



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **118540** (13) **C2**  
(51) МПК**A61K 9/70** (2006.01)  
**A61K 31/485** (2006.01)  
**A61K 47/30** (2006.01)  
**A61P 25/04** (2006.01)МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2014 06826</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Фінн Ендрю (US),</b> <b>Васішт Нірадх (US)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>21.12.2012</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>БІОДЕЛІВЕРІ САЙЄНСИЗ ІНТЕРНЕСНЛ,</b> <b>ІНК.,</b> 801 Corporate Center Drive, Suite # 210, Raleigh, NC 27607, United States of America (US)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>11.02.2019</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Ошарова Ірина Олександрівна, реєстр.</b> <b>№9</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>61/578,755</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 2011/0262522 A1, 27.10.2011 WO 2008/025791 A1, 06.03.2008 WO 2007/070632 A2, 21.06.2007 WO 01/58447 A1, 16.08.2001
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>21.12.2011</b>	
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>US</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>10.09.2014, Бюл.№ 17</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>11.02.2019, Бюл.№ 3</b>	
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>PCT/US2012/071330,</b> <b>21.12.2012</b>	

**(54) ПРИСТРОЇ ДЛЯ ТРАНСМУКОЗАЛЬНОЇ ДОСТАВКИ ЛІКІВ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ У ПОЛЕГШЕННІ ХРОНІЧНОГО БОЛЮ****(57) Реферат:**

Винахід стосується способу лікування хронічного болю у суб'єкта, який цього потребує, де спосіб включає:

введення суб'єкту мукоадгезивного пристрою доставки лікарського засобу, де пристрій вводять один або два рази на день, при цьому пристрій має мукоадгезивний шар, який містить від 100 мкг до 0,9 мг бупренорфіну, забуференого до рН між 4,0 та 6,0, та задній шар, забуферений до рН між 4,0 та 4,8;

при цьому пристрій забезпечує концентрацію  $C_{max}$  стаціонарного стану бупренорфіну у плазмі у діапазоні між приблизно 0,156 та приблизно 0,364 нг/мл, так що відбувається лікування суб'єкта від хронічного болю;

при цьому суб'єкт являє собою суб'єкта, який раніше приймав опіоїди; і

при цьому суб'єкт, якого лікували, відчуває слабкі або помірні звичайні побічні ефекти, характерні для опіоїдів, або не відчуває звичайних побічних ефектів, характерних для опіоїдів.

UA 118540 C2



## Споріднені заявки

Дана заявка заявляє пріоритет тимчасової заявки США № 61/578,755, поданої 21 грудня 2011 р. Зміст цієї заявки включений повністю шляхом посилання.

Ця заявка відноситься до патентної заявки США № 08/734,519, поданої 18 жовтня 1996 р., тепер патент США № 5,800,832, виданий 1 вересня 1998 р.; патентної заявки США № 09/144,827, поданої 1 вересня 1998 р., тепер патент США № 6,159,498, виданий 12 грудня 2000 р.; патентної заявки США № 11/069,089, поданої 1 березня 2005 р., тепер патент США № 7,579,019, виданий 25 серпня 2009 р.; патентної заявки США № 11/639,408, поданої 13 грудня 2006 р.; патентної заявки США № 11/817,915, поданої 6 вересня 2007 р.; патентної заявки США № 13/834,306, поданої 15 липня 2011 р., тепер патент США № 8,147,866, виданий 3 квітня 2012 р.; патентної заявки США № 13/590,094, поданої 20 серпня 2012 р., зміст яких повністю включений шляхом посилання.

## Рівень техніки

Хронічний біль – це біль, який залишається за межами очікуваного часу лікування, якщо він є результатом ушкодження, і може варіювати від докучливої неприємності до важкого недуга. Хронічний біль може викликати помітну зміну у поведінці з депресією та хвилюванням, обмеженням у повсякденній активності та інтенсивним застосуванням медикаментів та медичних послуг особою, яка страждає. Лікувати хронічний біль складно, часто лікування є нерозмірною задачею, яка пов'язана з високими економічними та психологічними втратами.

Бупренорфін являє собою частковий агоніст  $\mu$ -опіатного рецептора, агоніст ORL1/ноцицептинового рецептора з високою спорідненістю та низьким ступенем дисоціації та антагоніст  $\kappa$ -опіатного рецептора. Бупренорфін метаболізується печінкою за допомогою CYP3A4 ізозиму ферментної системи цитохрому P450 в норбупренорфін (шляхом N-деалкілювання) та інші метаболіти. Бупренорфін має низьку пероральну біодоступність через високий метаболізм першого проходження.

Бупренорфін являє собою анальгетик, комерційно доступний як таблетки Temgesic® 0,2 мг для під'язичного прийому та як композиція Buprenex® для парентерального введення 0,3 мг/мл. Бупренорфін також доступний як препарат для під'язичного прийому (Subutex®) та як препарат під'язичного прийому із захистом від зловживання з налоксоном (Suboxone®). Suboxone/Subutex був схвалений Управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (США) в 2002 р. як засіб для лікування від опіоїдної залежності. Бупренорфін для під'язичного прийому використовувався для опіоїдної детоксифікації та підтримання.

В недавньому проведеному відкритому дослідженні використовували бупренорфін(Suboxone®) для під'язичного прийому для лікування хронічного болю в хронічних користувачів опіоїдів (Malinoff et al., 2005, American Journal of Therapeutics 12, 379-384). Пацієнтів лікували добовими дозами бупренорфіну, знаходились у межах від 2-20 мг (в середньому 8 мг). Лікування тривало від 2,4 місяці до 16,6 місяців (в середньому 8,8 місяці). Стаття повідомляє про те, що пацієнти відчували покращення у своєму стані та повідомила про зменшення відчуття болю.

Все ще є потреба в ефективних методах лікування хронічного болю, які не пов'язані з побічними ефектами, особливо для пацієнтів, які не пробували опіоїдів та і для пацієнтів, які пробували опіоїди..

## Короткий опис графічних матеріалів

Фіг. 1 – схематичне представлення клінічного дослідження для оцінки ефективності та безпечності введення двічі на день ВЕМА бупренорфіну у пацієнтів з хронічним болем у нижній частині спини.

Фіг. 1 – схематичне представлення диспозиції суб'єктів, які брали участь в клінічному дослідженні ефективності та безпечності введення двічі на день ВЕМА бупренорфіну у пацієнтів з хронічним болем у нижній частині спини.

Фіг. 3 – графік, який показує середню зміну від базисної лінії у денній інтенсивності болю, який відчували пацієнти з хронічним болем у нижній частині спини після введення двічі на день ВЕМА бупренорфіну.

## Суть винаходу

Даний винахід пропонує способи лікування хронічного болю шляхом введення низьких доз бупренорфіну двічі на день (або один раз на день) за допомогою мукоадгезивного пристрою для доставки ліків, який поступово піддається ерозії під дією біологічних чинників. Способи та пристрої ефективно лікують хронічний біль без значних побічних ефектів, наприклад, де менше ніж 15 % (краще ніж 10 %, ще краще – менше ніж 5 %) пацієнтів страждають від запорів.

Пристрої включають від приблизно 100 мкг до 0,9 мг бупренорфіну і забезпечують стабільний стан  $C_{max}$  концентрації бупренорфіну у плазмі у межах між приблизно 0,1 та приблизно 1,2 нг/мл, що забезпечує лікування суб'єкта від хронічного болю.

В одному варіанті втілення пристрій для доставки бупренорфіну включає мукоадгезивний шар, який поступово піддається ерозії під дією біологічних чинників і містить терапевтично ефективну кількість бупренорфіну, розміщеного у буферному полімерному дифузійному середовищі, де полімерне дифузійне середовище являє собою буферне середовище з рН між приблизно 4 та приблизно 6. В іншому варіанті втілення пристрій для доставки бупренорфіну додатково включає бар'єрний шар, який містить полімерне бар'єрне середовище поруч з мукоадгезивним шаром для забезпечення однонаправленого градієнту при дії на мукозальну поверхню для швидкої та ефективної доставки бупренорфіну, де одно направлений градієнт доставляє бупренорфін крізь буферне полімерне дифузійне середовище при дії на слизову поверхню. В ще іншому варіанті втілення пристрій включає мукоадгезивний шар, який містить ефективну кількість бупренорфіну, забуферованого до рН у межах між приблизно 4,0 та приблизно 6,0, та задній шар, забуферований до рН між приблизно 4,0 та приблизно 4,8.

В одному варіанті втілення пристрій містить від приблизно 120 мкг до 0,9 мг бупренорфіну.

Описані тут способи та пристрої можуть бути використані для лікування суб'єкта з хронічним болем у нижній частині спини, такого як від помірного сильного хронічного болю у нижній частині спини, або суб'єкта з невропатичним болем або остеоартричним болем.

Докладний опис винаходу

Даний винахід пропонує способи лікування хронічного болю низькими дозами бупренорфіну. Даний спосіб лікуванню болю також пов'язаний з відсутністю значних побічних ефектів, характерних для опіоїдів. Наприклад, суб'єкта лікують без перенесення суб'єктом будь-яких серйозних побічних ефектів, характерних для опіоїдів. Або суб'єкта лікують таким чином, що суб'єкт відчуває слабкі або помірні звичайні побічні ефекти, характерні для опіоїдів або не відчуває звичайних побічних ефектів, характерних для опіоїдів.

Даний винахід також забезпечує ефективне полегшення від хронічного болю при двічі на день введенні бупренорфіну. Даний вихід базується принаймні частково на неочікуваному відкритті, що за допомогою пристрої для трансмукозальної доставки малих доз бупренорфіну його можна вводити двічі на день суб'єктам, які вживали опіоїди, для ефективного управління та полегшення хронічного болю, такого як хронічний біль у нижній частині спини. Даний винахід також базується відкритті, що ця терапія викликає значних побічних ефектів, пов'язаних з опіоїдами, такими як запор та нудота.

Визначення

Нижченаведені визначення наводяться як керівництво до значення деяких термінів, які тут використовуються.

Як використано тут, артикли "а" та "ан" означають "один або більше" або "принаймні один", якщо не вказано інше. Тобто, посилання на будь-який елемент даного винаходу за допомогою неозначеного артиклю "а" або "ан" не виключає можливості, що може бути присутній більше ніж один елемент.

Як використано тут, термін "гострий біль" стосується болю, який характеризується короткою тривалістю, наприклад, від трьох до шести місяців. Гострий біль зазвичай асоціюється з пошкодженням тканин і проявляє себе шляхами, які можна легко описати і спостерігати. Він може, наприклад, викликати виділення поту або підвищення серцевого ритму. Гострий біль може також посилюватись із часом і/або проявляти себе з перервами.

Як використано тут, термін "біодоступність" є таким, як його визначено в у Розділі 320.1 Статті 21 Зводу Федеральних Правил і він стосується швидкості та ступеня, до яких активний інгредієнт або активна сполука абсорбується з лікарського засобу і стає біодоступною у місці дії. Термін "біодоступність" "абсолютна біодоступність" або "загальна біодоступність" стосується загальної біодоступності, включаючи кількості, які абсорбуються через ротову слизову мембрану (тобто, трансмукозально) та через слизову шлунково-кишкового тракту нижнього відділу шлунково-кишкового тракту. У деяких варіантах втілення пристрої для трансмукозальної доставки згідно з даним винаходом забезпечують біодоступність бупренорфіну межах між 65 % та 85 %. У деяких варіантах втілення біодоступність бупренорфіну становить 80 %.

Як використано тут, термін "біоеквівалентність" або "біоеквівалентний" » є таким, як його визначено в у Розділі 320.1 Статті 21 Зводу Федеральних Правил і він означає відсутність значної різниці у швидкості та ступеня, до яких активний інгредієнт або активна сполука у фармацевтичних еквівалентах або фармацевтичних альтернативах стають доступними у місці дії лікарського засобу, коли вводяться при тій же молярній дозі при схожих умовах як у належним чином проведеному дослідженні. Фармакокінетичні параметри  $C_{max}$  та ППК (AUC) для біоеквівалентних активних станів перебувають у межах діапазону 80 %-125 % кожного з них.

Як використано тут, термін "хронічний біль" стосується болю, який продовжується за межами звичайного періоду відновлення для ушкодження або хвороби. В одному варіанту

втілення хронічний біль являє собою біль, який триває більше одного тижня. Хронічний біль може бути постійним або тривати з перервами. Звичайні причини хронічного болю включають, але не обмежуючись цим, артрит, рак, після травматичний нейродистрофічний синдром (ПНДС), стресові ушкодження, що повторюються, головні болі, фіброміалгія, та діабетична

5

нейропатія. Як використано тут, термін "хронічний біль у нижній частині спини" стосується м'язоскелетного розладу, при якому суб'єкт відчуває біль у попереку або у нижній частині спини протягом принаймні 12 тижнів. В конкретному варіанті втілення суб'єкт відчуває біль у нижній частині спини протягом принаймні 3 місяців.

10

Як використано тут, термін "помірний до сильного хронічний біль у нижній частині спини" стосується хронічний біль у нижній частині спини, який характеризується, наприклад, інтенсивністю болю  $\geq 5$  за 11-бальною Цифровою Шкалою Інтенсивності (ЦШІ, де 0 представляє відсутність болю, а 10 представляє найсильніший біль, який можна уявити).

15

Як використано тут, термін "невропатичний біль" стосується комплексного, хронічного болю, який зазвичай супроводжується ушкодженням тканин і його причиною є ураження або хвороби, які впливають на сомато-сенсорну систему. При невропатичному болю нервові волокна самі можуть стати пошкодженими, дисфункціональними або ушкодженими. Ці пошкоджені нервові волокна посилають неправильні сигнали на інші нервові центри. Ушкодження нервових волокон призводить до зміни функції нервів як на місці ушкодження, так і на площах навколо

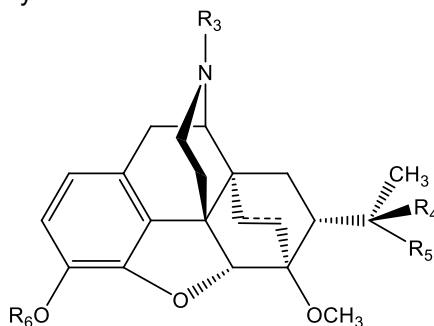
20

ушкодження. Як використано тут, термін "остеоартиричний біль" стосується болю, який є наслідком остеоартриту - дегенеративного захворювання суглобів і є найбільш поширеним видом артриту. Він пов'язаний з деградацією та втратою хрящової тканини, яка покриває та обгортає кінці кісток в здорових суглобах. Остеоартрит призводить до того, що хрящ в суглобі стає жорстким, втрачає свою еластичність, стає більш чутливим до ушкодження. З часом хрящ на деяких місцях може зношуватись, що сильно зменшує його здатність виступати як поглинач ударів. Як тільки хрящ зноситься, сухожилля та зв'язки розтягуються, викликаючи біль. Якщо стан погіршується, кістки можуть тертись одна об одну, викликаючи ще сильніший біль і втрату руху.

25

Як використано тут, якщо не вказано інше, термін "бупренорфін" включає будь-яку фармацевтично прийнятну форму бупренорфіну, включаючи, але не обмежуючись цим, його солі, естери та проліки. Як використано тут, термін "похідне бупренорфіну" стосується сполук, які мають подібну структуру або функцію. У деяких варіантах втілення похідне бупренорфіну включає похідні наступної формули:

30



або їх фармацевтично прийнятні солі або естери, де являє собою подвійний або одиничний зв'язок; R<sub>3</sub> вибраний з-поміж -C<sub>1-4</sub> алкільної групи або циклоалкіл-заміщеної-C<sub>1-4</sub> алкільної групи; R<sub>4</sub> вибраний з-поміж -C<sub>1-4</sub> алкілу; R<sub>5</sub> являє собою -OH, або разом з R<sub>4</sub> та R<sub>5</sub> утворює =O групу; і R<sub>6</sub> вибраний з-поміж -H або -C<sub>1-4</sub> алкільної групи.

40

Похідні бупренорфіну включають, але не обмежуючись цим, еторфін та дипренорфін. Загалом похідні бупренорфіну описані в опублікований міжнародній заявці № WO 2008/011194, яка включена шляхом посилання.

45

Як використано тут, якщо не вказано інше, термін "налоксон" будь-яку фармацевтично прийнятну форму налоксону, включаючи, але не обмежуючись цим, його солі, естери та проліки.

Як використано тут, термін "не-парентеральний" стосується способів введення, інших ніж прямої системної доставки лікарського засобу. Як такий, "не-парентеральний" виключає

застосування внутрішньовенної (ВВ) ін'єкції, внутрішньом'язової (ВМ) ін'єкції, інтраперитоніальної (ІП) ін'єкції, підшкірної (ПШ) ін'єкції, і т.п. для введення лікарського засобу і загалом включає трансдермальне, оральне трансмукозальне введення і введення через шлунково-кишковий тракт.

5 Як використано тут, термін "мукоадгезивний шар" або "полімерне дифузійне середовище" стосується середовища, здатного забезпечити виділення лікарського засобу на слизову оболонку при створенні градієнта шляхом адгезії до слизової поверхні. Виділення лікарського засобу що транспортується, визначається пропорційно дифузійної здатності середовища, який можна маніпулювати, наприклад, шляхом регулювання величини рН, приймаючи до уваги іонну

10 природу лікарського засобу і/або іонну природу полімеру, або полімерів, включених у середовище

Як використано тут, термін "задній шар" або "бар'єрне середовище" або "неадгезивне полімерне середовище" стосується середовища у формі, наприклад, шару або покриття або бар'єрного шару, здатного уповільнити або зменшити виділення лікарського засобу з мукоадгезивного шару у ротову порожнину. У деяких варіантах втілення задній шар може включати другий лікарський засіб, призначений для розчинення у слині. У таких випадках величину рН заднього шару можна регулювати таким чином, що вона ускладнює виділення лікарського засобу у напрямку мукоадгезивного шару, де має місце трансмукозальна абсорбція. Як використано тут, термін "однонаправлений градієнт" стосується градієнта, який дозволяє

20 виділення лікарського засобу (наприклад, бупренорфіну) крізь пристрій, наприклад, крізь полімерне дифузійне середовище головним чином в одному напрямку, наприклад до ротової слизової суб'єкта. Наприклад, полімерне дифузійне середовище може являти собою мукоадгезивне полімерне дифузійне середовище у формі шару або плівки, розміщеної поряд із заднім шаром або плівкою. Під дією слизової рота створюється градієнт між мукоадгезивним

25 полімерним дифузійним середовищем та слизовою і лікарський засіб виділяється з мукоадгезивного полімерного дифузійного середовища головним чином в одному напрямку до слизової, доки задній шар не розчиниться.

Як використано тут, термін "лікувати" або "лікування" суб'єкта включає введення ліків суб'єкту з метою попередження, лікування, зцілення, полегшення, заспокоєння, зміни стану,

30 виліковування, покращення стану, поліпшення, стабілізації або впливу на хворобу або симптом хвороби або розладу (наприклад, полегшенню болю).

Термін "суб'єкт" стосується живих організмів, таких як люди, собаки, кішки та інші ссавці. Введення лікарського засобу, включеного у пристрої згідно з даним винаходом можна здійснювати при дозах і у періоди часу, ефективні для лікування суб'єкта. У деяких варіантах втілення суб'єктом є людина. У деяких варіантах втілення фармакокінетичні профілі пристрої згідно винаходу схожі як для чоловіків так і для жінок.

35

"Ефективна кількість" лікарського засобу, необхідна для досягнення терапевтичного ефекту може варіювати в залежності від таких факторів як вік, стать, та вага суб'єкта. Режими дозування можна регулювати для забезпечення терапевтичної відповіді. Наприклад, дозу можна вводити один раз на день, або можна розділити на дві індивідуальної дози для введення

40 двічі на день. Дозу можна також пропорційно зменшити в залежності від терапевтичної ситуації.

Термін "трансмукозальний", як використано тут, стосується будь-якого шляху введення через слизову мембрану. Приклади, включають, але не обмежуючись цим, букальний, під'язичний, назальний, вагінальний та ректальний. В одному варіанті втілення шлях введення є букальним. В одному варіанті втілення шлях введення є під'язичним. Як використано тут, термін

45 "прямий трансмукозальний" стосується мукозального введення крізь слизову рота, наприклад, букального і/або під'язичного.

Як використано тут, термін "що піддається ерозії під дією води" або "принаймні частково піддається ерозії під дією води" стосується речовини, що проявляє здатність піддаватись ерозії під дією води в межах від незначної до повної ерозії під дією води. Речовина може легко розчинятись у воді або може лише частково розчинятись у воді з труднощами протягом тривалого періоду часу. Більш того, речовина може показувати різну здатність до руйнації у рідинах тіла в порівнянні з водою через більш складну природу рідин тіла. Наприклад, речовина, яка показує незначну ступінь руйнації у воді, може показувати ступінь руйнації у

50 рідинах тіла, яка варіює від слабкої до помірної. Однак, в інших випадках здатність до руйнації у воді та рідинах тіла може бути приблизно однаковою.

Як використано тут, "лікування від залежності" по відношенню до суб'єкта включає введення лікарського засобу суб'єкту з метою зменшення потягу до наркотичної речовини.

Як використано тут, термін "опіоїдна толерантність" стосується явища, коли суб'єкт є менш

60 сприйнятливим до ефекту опіоїдного лікарського засобу як наслідок введення його раніше.

"Гостра толерантність" описує толерантність, яка розвивається дуже швидко після однієї дози або кількох доз опіоїдів, прийнятих протягом короткого періоду часу. "Хронічна толерантність" описує стан, коли введення опіоїдів протягом більш тривалого періоду часу викликає ефекти зниження. Асоціативна толерантність найкращим чином виражається з низькими дозами опіоїдів при довгих інтервалах між дозами і легко модифікується поведінковими або зовнішніми інтервенціями. Неасоціативна толерантність найкращим чином виражається з високими дозами лікарських засобів при коротких інтервалах між дозами і не модифікується поведінковими або зовнішніми інтервенціями.

Як використано тут, термін "суб'єкт, толерантний до опіоїдів" стосується суб'єкта, який в даний час приймає опіоїдну терапію.. В одному варіанті втілення суб'єкт приймає  $\square$ 60 мг перорально морфіну/день або еквіанальгетичну дозу іншого опіоїду протягом 1 тижня або більше як вказано в Таблиці 1 нижче.

Таблиця 1

Опіоїд	Приблизні еквіанальгетичні пероральні дози
Морфін	60 мг
Трамадол	300 мг
Гідрофторфен	12 мг
Оксикодон	30 мг
Гідрокодон	30 мг
Оксиморфон	20 мг
Кодеїн	400 мг

Як використано тут, термін "суб'єкт, що приймає опіоїди" стосується суб'єкта, що в даний час приймає опіоїдну терапію. В одному варіанті втілення денний прийом опіоїдів суб'єктом не перевищує денної дози опіоїдів, які вказані в Таблиці 1 вище.

Як використано тут, термін "суб'єкт, що не приймає опіоїди" стосується суб'єкта, що в даний час не приймає опіоїдну терапію. В одному варіанті втілення суб'єкт не піддавався дії опіоїдів протягом 1 тижня або довше.

Як використано тут, термін "зловживання" або "спосіб зловживання" стосується використання пристроїв поза перорального трансмукозального введення, наприклад шляхом екстракції лікарського засобу та його ін'єкцію або нюхання.

Як використано тут, термін "низька доза бупренорфіну" стосується денної дози, нижче ніж 1,8 мг (наприклад, приблизно 200 мкг до приблизно 1800 мкг, або приблизно від 240 мкг до 1800 мкг) бупренорфіну.

Як використано тут, термін "стабільна концентрація в плазмі" стосується стану, коли коливання в концентраціях лікарського засобу в плазмі є однаковими або схожими після введення кожної дози. Термін "стабільний стан  $C_{max}$  концентрації бупренорфіну в плазмі" стосується стану, коли максимальна концентрація бупренорфіну у плазмі після введення дози не відрізняється від однієї дози від іншої. Термін "стабільний стан  $C_{min}$  концентрації бупренорфіну в плазмі" стосується стану, коли мінімальна концентрація бупренорфіну у плазмі після введення дози не відрізняється від однієї дози від іншої. В одному варіанті втілення пристрої, використані у даному винаході, забезпечують стабільне значення  $C_{max}$  концентрації бупренорфіну в плазмі у межах між приблизно 0,1 та приблизно 1,0 нг/мл. В іншому варіанті втілення пристрої, використані у даному винаході, забезпечують стабільне значення  $C_{max}$  концентрації бупренорфіну в плазмі у межах між приблизно 0,1 та приблизно 0,5 нг/мл.

Як використано тут, термін "звичайні побічні ефекти опіоїдів" стосується побічних ефектів, які часто відчувають суб'єкти, які приймають опіоїдні анальгетики. Ці звичайні побічні ефекти включають серед інших головний біль, запор, нудоту або блювання, сверблячку, сонливість або ослаблення свідомості, сухість у роті, толерантність або залежність та затримку сечовиділення.

Термін "слабкі звичайні побічні ефекти опіоїдів" стосується побічних ефектів, які не потребують спеціального лікування і які не впливають на щоденну активність суб'єкта. Термін "помірні звичайні побічні ефекти опіоїдів" стосується побічних ефектів, привносять суб'єктам низький рівень незручності або занепокоєння і можуть втручатись у їх щоденну активність, але зазвичай цих побічних ефектів позбуваються простими терапевтичними заходами. Термін "важкі звичайні побічні ефекти опіоїдів" стосується побічних ефектів, які мають вплив на щоденну активність та потребують системної терапії лікарським засобами або іншої терапії.

Термін "важкий запор" стосується хронічного або гострого запору, пов'язаного з постійним застосуванням морфіну або інших опіоїдів.

Термін "важка нудота" стосується важкого нудотного стану, який широко відомий у галузі. У деяких випадках термін "важка нудота" визначається за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) за балом вище або рівним 25 мм на шкалі від 0 до 100 мм.

Як використано тут, термін "розміщений" стосується рівномірного або нерівномірного розташування одного елемента в іншому.

Управління болем

Деякі аспекти даного винаходу включають способи забезпечення управління болем і/або полегшення у суб'єкта, який цього потребує. Болем може бути будь-який біль, відомий у галузі, викликаний будь-якою хворобою, розладом, станом і/або обставинами і може бути хронічним болем або гострим болем. Хронічний біль може походити від різних джерел, включаючи рак, після травматичний нейродистрофічний синдром (ПНДС), та мігрень. Гострий біль зазвичай прямо відноситься до пошкодження тканин і триває порівняно короткий відрізок часу, наприклад від годин до днів, або до 7 днів. У деяких варіантах втілення біль являє собою різкий біль при раковому захворюванні.

У деяких аспектах даний винахід пропонує способи управління болем або лікування болю у суб'єкта. У деяких варіантах втілення суб'єкт є суб'єктом, який приймав опіоїди, опіоїдно толерантним суб'єктом або суб'єктом, який не приймав опіоїди, як визначено вище. В конкретному варіанті втілення суб'єкт є опіоїдно толерантним суб'єктом. В іншому варіанті втілення суб'єкт є суб'єктом, який не відповідав на проведене раніше лікування з максимальними дозами нестероїдних протизапальних ліків.

У деяких варіантах втілення хронічний біль являє собою хронічний біль у нижній частині спини (ХБНЧС). У деяких варіантах втілення хронічний біль у нижній частині спини є хронічним болем у нижній частині спини від помірного до важкого. В інших варіантах втілення біль являє собою невропатичний біль або остеоартричний біль. В конкретному варіанті втілення суб'єкта, якого необхідно лікувати від помірного до важкого болю у нижній частині спини, являє собою суб'єкта, який приймав опіоїди.

Також було виявлено, що введення двічі на день (або один раз на день) низьких доз бупренорфіну за допомогою пристрої для трансмукозальної доставки лікарських засобів згідно з даним винаходом пов'язується з невисокою ймовірністю або відсутністю звичайних побічних ефектів опіоїдів, характерних для опіоїдних анальгетиків. В одному випадку побічним ефектом є нудота. В іншому випадку побічним ефектом є запор.

Введення та дозування бупренорфіну

В деяких варіантах втілення пристрої для трансмукозальної доставки лікарських засобів згідно з даним винаходом (наприклад, ВЕМА бупренорфіну) призначені для введення одного разу на день або двічі на день. В деяких варіантах втілення загальна добова доза бупренорфіну, яку вводять, знаходиться у межах між 200 мкг та 1800 мкг, наприклад, 200 мкг, 220 мкг, 240 мкг, 280 мкг, 300 мкг, 320 мкг, 350 мкг, 360 мкг, 400 мкг, 450 мкг, 480 мкг, 500 мкг, 550 мкг, 600 мкг, 620 мкг, 650 мкг, 700 мкг, 720 мкг, 750 мкг, 800 мкг, 860 мкг, 900 мкг, 960 мкг, 1000 мкг, 1100 мкг, 1200 мкг, 1250 мкг, 1300 мкг, 1400 мкг, 1500 мкг, 1600 мкг, та 1800 мкг.

У деяких варіантах втілення пристрої для трансмукозальної доставки лікарських засобів згідно з даним винаходом містять низькі дози бупренорфіну. В одному варіанті втілення низька доза бупренорфіну, яка міститься у пристроях, визначається як доза від приблизно 100 мкг до приблизно 900 мкг бупренорфіну. В деяких варіантах втілення низька доза бупренорфіну, яка міститься в пристрої для трансмукозальної доставки становить 100 мкг, 110 мкг, 120 мкг, 140 мкг, 150 мкг, 160 мкг, 175 мкг, 180 мкг, 200 мкг, 225 мкг, 240 мкг, 250 мкг, 275 мкг, 300 мкг, 310 мкг, 325 мкг, 350 мкг, 360 мкг, 375 мкг, 400 мкг, 430 мкг, 450 мкг, 480 мкг, 500 мкг, 550 мкг, 600 мкг, 625 мкг, 650 мкг, 700 мкг, 750 мкг, 800 мкг, 900 мкг, 1000 мкг, 1200 мкг, 1250 мкг, 1300 мкг, 1400 мкг, 1500 мкг, 1600 мкг, та 1800 мкг.

Фармацевтичний пристрій для трансмукозальної доставки

Одержання фармацевтичних пристроїв для тансмукозальної доставки було описано раніше, наприклад в патентній заявці США № 08/734,519, поданій 18 жовтня 1996, тепер патент США № 5,800,832, виданий 1 вересня 1998 р.; патентній заявці США № 09/144,827, поданій 1 вересня 1998 р., тепер патент США № 6,159,498, виданий 12 грудня 2000 р.; патентній заявці США № 11/069,089, поданій 1 березня 2005 р., тепер патент США № 7,579,019, виданий 25 серпня 2009 р.; патентній заявці США № 11/639,408, поданій 13 грудня 2006 р., опублікований як US 2007/0148097; патентній заявці США № 11/817,915, поданій 6 вересня 2007 р., опублікований як US 2010/0015183; патентній заявці США № 13/834,306, поданій 15 липня 2011 р., тепер патент США № 8,147,866, виданий 3 квітня 2012 р.; патентній заявці США № 13/590,094, поданій 20

серпня 2012 р.; патентній заявці США № 12/537,571, поданій 7 серпня 2009 р., опублікованій як US 2011/0033541; і патентній заявці США № 12/537,580, поданій 7 серпня 2009 р., опублікованій як 2011/0033542, зміст яких повністю включений шляхом посилання.

i. Мукоадгезивний шар

У деяких варіантах втілення пристрої даного винаходу прилипають до слизової поверхні суб'єкта у межах приблизно 5 секунд після введення. У деяких варіантах втілення пристрої даного винаходу містять опіоїдний агоніст. У деяких варіантах втілення пристрої даного винаходу включають мукоадгезивний шар, який піддається ерозії під дією біологічних рідин або води, і опіоїдний агоніст міститься у мукоадгезивному шарі. В одному варіанті втілення опіоїдний агоніст являє собою бупренорфін. Доза бупренорфіну, яку можна включити у пристрій даного винаходу, залежить від необхідного дозування при лікуванні і може перебувати у межах від приблизно 20 мкг до приблизно 20 мг, або від приблизно 120 мкг до приблизно 2000 мкг бупренорфіну.

ii. Задній шар

У деяких варіантах втілення пристрій додатково включає принаймні одне додаткове неадгезивне полімерне середовище, наприклад, задній шар. Цей шар розташовується поряд з мукоадгезивним полімерним дифузійним середовищем, наприклад задній шар функціонує для прискорення доставки опіоїдного агоніста, такого як бупренорфін до слизової поверхні. Цей додатковий шар може включати таку ж або іншу комбінацію полімерів, що і мукоадгезивне полімерне дифузійне середовище або не адгезивне полімерне дифузійне середовище.

У деяких варіантах втілення задній шар включає додатковий лікарський засіб, такий як опіоїдний антагоніст, для перетворення пристрою даного винаходу на стійкий проти зловживання. У деяких варіантах втілення опіоїдний антагоніст являє собою налоксон. Доза налоксону, яку можна ввести у задній шар пристрою даного винаходу може варіювати від приблизно 2,5 мкг до приблизно 5 мг налоксону. У деяких варіантах втілення кількість бупренорфіну та кількість налоксону, що знаходяться у пристрої, перебуває у співвідношенні, вибраному таким чином, щоб ефект бупренорфіну нівелювався налоксоном, якщо суміш вводять ін'єкцією або нюхають. У деяких варіантах втілення кількість бупренорфіну та кількість налоксону, що знаходяться у пристрої, перебуває у співвідношенні 4:1 мас./мас.

Приклади виконання винаходу

Далі винахід буде пояснюватись на нижченаведених прикладах. Однак, фахівцям в даній галузі зрозуміло, що конкретні експериментальні деталі є лише ілюстративними і не направлені на обмеження винаходу, як його описано, який визначається формулою винаходу, яка наводиться далі.

Приклад 1. Приготування пристроїв згідно з винаходом.

Трансмуккозальні пристрої є сконфігурованими у форм диску, прямокутного по формі з круглими кутами, жовтого на одній стороні, що прилягає до щок, або обох сторонах. Бупренорфін присутній у мукоадгезивному шарі і цей шар вводять у контакт зі слизовою порожниною рота (з внутрішньою стороною щок). Лікарський засіб виділяється в слизову оболонку та крізь неї, коли диск піддається ерозії у роті. Не адгезивний задній шар контролює швидкість ерозії диску і мінімізує кількість бупренорфіну, розчиненого у слині, яка проковзується, провідний шлях нижчої абсорбції завдяки метаболізму першого проходження. Мукоадгезивний полімерний дифузійний шар і задній шар сполучені разом і не деламінуються під час або після прикріплення.

Мукоадгезивний шар для трансмуккозальних пристроїв даного винаходу містить бажану дозу бупренорфіну, одержують шляхом перемішування очищеної води, пропіленгліколю, (приблизно 4,6 % від загальної маси композиції, за сухою масою), бензоату натрію (приблизно 0,5 % від загальної маси композиції, за сухою масою), метилпарабену (приблизно 0,9 % від загальної маси композиції, за сухою масою), пропілпарабену (приблизно 0,2 % від загальної маси композиції, за сухою масою), вітаміну Е ацетату (приблизно 0,06 % від загальної маси композиції, за сухою масою), лимонної кислоти (приблизно 0,5 % від загальної маси композиції, за сухою масою), жовтого оксиду заліза (приблизно 0,5 % від загальної маси композиції, за сухою масою), моноосновного фосфату натрію (приблизно 3,4 % від загальної маси композиції, за сухою масою). Вищевказані інгредієнти послідовно додають до змішувальної ємності. Після розчинення компонентів додають бупренорфін HCl (приблизно 1,3 % від загальної маси композиції, за сухою масою) і ємність нагрівають від 120 °F до 130 °F. Після розчинення до ємності додають полімерну суміш гідроксипропілцелюлози (приблизно 6,8 % від загальної маси композиції, за сухою масою), гідроксипропілцелюлози (приблизно 20,3 % від загальної маси композиції, за сухою масою), полікарбофілу (приблизно 6,3 % від загальної маси композиції, за сухою масою), та карбоксиметилцелюлози (приблизно 54,3 % від загальної маси композиції, за

сухою масою) і перемішують до диспергування. Після цього припиняють нагрівання змішувальної ємності. На останній стадії додавання додають трьохосновний фосфат натрію і гідроксид натрію для приведення суміші до бажаної величини pH. Суміш перемішують в умовах вакууму протягом кількох годин. Кожну приготовану суміш зберігають у герметичній ємності до її використання в операції нанесення покриття.

Задній шар готують шляхом додавання очищеної води до змішувальної ємності з наступним послідовним додаванням бензоату натрію (приблизно 0,5 % від загальної маси композиції, за сухою масою), метилпарабену (приблизно 0,4 % від загальної маси композиції, за сухою масою), пропілпарабену (приблизно 0,1 % від загальної маси композиції, за сухою масою), лимонної кислоти (приблизно 0,5 % від загальної маси композиції, за сухою масою), вітаміну Е ацетату (приблизно 0,05 % від загальної маси композиції, за сухою масою), сахарину натрію (приблизно 0,5 % від загальної маси композиції, за сухою масою). Послідовно додають суміш полімерів гідроксипропілцелюлози (приблизно 63 % від загальної маси композиції, за сухою масою) та гідроксиетилцелюлози (приблизно 32 % від загальної маси композиції, за сухою масою) і перемішують при температурі між приблизно 120 °F та 130 °F до рівномірного диспергування. Потім після охолодження до кімнатної температури до змішувальної ємності додають і перемішують діоксид титану (приблизно 2,5 % від загальної маси композиції, за сухою масою) та олію м'яти (приблизно 0,8 % від загальної маси композиції, за сухою масою). Одержану суміш зберігають у герметичній ємності, доки вона не буде готова для використання в операції нанесення покриття.

Шари наносили послідовно на полієфірну підкладку St. Gobain. Спершу, задній шар відливають за допомогою методики нанесення покриття "ніж-на-лезі" ("knife-on-a-blade"). Потім задній шар піддають тужавінню в печі безперервної дії при температурі від приблизно 65 °C до 95 °C і висушували. Після проведення двох повторень операцій покриття та висушування одержали товстий задній шар товщиною приблизно 8 міль (203-213 мікрометрів). Потім мукоадгезивне полімерне дифузійне середовище нанесли шляхом лиття на задній шар, піддали тужавінню в печі при температурі від приблизно 65 °C до 95 °C і висушили. Потім пристрої висікли за допомогою штампку за технологією "kiss-cut method" та видалили з литтєвої поверхні.

Приклад 2. Контрольоване за допомогою плацебо, двостороннє сліпе дослідження для оцінки ефективності ВЕМА бупренорфіну у суб'єктів з хронічним болем у нижній частині спини від помірного до важкого

Проводили двостороннє сліпе рандомізоване дослідження з вилученнями та плацебо-контролем тривалістю 12 тижнів для оцінки ефективності та безпечності бупренорфіну, який доставлявся двічі на день за допомогою пристрою для трансмукозальної доставки з підсиленням поглинанням (ВЕМА бупренорфін) у суб'єктів з болем у нижній частині спини від помірного до важкого. Дослідження було також призначене для визначення діапазону доз ВЕМА бупренорфіну, які є ефективні для управління хронічним болем у нижній частині спини від помірного до важкого.

#### і. Формат дослідження

Дослідження складалось з відкритого періоду з титруванням доз тривалістю до 4 тижнів з наступним рандомізованим, двостороннє-сліпим періодом лікування з плацебо-контролем тривалістю 12 тижнів. Суб'єкти продовжували приймати свою звичайну протибольову терапію під час початкового скринінгового періоду (дні від -14 до -1) та до 12 до 24 годин до дня 0/1 відкритого періоду з титруванням доз. Оцінки попередніх доз проводили на 0 день відкритого періоду з титруванням доз і першу дозу лікарського засобу, що досліджували, приймали на день 1 відкритого періоду з титруванням доз.

Під час відкритого періоду з титруванням доз суб'єктам вводили ВЕМА бупренорфін приблизно перші 12 годин і регулювання доз проводили з інтервалами у період до 4 тижнів перед тим, як була встановлена стабільна доза (наприклад, дози, яка забезпечувала суттєве полегшення болю та яка добре переносилась). Послідовність титрування ВЕМА бупренорфіну показана на Фіг. 4 внизу. Суб'єкти, для яких стабільна доза не була знайдена, були видалені з дослідження.

Таблиця 4

#### Режим титрування ВЕМА бупренорфіну

Дні дослідження	Послідовність титрування низької дози - ВЕМА Бупренорфіну (Q12 годин)
1	A

## Продовження таблиці 4

7 ( $\pm 3$ дні)	2xA
14 ( $\pm 3$ дні)	3xA
21 ( $\pm 3$ дні)	4xA

Суб'єкти, для яких була встановлена стабільна доза і які приймали цю дозу принаймні 12 разів протягом 7 днів, були відібрані для 12-ти тижневого двостороннього сліпого періоду лікування, у якому половина суб'єктів одержувала ВЕМА плацебо і половина одержувала ВЕМА бупренорфін при стабільній дозі. Участь кожного суб'єкта в дослідженні загалом тривала 19 тижнів. Схематично формат дослідження представлений на Фіг. 1.

ii. Популяція суб'єктів, які були використані в дослідженні.

Суб'єкти, які були відібрані для участі в дослідженні були такі, які не приймали опіоїдів, або такі, які приймали опіоїди, які було визначено раніше у даній заявці. Суб'єкти, які приймали опіоїди, являли собою суб'єкти, які приймали  $\leq 60$  мг оральної денної дози морфіну або еквіанальгетичну дозу іншого дозволеного опіоїду протягом 1 тижня або довше. Суб'єкти, які приймали опіоїди, являли собою суб'єкти, які не приймали опіоїди протягом 1 тижня або довше.

Загалом до дослідження було допущено 334 суб'єкти, з яких 332 суб'єкти було допущено до 4-тижневого відкритого періоду з титруванням дози. Коли 97 суб'єктів перервали проміжний період під час відкритого періоду з титруванням дози, загалом 235 суб'єктів продовжили 12-тижневий період двостороннього сліпого лікування. З 117 суб'єктів, які приймали ВЕМА бупренорфін, 28 перервали проміжний період, а 89 суб'єктів завершили дослідження. З 118 суб'єктів, які приймали плацебо, 37 перервали проміжний період, а 81 суб'єкт завершив дослідження. Диспозиція суб'єктів представлена на Фіг. 2, характеристики популяції, яка брала участь у дослідженні, представлена в Таблиці 5 внизу:

Таблиця 5

## Характеристики популяції, що брала участь у дослідженні

	Відкрите титрування	Двостороннє сліпе лікування	Двостороннє сліпе лікування
	ВЕМА Бупренорфін	ВЕМА Бупренорфін	Плацебо
Кількість суб'єктів	332	117	118
Середній вік (роки)	51	51	51
Жінки, № (%)	55,5	53	56
Ті, що раніше не приймали опіоїди (%)	62,7	62,4	69,5
Середня інтенсивність болю при скринінгу	7		
Середня інтенсивність болю при базисній лінії	НВ	3,23	3,26

iii. Анальгетична ефективність ВЕМА бупренорфіну

Анальгетичну ефективність оцінювали щоденно шляхом запису суб'єктами середньої інтенсивності свого болю за минулі 24 години за шкалою від 0 до 10, де 0 показує відсутність болю, а 10 показує найсильніший біль, який можна уявити (11-бальна Цифрова Шкала Інтенсивності (ЦШІ)). Зміна у середній денній інтенсивності болю від базисної лінії (ЗБЛ) до кінцевого візиту у періоді сліпого подвійного лікування представлена у Таблицях 6-12 внизу. Таблиці 6-8 представляють дані середньої зміни для різних груп суб'єктів та Таблиці 9-12 представляють дані середньої зміни для груп суб'єктів, яких лікували різними дозами бупренорфіну.

Таблиця 6

## Середня денна інтенсивність болю – всі суб'єкти

Параметр	ВЕМА бупренорфін	Плацебо
Число суб'єктів	117	118

Продовження таблиці 6

Первинний аналіз, середнє середнє значення (SD)		
Базисна лінія	3,23 (1,19)	3,26 (1,22)
Кінцеве значення	3,59 (1,91)	3,77 (2,22)
Середнє значення різниці найменших квадратів	0,35	0,51
Порівняння лікування за зміною від базисної лінії (ЗБЛ) Бета-бупренорфіну (ЗБЛ-ББ) мінус плацебо	-0,16	
p-значення	0,53	

Таблиця 7

Середня денна інтенсивність болю - суб'єкти, що раніше приймали опіоїди

Параметр	ВЕМА бупренорфін	Плацебо
Число суб'єктів	44	36
Первинний аналіз, середнє значення (SD)		
Базисна лінія	3,50 (1,14)	3,43 (0,87)
Кінцеве значення	4,05 (2,04)	4,86 (2,03)
Середнє значення різниці найменших квадратів	0,57	1,41
Порівняння лікування за зміною від базисної лінії (ЗБЛ) Бета-бупренорфіну (ЗБЛ-ББ) мінус плацебо	-0,84	
p-значення	0,067	

Таблиця 8

Середня денна інтенсивність болю у суб'єкти, що раніше не приймали опіоїди

Параметр	ВЕМА Бупренорфін	Плацебо
Число суб'єктів	73	82
Первинний аналіз, середнє значення, (SD)		
Базисна лінія	3,07 (1,20)	3,19 (1,33)
Кінцеве значення	3,31 (1,78)	3,29 (2,1)
Середнє значення різниці найменших квадратів	0,21	0,13
Порівняння лікування за зміною від базисної лінії (ЗБЛ) Бета-бупренорфіну (ЗБЛ-ББ) мінус плацебо	0,08	
p-значення	0,78	

- 5 Як показано в Таблиці 7, зміна від базисної лінії у середньому денному показнику болю для ВЕМА бупренорфіну у порівнянні з плацебо є ледь статистично значущою у популяції, що раніше приймала опіоїди.

Таблиця 9

Середня щоденна інтенсивність болю у суб'єктів,  
яких лікували денною дозою А мкг бупренорфіну

Параметр	ВЕМА Бупренорфін доза А мкг	Плацебо
№	28	33
Первинний аналіз, середнє значення, (SD)		
Базисна лінія	2,79 (1,51)	3,12 (1,38)
Кінцеве значення	3,58 (1,79)	2,88 (2,18)
Середнє значення різниці найменших квадратів	0,72	-0,24
Порівняння лікування за зміною від базисної лінії (ЗБЛ) Бета-бупренорфіну (ЗБЛ-ББ) мінус плацебо	0,90	
p-значення	0,085	

Таблиця 10

Середня щоденна інтенсивність болю у суб'єктів,  
яких лікували денною дозою 2хА мкг бупренорфіну

Параметр	ВЕМА Бупренорфін доза 2хА мкг	Плацебо
№	31	33
Первинний аналіз, середнє значення, (SD)		
Базисна лінія	3,25 (1,13)	3,33 (1,12)
Кінцеве значення	3,23 (1,73)	4,04 (2,27)
Середнє значення різниці найменших квадратів	-0,03	0,72
Порівняння лікування за зміною від базисної лінії (ЗБЛ) Бета-бупренорфіну (ЗБЛ-ББ) мінус плацебо	-0,74	
р-значення	0,17	

Таблиця 11

Середня щоденна інтенсивність болю у суб'єктів,  
яких лікували денною дозою 3хА мкг бупренорфіну

Параметр	ВЕМА Бупренорфін доза 3хА мкг ВЕМА	Плацебо
№	22	31
Первинний аналіз, середнє значення, (SD)		
Базисна лінія	3,43 (0,87)	3,48 (1,25)
Кінцеве значення	4,24 (2,48)	4,0 (2,23)
Середнє значення різниці найменших квадратів	0,79	0,53
Порівняння лікування за зміною від базисної лінії (ЗБЛ) Бета-бупренорфіну (ЗБЛ-ББ) мінус плацебо	0,26	
р-значення	0,70	

Таблиця 12

Середня щоденна інтенсивність болю у суб'єктів,  
яких лікували денною дозою 4хА мкг бупренорфіну

Параметр	ВЕМА Бупренорфін доза 4хА мкг ВЕМА	Плацебо
№	36	21
Первинний аналіз, середнє значення, (SD)		
Базисна лінія	3,45 (1,09)	3,04 (1,05)
Кінцеве значення	3,69 (1,75)	4,27 (1,92)
Середнє значення різниці найменших квадратів	0,29	1,13
Порівняння лікування за зміною від базисної лінії (ЗБЛ) Бета-бупренорфіну (ЗБЛ-ББ) мінус плацебо	-0,84	
р-значення	0,11	

- 5 На Фіг. 3 наведений графік середньої зміни від базисної лінії у денній інтенсивності болю для всіх суб'єктів; всі суб'єкти одержували 2хА мкг, 3хА мкг, або 4хА мкг ВЕМА бупренорфіну; всі суб'єкти раніше приймали опіоїди; та всі суб'єкти, що раніше приймали опіоїди, одержували 2хА мкг, 3хА мкг, або 4хА мкг ВЕМА бупренорфіну.

iv. Наявність побічних ефектів

- 10 Побічні ефекти (ПЕ) відзначались у всіх суб'єктів в дослідженні. ПЕ відзначався як будь-який невідповідний медичний випадок у пацієнта або суб'єкта, що брав участь у медичному дослідженні, яким вводили фармацевтичний продукт і який не обов'язково мав причинно-наслідковий зв'язок з цим лікуванням. Загальне число побічних ефектів, які були зареєстровані для періодів відкритого титрування і двостороннього сліпого лікування наводяться в Таблиці 13 внизу.

15

Таблиця 13

## Загальна кількість раптових побічних ефектів (ЗРПЕ)

Профіль побічного ефекту	Відкрите титрування	Двостороннє сліпе лікування	
	ВЕМА бупренорфін, № (%)	ВЕМА Бупренорфін, № (%)	Плацебо, № (%)
Суб'єкти з > 1 ПЕ	219 (66)	73 (62)	68 (58)
Суб'єкти з > 1 ПЕ, які перервали лікування		6 (5)	3 (2)
Переривання внаслідок опіоїдної абстиненції			
Суб'єкти з > 1 ВПЕ		1 (1)	0
ПЕ, які були повідомлені для > 5 % суб'єктів			
Нудота	108 (32)	11 (9)	10 (8)
Бльовота	20 (6)	6 (5)	4 (3)
Запор	36 (11)	7 (6)	3 (2)
Запаморочення	30 (9)	4 (3)	1 (1)
Головний біль	39 (12)	12 (10)	5 (4)

Інтенсивність ПЕ характеризувалась як слабка, помірна та важка наступним чином:

Слабка: ПЕ, які були перехідними, не потребували спеціального лікування і не потребували втручання у щоденну активність суб'єкта.

5 Помірна: ПЕ, які привносили низький рівень незручності або занепокоєння суб'єкту і могли впливати на щоденну активність суб'єкта, але зазвичай усувались простими терапевтичними заходами.

Важка: ПЕ, які впливали на щоденну активність суб'єкта і зазвичай потребували системного лікування лікарськими засобами або іншого лікування.

10 Таблиця 14 внизу показує кількість та відсотки суб'єктів, які відчували ЗРПЕ під час періоду відкритого титрування, в якому брало участь 330 суб'єктів, з ЗРПЕ, що характеризувались різною інтенсивністю та мали відношення до досліджуваного лікарського засобу. Таблиця 15 внизу показує аналогічні дані для двостороннього періоду двостороннього сліпого лікування

15 група, яку лікували бупренорфіном, включала 117 суб'єктів. Максимальна інтенсивність завжди реєструвалась кожного випадку і відношення до лікарського засобу при такій інтенсивності використовувались для категоризації побічних ефектів. "Пов'язана з лікарським засобом" категорія визначалась як "R" і включала побічні ефекти з встановленим дослідником відношенням до лікарського засобу як "ймовірне" або "можливе". "Не пов'язана з лікарським засобом" категорія визначалась як "NR".

20

Таблиця 14

## ЗРПЕ за інтенсивністю та відношенням до лікарського засобу під час періоду відкритого титрування

Профіль ПЕ	Інтенсивність та відношення до лікарського засобу ПЕ									
	Слабкий		Помірний		Важкий		Не зафіксовано		Всього	
	R № (%)	NR № (%)	R № (%)	NR № (%)	R № (%)	NR № (%)	R № (%)	NR № (%)	R № (%)	NR № (%)
№. суб'єктів з ≥ 1 ЗРПЕ	49 (14,8)	52 (15,8)	63 (19,1)	34 (10,3)	12 (3,6)	10 (3,0)	0	0	124 (37,6)	96 (29,1)
Запор	23 (7,0)	4 (1,2)	5 (1,5)	1 (0,3)	3 (0,9)	0	0	0	31 (9,4)	5 (1,5)
Нудота	50 (15,2)	9 (2,7)	42 (12,7)	1 (0,3)	5 (1,5)	1 (0,3)	0	0	97 (29,4)	11 (3,3)
Бльовота	3 (0,9)	6 (1,8)	7 (2,1)	0	2 (0,6)	1 (0,3)	0	0	12 (3,6)	7 (2,1)

Продовження таблиці 14

Запаморо-чення	13 (3,9)	3 (0,9)	10 (3,0)	1 (0,3)	3 (0,9)	0	0	0	26 (7,9)	4 (1,2)
Головний біль	15 (4,5)	9 (2,7)	8 (2,4)	3 (0,9)	3 (0,9)	1 (0,3)	0	0	26 (7,9)	13 (3,9)

Таблиця 15

ЗРПЕ за інтенсивністю та відношенням до лікарського засобу під час періоду двостороннього сліпого лікування

Профіль ПЕ	Інтенсивність та відношення до лікарського засобу ПЕ									
	Слабкий		Помірний		Важкий		Не зафіксовано		Всього	
	R № (%)	NR № (%)	R № (%)	NR № (%)	R № (%)	NR № (%)	R № (%)	NR № (%)	R № (%)	NR № (%)
№. суб'єктів з ≥ 1 ЗРПЕ	9 (7,7)	24 (20,5)	11 (9,94)	23 (19,7)	1 (0,9)	5 (4,3)	0	0	21 (17,9)	52 (44,4)
Запор	3 (2,6)	0	4 (3,4)	0	0	0	0	0	7 (6,0)	0
Нудота	5 (4,3)	3 (2,6)	3 (2,6)	0	0	0	0	0	8 (6,8)	3 (2,6)
Блювота	0	2 (1,7)	2 (1,7)	1 (0,9)	1 (0,9)	0	0	0	3 (2,6)	3 (2,6)
Запаморо-чення	1 (0,9)	0	2 (1,7)	0	1 (0,9)	0	0	0	4 (3,4)	0
Головний біль	1 (0,9)	7 (0,6)	2 (1,7)	1 (0,9)	0	1 (0,9)	0	0	3 (2,6)	9 (7,7)

Приклад 3. Фармакокінетичні профілі ВЕМА бупренорфіну

- 5 Фармакокінетичні параметри для доз ВЕМА бупренорфіну, що використані у лікуванні хронічного болю, визначали в окремому дослідженні з множиною доз. ВЕМА Бупренорфін включав дози бупренорфіну 2хА мкг та 4хА мкг. Кожну дозу вводили двічі на день протягом 3 днів та відбирали зразки крові. Одержані фармакокінетичні параметри наводяться в Таблиці 16 внизу.

Таблиця 16

Одержані фармакокінетичні параметри для сукальних плівок ВЕМА бупренорфіну, що включали 1хА мкг, 2хА мкг, 3хА мкг та and 4хА мкг бупренорфіну

Фармакокінетичні параметри (середні значення)	1хА мкг	2хА мкг	3хА мкг	4хА мкг
T <sub>max</sub> (год.)	2.90	2.61	2.00	2.20
C <sub>max</sub> (нг/мл)	0,0766	0,156	0,216	0,364
C <sub>min</sub> (нг/мл)	0,0157	0,0371	0,0558	0,0862
C <sub>avg</sub> (нг/мл)	0,0409	0,0805	0,113	0,195
AUC <sub>0-τ</sub> (год.*нг/мл)	0,4903	0,9658	1,358	2,343
AUC <sub>last</sub> (год.*нг/мл)	0,4085	0,7902	1,111	5,033

10

T<sub>max</sub> стосується часу для досягнення стабільного стану C<sub>max</sub> концентрації бупренорфіну в плазмі.

C<sub>max</sub> стосується максимальної концентрації у плазмі при стабільному стані.

C<sub>min</sub> стосується мінімальної концентрації у плазмі при стабільному стані.

15

C<sub>avg</sub> стосується середньої концентрації у плазмі при стабільному стані.

AUC<sub>0-τ</sub> стосується площі під кривою часу- концентрації у плазмі від нульового часу через інтервал дозування.

$AUC_{last}$  стосується площі під кривою часу- концентрації у плазмі від нульового часу до останньої концентрації, яку можна визначити.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

5

1. Спосіб лікування хронічного болю у суб'єкта, який цього потребує, де спосіб включає:

введення суб'єкту мукоадгезивного пристрою доставки лікарського засобу, де

пристрій вводять один або два рази на день, при цьому пристрій має мукоадгезивний шар, який містить від 100 мкг до 0,9 мг бупренорфіну, забуференого до рН між 4,0 та 6,0, та задній шар,

10

забуферений до рН між 4,0 та 4,8; при цьому пристрій забезпечує концентрацію  $C_{max}$  стаціонарного стану бупренорфіну у плазмі у діапазоні між приблизно 0,156 та приблизно 0,364 нг/мл, так що відбувається лікування суб'єкта від хронічного болю;

при цьому суб'єкт являє собою суб'єкта, який раніше приймав опіоїди; і

15

при цьому суб'єкт, якого лікували, відчуває слабкі або помірні звичайні побічні ефекти, характерні для опіоїдів, або не відчуває звичайних побічних ефектів, характерних для опіоїдів.

2. Спосіб за п. 1, у якому пристрій вводять один раз на день.

3. Спосіб за п. 1, у якому хронічний біль є хронічним болем у нижній частині спини.

4. Спосіб за п. 3, у якому хронічний біль у нижній частині спини являє собою хронічний біль у нижній частині спини від помірного до важкого.

20

5. Спосіб за п. 1, у якому суб'єкт проходить лікування без значного запору.

6. Спосіб за п. 1, у якому суб'єкт проходить лікування без значної нудоти.

7. Спосіб за п. 1, у якому загальну денну дозу бупренорфіну для введення пацієнту вибирають з групи, яка складається з 200, 220, 240, 280, 300, 320, 350, 360, 400, 450, 480, 500, 550, 600, 620, 650, 700, 720, 750, 800, 860, 900, 960, 1000, 1100, 1200, 1250, 1300, 1400, 1500, 1600 та 1800 мкг бупренорфіну.

25

8. Спосіб за п. 1, у якому задній шар включає:

полімерне бар'єрне середовище, розміщене поряд з мукоадгезивним шаром, для забезпечення однонаправленого градієнта при нанесенні на слизову поверхню для швидкої та ефективної доставки бупренорфіну,

30

причому однонаправлений градієнт доставляє бупренорфін через забуферене полімерне дифузійне середовище при нанесенні на слизову поверхню.

9. Спосіб за п. 1, де спосіб призначений для лікування суб'єкта з хронічним болем у нижній частині спини від помірного до важкого, причому спосіб включає:

35

введення суб'єкту двічі на день мукоадгезивного пристрою доставки лікарського засобу до ротової слизової поверхні, у якому пристрій включає:

мукоадгезивний шар, що містить ефективну кількість бупренорфіну, розміщеного в забуференому полімерному дифузійному середовищі;

причому загальна денна доза бупренорфіну, яку вводять суб'єкту, є ефективною для лікування хронічного болю у нижній частині спини від помірного до важкого.

40

10. Спосіб за п. 1, у якому хронічний біль являє собою невропатичний біль.

11. Спосіб за п. 1, у якому хронічний біль являє собою остеоартритний біль.

12. Спосіб за п. 1, у якому зазначений пристрій включає дозу бупренорфіну, вибрану з групи, що складається з 100, 110, 120, 140, 150, 160, 175 та 180 мкг.

45

13. Спосіб за п. 1, у якому загальна денна доза бупренорфіну, яку вводять суб'єкту, знаходиться в діапазоні від 200 до 1800 мкг.

14. Спосіб за п. 1, у якому  $T_{max}$  стаціонарного стану бупренорфіну знаходиться у діапазоні між 2,00 та 2,90 год.

15. Спосіб за п. 1, у якому  $C_{min}$  бупренорфіну знаходиться у діапазоні між 0,0157 і 0,0862 нг/мл.

50

16. Спосіб за п. 1, у якому  $AUC_{last}$  стаціонарного стану бупренорфіну знаходиться у діапазоні між 0,4085 та 5,033 год\*нг/мл.

17. Спосіб за п. 1, у якому від 2,4 до 6,9 % суб'єктів зазнають слабого або помірного головного болю, пов'язаного з лікарським засобом, як викликану лікуванням побічну реакцію (ВЛПР).

18. Спосіб за п. 1, у якому від 3 до 6,9 % суб'єктів зазнають слабого або помірного запаморочення, пов'язаного з лікарським засобом, як ВЛПР.

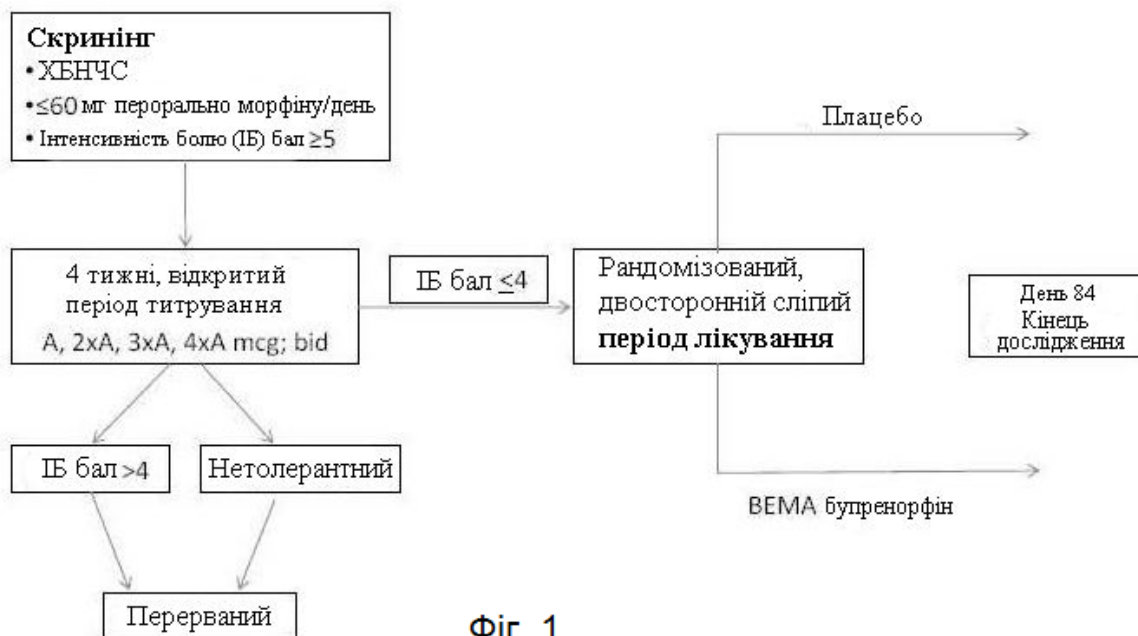
55

19. Спосіб за п. 1, у якому від 2,6 до 27,9 % суб'єктів зазнають слабкої або помірної нудоти, пов'язаного з лікарським засобом, як ВЛПР.

20. Спосіб за п. 1, у якому від 1,5 до 8,5 % суб'єктів зазнають слабого або помірного запору, пов'язаного з лікарським засобом, як ВЛПР.

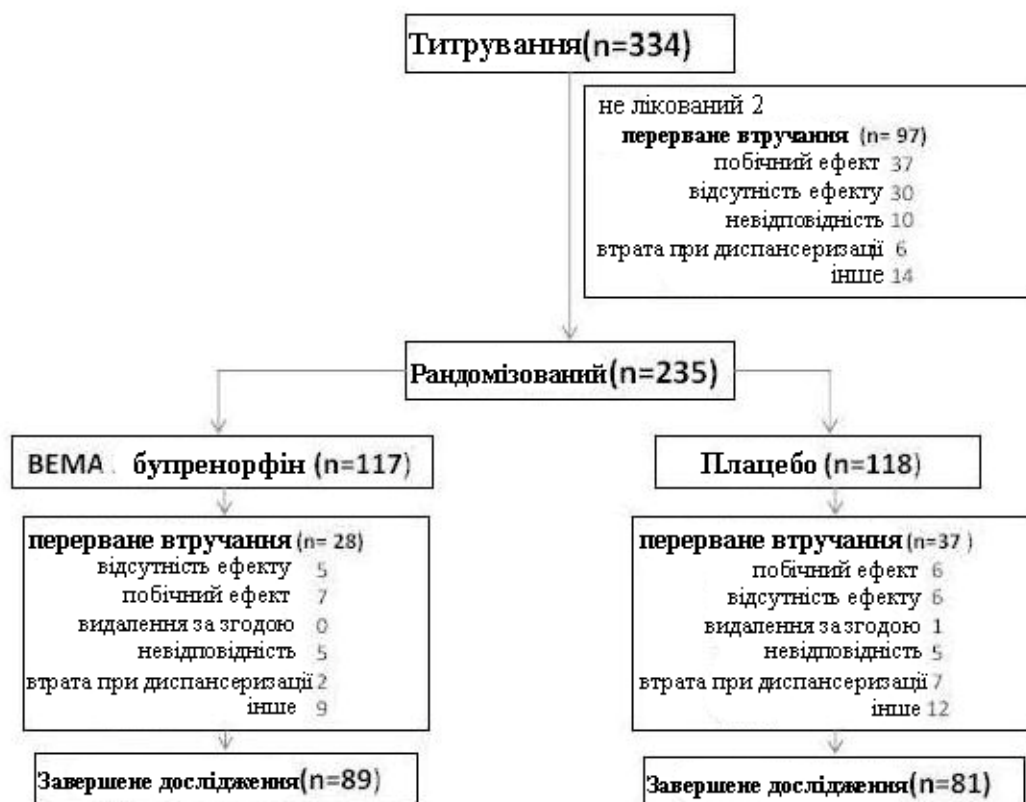
21. Спосіб за п. 1, у якому від 0,9 до 3 % суб'єктів зазнають слабого або помірного блювання, пов'язаного з лікарським засобом, як ВЛПР.
22. Спосіб за п. 1, у якому від 7,7 до 33,9 % суб'єктів зазнають слабких або помірних ВЛПР, пов'язаних з лікарським засобом.

## Схематичний формат дослідження



Фіг. 1

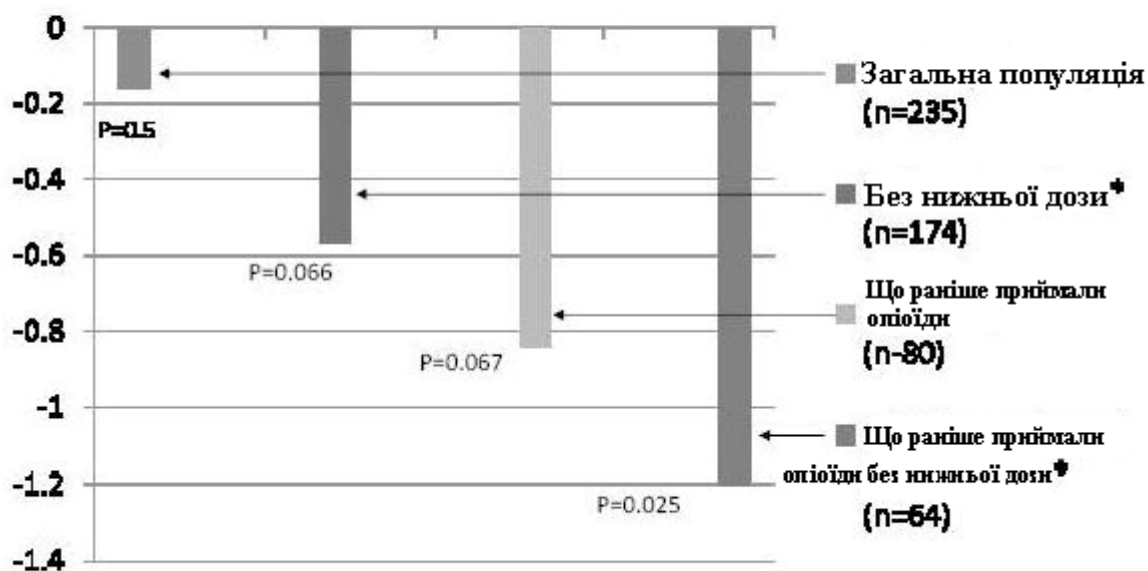
## Диспозиція суб'єктів



Фіг. 2

## Середня зміна від базисної лінії у щоденній інтенсивності болю

### ВЕМА бупренорфін мінус плацебо



Фіг. 3

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601