



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **146866** (13) **U**

(51) МПК (2021.01)

A61K 31/00

A61K 9/20 (2006.01)

A61P 19/00

A61P 25/00

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

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2020 03869	(72) Винахідник(и): Нітін Джейн (IN)
(22) Дата подання заявки: 26.06.2020	(73) Володілець (володільці): ВАН 99 ЛІМІТЕД , 604 Tower A, New Trade Plaza, 6 On Ping Street, Shatin, N. T., Hong Kong, China (HK)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 01.04.2021	(74) Представник: Якобчук Олена Миколаївна, реєстр. №268
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 31.03.2021, Бюл.№ 13	

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ

(57) Реферат:

Фармацевтична композицію для лікування больового синдрому у дорослого пацієнта містить опіоїд та принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину та виконана в твердій дозованій лікарській формі для сублінгвального введення. Композиція характеризується часом розчинення у під'язиковій області дорослого пацієнта не більше 15 хвилин, і застосовується для лікування у дорослого пацієнта, який переніс хірургічне втручання під загальною або епідуральною анестезією, больового синдрому, ступінь якого становить 4 бали та більше за числовою рейтинговою шкалою оцінки больового синдрому або 45 балів та більше за візуально-аналоговою шкалою оцінки больового синдрому.

UA 146866 U

UA 146866 U

Корисна модель належить до галузі медицини, зокрема до фармацевтичних композицій для лікування больового синдрому.

Больовий синдром (больовий синдром) - це неприємне сенсорне та емоційне переживання у людини, пов'язане з наявним або можливим пошкодженням тканин організму. Пошкодження тканин організму людини може виникати за різних причин, однією з яких є лікування людини шляхом хірургічного втручання. Такий вид больового синдрому, що виникає внаслідок пошкодження тканин та пошкодження нервів у ході хірургічного втручання, називають післяопераційний больовий синдром.

Післяопераційний больовий синдром є одним із негативних наслідків хірургічного втручання, який суттєво ускладнює життя пацієнта, наприклад знижує рухову активність пацієнта, сповільнює відновлення функцій пацієнта після хірургічного втручання, сприяє виникненню великої кількості ускладнень з боку життєво важливих систем організму (наприклад, підвищення артеріального тиску, неможливість для пацієнта відкашлювати харкотиння та глибоко дихати) та стає причиною формування хронічного післяопераційного больового синдрому та/або депресії.

Необхідність усунення післяопераційного больового синдрому виникає, як правило, впродовж перших 4 діб післяопераційного періоду. Тривалість здійснення післяопераційного знеболення суттєво залежить від інтенсивності надходження больових сигналів до центральної нервової системи, тобто, від травматичності хірургічного втручання, та від індивідуальної толерантності пацієнта до больового синдрому.

На сьогоднішній день не існує універсальної фармацевтичної композиції або лікарського засобу для лікування післяопераційного больового синдрому. Для цього в медичній практиці використовують ряд підходів:

- застосування неопіоїдних анальгетиків (наприклад нестероїдних протизапальних препаратів);
- застосування опіоїдних анальгетиків (опіоїдів);
- застосування високотехнологічних підходів до знеболення (наприклад подовження епідуральної анестезії, внутрішньовенної або епідуральної аналгезії);
- одночасне застосування декількох підходів до знеболення, які здатні впливати на різні механізми формування больового синдрому.

Сьогодні, фармацевтичні композиції для усунення больового синдрому, зокрема післяопераційного больового синдрому, вводять пацієнту, переважно парентеральним шляхом, зокрема внутрішньовенно.

Однак, парентеральне введення має ряд недоліків, серед яких:

- 1) необхідність залучати кваліфікований медичний персонал для проведення процедури парентерального введення фармацевтичної композиції;
- 2) значний час, необхідний для проведення процедури парентерального введення фармацевтичної композиції;
- 3) ризик інфікування або зараження пацієнта при проведенні процедури знеболення внаслідок пошкодження шкірного покриву при уколів;
- 4) похибки у дозуванні через велику різноманітність концентрацій парентеральних фармацевтичних композицій, великі об'єми рідини для парентерального введення, неоднорідність розведення порошкових фармацевтичних композицій, тощо;
- 5) неприємні відчуття у пацієнта, пов'язані з проведенням процедури парентерального введення лікарського засобу: болісний процес введення (необхідність пошкодження шкірного покриву та судини, що може відбуватись декілька разів, якщо перший прокол був неуспішний), необхідність пацієнту під час здійснення процедури знаходитись в лежачому положенні, подразнення судинної стінки (можливість розвитку флебітів) і т.д.
- 6) надмірне внутрішньосудинне поповнення об'єму циркулюючої крові (ОЦК) після хірургічного втручання призводить до збільшення післяопераційної захворюваності та летальності серед пацієнтів.

Отже, пошук нових фармацевтичних композицій та способів для досягнення ефективного та безпечного знеболення у пацієнта, зокрема у післяопераційний період, залишається однією з найбільших актуальних проблем у медицині.

Так, однією з відомих парентеральних фармацевтичних композицій, яку широко застосовують в сучасній медичній практиці з метою лікування післяопераційного больового синдрому є МОРФІНУ ГІДРОХЛОРИД (посилання за адресою: <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=40309>). Відома фармацевтична композиція випускається у формі розчину для ін'єкцій, і як активний фармацевтичний інгредієнт містить такий опіоїд як морфін у формі його солі морфіну гідрохлориду. 1 мл розчину для ін'єкцій містить 8,6 мг опіоїду в перерахунку на

чистий морфін. Відома фармацевтична композиція застосовується для лікування у дорослих пацієнтів больового синдрому сильної інтенсивності, у т.ч. при злоякісних новоутвореннях, інфаркті міокарда, тяжких травмах, підготовці до операції та у післяопераційний період.

До недоліків відомої фармацевтичної композиції слід віднести нетривалий терапевтичний ефект, тобто нетривалий ефект знеболення, причиною якого є невисокий ступінь зв'язування морфіну з білками плазми крові (20-40 %), внаслідок чого відбувається швидке розподілення морфіну в організмі та швидка його елімінація. До того ж, відома фармацевтична композиція характеризується тривалим періодом досягнення напіврівноваги між плазмою крові та центральною нервовою системою, а саме, приблизно, 168 хвилин, що не лише призводить до відтермінованого початку знеболення, але також створює необхідність багатократного парентерального введення доз відомої фармацевтичної композиції для досягнення ефективного знеболення, що створює ризик накопичення дози відомої фармацевтичної композиції в організмі та появи відтермінованих побічних ефектів.

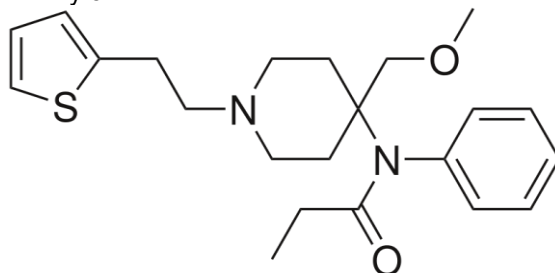
Крім цього, відома фармацевтична композиція має суттєвий недолік, який полягає у лікарській формі, в якій вона випускається. Перш за все, парентеральна лікарська форма розчину для інфузій забезпечує дуже швидке досягнення максимальної концентрації опіюїда в плазмі крові. Проте, час досягнення напіврівноваги між плазмою крові та центральною нервовою системою є досить тривалим, а знеболювальна дія відомої фармацевтичної композиції не є прийнятно тривалою, що зумовлює необхідність частого парентерального введення відомої фармацевтичної композиції для забезпечення необхідної тривалості знеболювального ефекту. Для парентерального введення відомої фармацевтичної композиції необхідно залучати кваліфікованих медичних працівників та втрачати час на проведення самої процедури парентерального введення відомої фармацевтичної композиції, що ускладнює процес усунення больового синдрому, наприклад, післяопераційного больового синдрому, та відновлення пацієнта після хірургічного втручання. Крім цього, процедура парентерального введення може викликати місцеві ускладнення, а саме травму, пов'язану з рухом голки через м'які тканини у місці проколу (гематома, набряк, абсцес, некроз тканин), больовий синдром та печіння у місці проколу, токсичні реакції, інфікування, а також розлом голки або зміщення канюлі, похибки у дозуванні та розведенні рідин для парентерального введення, тощо.

Ще одним недоліком відомої фармацевтичної композиції є те, що вона займає багато місця при зберіганні та транспортуванні, що не є економічно вигідним.

Таким чином, на сьогодні існує потреба у неінвазивних, швидко діючих, ефективних та безпечних фармацевтичних композиціях для лікування больового синдрому, які мають необхідну та передбачувану тривалість дії, є максимально простими та універсальними у застосуванні і не створюють дискомфорту для пацієнта.

Задачею корисної моделі є створення фармацевтичної композиції для лікування больового синдрому у дорослих пацієнтів, яка є 1) простою у застосуванні, тобто потребує меншого часу на введення та менших логістичних витрат з боку медичного персоналу; 2) безпечною, тобто забезпечує уникнення помилок та похибок дозування, інфікування, зараження, травмування пацієнта тощо; 3) ефективною, тобто забезпечує швидку знеболювальну дію впродовж необхідного часу; а також 4) максимально універсальною у використанні, тобто придатною для введення пацієнтам з ожирінням, пацієнтам з опіками, пацієнтам похилого віку, для яких проведення знеболення іншими методами ускладнене; а також розширення асортименту та арсеналу фармацевтичних композицій для неінвазивного, ефективного та безпечного знеболення.

Поставлена задача вирішується фармацевтичною композицією для лікування больового синдрому у дорослого пацієнта, що містить опіюїд та принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину та виконана в твердій дозованій лікарській формі для сублінгвального введення і як опіюїд містить хімічну сполуку структурної формули (1) або її фармацевтично прийнятну сіль



(1)

кількістю від 5 до 200 мкг в одиниці дозованої лікарської форми, та характеризується часом

розчинення у під'язиковій області дорослого пацієнта не більше 15 хвилин, і застосовується для лікування у дорослого пацієнта, який переніс хірургічне втручання під загальною або епідуральною анестезією, больового синдрому, ступінь якого становить 4 бали та більше за числовою рейтинговою шкалою оцінки больового синдрому або 45 балів та більше за візуально-аналоговою шкалою оцінки больового синдрому.

За одним із варіантів здійснення корисної моделі, фармацевтична композиція містить принаймні одну допоміжну речовину, вибрану з групи, яка складається з формоутворювальних речовин, ковзних агентів, змашувальних агентів, зв'язувальних агентів, зволожуючих агентів, прискорювачів адсорбції, біoadгезивних агентів, розпушувачів, агентів набухання, консервантів, поверхнево-активних речовин, регуляторів pH, коригентів смаку, коригентів запаху.

За одним із варіантів здійснення корисної моделі, фармацевтична композиція використовується для лікування больового синдрому, що представляє собою післяопераційний больовий синдром.

За деякими варіантами здійснення корисної моделі, фармацевтична композиція виконана в твердій лікарській формі.

Вибір для фармацевтичної композиції за корисною моделлю саме твердої лікарської форми, дозволяє подолати недоліки прототипу, виконаного в лікарській формі розчину для ін'єкцій. Фармацевтичні композиції, втілені в твердих лікарських формах є більш простими та зручними для використання та можуть бути призначені для позалікарняного лікування пацієнта. Крім цього, фармацевтичні композиції, втілені в твердих лікарських формах, є більш економічно ефективними, оскільки займають менше місця, ніж рідини та розчини, і тому потребують менше ресурсів для транспортування та зберігання. Можливі тверді лікарські форми для втілення фармацевтичної композиції, за корисною моделлю, містять без обмеження капсули, спансули, пелети, порошки, гранули, брикети, пігулки, таблетки, драже, глоссети, тощо.

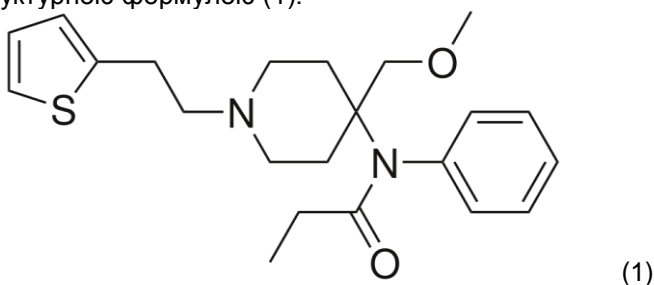
За одним із варіантів здійснення корисної моделі, фармацевтична композиція може бути втілена в лікарській формі для сублінгвального введення, такий як сублінгвальна таблетка, сублінгвальне драже, тощо. Вибір такої лікарської форми як тверда дозована лікарська форма для сублінгвального введення є найбільш оптимальним для фармацевтичної композиції за корисною моделлю, у зв'язку з тим, що дозволяє досягти швидкого усунення больового синдрому у пацієнта, оскільки слизова оболонка під'язикової області є найбільш проникною областю ротової порожнини. Слизова оболонка під'язикової області має найменшу товщину серед інших слизових оболонок ротової порожнини (близько 100-200 мкм) і є неороговілою, що робить її оптимальним місцем у ротовій порожнині для швидкого всмоктування опіоїду та потрапляння його у системний кровотік. Крім цього, сублінгвальний спосіб введення має ряд суттєвих переваг, а саме швидку адсорбцію та надходження максимально можливої кількості опіоїду в кров, підвищену біодоступність опіоїду, відсутність ефекту первинного проходження опіоїду, відсутність прив'язки введення фармацевтичної композиції до вживання пацієнтом їжі та напоїв, а також простоту самостійного введення фармацевтичної композиції.

Згідно із суттю корисної моделі, фармацевтична композиція призначена для лікування больового синдрому у дорослих пацієнтів, зокрема таких, які перенесли хірургічне втручання під загальною або епідуральною анестезією та страждають від больового синдрому, ступінь якого становить 4 бали та більше числовою рейтинговою шкалою оцінки больового синдрому або 45 балів та більше за візуально-аналоговою шкалою оцінки больового синдрому.

Числова рейтингова шкала оцінки больового синдрому призначена для оцінки інтенсивності больового синдрому та представляє собою горизонтальну лінію довжиною 10 см з розташованими на ній цифрами від 0 до 10, де 0 означає «відсутність больового синдрому», 5 означає «помірний больовий синдром» і 10 означає «найсильніший больовий синдром, який тільки можна уявити». Корисною моделлю передбачено, що пацієнт має можливість вказати необхідний бал як усно, так і письмово. Однак, числова рейтингова шкала призначена оцінити лише один компонент больового синдрому, а саме інтенсивність больового синдрому. Тому корисною моделлю передбачено застосування візуально-аналогової шкали оцінки больового синдрому, за необхідності.

Візуально-аналогова шкала оцінки больового синдрому представляє собою горизонтальну або вертикальну лінію довжиною 10 см або 100 см. Діапазон 0-4 мм (см) означає відсутність больового синдрому, діапазон 5-44 мм (см) - слабкий больовий синдром, діапазон 45-74 мм (см) - помірний больовий синдром, діапазон 75-100 мм (см) - сильний больовий синдром. Корисною моделлю передбачено, що пацієнт має можливість намалювати лінію, перпендикулярну до візуально-аналогової шкали оцінки больового синдрому в точці, яка відповідає його інтенсивності больового синдрому. Після цього, за допомогою лінійки вимірюється відстань у мм (см) від 0 мм (см) до проведеної пацієнтом лінії, яка відповідає кількості балів за шкалою.

Згідно із суттю корисної моделі, опіоїд є хімічною сполукою, що характеризується структурною формулою (1):



Заявником був проведений ряд досліджень стосовно біодоступності та фармакодинаміки заявленої фармацевтичної композиції. Результати досліджень показали, що фармацевтична композиція, втілена в твердій лікарській формі, що містить як опіоїд хімічну сполуку структурної формули (1) або її фармацевтично прийнятну сіль кількістю від 5 до 200 мкг в одній дозі або в одній одиниці дозованої лікарської форми фармацевтичної композиції, має оптимальні характеристики для лікування больового синдрому у дорослих пацієнтів. Вибір переважної лікарської форми для композиції за корисною моделлю, а також вміст опіоїду в фармацевтичній композиції за корисною моделлю обумовлений особистими потребами пацієнта.

Додатково, результати досліджень щодо фармацевтичної композиції в лікарській формі для сублінгвального введення показали, що середня максимальна концентрація опіоїду в плазмі крові після сублінгвального введення дорослому пацієнту однієї одиниці досліджуваної фармацевтичної композиції, що містить 30 мкг опіоїду, становить приблизно 61 пг/мл. При цьому, середній час досягнення максимальної концентрації опіоїду в плазмі крові після сублінгвального введення дорослому пацієнту досліджуваної фармацевтичної композиції становить приблизно 1 годину, а час зниження концентрації опіоїду в плазмі крові від максимальної до 50 % максимальної концентрації становить приблизно 2,3 години. Період напіввиведення опіоїду після сублінгвального введення дорослому пацієнту досліджуваної фармацевтичної композиції становить приблизно 14,22 години. Біодоступність опіоїду при сублінгвальному введенні досліджуваної фармацевтичної композиції становить приблизно 53-60 %. При цьому, метаболізм опіоїду в організмі не супроводжувався утворенням активних метаболітів. Терапевтичний індекс опіоїду становить 26716, період досягнення напіврівноваги між плазмою крові та центральною нервовою системою становить приблизно 6 хвилин. Таким чином, фармацевтична композиція за корисною моделлю забезпечує ефективне та безпечне знеболення у дорослого пацієнта протягом періоду часу до 3 годин після сублінгвального введення дорослому пацієнту однієї одиниці досліджуваної фармацевтичної композиції за корисною моделлю, виконаної в твердій дозованій лікарській формі для сублінгвального введення, що містить 30 мкг опіоїду.

Згідно з корисною моделлю, для формулювання оптимального складу фармацевтичної композиції в твердій лікарській формі, та, зокрема, фармацевтичної композиції, виконаної в твердій дозованій лікарській формі для сублінгвального введення, можна застосовувати одну або декілька фармацевтично прийнятних допоміжних речовин. При цьому, склад фармацевтичної композиції за корисною моделлю розроблений таким чином, що забезпечує її оптимальні фізико-механічні, фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості.

Як фармацевтично прийнятні допоміжні речовини у складі фармацевтичної композиції за корисною моделлю можна застосовувати одну або більше речовин, вибрану з групи, яка складається з формоутворювальних речовин, ковзних агентів, змащувальних агентів, зв'язувальних агентів, зволожуючих агентів, прискорювачів адсорбції, біоадгезивних агентів, розпушувачів, агентів набухання, консервантів, поверхнево-активних речовин, регуляторів pH, коригентів смаку, коригентів запаху.

Як формоутворювальні речовини можна застосовувати будь-які прийнятні у галузі фармацевтики формоутворювальні речовини, наприклад цукри та/або їх похідні (фруктозу, сахарозу, мальтозу тощо), крохмалі та/або похідні крохмалів (прежелатанізований крохмаль), целюлозу та/або похідні целюлози (метилцелюлозу, кроскармелозу натрію, карбоксиметилцелюлозу кальцію або натрію тощо), багатоатомні спирти (манітол, ксилітол, сорбітол тощо), фосфати тощо.

Як зв'язувальні агенти можна застосовувати будь-які прийнятні у галузі фармацевтики зв'язувальні речовини, наприклад альгінову кислоту, желатин, карбомери, цукри у рідкій формі, целюлозу та/або її похідні (етилцелюлозу, гідроксietилцелюлозу, метилцелюлозу тощо), гуарову камедь, полісахариди, полімерні сполуки (акрилові полімери, повідони, коповідони

тощо), поліетиленгліколі тощо.

Як змащувальні агенти можна застосовувати будь-які прийнятні у галузі фармацевтики змащувальні речовини, наприклад, тальк, магнію стеарат, кальцію стеарат, фармацевтично прийнятні олії та модифіковані олії (гідрогенізовану касторову олію, рідкий парафін тощо),

стеаринову кислоту, лаурилсульфат натрію тощо.

Як ковзні агенти можна застосовувати будь-які прийнятні у галузі фармацевтики ковзні речовини, наприклад колоїдний діоксид кремнію, кальцію силікат, кальцію фосфат триосновний тощо.

Як прискорювачі адсорбції можна застосовувати будь-які прийнятні у галузі фармацевтики прискорювачі адсорбції, наприклад лаурилсульфат натрію, капрат натрію, полісорбати, кремофори тощо.

Як біоадгезивні агенти можна застосовувати будь-які прийнятні у галузі фармацевтики біоадгезивні агенти, наприклад карбомери, целюлозу та її похідні, альгірати, желатин, гуарову камедь, декстран, поліетиленоксиди тощо.

Як розпушувачі можна застосовувати будь-які прийнятні у галузі фармацевтики розпушувачі, наприклад натрію крохмаль гліколят, альгінову кислоту, альгінат натрію, діоксид вуглецю, целюлозу та/або її похідні (метилцелюлозу, кроскармелозу натрію, карбоксиметилцелюлозу кальцію або натрію тощо), гуарову камедь, фармацевтично прийнятні співполімери (полоксамер, повідон тощо) тощо.

Як агенти набухання можна застосовувати будь-які прийнятні у галузі фармацевтики агенти набухання, наприклад целюлозу та/або її похідні (мікрокристалічну целюлозу тощо), крохмалі та/або модифіковані крохмалі (карбоксиметилкрохмаль, натрію крохмаль гліколят тощо), альгінову кислоту, альгінат натрію і т.п., або їх суміші.

Як регулятори рН можна застосовувати будь-які прийнятні у галузі фармацевтики регулятори рН, наприклад органічні кислоти (лимонну, винну, пропіонову, молочну, яблучну кислоту тощо) та їх солі (цитрати, глутамати тощо), гідроксиди, аміни, неорганічні кислоти та їх солі (карбонати, бікарбонати, фосфати тощо) тощо.

Як коригенти смаку/запаху можна застосовувати будь-які прийнятні у галузі фармацевтики коригенти смаку/запаху, наприклад, манітол, аспартам, сахарин, екстракт ванілі, ментол тощо.

Крім цього, згідно з корисною моделлю, тверда лікарська форма для може бути шипучою твердою лікарською формою або шипучою твердою дозованою лікарською формою для сублінгвального введення, за рахунок введення до складу фармацевтичної композиції кислотного та основного агента. Як кислотні агенти можна застосовувати будь-які прийнятні у галузі фармацевтики кислотні агенти, наприклад органічні кислоти (винну, лимонну, яблучну, молочну кислоту тощо), в тому числі амінокислоти, неорганічні кислоти, їх солі, їх ангідриди, або суміші перерахованих компонентів тощо. Як основні агенти можна застосовувати будь-які прийнятні у галузі фармацевтики основні агенти, наприклад, карбонати натрієві, калієві та/або кальцієві солі неорганічних кислот (карбонати, перкарбонати, борати, перборати, гіпохлорити тощо) або суміші перерахованих компонентів тощо.

Згідно із суттю корисної моделі, фармацевтична композиція виконана в твердій дозованій лікарській формі для сублінгвального введення може бути виконана у формі пресованої сублінгвальної таблетки без покриття, пресованої сублінгвальної таблетки з покриттям, шипучою пресованої сублінгвальної таблетки тощо.

Згідно з корисною моделлю, фармацевтична композиція виконана в твердій дозованій лікарській формі для сублінгвального введення може мати будь-яку придатну для введення пацієнту форму, наприклад круглу, овальну, трикутну, ромбовидну, форму капсули, тощо. Для забезпечення оптимальних органолептичних властивостей фармацевтичної композиції, виконаної в твердій дозованій лікарській формі для сублінгвального введення, фармацевтична композиція за корисною моделлю виконана такою, що має невеликі розміри, що мінімізує відчуття смаку фармацевтичної композиції за корисною моделлю, а також зменшує слиновиділення при її розташуванні під язиком, та не збільшує частоту ковтання слини та забезпечує під час введення максимальну абсорбцію опіюїду з фармацевтичної композиції за корисною моделлю саме у під'язиковій області. Діаметр одиниці дозованої лікарської форми для сублінгвального введення може становити від 2 мм до 14 мм, а товщина одиниці дозованої лікарської форми для сублінгвального введення може становити від 0,5 мм до 3 мм, переважно діаметр може становити 3 мм і товщина може становити 0,75 мм.

Крім цього, для збільшення розрізняювальної здатності фармацевтичними композиціями за корисною моделлю з різним вмістом опіюїду, їх передбачено виготовляти різного кольору. Наприклад, одиниця фармацевтичної композиції за корисною моделлю, виконаної в твердій дозованій лікарській формі для сублінгвального введення, що містить 30 мкг опіюїду, може мати

круглу форму із закругленими краями та синій або блакитний колір, а одиниця фармацевтичної композиції за корисною моделлю, виконаної в твердій дозованій лікарській формі для сублінгвального введення, що містить 15 мкг опіюду, може мати круглу форму із закругленими краями та оранжевий колір.

5 Відомості, які підтверджують можливість здійснення корисної моделі

ПРИКЛАД 1

У змішувач завантажують 1501,3 г манітолу, 1501,3 г силіконізованої целюлози мікрокристалічної та 740 г кроскармелози натрію. Суміш перемішують при 40 об/хв до отримання візуально однорідної суміші. Потім додають 17,5 г магнію стеарату та перемішують

10 при 40 об/хв протягом 2 хвилин. З отриманої суміші на таблетній машині отримують пресовані ядра таблеток круглої форми.

У реактор з нержавіючої сталі, обладнаний мішалкою, завантажують 1300 г води, 300 г цитрату опіюду в перерахунку на вільну основу опіюду та 48 г будь-якого фармацевтично прийнятного оранжевого пігменту. Вміст реактора перемішують до отримання візуально

15 однорідної суспензії.

У перфорований барабан завантажують пресовані ядра таблеток, які обприскують суспензією цитрату опіюду. В результаті отримують фармацевтичну композицію, виконану в твердій лікарській формі, де кожна з одиниць дозованої лікарської форми містить 30 мкг опіюду.

ПРИКЛАД 2

У змішувач завантажують 1000,8 г манітолу, 1000,8 г силіконізованої целюлози мікрокристалічної та 493,3 г кроскармелози натрію. Суміш перемішують при 40 об/хв до отримання візуально однорідної суміші. Потім додають 11,7 г магнію стеарату та перемішують

20 при 40 об/хв протягом 2 хвилин. З отриманої суміші на таблетній машині отримують пресовані ядра таблеток круглої форми.

У реактор з нержавіючої сталі, обладнаний мішалкою, завантажують 866 г води, 150 г цитрату опіюду в перерахунку на вільну основу опіюду та 32 г будь-якого фармацевтично прийнятного синього пігменту. Вміст реактора перемішують до отримання візуально однорідної

25 суспензії.

У перфорований барабан завантажують пресовані ядра таблеток, які обприскують суспензією цитрату опіюду. В результаті отримують фармацевтичну композицію, виконану в твердій дозованій лікарській формі для сублінгвального введення, де кожна з одиниць дозованої

30 лікарської форми містить 15 мкг опіюду.

ПРИКЛАД 3

Було проведено проспективне, рандомізоване, плацебо контрольоване, двічі сліпе, паралельне дослідження по визначенні ефективності знеболення після введення фармацевтичної композиції за Прикладом 2.

До дослідження було залучено 419 дорослих пацієнтів, які перенесли операцію по заміні стегнового або колінного суглоба при загальній анестезії або епідуральній анестезії, але без застосування інтратекальних опіюдів. Залучені особи були рандомізовані при співвідношенні

40 3:1 у першу групу, якій вводили фармацевтичну композицію за Прикладом 2, і другу групу, якій вводили плацебо. Знеболення проводилося впродовж періоду до 72 годин. Якщо знеболення під час дослідження було неефективним, особам вводили 2 мг морфіну внутрішньовенно один раз на годину.

Інтенсивність больового синдрому у пацієнта оцінювалася за 10-бальною числовою рейтинговою шкалою оцінки больового синдрому, де 0 - відсутність больового синдрому, а 10 - найсильніший можливий больовий синдром. Ступінь знеболення пацієнта оцінювався за допомогою 5-бальної шкали, де 0 - відсутність знеболення, а 5 - повне знеболення. Інтенсивність больового синдрому та ступінь знеболення у пацієнта фіксувалися через 15, 30, 60 хвилин, щогодини до 12 годин, щодві години до 48 годин, кожні 4 години до 72 годин після

50 першого введення фармацевтичної композиції за Прикладом 2 або плацебо.

Первинний показник ефективності досліджуваної фармацевтичної композиції - різниця інтенсивності больового синдрому між кожною контрольною точкою часу. Вторинний показник ефективності досліджуваної фармацевтичної композиції - повне знеболення у пацієнта.

Дослідження виявило, що ступінь знеболення та різниця інтенсивності больового синдрому між кожною контрольною точкою часу були більшими для групи, якій вводили фармацевтичну композицію за Прикладом 2. Вже через 45 хвилин у першій групі спостерігалася знеболення в більшому ступені, ніж у другій групі (1,4 [0,1] та 1,1 [0,1], різниця 0,3 [95 % ДІ (довірчий інтервал), 0,1 до 0,6]; P = 0,009). Через 1 годину спостерігалася більша різниця у інтенсивності больового синдрому у першій групі, порівняно з другою групою (1,1 [0,2] та 0,6 [0,2], різниця 0,6 [95 % ДІ, 0,1 до 1,0]; P = 0,030). Середнє квадратичне різниці інтенсивності больового синдрому у першій

60

та другій групі становило 76 [7] та 11 [11] відповідно; різниця 88 [95 % ДІ, від 66 до 109]; $P < 0.001$. Подібні показники зберігалися впродовж всього періоду дослідження (до 72 годин). Діапазон кількості твердих дозованих лікарських форм для сублінгвального введення фармацевтичної композиції за Прикладом 2, використаних у дослідженні, становив 1-55 твердих дозованих лікарських форм для сублінгвального введення в перші 24 години, 0-45 в період від 24 год до 48 год, від 0 до 31 в період від 48 год до 72 год.

При цьому, більша кількість осіб у групі плацебо припинила участь у дослідженні до закінчення 48 годин через незадовільне знеболення (48 % та 14 %, для другої та першої групи відповідно), а також потребувала принаймні однієї дози морфіну внутрішньовенно впродовж періоду часу до 48 годин (73 % та 51 %, для другої та першої групи відповідно). Середня загальна кількість доз морфіну була вища у групі плацебо (2,3 дози (4,6 мг у першій групі та 4,0 дози (8,0 мг) у другій групі).

Таким чином, дослідження виявило, що заявлена фармацевтична композиція є ефективною для усунення больового синдрому у дорослих пацієнтів, і доза в 600 мкг опіюїду є достатньою для ефективного знеболення у дорослого пацієнта впродовж 48 годин.

ПРИКЛАД 4

Було проведено багатоцентрове, рандомізоване, відкрите дослідження по порівнянню ефективності фармацевтичної композиції за корисною моделлю, яка вводиться сублінгвально, та фармацевтичної композиції на основі морфіну, яка вводиться внутрішньовенно.

До дослідження були залучені дорослі пацієнти, які перенесли абдомінальне або ортопедичне хірургічне втручання.

Залучені особи були рандомізовані у дві групи: перша група (177 осіб) отримувала фармацевтичну композицію за Прикладом 2, друга група (180 осіб) отримувала фармацевтичну композицію на основі морфіну внутрішньовенно.

Первинний показник ефективності - оцінка задоволеності знеболенням пацієнтом через 48 годин за 4-бальною шкалою, де 1 - погане знеболення, 4 - чудове знеболення. Також пацієнтом оцінювалася інтенсивність больового синдрому за 10-бальною шкалою та ступінь знеболення за 5-бальною шкалою. Вторинний показник ефективності – загальна оцінка знеболення лікарем через 24 і 72 години.

Із загальної кількості 357 осіб, 282 особи закінчили дослідження. Причинами переривання участі у дослідженні були побічні ефекти (у 13 та 18 осіб у першій та другій групі, відповідно) та неефективне знеболення (у 13 та 16 осіб у першій та другій групі відповідно). Загалом, у 88 % осіб проявлялося принаймні одне побічне явище під час дослідження. Побічні явища не відрізнялися значуще в першій та другій групі, мали ступінь прояву від середнього до сильного та були типовими для осіб, які перенесли хірургічне втручання та використовували опіюїди (в порядку зменшення частоти прояву: нудота, блювання, запор, зниження сатурації киснем, головний больовий синдром, гіпотензія, запаморочення, свербіж, диспепсія, сплутаність свідомості, ортостатична гіпотензія, затримка сечі).

78,5 % та 65,6 % осіб у першій та другій групі, відповідно, оцінили задоволеність знеболенням через 48 годин на 3 та 4 за 4-бальною шкалою, тобто «добре» та «чудово» (95 % ДІ, $P = 0,007$). Особи першої групи відчули зниження інтенсивності больового синдрому в середньому через 1,3 години після початку введення фармацевтичної композиції, а особи другої групи відчули зниження інтенсивності больового синдрому через 7 годин. При цьому, середній інтервал часу між повторними дозами становив 81 хвилину та 47 хвилин у першій та другій групі, відповідно.

Згідно з анкетуванням, медичні працівники оцінили процедуру сублінгвального введення фармацевтичної композиції за корисною моделлю як менш затратну за часом та менш трудомістку.

Таким чином, фармацевтична композиція за корисною моделлю є більш ефективною при знеболенні, ніж відома фармацевтична композиція на основі морфіну, яка вводиться внутрішньовенно, і при цьому фармацевтична композиція за корисною моделлю не потребує такого частого дозування як відома фармацевтична композиція на основі морфіну, а сама процедура введення фармацевтичної композиції за корисною моделлю займає менше часу та є менш трудомісткою.

ПРИКЛАД 5

Було проведено проспективне, рандомізоване, двічі сліпе, плацебо контрольоване клінічне дослідження за участі 159 дорослих пацієнтів, яким проводили абдомінопластику, герніопластику або лапароскопічне абдомінальне хірургічне втручання під загальною або епідуральною анестезією, яка не включала інтратекальних опіюїдів.

Всі залучені особи були рандомізовані при співвідношенні 2:1 у першу групу, яка приймала

фармацевтичну композицію за Прикладом 1, та в другу групу, яка приймала плацебо. Якщо знеболення під час дослідження було неадекватним, особам вводили 1 мг морфіну внутрішньовенно один раз на годину.

Первинний показник ефективності досліджуваної фармацевтичної композиції - різниця в інтенсивності больового синдрому порівняно з вихідною інтенсивністю впродовж 12 годин дослідження. Вторинні показники ефективності досліджуваної фармацевтичної композиції - різниця в інтенсивності больового синдрому порівняно з вихідною інтенсивністю впродовж 1 години дослідження та 24 годин дослідження; повне знеболення через 12 годин та 24 години; різниця сумарної інтенсивності знеболення через 12 годин та 24 години; кількість осіб, які перервали участь у дослідженні; та кількість осіб, яким знадобився морфін.

Інтенсивність больового синдрому оцінювалася за 10-бальною шкалою, де 0 - відсутність больового синдрому, а 10 - найсильніший можливий больовий синдром. Ступінь знеболення оцінювався за допомогою 5-бальної шкали, де 0 - відсутність знеболення, а 5 - повне знеболення.

Дослідження виявило, що ступінь знеболення та різниця інтенсивності больового синдрому були більшими для групи, яка приймала фармацевтичну композицію за Прикладом 1. Середнє квадратичне різниці інтенсивності больового синдрому через 12 годин у осіб першої та другої групи, які закінчили дослідження через 24 години, становило 25,8 та 13,1 відповідно; різниця 12,7 [95 % ДІ]; $P < 0,001$. Аналогічні результати отримано для осіб, для яких дослідження продовжилось понад 24 години (26,07 та 16,09, різниця 9,98 [95 % ДІ]; $P < 0,001$). Початок знеболення у першій групі настав вже через 15 хвилин ($P = 0,002$), а в групі плацебо - через 2 годин.

При цьому, значно більше осіб у групі плацебо припинили участі у дослідженні у зв'язку з неадекватним знеболення до закінчення 24 годин (18,5 %) порівняно з першою групою (3,7 %). Також у групі плацебо значно більшої кількості осіб знадобилося додаткове знеболення морфіном (64,8 % для другої групи та 27,1 % для першої групи).

Таким чином, дослідження виявило, що фармацевтична композиція за корисною моделлю є ефективною для усунення больового синдрому і характеризується швидким початком знеболення.

Технічний результат, якого можна досягти при застосуванні фармацевтичної композиції за корисною моделлю, полягає у наступному:

- фармацевтична композиція за корисною моделлю є більш простою у застосуванні порівняно з відомими парентеральними фармацевтичними композиціями, тобто, введення фармацевтичної композиції в твердій лікарській формі та, зокрема, сублінгвальне введення фармацевтичної композиції за корисною моделлю займає менше часу та є менш трудомістким для медичного персоналу;

- застосування фармацевтичної композиції за корисною моделлю дозволяє усунути необхідність залучати до процедури знеболення висококваліфікований медичний персонал, оскільки пацієнт, який потребує знеболення в післяопераційний період, здатен самостійно здійснити введення фармацевтичної композиції за корисною моделлю в твердій лікарській формі або в твердій дозованій лікарській формі для сублінгвального введення;

- сублінгвальне введення та лікарська форма фармацевтичної композиції за корисною моделлю дозволяють зробити процедуру знеболення більш безпечною завдяки відсутності похибок у дозуванні фармацевтичної композиції та недоліків, пов'язаних з інвазійним підходом до знеболення;

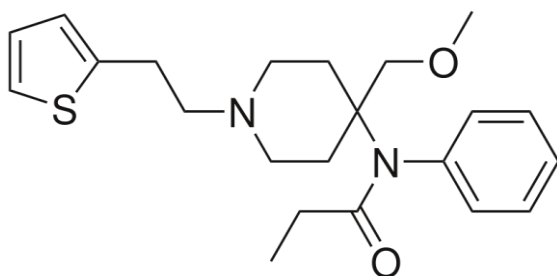
- фармацевтична композиція за корисною моделлю є більш ефективною порівняно з парентеральними фармацевтичними композиціями, оскільки характеризується значно меншим часом досягнення напіврівноваги між плазмою крові та центральною нервовою системою, сприяє швидкому початку знеболення, у більшому ступені знижує інтенсивність больового синдрому, характеризується тривалішим періодом знеболення після введення, потребує не такого частого повторного введення;

- фармацевтична композиція за корисною моделлю характеризується універсальністю порівняно з парентеральними фармацевтичними композиціями, оскільки за рахунок неінвазійності, може вводитися пацієнтам, для яких парентеральний введення фармацевтичних композицій є ускладненим, наприклад пацієнтам похилого віку, пацієнтам з ожирінням, опіками тощо.

Наведені приклади жодним чином не призначені обмежити суть заявленої корисної моделі, а представлені лише з ілюстративною метою.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Фармацевтична композиція для лікування больового синдрому у дорослого пацієнта, що містить опіоїд та принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину, яка
- 5 **відрізняється** тим, що виконана в твердій дозованій лікарській формі для сублінгвального введення і як опіоїд містить хімічну сполуку структурної формули (1) або її фармацевтично прийнятну сіль (1) кількістю від 5 до 200 мкг в одиниці дозованої лікарської форми, та характеризується часом розчинення у під'язиковій області дорослого пацієнта не більше 15
- 10 хвилин, і застосовується для лікування у дорослого пацієнта, який переніс хірургічне втручання під загальною або епідуральною анестезією, больового синдрому, ступінь якого становить 4 бали та більше за числовою рейтинговою шкалою оцінки больового синдрому



(1)

- 15 або 45 балів та більше за візуально-аналоговою шкалою оцінки больового синдрому.
2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що містить принаймні одну допоміжну речовину, вибрану з групи, яка складається з формоутворювальних речовин, ковзних агентів, змашувальних агентів, в'язучих агентів, зволожуючих агентів, прискорювачів адсорбції, біоадгезивних агентів, розпушувачів, агентів набухання, консервантів, поверхнево-активних
- 20 речовин, регуляторів pH, коригентів смаку, коригентів запаху.