси.

Форма пастилки была продолговатой при целевой массе пастилки 600 мг.

Изготовление осуществляли в производственной зоне с контролируемой температурой и влажностью.

В табл.1 и 2 приведены количества различных ингредиентов, присутствующих в ядре пастилок.

Таблица 1

Ингредиенты	Количество (мг/пастилка)
Бензокаин	15,0
Маннит	533,5
Ксантановая камедь	12,0
ПЭГ 6000	10,0
Полоксамер	4,0
ДСН	2,0
Стеарат магния	12,0
Мятная вкусовая добавка	10,00
Сукралоза	1,00
Ацесульфам К	0,50

Таблица 2

Ингредиенты	Количество (мг/пастилка)
Бензокаин	15,0
Маннит	537,5
Ксантановая камедь	12,0
ПЭГ 4000	12,0
Стеарат магния	12,0
Мятная вкусовая добавка	10,00
Сукралоза	1,00
Ацесульфам К	0,50

## Пример 2.

Нанесение покрытия на пастилку.

Все приобретенные ингредиенты были фармацевтического качества, за исключением ароматизаторов, которые были предназначены для пищевой промышленности.

Пастилки, полученные в примере 1, покрывали пленочной оболочкой в соответствии с описанным ниже способом.

Покрывающий полимер диспергировали в теплой воде и затем охлаждали. В раствор для нанесения покрытия добавляли другие исходные материалы.

Раствор для нанесения покрытия гомогенизировали.

Ядра покрывали распылением, и контролировали процесс распылительного нанесения покрытия по температуре отходящего воздуха 45°C.

В табл.3 показаны ингредиенты и количество пленочного покрытия, которое можно использовать для конкретных вариантов осуществления изобретения.

Таблица 3

Ингредиенты	Количество/пастилка (мг)
ГПМЦ	16,8
Диоксид титана	2,5
Мятная вкусовая добавка	2,5
ПЭГ 400	1,5
Сукралоза	0,8
Ацесульфам К	0,4
Полисорбат	0,1
Вода очищенная	дост. кол-во

## Пример 3.

Скорость растворения анализировали с помощью лопастной мешалки 2 в соответствии с Фарм. США, с применением жидкостной хроматографии (ЖХ).

Пример. Профили растворения.

**Процент растворенного бензокаина для пастилок  
с различным массовым медианным размером частиц ПЭГ 6000  
при заданном времени растворения**

Время растворения (мин)	Без ПЭГ	Стандартный ПЭГ, 10 мг	Мелкодисперсный порошок ПЭГ, 10 мг
3	4,7	3,9	16,4
5	20,7	24,2	30,9

**Процент растворенного бензокаина для пастилок с различным  
количеством ПЭГ 6000 при заданном времени растворения**

Время растворения (мин)	ПЭГ, 0 мг	ПЭГ, 5 мг	ПЭГ, 10 мг	ПЭГ, 60 мг
3	4,7	14,3	17,5	11,4
5	20,7	37,2	41,1	30,9
10	54,3	72,3	74,4	62,8

**Процент растворенного бензокаина для пастилок  
с различным массовым медианным размером частиц  
бензокаина при заданном времени растворения**

Время растворения (мин)	* $\leq 207$ мкм	* $\leq 7$	* $\leq 3$
10	25,7	44,8	38,5
15	43,1	80,0	63,4
20	53,3	85,6	79,0

\* массовый медианный размер частиц.

Пример 4. Продукты для сравнения.

**Процент растворенного бензокаина для пастилок  
при заданном времени растворения**

Время растворения (мин)	Анестезин 8 мг	Нео-Ангин 8 мг	Пастилка, полученная в соответствии с примером 1*
5	15,4	34,5	41,1
10	31,4	64,5	74,4
15	45,0	85,3	90,6

\* пастилка, полученная в соответствии с примером 1 и содержащая 8 мг бензокаина.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Пастилка, содержащая
  - a) микронизированный бензокаин,
  - b) по меньшей мере один усилитель растворения, и
  - c) один или более эксципиентов,
 в которой усилитель растворения представляет собой полиэтиленгликоль (ПЭГ) и микронизированный бензокаин имеет массовый медианный размер частиц от 7 до 18 мкм.
2. Пастилка по п.1, в которой ПЭГ представляет собой полиэтиленгликоль от 4000 до 6000 (ПЭГ).
3. Пастилка по п.2, в которой ПЭГ представляет собой ПЭГ 6000.
4. Пастилка по любому из предшествующих пунктов, в которой бензокаин присутствует в количестве от 2 до 15 мг.
5. Пастилка по п.4, в которой бензокаин присутствует в количестве 8 мг.
6. Пастилка по любому из предшествующих пунктов, в которой усилитель растворения присутствует в количестве от 1 до 30 мг.
7. Пастилка по п.6, в которой усилитель растворения представляет собой ПЭГ и ПЭГ присутствует в количестве от 5 до 25 мг.
8. Пастилка по любому из предшествующих пунктов, в которой эксципиент представляет собой по меньшей мере один подсластитель.
9. Пастилка по п.8, в которой подсластитель выбран из группы, состоящей из сахарина, сахарина натрия, аспартама, ацесульфама, тауматина, глицирризина, сукралозы, цикламата, дигидрохалкона, али-

тама, миракулина и монеллина; сахарных спиртов, включая сорбит, маннит, глицерин, лактит, мальтит и ксилит; сахарозы, декстрозы, фруктозы и лактозы; изомальта, стевии и их смесей.

10. Пастилка по любому из предшествующих пунктов, в которой эксципиент представляет собой по меньшей мере один ароматизатор.

11. Пастилка по п.10, в которой ароматизатор выбран из группы, состоящей из лайма, апельсина, лимона, черной смородины, королька, клюквы, морошки, ягоды годжи, малины, клубники, земляники, облепихи, вишни, дыни, киви, папайи, ананаса, маракуйи, кокоса, меда, трав, чая, аниса, горчицы, лимонного сорго, охлаждающего агента имбиря, кофе, эвкалипта, мангостана, мяты перечной, мяты кудрявой, гаультерии, корицы, какао, ванили, ликера, соли, перца, чили, ментола, анисового семени, мяты и их смесей.

12. Пастилка по любому из предшествующих пунктов, содержащая по меньшей мере один эксципиент, выбранный из: наполнителя, связующего/гелеобразующего агента и смазывающего вещества.

13. Пастилка по п.12, в которой наполнитель представляет собой маннит, связывающий/гелеобразующий агент представляет собой ксантановую камедь, имеются подсластитель и ароматизаторы, а смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

14. Пастилка по любому из предшествующих пунктов, причем указанная пастилка покрыта пленкообразующим агентом.

15. Пастилка по п.14, причем указанная пастилка покрыта пленкообразующим агентом, представляющим собой эфир целлюлозы.

16. Пастилка по п.15, в которой эфир целлюлозы, образующий пленку, выбран из группы, состоящей из гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ), метилгидроксиэтилцеллюлозы (МГЭЦ), гидроксипропилцеллюлозы (ГПЦ), гидроксипропилцеллюлозы (ГЭЦ), этилгидроксиэтилцеллюлозы (ЭГЭЦ).

17. Применение пастилки по любому из пп.1-16 для лечения боли в горле.

