



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **146734** (13) **U**
(51) МПК (2021.01)
A61K 31/00
A61K 9/48 (2006.01)
A61P 29/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

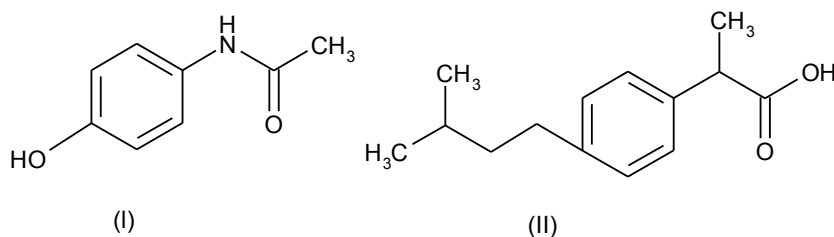
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2020 02107	(72) Винахідник(и): Нітін Джейн (IN)
(22) Дата подання заявки: 30.03.2020	(73) Володілець (володільці): ВАН 99 ЛІМІТЕД , 604 Tower A, New Trade Plaza, 6 On Ping Street, Shatin, N. T., Hong Kong (HK)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 18.03.2021	(74) Представник: Якобчук Олена Миколаївна, реєстр. №268
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 17.03.2021, Бюл.№ 11	

(54) ГОТОВИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ДЛЯ СИМПТОМАТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ БОЛЮ

(57) Реферат:

Готовий лікарський засіб для симптоматичного лікування болю містить щонайменше одну пакувальну одиницю, з розміщеною в ній принаймні однією пероральною дозованою формою лікарського засобу, що як активний фармацевтичний інгредієнт містить комбінацію першого активного агента структурної формули (I) та другого активного агента структурної формули (II)



і одна пероральна дозована лікарська форма містить 500 мг першого активного агента структурної формули (I) та 200 мг другого активного агента структурної формули (II). Пероральна дозована форма лікарського засобу є м'якою желатиноювою капсулою. При цьому пакувальна одиниця виготовлена з вологонепроникного та повітронепроникного пакувального матеріалу, та пакувальна одиниця є герметичною та ізолює лікарський засіб від контакту із зовнішнім середовищем.

UA 146734 U

UA 146734 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до готових лікарських засобів для симптоматичного лікування больового синдрому.

Біль (фізичний) - це неприємне відчуття, що виникає у людини. Біль є однією з найголовніших та найбільш тривожних ознак розладу в організмі, що в результаті сприяє до звернення пацієнта до лікаря за професійною медичною допомогою.

На сьогодні вивчено декілька механізмів формування болю: ноцицептивний, нейропатичний, психогенний та інші. Ноцицептивний больовий синдром з'являється внаслідок активації ноцицепторів при травмі, запаленні, ішемії, набряку тканин. Імпульси, які при цьому виникають, надходять по висхідних ноцицептивних шляхах і досягають вищих відділів нервової системи, внаслідок чого формується відчуття болю.

При нейропатичному больовому синдромі порушуються механізми генерації та проведення ноцицептивних сигналів в нервових волокнах та процеси контролю збудження ноцицептивних нейронів в структурах спинного та головного мозку. Ушкодження нервів призводить до структурно-функціональних перетворень в нервових волокнах, в результаті чого формується неадекватна реакція нервової системи на подразнення. З цих причин відбувається формування больового відчуття.

В клінічній практиці найчастіше зустрічається поєднання різних больових синдромів. Наприклад, при ревматоїдному артриті, запальний (ноцицептивний) біль поєднується з нейропатичним болем.

Залежно від тривалості, біль може бути гострим та хронічним. Гострий біль пов'язаний з ушкодженням, усунення якого призводить до зникнення болю. Хронічним вважається біль тривалістю більше 3 місяців, який триває більше, ніж нормальний період загоєння тканин. Хронічний біль, в силу своєї розповсюженості серед населення, в сучасній клінічній практиці вважається окремим захворюванням.

За локалізацією гострого болю виділяють:

- 1) поверхневий, який виникає у випадку пошкодження шкірних покривів;
- 2) глибокий, який виникає при пошкодженні кістково-м'язової системи (наприклад, подразнення рецепторів м'язів, сухожиль, зв'язок, суглобів та кісток);
- 3) вісцеральний, який виникає при ушкодженні внутрішніх органів;
- 4) відображений біль, тобто проекція болю в дерматоммах, які іннервуються тими ж сегментами, що й залучені у патологічний процес.

Найчастіше, больовий синдром є не окремим захворюванням, а симптомом іншого захворювання. Зокрема, одним із симптомів такого широко поширеного захворювання як гостре респіраторне захворювання (наприклад, грип), є головний біль різної інтенсивності.

Методики лікування больового синдрому включають блокади локальними анестетиками та антидепресантами. Останнім часом, більшого вжитку набули різноманітні нестероїдні протизапальні препарати, які попереджають ураження клітинних структур, зменшують проникність капілярів, інгібують вплив на синтез або інактивацію медіаторів запалення (гістаміну, серотоніну, брадікініну, лімфокінів, простагландинів тощо).

Відомий готовий лікарський засіб НУРОФЕН ІНТЕНСИВ (див. посилання за адресою: [http://likicontol.com.ua/інструкція/?\[287681\]](http://likicontol.com.ua/інструкція/?[287681])) для симптоматичного лікування болю у спині та м'язах, ревматичного болю, болю при легких формах артритів, головного болю (наприклад, мігрень), зубного болю, дисменореї, ознак застуди, грипу та пропасниці, який складається з первинної пакувальної одиниці - картонної коробки, в якій знаходиться вторинна пакувальна одиниця - блістер, в якому знаходяться пероральні дозовані форми лікарського засобу у пероральній дозованій формі, кожна з яких являє собою таблетку, вкриту плівковою оболонкою, та містить як активний фармацевтичний інгредієнт комбінацію 500 мг першого активного агента, а саме парацетамолу, та 200 мг другого активного агента, а саме ібупрофену, а також допоміжні речовини, які включають натрію кроскармелозу, целюлозу мікрокристалічну, кремнію діоксиду колоїдний безводний, магнію стеарат, кислоту стеаринову. Крім того, недоліком відомого готового лікарського засобу є велика кількість допоміжних речовин, які є потенційними алергенами, а саме коригентів смаку та запаху.

Крім того, пацієнти можуть мати неприємні смакові відчуття при прийомі відомого лікарського засобу у формі таблетки.

Крім того, пероральна дозована форма лікарського засобу у відомому готовому лікарському засобі, а саме таблетка, може бути неоднорідною по всьому об'єму, тобто в одній частині таблетки може міститися більша кількість активного фармацевтичного інгредієнта, ніж в іншій, що є незручним та неефективним при необхідності прийому дробових доз.

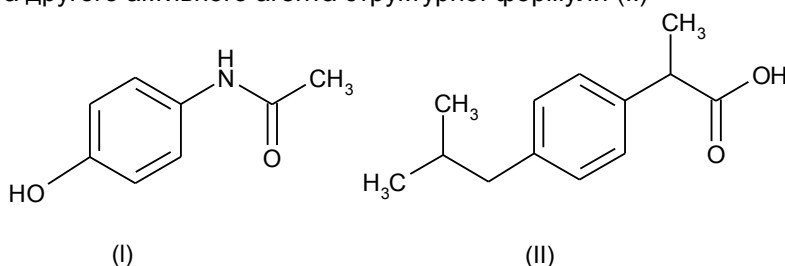
Нарешті, існує ймовірність, що пацієнти можуть застосувати пероральні дозовані форми, а саме таблетки, відомого готового лікарського засобу не таким чином, як це рекомендовано в

інструкції для медичного застосування готового лікарського засобу (тобто, запити водою не розжовуючи). Пацієнти можуть, наприклад, проковтнути таблетку, не запиваючи водою, і вона може прилипнути до стравоходу або стінок глотки; або пацієнти можуть розкусити чи розжувати таблетку, що призведе до зменшення ефективності її дії.

5 Таким чином, вищевикладене обумовлює необхідність у створенні нових, зручних у застосуванні, ефективних та безпечних готових лікарських засобів для симптоматичного лікування болю.

Задачею корисною моделлю є створення готового лікарського засобу для симптоматичного лікування болю, який характеризується зручним способом застосування, прийнятними фізичними властивостями та терміном зберігання, сприяє покращенню якості та рівня життя пацієнтів, сприяє дотриманню пацієнтом режиму терапії та зменшенню фінансового навантаження пацієнта, а також є ефективним та безпечним.

Поставлена задача вирішується тим, що готовий лікарський засіб для симптоматичного лікування болю, що містить щонайменше одну пакувальну одиницю, з розміщеною в ній принаймні однією пероральною дозованою формою лікарського засобу, що як активний фармацевтичний інгредієнт містить комбінацію першого активного агента структурної формули (I) та другого активного агента структурної формули (II)



і одна пероральна дозована форма містить 500 мг першого активного агента структурної формули (I) та 200 мг другого активного агента структурної формули (II), згідно з корисною моделлю, пероральна дозована форма лікарського засобу є м'якою желатиною капсулою, пакувальна одиниця виготовлена з вологонепроникного та повітронепроникного пакувального матеріалу, та пакувальна одиниця є герметичною та ізолює лікарський засіб від контакту із зовнішнім середовищем.

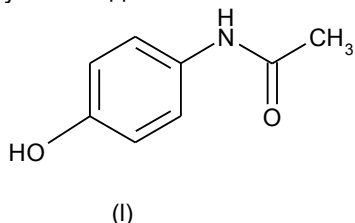
25 Згідно з корисною моделлю, пакувальною одиницею є блістер.

Згідно з корисною моделлю, пакувальною одиницею є флакон.

Згідно з корисною моделлю, блістер виготовлений з пакувального матеріалу типу Alu/Alu.

Згідно з корисною моделлю, блістер виготовлений з пакувального матеріалу типу Alu/PVC.

Лікарський засіб - речовина або комбінація речовин (одного або більше активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) та допоміжних речовин), що має властивості та призначення для лікування або профілактики захворювань у людей. Лікарський засіб може містити щонайменше одну сполуку, а саме АФІ. АФІ за даною корисною моделлю може являти собою комбінацію першого активного агента структурної формули (I) та другого активного агента структурної формули (II). Перший активний агент структурної формули (I) має систематичну назву N-(4-гідроксифеніл)ацетамід та належить до ненаркотичних анальгетиків та антипіретиків з групи анілідів. Має анальгетичну і жарознижувальну дію та слабку протизапальну дію.

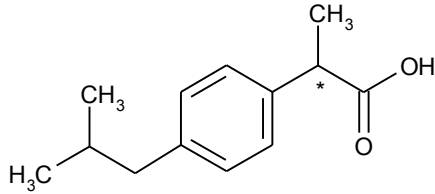


N-(4-гідроксифеніл)ацетамід блокує фермент циклооксигеназу ЦОГ 1 та ЦОГ 2 у центральній нервовій системі, інгібуючи тим самим синтез простагландинів. N-(4-гідроксифеніл)ацетамід також селективно інгібуює ЦОГ 3, який знаходиться в центральній нервовій системі. N-(4-гідроксифеніл)ацетамід додатково може діяти як стимулююча речовина для низхідних провідних шляхів активації серотоніну, який, в свою чергу, є здатним пригнічувати передачу больових сигналів в спинному мозку.

Максимальна концентрація N-(4-гідроксифеніл)ацетаміду при прийомі всередину становить 5-20 мкг/мл та досягається за період 0,5-2,0 години. Близько 97 % N-(4-гідроксифеніл)ацетаміду метаболізується в печінці, причому близько 80 % входить у реакції

кон'югації з глюкуроноювою кислотою та сульфатами з утворенням неактивних метаболітів, 17 % гідроксильється з утворенням активних метаболітів, які кон'югують з глутатіоном з утворенням вже неактивних метаболітів. Період напіввиведення N-(4-гідроксифеніл)ацетаміду становить 1-4 години. Виводиться нирками у вигляді метаболітів.

- 5 Другий активний агент структурної формули (II) має систематичну назву (RS)-2-(4-ізобутилфеніл)пропіонова кислота та являє собою нестероїдний протизапальний препарат, який має анальгезуючу, жарознижувальну та протизапальну дії.



(II)

- 10 Механізм дії (RS)-2-(4-ізобутилфеніл)пропіонової кислоти полягає у інгібуванні синтезу простагландинів E та F на центральному та периферійному рівнях.

- (RS)-2-(4-ізобутилфеніл)пропіонова кислота швидко всмоктується у шлунково-кишковому тракті та зв'язується з білками плазми крові. Максимальна концентрація речовини в крові досягається через 1-2 години після прийому натщесерце. (RS)-2-(4-ізобутилфеніл)пропіонова кислота метаболізується у печінці і виводиться з нирками. Період напіввиведення становить

- 15 близько 2 годин.
Фармакологічна дія першого активного агента структурної формули (I) та другого активного агента структурної формули (II) відрізняється за місцем та способом дії, але є синергічною, що призводить до підвищення загальних анальгетичних та жарознижувальних властивостей агентів, порівняно з такими при застосуванні кожного з агентів окремо.

- 20 Додатково, пероральна дозована форма лікарського засобу може містити принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину. Використання фармацевтично прийнятних допоміжних речовин для виготовлення лікарських засобів за корисною моделлю дозволяє забезпечити одержання лікарських засобів в твердій пероральній дозованій формі, що характеризуються прийнятними фізико-хімічними показниками, органолептичними

- 25 властивостями та гарними показниками термінів зберігання.
Як фармацевтично прийнятні допоміжні речовини можна застосовувати будь-які фармацевтично прийнятні речовини, відомі спеціалістам в галузі фармакології, наприклад, формоутворювальні речовини, стабілізатори, пролонгатори, коригенти (смаку, запаху тощо), солюбілізатори тощо.

- 30 Згідно з суттю корисної моделі, така пероральна дозована форма лікарського засобу як м'яка желатинова капсула може містити як активний фармацевтичний інгредієнт комбінацію першого активного агента структурної формули (I) та другого активного агента структурної формули (II) окремо, або у поєднанні з однією або більше фармацевтично прийнятною речовиною, у вигляді рідини, в'язко-текучої рідини, суспензії, пасту або порошку в желатиновій

- 35 оболонці.
У випадку застосування таких фармацевтично прийнятних речовин, як формоутворювальні речовини, наприклад розчинники, розбавлювачі, наповнювачі, носії тощо, вони повинні бути сумісними з матеріалом оболонки м'якої желатинової капсули. Згідно корисною моделлю, можна застосовувати будь-які прийнятні та сумісні формоутворювальні речовини, наприклад

- 40 олії та мінеральні масла, ефіри, жирні кислоти, високомолекулярні спирти, поліетиленгліколі, ефіри поліетиленгліколів, полуксамери, лецитин тощо.
Для полегшення розчинення активного фармацевтичного інгредієнта в одній або більше фармацевтично прийнятній формоутворювальній речовині, корисною моделлю передбачено використання в пероральній дозованій формі лікарського засобу поверхнево-активних речовин, наприклад

- 45 гліцерилмоностеарату, полісорбатів, лаурилсульфату натрію, ефірів сахарози та жирних кислот, поліоксетиленових похідних касторової олії тощо, або їх комбінацій.
Оскільки м'які желатинові капсули маскують запах та смак лікарського засобу, немає потреби застосовувати додаткові потенційно алергенні допоміжні речовини, наприклад

- 50 коригенти смаку та запаху і, особливо, барвники.
М'які желатинові капсули можуть мати будь-яку форму, наприклад сферичну, овальну, продовгугату або циліндричну з напівсферичними кінцями. М'які желатинові капсули можуть мати шов або не мати шва.

Для отримання оболонок м'яких желатинових капсул можуть застосовуватися широко відомі та прийнятні у галузі фармакології матеріали, наприклад желатин, пластифікатори, стабілізатори, антиоксиданти, світлопоглинальні агенти, зшивальні агенти, полімеризувальні агенти, розчинники тощо. Для підбору інгредієнтів для отримання оболонок м'яких желатинових капсул, змішування інгредієнтів та виробництва м'яких желатинових капсул можна застосовувати будь-яку відому технологію та будь-який відомий спосіб.

Готовий лікарський засіб являє собою дозовані лікарські засоби у вигляді та стані, в якому їх застосовують, що пройшли всі стадії виробництва (виготовлення), включаючи пакування. Згідно з суттю корисної моделі, як пакувальна одиниця для розміщення в ній лікарських засобів може бути використана така фармацевтично прийнятна пакувальна одиниця, як блістер, флакон, коробка тощо.

Блістер виготовляють з прийнятних у фармацевтичній технології матеріалів, для забезпечення ефективного зберігання лікарських засобів протягом усього заявленого терміну зберігання та забезпечення вологонепроникності, повітронеpronикності та герметичності готового лікарського засобу, а також прийнятних термінів зберігання готового лікарського засобу. Для виготовлення блістера можуть застосовуватися такі прийнятні у фармацевтичній промисловості матеріали, як алюміній та полімери, наприклад, полівінілхлорид, які забезпечують вологонепроникність та повітронеpronикність, а сам блістер є герметичним та ізолює лікарський засіб від контакту із зовнішнім середовищем.

Флакон виготовляють із прийнятних у фармацевтичній технології матеріалів, для забезпечення ефективного зберігання лікарських засобів протягом усього заявленого терміну зберігання та забезпечення вологонепроникності, повітронеpronикності та герметичності готового лікарського засобу, а також прийнятних термінів зберігання готового лікарського засобу. Для виготовлення флакона можуть застосовуватися такі прийнятні у фармацевтичній промисловості матеріали, як скло та полімерні матеріали, які забезпечують вологонепроникність та повітронеpronикність, а сам флакон ізолює лікарський засіб від контакту із зовнішнім середовищем. Флакон виготовляють із гвинтовою горловиною для лікарських засобів. Флакон закривається пластмасовою кришкою, що нагвинчується на горловину флакона. Кришка, за різними варіантами, може бути виконана з прокладкою, контролем першого відкриття тощо.

Одна пакувальна одиниця може знаходитися всередині іншої пакувальної одиниці, наприклад, принаймні одна така пакувальна одиниця, як блістер, може знаходитися всередині іншої такої пакувальної одиниці, як картонна коробка; або принаймні одна така пакувальна одиниця, як флакон, може знаходитися всередині іншої такої пакувальної одиниці, як картонна коробка.

ПРИКЛАД 1

Готовий лікарський засіб одержують наступним чином. Виробництво партії м'яких желатинових капсул обсягом 1800 штук включає наступні етапи.

Етап 1. У чашу міксера з нержавіючої сталі завантажують 800 г поліетиленгліколю 400 та 100 г поліоксіетиленового похідного касторової олії Cremophor RH 40. Суміш нагрівають до температури 55 °C.

Етап 2. Після досягнення необхідної температури, у суміш при постійному механічному перемішуванні завантажують 360 г другого активного агента структурної формули (II). Перемішування продовжують доки весь другий активний агент структурної формули (II) не розчиниться і не утвориться прозорий розчин.

Етап 3. До отриманого прозорого розчину при постійному механічному перемішуванні додають 900 г першого активного агента структурної формули (I). Перемішування продовжують протягом 30-45 хв., доки не утвориться гомогенна суспензія.

Етап 4. Отриману на етапі 3 суспензію деаерують шляхом вакуумування при 25 Нг протягом 30 хвилин.

Етап 5. Отриману на етапі 4 суспензію інкапсулюють за допомогою машини для інкапсуляції та желатинової стрічки оранжевого кольору.

Етап 6. Отримані на етапі 5 м'які желатинові капсули сушать у поличній сушарці за температури 25±5 °C та відносній вологості 25±5 % до втрати глянцевого блиску.

Етап 7. Отримані м'які желатинові капсули запаковують у пакувальні одиниці - блістери типу Alu/Alu на блістерній машині. Кожен блістер містить 6 чарунок, розташованих у 2 ряди, кожна чарунка містить одну м'яку желатинову капсулу. Чарунки мають такий розмір, що можуть вмістити одну м'яку желатинову капсулу лікарського засобу. Таким способом виготовляють 300 блістерів. Готові блістери упаковують в пакувальні одиниці - картонні коробки по 1 блістеру в кожній коробці, разом з буклетом інструкції використання лікарського засобу. Таким чином,

готовий лікарський засіб являє собою картонну коробку, що містить один блістер, кожний блістер містить 6 чарунок, в кожній з 6 чарунок блістера знаходиться м'яка желатинова капсула, яка містить як активний фармацевтичний інгредієнт комбінацію першого активного агента структурної формули (I) та другого активного агента структурної формули (II).

5 ПРИКЛАД 2

Готовий лікарський засіб одержують наступним чином. Виробництво партії м'яких желатинових капсул обсягом 1800 штук включає наступні етапи.

10 Етап 1. Поліетиленгліколь 400, поліетиленгліколь 3350, пропіленгліколь USP, полісорбат 80, карбопол 934-Р, аеросил, другий активний агент структурної формули (II) та перший активний агент структурної формули (I) просіюють до повного проходження крізь сито з розміром чарунок 0,178 мм.

15 Етап 2. 955 г поліетиленгліколю 400, 48 г поліетиленгліколю 3350, 11 г пропіленгліколю USP, 1,2 г полісорбату 80, 2 г карбополу 934-Р, 5,5 г аеросилу, 360 г другого активного агента структурної формули (II) та 900 г першого активного агента структурної формули (I) завантажують у фармацевтичний міксер з нержавіючої сталі та перемішують протягом 30 хв., на середніх обертах.

20 Етап 3. 1200 г желатину, 510 г гліцерину та 840 г води завантажують у закритий реактор з нержавіючої сталі, оснащений водяною рубашкою, автоматичним регулятором температури та лопатевою мішалкою, та нагрівають при постійному перемішуванні при температурі 65 °С до отримання однорідного розчину.

Процес капсулювання проходить в умовах термостатування желатинової маси при постійній температурі 40-45 °С.

25 Етап 4. На автоматичну лінію по отриманню м'яких желатинових капсул подають желатинову масу, отриману на етапі 3, внаслідок чого утворюється желатинова стрічка. Далі на тій же автоматичній лінії за допомогою методу пресування отримують наповнені лікарським засобом м'які желатинові капсули.

Етап 5. Отримані на етапі 5 м'які желатинові капсули сушать у поличній сушарці за температури 25±5 °С та відносній вологості 25±5 % до втрати глянцевого блиску.

30 Етап 6. Отримані м'які желатинові капсули запаковують у блістери типу Alu/PVC на блістерній машині. Кожен блістер містить 12 чарунок, розташованих у 2 ряди, кожна чарунка містить одну м'яку желатинову капсулу. Чарунки мають такий розмір, що можуть вмістити одну м'яку желатинову капсулу лікарського засобу. Таким способом виготовляють 150 блістерів. Готові блістери упаковують в картонні коробки по 1 блістеру в кожній коробці, разом з буклетом інструкції використання лікарського засобу. Таким чином, готовий лікарський засіб являє собою картонну коробку, що містить один блістер, кожний блістер містить 12 чарунок, в кожній з 12 чарунок блістера знаходиться м'яка желатинова капсула, яка містить як активний фармацевтичний інгредієнт комбінацію першого активного агента структурної формули (I) та другого активного агента структурної формули (II).

ПРИКЛАД 3

40 Готовий лікарський засіб одержують наступним чином. Виробництво партії м'яких желатинових капсул обсягом 2000 штук включає наступні етапи.

Етап 1. У чашу міксера з нержавіючої сталі завантажують 800 г поліетиленгліколю 400 та 100 г поліоксіетиленового похідного касторової олії Cremophor RH 40. Суміш нагрівають до температури 55 °С.

45 Етап 2. Після досягнення необхідної температури у суміш при постійному механічному перемішуванні завантажують 360 г другого активного агента структурної формули (II). Перемішування продовжують, доки весь другий активний агент структурної формули (II) не розчиниться і не утвориться прозорий розчин.

50 Етап 3. До отриманого прозорого розчину при постійному механічному перемішуванні додають 900 г першого активного агента структурної формули (I). Перемішування продовжують протягом 30-45 хв., доки не утвориться гомогенна суспензія.

Етап 4. Отриману на етапі 3 суспензію деаерують шляхом вакуумування при 25 Нг протягом 30 хвилин.

55 Етап 5. 1200 г желатину, 510 г гліцерину та 840 г води завантажують у закритий реактор з нержавіючої сталі, оснащений водяною рубашкою, автоматичним регулятором температури та лопатевою мішалкою, та нагрівають при постійному перемішуванні при температурі 65 °С до отримання однорідного розчину.

Процес капсулювання проходить в умовах термостатування желатинової маси при постійній температурі 40-45 °С.

Етап 6. На автоматичну лінію по отриманню м'яких желатинових капсул подають желатинову масу, отриману на етапі 5, внаслідок чого утворюється желатинова стрічка. Далі на тій же автоматичній лінії за допомогою методу пресування отримують наповнені лікарським засобом м'які желатинові капсули.

5 Етап 7. Отримані на етапі 5 капсули сушать у поличній сушарці за температури 25 ± 5 °C та відносній вологості 25 ± 5 % до втрати глянцевого блиску.

10 Етап 8. Отримані м'які желатинові капсули запаковують по 12 штук у флакон зі скла. Флакон з м'якими желатиновими капсулами запаковують у картонну коробку з інструкцією по застосуванню. Таким чином, готовий лікарський засіб являє собою картонну коробку, в якій знаходиться скляний флакон, в якому знаходяться м'які желатинові капсули, які містять як активний фармацевтичний інгредієнт комбінацію першого активного агента структурної формули (I) та другого активного агента структурної формули (II).

ПРИКЛАД 4

15 Було проведено проспективний аналіз опублікованих звітів рандомізованих, двічі сліпих, плацебо контрольованих клінічних досліджень для порівняння дії другого активного агента структурної формули (II) у такій пероральній дозованій формі, як таблетки, та другого активного агента структурної формули (II) у такій пероральній дозованій формі, як м'які желатинові капсули. Для відбору звітів було проведено пошук по базах PubMed, Embase, Google Scholar та Cochrane. Порівняння пероральних дозованих форм другого активного агента формули (II) проводилося за допомогою оцінки впливу пероральної дозованої форми другого активного агента структурної формули (II) на зниження болю. Конкретніше, було визначено час від застосування пероральної дозованої форми другого активного агента структурної формули (II) до першого відчутного полегшення болю та час до значущого полегшення болю.

20 Загалом, було відібрано 22 дослідження, які задовольняли критеріям включення та виключення проспективного аналізу. Для кількісної оцінки ефективності пероральної дозованої форми другого активного агента структурної формули (II) було розраховано показник загального полегшення болю.

25 Обидві пероральні дозовані форми другого активного агента структурної формули (II), а саме таблетка та м'яка желатинова капсула, були значно ефективнішими за плацебо. Середній показник загального полегшення болю становив 13,5 для таблетки другого активного агента структурної формули (II) і 17,0 для м'якої желатинової капсули другого активного агента структурної формули (II). При цьому різниця в ефективності двох пероральних дозованих форм на перше відчутне полегшення болю є незначною. Однак, значуще полегшення болю досягається суттєво швидше після застосування м'якої желатинової капсули.

30 Таким чином, така пероральна дозована форма, як м'яка желатинова капсула, є більш ефективною, ніж така пероральна дозована форма, як таблетка, зокрема при полегшенні болю під час захворювання.

ПРИКЛАД 5

35 Було проведено рандомізоване, двічі сліпе, паралельне дослідження по оцінці готового лікарського засобу на полегшення болю в колінах при остеоартриті. У дослідження було залучено 882 особи віком від 40 до 84 років, в яких було діагностовано остеоартрит.

40 Учасників поділили на 4 групи: перша група тричі на день застосовувала готовий лікарський засіб, який містив як активний фармацевтичний інгредієнт 400 мг другого активного агента структурної формули (II), друга група тричі на день застосовувала готовий лікарський засіб, який містив як активний фармацевтичний інгредієнт 1000 мг першого активного агента структурної формули (I), третя група тричі на день застосовувала одну пероральну дозовану форму готового лікарського засобу, яка містила як активний фармацевтичний інгредієнт комбінацію 500 мг першого активного агента структурної формули (I) та 200 мг другого активного агента структурної формули (II), четверта група тричі на день застосовувала по дві пероральні дозовані форми готового лікарського засобу, кожна з яких містила як активний фармацевтичний інгредієнт комбінацію 500 мг першого активного агента структурної формули (I) та 200 мг другого активного агента структурної формули (II). Було оцінено короточасний ефект (день 10) та довготривалий ефект (тиждень 13) лікування.

45 На 10 день, застосування однієї або двох пероральних дозованих форм, які містили комбінацію першого активного агента структурної формули (I) та другого активного агента структурної формули (II), значно більшою мірою полегшило біль у колінах, покращило загальну дієздатність та якість життя пацієнтів, ніж монотерапія готовим лікарським засобом, який містив окремо перший активний агент структурної формули (I) або другий активний агент структурної формули (II) ($p=0,0012$, $n=786$). В кінцевій контрольній точці дослідження, пацієнти, які приймали одну або дві пероральні дозовані форми, які містили комбінацію першого активного агента

структурної формули (I) та другого активного агента структурної формули (II), відмічали їх лікування як відмінне або добре, порівняно з пацієнтами, які приймали готовий лікарський засіб, який містив перший активний агент формули (I) ($p=0,0152$ та $p=0,0002$, відповідно).

На 10 день, застосування двох пероральних дозованих форм, які містили комбінацію першого активного агента структурної формули (I) та другого активного агента структурної формули (II), дало статистично значуще покращення фізичної дієздатності ($p<0,05$) пацієнтів порівняно з пацієнтами, які приймали одну пероральну дозовану форму, яка містила комбінацію першого активного агента структурної формули (I) та другого активного агента структурної формули (II). Статистично значуще покращення зберігалось у пацієнтів, які приймали дві пероральні дозовані форми, які містили комбінацію першого активного агента структурної формули (I) та другого активного агента структурної формули (II), на 13 тижень ($p<0,05$) та в кінцевій контрольній точці дослідження ($p<0,01$) порівняно з пацієнтами, які приймали готовий лікарський засіб, який містив другий активний агент структурної формули (II) ($p<0,05$) та одну пероральну дозовану форму, яка містила комбінацію першого активного агента структурної формули (I) та другого активного агента структурної формули (II) ($p<0,05$).

Таким чином, готовий лікарський засіб є ефективним при симптоматичному лікуванні болю, зокрема болю в колінах при остеоартриті.

Наведені приклади здійснення жодним чином не обмежують суть корисної моделі, а показані лише з ілюстративною метою.

Технічний результат, який досягається при використанні готового лікарського засобу.

Готовий лікарський засіб за корисною моделлю характеризується зручним способом застосування, сприяє покращенню якості та рівня життя пацієнтів, сприяє дотриманню пацієнтом режиму терапії та зменшенню фінансового навантаження на пацієнта оскільки пацієнт не має потреби дотримуватися комбінованої терапії, приймати декілька різних готових лікарських засобів або декілька пероральних дозованих форм одного готового лікарського засобу, що суттєво сприяє дотриманню призначеної схеми лікування. Крім того, готовий лікарський засіб за корисною моделлю зменшує фінансове навантаження на пацієнта за рахунок застосування лише одного готового лікарського засобу. Крім того, кожна пероральна дозована форма, а саме м'яка желатинова капсула, має видовжену форму, яка забезпечує більш легке проковтування, у порівнянні з таблетками відомого готового лікарського засобу, що є важливим для хворих із запаленим горлом, яким важко та боляче ковтати. Крім того, матеріал м'якої желатинової капсули забезпечує захист смакових рецепторів людини від контакту з АФІ, що мають неприємний смак. Це мотивує пацієнта на дотримання рекомендованого режиму лікування та підвищує позитивний ефект терапії готовим лікарським засобом за корисною моделлю.

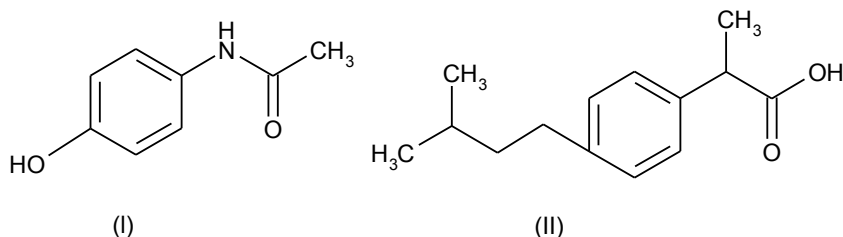
Готовий лікарський засіб характеризується прийнятними фізичними властивостями та терміном зберігання готового лікарського засобу, оскільки виготовлений з використанням прийнятних допоміжних речовин та розташований в пакувальній одиниці, що виготовлена з вологонепроникного та повітронепроникного пакувального матеріалу, та пакувальна одиниця є герметичною та ізолює пероральні дозовані форми лікарського засобу від контакту із зовнішнім середовищем.

Готовий лікарський засіб за корисною моделлю є ефективним та безпечним: м'які желатинові капсули забезпечують точне дозування активних фармацевтичних інгредієнтів та дозволяють уникнути втрат лікарського засобу при дозуванні, порівняно з відомим готовим лікарським засобом у формі порошку для отримання розчину для застосування всередину з паперового пакета. Використання готового лікарського засобу у формі м'яких желатинових капсул дозволяє уникнути збільшення дозування окремих активних фармацевтичних інгредієнтів та зменшити ризики прояву небажаних та небезпечних для здоров'я людини алергічних реакцій. Особливості готового лікарського засобу полягають у пероральній дозованій формі лікарського засобу, яка дозволяє уникнути необхідності використання у складі лікарського засобу таких допоміжних компонентів, як барвники, підсолоджувачі та ароматизатори, які також можуть викликати небажані побічні ефекти у пацієнта, наприклад алергічні реакції. Використання герметичних м'яких желатинових капсул в прийнятній пакувальній одиниці дозволяє запобігти шкідливому та руйнівному впливу зовнішнього середовища та дозволяє зберегти терапевтичні властивості лікарського засобу протягом усього терміну його зберігання.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Готовий лікарський засіб для симптоматичного лікування болю, що містить щонайменше одну пакувальну одиницю, з розміщеною в ній принаймні однією пероральною дозованою формою

лікарського засобу, що як активний фармацевтичний інгредієнт містить комбінацію першого активного агента структурної формули (I) та другого активного агента структурної формули (II)



5

і одна пероральна дозована лікарська форма містить 500 мг першого активного агента структурної формули (I) та 200 мг другого активного агента структурної формули (II), який **відрізняється** тим, що пероральна дозована форма лікарського засобу є м'якою желатиноювою капсулою, причому пакувальна одиниця виготовлена з вологонепроникного та повітронеpronикного пакувального матеріалу, та пакувальна одиниця є герметичною та ізолює лікарський засіб від контакту із зовнішнім середовищем.

10

2. Готовий лікарський засіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що пакувальною одиницею є блістер.

3. Готовий лікарський засіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що пакувальною одиницею є флакон.

15

4. Готовий лікарський засіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що блістер виготовлений з пакувального матеріалу типу Alu/Alu.

5. Готовий лікарський засіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що блістер виготовлений з пакувального матеріалу типу Alu/PVC.

20