



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **147360** (13) **U**
(51) МПК (2021.01)
A61K 31/00
A61K 9/48 (2006.01)
A61P 29/00

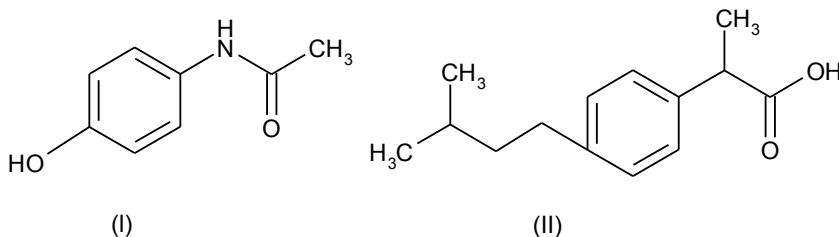
НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2020 02108	(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: 06.05.2021	(74) Представник: Якобчук Олена Миколаївна, реєстр. №268
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 05.05.2021, Бюл.№ 18	

(54) СПОСІБ СИМПТОМАТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ БОЛЮ**(57) Реферат:**

Спосіб симптоматичного лікування болю, при якому людині, яка цього потребує, перорально вводять лікарський засіб, виконаний в дозованій лікарській формі, що як активний фармацевтичний інгредієнт містить комбінацію першого активного агента формули (I) та другого активного агента формули (II),



і містить 500 мг першого активного агента формули (I) та 200 мг другого активного агента формули (II) в одиниці дозованої лікарської форми. Перорально вводять лікарський засіб, виконаний в такій дозованій лікарській формі як м'яка желатинова капсула.

UA 147360 U

UA 147360 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до способів 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 потребує 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 сьогодні вважається окремим захворюванням.

За локалізацією гострого болю виділяють:

- 1) поверхневий, який виникає у випадку пошкодження шкірних покривів;
- 2) глибокий, який виникає при пошкодження кістково-м'язової системи (наприклад, подразнення рецепторів м'язів, сухожиль, зв'язок, суглобів та кісток);
- 3) вісцеральний, який виникає при ушкодження 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 способи блокади локальними анестетиками та антидепресантами. Останнім часом, більшого вжитку набуло введення різноманітних нестероїдних протизапальних лікарських засобів, які попереджають ураження клітинних структур, зменшують проникність капілярів, інгібують вплив на синтез або інактивацію медіаторів запалення (гістаміну, серотоніну, брадікініну, лімфокінів, простагландинів тощо).

Відомий спосіб лікування болю у людини, яка цього потребує, при якому перорально вводять лікарський засіб НУРОФЕН ІНТЕНСИВ (див. посилання за адресою: [http://likicontol.com.ua/інструкція/?\[287681\]](http://likicontol.com.ua/інструкція/?[287681])) виконаний в такій дозованій лікарській формі, як таблетка, вкрита плівковою оболонкою, причому кожна дозована форма містить комбінацію 500 мг парацетамолу та 200 мг ібупрофену, а також допоміжні речовини, які включають натрію кроскармелозу, целюлозу мікрокристалічну, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, кислоту стеаринову. Відомий спосіб застосовують при симптоматичному лікуванні болю у спині та м'язах, ревматичного болю, болю при легких формах артритів, головного болю (наприклад, мігрені), зубного болю, дисменореї, ознак застуди, грипу та пропасниці.

Відомий спосіб лікування болю призначений тільки для короткотривалого застосування. Для усунення симптомів болю рекомендується перорально вводити найменшу ефективну дозу лікарського засобу протягом мінімального терміну, необхідного для усунення симптомів. Дорослі пацієнти перорально вводять по 1 таблетці лікарського засобу до 3 разів на добу, з інтервалом між введеннями не менше 6 годин. Якщо 1 таблетка не усуває симптоми захворювання, слід перорально вводити по 2 таблетки за один раз, але не більше 3 разів на добу. Інтервал між введеннями повинен бути не менше 6 годин. Не слід приймати більше 6 таблеток (3000 мг парацетамолу, 1200 мг ібупрофену) на добу.

Основним недоліком відомого способу є пероральне введення дозованих форм лікарського засобу, які містять велику кількість допоміжних речовин, які є потенційними алергенами, а саме коригентів смаку та запаху.

Крім того, пацієнти можуть мати неприємні смакові відчуття при пероральному введенні таблеток за відомим способом.

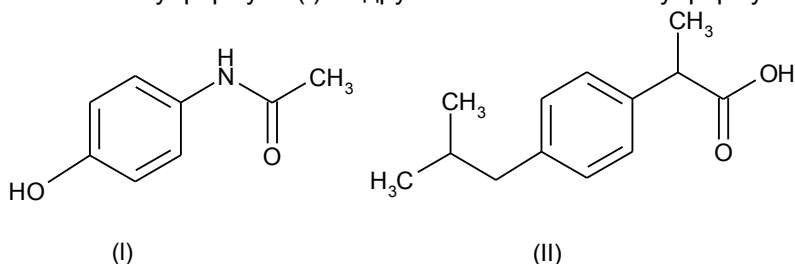
Крім того, відомий спосіб в певних випадках може бути незручним у застосуванні, оскільки таблетка лікарського засобу може бути неоднорідною по всьому об'єму, тобто в одній частині таблетки може міститися більше активних фармацевтичних інгредієнтів, ніж в іншій, що є незручним та неефективним при необхідності перорального введення дробних доз.

Нарешті, існує ймовірність, що пацієнти можуть застосувати відомий спосіб лікування неправильно, тобто пацієнти можуть перорально вводити таблетки лікарського засобу не таким чином, як це передбачено відомим способом лікування та рекомендовано в інструкції для медичного застосування 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.

Таким чином, вище викладене обумовлює необхідність у створенні нових, ефективних та безпечних способів симптоматичного лікування болю.

Задачею корисної моделі є створення ефективного та безпечного способу для симптоматичного лікування болю, який є простим та зручним у здійсненні, та сприяє покращенню якості та рівня життя людей.

Поставлена задача вирішується створенням способу симптоматичного лікування болю, при якому людині, яка цього потребує, перорально вводять лікарський засіб, виконаний в дозованій лікарській формі, що як активний фармацевтичний інгредієнт містить комбінацію першого активного агенту формули (I) та другого активного агенту формули (II),



і містить 500 мг першого активного агенту формули (I) та 200 мг другого активного агенту формули (II) в одиниці дозованої лікарської форми, згідно з корисною моделлю, людині, яка цього потребує, перорально вводять лікарський засіб, виконаний в такій дозованій лікарській формі як м'яка желатинова капсула.

Крім того, за одним із варіантів здійснення корисної моделі, людині, яка цього потребує, перорально вводять принаймні одну м'яку желатинову капсулу лікарського засобу на добу.

Крім того, за одним із варіантів здійснення корисної моделі, людині, яка цього потребує, перорально вводять одну, дві, три, чотири, п'ять або шість м'яких желатинових капсул лікарського засобу на добу.

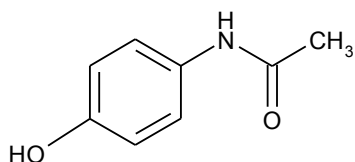
Крім того, за одним із варіантів здійснення корисної моделі, людині, яка цього потребує, вводять перорально принаймні одну м'яку желатинову капсулу лікарського засобу в один прийом.

Крім того, за одним із варіантів здійснення корисної моделі, людині, яка цього потребує, вводять перорально одну або дві м'які желатинові капсули лікарського засобу в один прийом.

Крім того, за одним із варіантів здійснення корисної моделі, людині, яка цього потребує, вводять перорально принаймні одну м'яку желатинову капсулу лікарського засобу з інтервалом між двома послідовними введеннями м'яких желатинових капсул лікарського засобу принаймні шість годин. Під терміном "людина, яка цього потребує" мається на увазі, якщо не зазначено інше, людина (пацієнт), у якої було діагностовано біль та у якої спостерігаються клінічні прояви болю.

Лікарський засіб - речовина або комбінація речовин (одного або більше активного фармацевтичного інгредієнту (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 агенту формули (I) та другого активного агенту формули (II).

Перший активний агент 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.

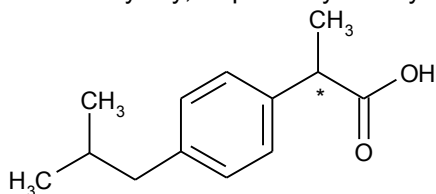


(I)

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 інгібує 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 % вступає у реакції кон'югації з глюкуроною кислотою та сульфатами з утворенням неактивних метаболітів, 17 % гідроксилується з утворенням активних метаболітів, які кон'югують з глутатионом з утворенням вже неактивних метаболітів. Період напіввиведення N-(4-гідроксифеніл)ацетаміду становить 1-4 години. Виводиться нирками у вигляді метаболітів.

Другий активний агент 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)

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 близько 2 годин.

Фармакологічна дія першого активного агенту формули (I) та другого активного агенту формули (II) відрізняється за місцем та способом дії, але є синергічною, що призводить до підвищення загальних анагетичних та жарознижувальних властивостей агентів, порівняно з такими при застосуванні кожного з агентів окремо.

Додатково, лікарський засіб для введення може містити принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину. Використання фармацевтично прийнятних допоміжних речовин для виготовлення лікарського засобу для використання дозволяє забезпечити одержання лікарських засобів в дозованій лікарській формі, що характеризуються прийнятними фізико-хімічними показниками, органолептичними властивостями та гарними показниками термінів зберігання. Зокрема, лікарський засіб для введення може бути втілений в формі м'якої желатинової капсули.

Як фармацевтично прийнятні допоміжні речовини у складі лікарського засобу для введення згідно з способом можна застосовувати будь-які фармацевтично прийнятні речовини, відомі спеціалістам в галузі фармакології, наприклад, формоутворювачі, стабілізатори, пролонгатори, коригенти (смаку, запаху тощо), солюбілізатори тощо.

Згідно з корисною моделлю, м'яка желатинова капсула для введення згідно з способом може містити суміш першого активного агенту формули (I) та другого активного агенту формули (II) в желатиновій оболонці. Згідно з суттю корисної моделі, м'яка желатинова капсула може містити суміш першого активного агенту формули (I) та другого активного агенту формули (II) та однієї або більше фармацевтично прийнятної речовини у вигляді рідини, в'язко-текучої рідини, суспензії, пасти або порошку в желатиновій оболонці.

У випадку застосування таких фармацевтично прийнятних речовин, як формоутворювачі, наприклад, розчинники, розбавлювачі, наповнювачі, носії тощо, вони повинні бути сумісними з матеріалом оболонки желатинової капсули. У складі лікарського засобу для введення згідно з корисною моделлю можна застосовувати будь-які прийнятні та сумісні формоутворювальні речовини, наприклад олії та мінеральні масла, ефіри, жирні кислоти, високомолекулярні спирти, поліетиленгліколи, ефіри поліетиленгліколів, поллоксамери, лецитин тощо.

Для полегшення розчинення активних фармацевтичних інгредієнтів у одній або більше фармацевтично прийнятній формоутворювальній речовині корисною моделлю передбачено використання поверхнево-активних речовин, наприклад, гліцерилмоностеарату, полісорбатів, лаурилсульфату натрію, ефірів сахарози та жирних кислот, поліоксіетиленових 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 коригенти смаку та запаху і, особливо, барвники.

М'які желатинові капсули для використання згідно з способом можуть мати будь-яку форму, наприклад сферичну, овальну, продовгувату або циліндричну з напівсферичними кінцями. М'які желатинові капсули для використання згідно з способом можуть мати шов або не мати шва.

Для отримання оболонок м'яких желатинових капсул для введення згідно з способом 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.

Як пакувальна одиниця для зберігання лікарських засобів для використання згідно з способом може бути використана така фармацевтично прийнятна пакувальна одиниця як блістер або флакон.

ПРИКЛАД 1

Виробництво партії м'яких желатинових капсул лікарського засобу для введення згідно з способом обсягом 1800 штук включає наступні етапи.

Етап 1. У чашу міксеру 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 (RS)-2-(4-ізобутилфеніл)пропіонової кислоти. Перемішування продовжують доки вся (RS)-2-(4-ізобутилфеніл)пропіонова кислота не розчиниться і не утвориться прозорий розчин.

Етап 3. До отриманого прозорого розчину при постійному механічному перемішуванні додають 900 г N-(4-гідроксифеніл)ацетаміду. 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 капсули сушать у поличній сушарці за температури 25±5 °C та відносній вологості 25±5 % до втрати глянцевого блиску.

Етап 7. Отримані капсули запаковують у 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. Таким способом виготовляють 300 блістерів. Готові блістери упаковують в картонні коробки по 1 блістеру в кожній коробці, разом з буклетом інструкції використання лікарського засобу. Таким чином, упаковка лікарського засобу для використання згідно з способом за корисною моделлю 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 комбінацію N-(4-гідроксифеніл)ацетаміду та (RS)-2-(4-ізобутилфеніл)пропіонової кислоти.

ПРИКЛАД 2

Виробництво партії м'яких желатинових капсул лікарського засобу для введення згідно з способом обсягом 1800 штук включає наступні етапи.

Етап 1. Поліетиленгліколь 400, поліетиленгліколь 3350, пропіленгліколь USP, полісорбат 80, карбопол 934-Р, аеросил, (RS)-2-(4-ізобутилфеніл)пропіонову кислоту та N-(4-

гідроксифеніл)ацетамід просіюють до повного проходження крізь сито з розміром чарунок 0,178 мм.

Етап 2. 955 г поліетиленгліколю 400, 48 г поліетиленгліколю 3350, 11 г пропіленгліколю USP, 1,2 г полісорбату 80, 2 г карбополу 934-P, 5,5 г аеросилу, 360 г (RS)-2-(4-ізобутилфеніл)пропіонової кислоти та 900 г N-(4-гідроксифеніл)ацетаміду завантажують у фармацевтичний міксер з нержавіючої сталі та перемішують протягом 30 хв., на середніх обертах.

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 °C до отримання однорідного розчину.

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

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 желатинові капсули.

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

Етап 6. Отримані 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 перорального лікарського засобу. Таким чином, упаковка лікарського засобу для використання згідно з способом 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 комбінацію N-(4-гідроксифеніл)ацетаміду та (RS)-2-(4-ізобутилфеніл)пропіонової кислоти.

ПРИКЛАД 3

Виробництво партії м'яких желатинових капсул лікарського засобу для введення згідно з способом обсягом 2000 штук включає наступні етапи.

Етап 1. У чашу міксеру 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 (RS)-2-(4-ізобутилфеніл)пропіонової кислоти. Перемішування продовжують доки вся (RS)-2-(4-ізобутилфеніл)пропіонова кислота не розчиниться і не утвориться прозорий розчин.

Етап 3. До отриманого прозорого розчину при постійному механічному перемішуванні додають 900 г N-(4-гідроксифеніл)ацетаміду. 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. 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 °C до отримання однорідного розчину.

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

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 желатинові капсули.

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.

Етап 8. Отримані капсули запаковують по 12 штук у флакон зі скла. Флакон з капсулами запаковують у картонну коробку з інструкцією по застосуванню. Таким чином, упаковка лікарських засобів для використання згідно з способом являє собою картонну коробку, в якій

знаходиться скляний флакон, в якому знаходяться м'які желатинові капсули, які містять комбінацію N-(4-гідроксифеніл)ацетаміду та (RS)-2-(4-ізобутилфеніл)пропіонової кислоти.

ПРИКЛАД 4

Було проведено проспективний аналіз опублікованих звітів рандомізованих, двічі сліпих, плацебо контрольованих клінічних досліджень для порівняння дії другого активного агента формули (II) у складі лікарського засобу, виконаного в формі таблеток та другого активного агента формули (II) у складі лікарського засобу, виконаного в формі м'яких желатинових капсул, з метою оцінки ефективності та безпечності способу лікування, конкретніше, з метою оцінки доцільності застосування у способі заявленого симптоматичного лікування болю м'яких желатинових капсул. Для відбору звітів було проведено пошук по базах PubMed, Embase, Google Scholar та Cochrane. Порівняння впливу дозованих форм лікарського засобу, що містить другий активний агент формули (II) проводилося за допомогою оцінки впливу дозованої форми лікарського засобу, що містить другий активний агент формули (II) на зниження болю. Конкретніше, було визначено час від прийому дозованої форми лікарського засобу, що містить другий активний агент формули (II) до першого відчутного полегшення болю та час до значущого полегшення болю.

Загалом, було відібрано 22 дослідження, які задовольняли критеріям включення та виключення проспективного аналізу. Для кількісної оцінки ефективності дозованої форми лікарського засобу, що містить другий активний агент формули (II) було розраховано показник загального полегшення болю.

Обидві дозовані форми лікарського засобу, що містить другий активний агент формули (II) були значно ефективнішими за плацебо. Середній показник загального полегшення болю становив 13,5 для таблетки лікарського засобу, що містить другий активний агент формули (II) і 17,0 для м'якої желатинової капсули лікарського засобу, що містить другий активний агент формули (II). При цьому, різниця в ефективності двох дозованих форм лікарських засобів на перше відчутне полегшення болю є незначною. Однак, значуще полегшення болю досягається суттєво швидше після прийому лікарського засобу, виконаного в формі м'якої желатинової капсули.

Таким чином, така дозована лікарська форма, як м'яка желатинова капсула, є більш ефективною ніж таблетка, зокрема при полегшенні больових відчуттів під час захворювання. Приведене дослідження підтверджує доцільність застосування у способі саме лікарського засобу, виконаного в формі м'яких желатинових капсул.

ПРИКЛАД 5

Було проведено рандомізоване, двічі сліпе, паралельне дослідження по оцінці способу симптоматичного лікування на полегшення болю в колінах при остеоартриті. У дослідження було залучено 882 людини віком від 40 до 84 років, в яких було діагностовано остеоартрит.

Учасників поділили на 4 групи: перша група тричі на день перорально вводила лікарський засіб, що містить 400 мг другого активного агента формули (II), друга група тричі на день перорально вводила лікарський засіб, що містить 1000 мг першого активного агента формули (I), третя група тричі на день перорально вводила одну одиницю дозованої лікарської форми лікарського засобу, що містить комбінацію 500 мг першого активного агента формули (I) та 200 мг другого активного агента формули (II), четверта група тричі на день перорально вводила по дві одиниці дозованої лікарської форми лікарського засобу, що містить комбінацію 500 мг першого активного агента формули (I) та 200 мг другого активного агента формули (II). Було оцінено короточасний ефект (день 10) та довготривалий ефект (тиждень 13) від способу лікування.

На 10 день, перорального введення однієї або двох дозованих форм комбінованого лікарського засобу згідно з досліджуваним способом значно більшою мірою полегшився біль у колінах, покращилась загальна дієздатність та якість життя людей, ніж при монотерапії першим активним агентом формули (I) або другим активним агентом формули (II) ($p = 0,0012$, $n=786$). В кінцевій контрольній точці дослідження, люди, які приймали одну або дві дозовані лікарські форми комбінованого лікарського засобу згідно з досліджуваним способом, відмічали їх лікування як відмінне або добре, порівняно з пацієнтами, які приймали лише лікарський засіб, що містить перший активний агент формули (I) ($p = 0,0152$ та $p = 0,0002$, відповідно).

На 10 день, пероральне введення двох дозованих лікарських форм комбінованого лікарського засобу згідно з досліджуваним способом дало статистично значуще покращення фізичної дієздатності ($p < 0,05$) людей порівняно з людьми, які перорально вводили одну дозовану форму комбінованого лікарського засобу. Статистично значуще покращення зберігалось у людей, які перорально вводили дві дозовані лікарські форми комбінованого лікарського засобу, на 13 тижднів ($p < 0,05$) та в кінцевій контрольній точці дослідження ($p <$

0,01) порівняно з людьми, які перорально вводили лише лікарський засіб, що містить другий активний агент формули (II) ($p < 0,05$) та одну дозовану лікарську форму комбінованого лікарського засобу ($p < 0,05$).

Таким чином, спосіб є ефективним при симптоматичному лікуванні болю, зокрема болю в колінах при остеоартриті.

ПРИКЛАД 6

Здійснення способу лікування болю.

При початку приступу болю людина віком старше 18 років бере упаковку, що містить один blister, із чарунки блистера бере одну м'яку желатинову капсулу лікарського засобу, що містить комбінацію 500 мг першого активного агента формули (I) та 200 мг другого активного агента формули (II), та самостійно перорально вводить одну м'яку желатинову капсулу, за необхідності запиваючи невеликою кількістю води. Якщо впродовж шести годин приступ болю не припинився, або повторився, людина аналогічним чином перорально вводить другу м'яку желатинову капсулу лікарського засобу. Наведені способи здійснення корисної моделі жодним чином не обмежують його.

Технічний результат, який досягається при використанні способу:

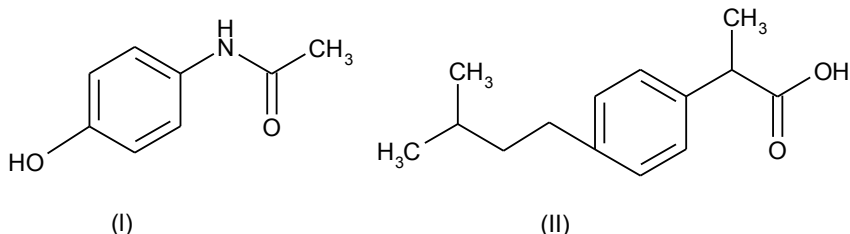
-Ефективність та безпечність лікування: спосіб лікування, при якому людині, яка цього потребує, перорально вводять лікарський засіб, м'які желатинові капсули лікарського засобу, забезпечує точне дозування активних фармацевтичних інгредієнтів. Особливості способу лікування, при якому вводять м'які желатинові капсули перорального лікарського засобу, виконаного в такій дозованій лікарській формі як м'яка желатинова капсула, дозволяють уникнути необхідності використання у складі лікарського засобу таких допоміжних компонентів як барвники, коригенти смаку та запаху, які також можуть викликати небажані ефекти у людини, наприклад, алергічні реакції. Використання у способі лікарського засобу, виконаного в формі м'яких желатинових капсул дозволяє досягти більш швидкого покращення стану людини та припинення болю.

-Простота та зручність здійснення способу: спосіб, при якому людині, яка цього потребує, перорально вводять лікарський засіб, виконаний в такій дозованій лікарській формі як м'яка желатинова капсула, що має видовжену форму, є більш простим у застосуванні, оскільки забезпечує більш легке проковтування лікарського засобу, у порівнянні з таблетками, що є важливим для хворих із запаленим горлом, яким важко та боляче ковтати. Спосіб лікування сприяє дотриманню людиною режиму лікування та забезпечує одержання людиною незмінної точної терапевтичної дози лікарського засобу.

-Сприяє покращенню якості та рівня життя людей: використання більш простого способу лікування, порівняно з відомим способом лікування, сприяє дотриманню режиму лікування та покращенню терапевтичного ефекту лікування. Більш швидка терапевтична дія лікарського засобу, виконаного в такій лікарській формі як м'яка желатинова капсула дозволяє значно покращити якість життя людини.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб симптоматичного лікування болю, при якому людині, яка цього потребує, перорально вводять лікарський засіб, виконаний в дозованій лікарській формі, що як активний фармацевтичний інгредієнт містить комбінацію першого активного агента формули (I) та другого активного агента формули (II),



і містить 500 мг першого активного агента формули (I) та 200 мг другого активного агента формули (II) в одиниці дозованої лікарської форми, який **відрізняється** тим, що людині, яка цього потребує, перорально вводять лікарський засіб, виконаний в такій дозованій лікарській формі як м'яка желатинова капсула.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що людині, яка цього потребує, перорально вводять принаймні одну м'яку желатинову капсулу лікарського засобу на добу.
3. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що людині, яка цього потребує, перорально вводять одну, дві, три, чотири, п'ять або шість м'яких желатинових капсул лікарського засобу на добу.
- 5 4. Спосіб за будь-яким з пп. 2, 3, який **відрізняється** тим, людині, яка цього потребує, вводять перорально принаймні одну м'яку желатинову капсулу лікарського засобу в один прийом.
5. Спосіб за будь-яким з пп. 2, 3, який **відрізняється** тим, що людині, яка цього потребує, вводять перорально одну або дві м'які желатинові капсули лікарського засобу в один прийом.
- 10 6. Спосіб за будь-яким з пп. 2-5, який **відрізняється** тим, що людині, яка цього потребує, вводять перорально принаймні одну м'яку желатинову капсулу лікарського засобу з інтервалом між двома послідовними введеннями м'яких желатинових капсул лікарського засобу принаймні шість годин.