



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **146744** (13) **U**
(51) МПК (2021.01)

A61K 31/00

A61K 9/48 (2006.01)

A61P 9/02 (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 03872	(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:	18.03.2021	(74) Представник:	Якобчук Олена Миколаївна, реєстр. №268
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	17.03.2021, Бюл.№ 11		

(54) НЕІНВАЗІЙНИЙ СПОСІБ ЛІКУВАННЯ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ

(57) Реферат:

Неінвазійний спосіб лікування больового синдрому у пацієнта, який переніс хірургічне втручання під загальною або епідуральною анестезією та потребує усунення гострого болю. Спосіб характеризується неінвазійністю та складається з необов'язкового етапу, на якому визначають ступінь гострого болю, етапу, на якому дозовано, сублінгвально, періодично вводять фармацевтичну композицію, та необов'язкового етапу, на якому періодично визначають ступінь гострого болю після введення фармацевтичної композиції, і застосовується для пацієнта, який страждає від гострого болю, ступінь якого рівний 4 балам та більше за числовою рейтинговою шкалою болю або 45 балам та більше за візуально-аналоговою шкалою болю.

UA 146744 U

UA 146744 U

Корисна модель належить до галузі медицини, зокрема до способів лікування больового синдрому, зокрема гострого післяопераційного больового синдрому.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

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 універсального способу лікування післяопераційного больового синдрому. Для цього в медичній практиці використовують ряд підходів:

- застосування неопіїдних анальгетиків (наприклад нестероїдних протизапальних препаратів);
- застосування опіїдних анальгетиків (опіїдів);
- 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, способи лікування післяопераційного больового синдрому включають переважно етап парентерального введення знеболювальних синдромувальних лікарських засобів, зокрема етап внутрішньовенного введення. Однак, парентеральне введення знеболювальних синдромувальних лікарських засобів має ряд недоліків, серед яких: 1) необхідність залучати кваліфікований медичний персонал для проведення процедури парентерального введення лікарського засобу; 2) значний час, необхідний для проведення процедури парентерального введення лікарського засобу; 3) ризик інфікування або зараження; 4) похибки у дозування через велику різноманітність концентрацій парентеральних лікарських засобів, великі об'єми рідини для парентерального введення, неоднорідність розведення, 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, досягнення ефективного та безпечного знеболення у пацієнта, зокрема у післяопераційний період, залишається однією з найбільш актуальних проблем у медицині.

Одним з підходів до усунення післяопераційного больового синдрому у сучасній медичній практиці є відомий спосіб лікування больового синдрому, який включає етап парентерального введення дорослому пацієнту лікарського засобу, 1 мл якого містить 0,01 г опіюїду морфіну гідрохлориду (посилання за адресою: <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=40309>), 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. Введення здійснюють внутрішньовенно повільно - по 0,5-1 мл (5-10 мг морфіну гідрохлориду).

До недоліків відомого способу слід віднести нетривалий терапевтичний ефект від його застосування, тобто нетривале знеболення у пацієнта, причиною цього 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, відомий спосіб лікування

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 лікарського засобу з морфіном для досягнення ефективного знеболення, створює ризик накопичення опіюїду в організмі та появи відтермінованих побічних ефектів.

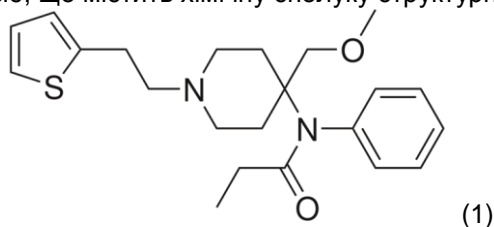
Крім цього, відомий спосіб має суттєвий недолік, який полягає у способі введення лікарського засобу з опіюїдом. Перш за все, внутрішньовенний спосіб введення забезпечує дуже швидке досягнення максимальної концентрації опіюїду в плазмі крові. Проте, час досягнення напіврівноваги між плазмою крові та центральною нервовою системою є досить тривалим, а знеболювальна дія, що досягається відомим способом лікування, не є прийнятно тривалою, що зумовлює необхідність частого парентерального введення лікарського засобу з морфіном для забезпечення необхідної тривалості знеболення. Для парентерального введення, згідно з відомим способом, лікування необхідно залучати кваліфікованих медичних працівників та витрачати час на проведення самої процедури парентерального введення лікарського засобу з морфіном, що ускладнює процес усунення 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.

Таким чином, на сьогодні існує потреба у ефективних та безпечних способах лікування больового синдрому, які характеризуються неінвазійністю, швидким початком знеболювальної дії, прийнятною тривалістю знеболювальної дії, максимальною простотою у застосуванні, відсутністю дискомфорту для пацієнта та максимальною універсальністю застосування.

СУТЬ ТЕХНІЧНОГО РІШЕННЯ

Задачею корисної моделі є створення способу лікування больового синдрому у дорослих пацієнтів, який характеризується 1) простотою у застосуванні, тобто потребує меншого часу на здійснення та менших логістичних витрат з боку медичного персоналу; 2) безпечністю, тобто забезпечує уникнення помилок та похибок дозування, інфікування, зараження, травми тощо; 3) ефективністю, тобто забезпечує швидку знеболювальну синдромавальну дію впродовж необхідного часу; а також 4) максимальною універсальністю застосування, тобто придатністю для застосування у пацієнтів з ожирінням, пацієнтів з опіками, пацієнтів похилого віку, для яких проведення знеболення іншими методами ускладнене; а також розширення асортименту та арсеналу способів неінвазійного, ефективного та безпечного знеболення в післяопераційний період.

Поставлена задача вирішується створенням неінвазійного способу лікування больового синдрому у дорослого пацієнта, при якому пацієнту вводять опіюїдний лікарський засіб, де дорослому пацієнту, який переніс хірургічне втручання під загальною або епідуральною анестезією, та страждає від 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, сублінгвально вводять опіюїдний лікарський засіб, що містить хімічну сполуку структурної формули (1) або її фармацевтично прийнятну сіль



у кількості, що не перевищує 360 мкг опіюїдного лікарського засобу на добу, причому період між двома послідовними введеннями опіюїдного лікарського засобу становить від 20 до 120 хвилин, і спосіб необов'язково містить стадію визначення ступеня больового синдрому у дорослого пацієнта.

Крім цього, за одним із варіантів здійснення технічного рішення, опіюїдний лікарський засіб дорослий пацієнт вводить сублінгвально самостійно або з допомогою медичного спеціаліста.

Крім цього, за одним із варіантів здійснення технічного рішення, дорослому пацієнту сублінгвально вводять опіюїдний лікарський засіб, виконаний в твердій дозованій лікарській формі.

Крім цього, за одним із варіантів здійснення технічного рішення, дорослому пацієнту сублінгвально у під'язикову область вводять опіоїдний лікарський засіб і дорослий пацієнт утримує опіоїдний лікарський засіб у під'язиковій області протягом періоду від 1 до 15 хвилин з моменту введення опіоїдного лікарського засобу або до повного розчинення опіоїдного лікарського засобу.

Крім цього, за одним із варіантів здійснення технічного рішення, дорослому пацієнту вводять опіоїдний лікарський засіб, що містить від 5 мг до 200 мг хімічної сполуки формули (1) або її фармацевтично прийнятної солі в одиниці дозованої лікарської форми.

Крім цього, за одним із варіантів здійснення технічного рішення, дорослому пацієнту вводять сублінгвально принаймні одну одиницю опіоїдного лікарського засобу в твердій дозованій лікарській формі один раз на добу.

Крім цього, за одним із варіантів здійснення технічного рішення, дорослому пацієнту вводять сублінгвально від дванадцяти до двадцяти чотирьох одиниць опіоїдного лікарського засобу в твердій дозованій лікарській формі на добу.

Крім цього, за одним із варіантів здійснення технічного рішення, дорослому пацієнту вводять сублінгвально опіоїдний лікарський засіб з мінімальним інтервалом часу між двома послідовними введеннями від 20 хвилин до 120 хвилин.

Крім цього, за одним із варіантів здійснення технічного рішення, дорослому пацієнту вводять сублінгвально опіоїдний лікарський засіб протягом часу, що складає не більше 96 годин.

Крім цього, за одним із варіантів здійснення технічного рішення, стадію визначення ступеня больового синдрому у дорослого пацієнта здійснює медичний спеціаліст з використанням числової рейтингової шкали оцінки больового синдрому або візуально-аналогової шкали оцінки больового синдрому.

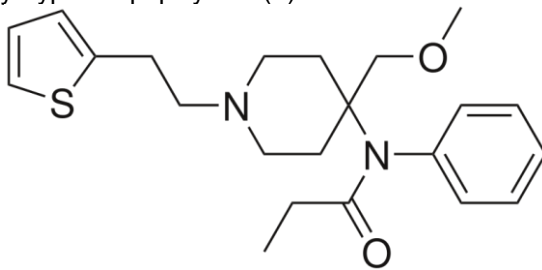
Крім цього, за одним із варіантів здійснення технічного рішення, больовий синдром представляє собою післяопераційний больовий синдром.

Крім цього, за деякими варіантами здійснення технічного рішення, дорослому пацієнту вводять опіоїдний лікарський засіб, виконаний в твердій лікарській формі.

Заявлений спосіб лікування больового синдрому з використанням лікарських засобів в твердих лікарських формах дозволяє подолати відомі недоліки прототипу, пов'язані з парентеральним способом його введення. Спосіб лікування за технічним рішенням є більш простим та зручним у здійсненні та може бути втілений як для лікарняного так і для позалікарняного лікування.

Додатково, запропонований спосіб лікування, який полягає у сублінгвальному введенні опіоїдного лікарського засобу, 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 лікарського засобу до вживання пацієнтом їжі та напоїв, а також простоту самостійного введення лікарського засобу.

Згідно із суттю даного технічного рішення, опіоїд є хімічною сполукою, що характеризується структурною формулою (1):



Заявлений спосіб лікування больового синдрому з використанням лікарського засобу в твердій лікарській формі, що як опіоїд містить хімічну сполуку структурної формули (1) або її фармацевтично прийнятну сіль у кількості від 5 мкг до 200 мкг в одній дозі або в одній одиниці дозованої лікарської форми, дозволяє досягти оптимальних результатів та ефективного досягнення терапевтичного ефекту у дорослих пацієнтів.

Додатково, запропонований за одним із варіантів втілення спосіб лікування, при якому опіоїдний лікарський засіб вводять пацієнту сублінгвально, дозволяє досягти гарних показників

біодоступності та фармакодинаміки опіоїду. Так, середня максимальна концентрація опіоїду у плазмі крові після сублінгвального введення лікарського засобу, згідно зі способом за технічним рішенням, що містить 30 мкг опіоїду в одиниці дозованої лікарської форми, становить приблизно 61 пг/мл. При цьому, середній час досягнення максимальної концентрації у плазмі крові після введення лікарського засобу, згідно зі способом за технічним рішенням, що містить 30 мкг опіоїду в одиниці дозованої лікарської форми, становить приблизно 1 годину, а час зниження концентрації у плазмі крові від максимальної до 50 % максимальної концентрації становить приблизно 2,3 години. Період напіввиведення опіоїду після введення лікарського засобу, згідно зі способом за технічним рішенням, що містить 30 мкг опіоїду в одиниці дозованої лікарської форми, становить приблизно 14,22 години. Біодоступність опіоїду при сублінгвальному введенні, згідно із заявленим способом лікування, становить приблизно 53-60 %. При цьому, метаболізм опіоїду в організмі не супроводжується утворенням активних метаболітів. Терапевтичний індекс опіоїду становить 26716, період досягнення напіврівноваги між плазмою крові та центральною нервовою системою становить приблизно 6 хвилин. Таким чином, спосіб лікування больового синдрому за технічним рішенням забезпечує ефективне та безпечне знеболення протягом періоду часу до 3 годин після сублінгвального введення лікарського засобу, що містить 30 мкг опіоїду в одиниці дозованої лікарської форми.

Згідно з корисною моделлю, для формулювання оптимального складу лікарського засобу та, зокрема, лікарського засобу в твердій дозованій лікарській формі для сублінгвального введення, можна застосовувати будь-які відомі у галузі фармацевтики підходи та будь-які фармацевтично прийнятні допоміжні речовини. При цьому, оптимальний склад лікарського засобу забезпечує оптимальні фізико-механічні, фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості.

Як фармацевтично прийнятні допоміжні речовини у складі лікарського засобу, згідно зі способом за технічним рішенням, можна застосовувати одну або більше з наступних речовин: формоутворювальні речовини, зв'язувальні речовини, змашувальні речовини, ковзні агенти, прискорювачі адсорбції, біоадгезивні агенти, розпушувачі, агенти набухання, регулятори рН, поверхнево-активні речовини та коригенти смаку / запаху.

Згідно з корисною моделлю, лікарський засіб може бути виконаний в лікарській формі капсули, спансули, пелети, порошки, гранули, брикети, пігулки, таблетки, драже, глоссети, пресованої сублінгвальної таблетки без покриття, пресованої сублінгвальної таблетки з покриттям, шипучої пресованої сублінгвальної таблетки тощо. Згідно з корисною моделлю, лікарський засіб може бути втілений у будь-якій придатній для зручного введення формі, наприклад круглій, овальній, трикутноподібній, ромбовидній, формі капсули, тощо. Для забезпечення оптимальних органолептичних властивостей лікарського засобу при використанні способу за технічним рішенням, лікарський засіб може бути виконаний таким, що має невеликі розміри, що мінімізує відчуття смаку, слиновиділення при його розташуванні під язиком, не збільшує частоту ковтання слини та забезпечує максимальну абсорбцію опіоїду саме у під'язиковій області. Діаметр однієї одиниці дозованої лікарської форми лікарського засобу для використання у способі за технічним рішенням може становити від 2 мм до 14 мм, а товщина 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 і зменшення можливості помилки при використанні способу за технічним рішенням, лікарські засоби з різним вмістом опіоїду можуть бути виготовлені різного кольору.

Згідно з корисною моделлю, спосіб може бути використаний для лікування післяопераційного больового синдрому у пацієнтів, які перенесли хірургічне втручання під загальною або епідуральною анестезією та страждають від гострого больового синдрому, ступінь якого рівний 4 бали та більше за числовою рейтинговою шкалою. Числова рейтингова шкала 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 біль" і 10 означає "найсильніший біль, який тільки можна уявити". Оскільки, числова рейтингова шкала призначена оцінити лише один компонент больового синдрому, а саме інтенсивність больового синдрому. Тому технічним рішенням передбачено застосування візуально-аналогової шкали за необхідності.

Візуально-аналогова шкала 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 біль, діапазон 45-74 мм (см) - помірний біль, діапазон 75-100 мм (см) - сильний біль. Технічним рішенням передбачено, що пацієнт має можливість намалювати лінію, перпендикулярну до візуально-аналогової шкали в точці, яка відповідає його

інтенсивності больового синдрому. За допомогою лінійки вимірюється відстань у мм (см) від 0 мм (см) до проведеної пацієнтом лінії.

Згідно з корисною моделлю, на необов'язковому етапі визначення ступеня больового синдрому, пацієнту (після відновлення свідомості після хірургічного втручання, якщо було таке хірургічне втручання) пропонується оцінити ступінь больового синдрому за числовою рейтинговою шкалою, вказавши бал від 0 до 10. Технічним рішенням передбачено, що пацієнт може оцінити ступінь больового синдрому усно або письмово. У випадку, якщо пацієнт не може адекватно оцінити ступінь больового синдрому за числовою рейтинговою шкалою, або лікар вважає, що бал за числовою рейтинговою шкалою не адекватно відображає ступінь больового синдрому, від якого страждає пацієнт, пацієнт пропонується оцінити ступінь больового синдрому за візуально-аналоговою шкалою. Технічним рішенням передбачено, що пацієнт може оцінити ступінь больового синдрому письмово. Початок лікування згідно способу за технічним рішенням починається, якщо пацієнт оцінив ступінь больового синдрому на 4 бали або більше за числовою рейтинговою шкалою або на 45 балів або більше за візуально-аналоговою шкалою, тобто якщо пацієнт відчуває помірний або сильний біль.

Згідно з корисною моделлю, спосіб лікування включає, що дорослому пацієнту вводять сублінгвально опіоїдний лікарський засіб протягом часу, що складає не більше 96 годин. Мінімальний інтервал часу між двома послідовними введеннями лікарського засобу становить від 20 хвилин 120 хвилин і залежить від вмісту опіоїду в лікарському засобі, причому чим більший вміст опіоїду в лікарському засобі, тим більший інтервал часу між двома послідовними введеннями лікарського засобу. Одне сублінгвальне введення здійснюють таким чином, що у під'язикову область вводять опіоїдний лікарський засіб і дорослий пацієнт утримує опіоїдний лікарський засіб у під'язиковій області протягом періоду від 1 до 15 хвилин з моменту введення опіоїдного лікарського засобу або до повного розчинення опіоїдного лікарського засобу, причому відбувається всмоктування опіоїду в епітелій під'язикової області та потрапляння компонентів твердої дозованої лікарської форми для сублінгвального введення у системний кровотік. Наприклад, при застосуванні лікарського засобу, що містить 15 мкг опіоїду та має оранжевий колір, дорослий пацієнт самостійно або за допомогою чи під наглядом лікаря, вводить собі від однієї до двадцяти чотирьох одиниць дозованої лікарської форми лікарського засобу з мінімальним інтервалом часу між двома послідовними введеннями не менше 20 хвилин, доки ступінь больового синдрому не стане меншим за 4 бали за числовою рейтинговою шкалою або за 45 балів за візуально-аналоговою шкалою, або не зникне зовсім, але не довше ніж протягом 96 годин. Або, при застосуванні лікарського засобу, що містить 30 мкг опіоїду та має синій колір, дорослий пацієнт самостійно або за допомогою чи під наглядом лікаря, вводить собі від однієї до двадцяти чотирьох одиниць дозованої лікарської форми лікарського засобу з мінімальним інтервалом часу між двома послідовними введеннями не менше 60 хвилин, доки ступінь больового синдрому не стане меншим за 4 бали за числовою рейтинговою шкалою або за 45 балів за візуально-аналоговою шкалою, або не зникне зовсім, але не довше ніж 96 годин.

Необов'язковий етап періодичного визначення ступеня больового синдрому після введення лікарського засобу може не здійснюватися, якщо досягнуто повне усунення больового синдрому, або пацієнт відчуває об'єктивне зниження ступеня больового синдрому. Необов'язковий етап періодичного визначення ступеня больового синдрому після введення лікарського засобу може здійснюватися, за необхідності, наприклад, через 20-120 хвилин після введення лікарського засобу.

ВІДОМОСТІ, ЯКІ ПІДТВЕРДЖУЮТЬ МОЖЛИВІСТЬ ЗДІЙСНЕННЯ КОРИСНОЇ МОДЕЛІ ПРИКЛАД 1

Було проведено проспективне, рандомізоване, плацебо контрольоване, двічі сліпе, паралельне дослідження по визначенню ефективності знеболення за допомогою способу за технічним рішенням, з використанням лікарського засобу, виконаного в твердій лікарській формі, що містить 15 мг опіоїду, що є хімічною сполукою структурної формули (1).

До дослідження було залучено 419 дорослих пацієнтів, які перенесли операцію по заміні стегового або колінного суглоба при загальній анестезії або епідуральній анестезії, але без застосування інтратекальних опіоїдів. Залучені особи були рандомізовані при співвідношенні 3:1 у першу групу, якій вводили лікарський засіб, згідно із досліджуваним способом лікування, і другу групу, якій вводили плацебо. Знеболення проводилося впродовж до 72 годин. Якщо знеболення під час дослідження було неадекватним, особам вводили 2 мг морфіну внутрішньовенно один раз на годину.

Інтенсивність больового синдрому оцінювалася за 10-бальною шкалою, де 0 - відсутність больового синдрому, а 10 - найсильніший можливий біль. Ступінь знеболення оцінювався за допомогою 4-бальної шкали, де 0 - відсутність знеболення, а 4 - повне знеболення.

Інтенсивність больового синдрому та ступінь знеболення фіксувалися через 15, 30, 60 хвилин, щогодини до 12 годин, щодві години до 48 годин, кожні 4 години до 72 годин після першого введення лікарського засобу згідно досліджуваного способу лікування або плацебо.

Первинний показник ефективності способу лікування - різниця інтенсивності больового синдрому між кожною контрольною точкою часу. Вторинний показник ефективності способу лікування - повне знеболення.

Дослідження виявило, що ступінь знеболення та різниця інтенсивності больового синдрому між кожною контрольною точкою часу були більшими для групи, яка приймала тверді дозовані лікарські форми для сублінгвального введення 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 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 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 спосіб за технічним рішенням є ефективним для усунення больового синдрому у дорослих пацієнтів, і доза лікарського засобу в 600 мкг в перерахунку на опіоїд є достатньою для ефективного знеболення впродовж 48 годин.

ПРИКЛАД 2

Було проведено багатоцентрове, рандомізоване, відкрите дослідження по порівнянню ефективності способу за технічним рішенням, з використанням лікарського засобу, виконаного в лікарській формі для сублінгвального введення, що містить 15 мг опіоїду, що є хімічною сполукою структурної формули (1), та відомого способу, який включає етап введення морфіну 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) дотримувалася лікування способом за технічним рішенням, друга група (180 осіб) дотримувалася лікування відомим способом, який включає етап введення морфіну внутрішньовенно.

Первинний показник ефективності способу лікування - оцінка задоволеності знеболенням пацієнтом через 48 годин за 4-бальною шкалою, де 1 - погане знеболення, 4 - хороше 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 опіоїди (в порядку зменшення частоти прояву: нудота, блювання, запор, зниження сатурації киснем, головний біль, 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 лікування способом за технічним рішенням, а особи другої групи відчули зниження інтенсивності больового синдрому через 7 годин. При цьому середній інтервал часу між повторними введеннями доз становив 81 хвилину та 47 хвилин у першій та другій групі відповідно.

Згідно із анкетуванням, медичні працівники оцінили процедуру проведення способу за технічним рішенням як менш затратну за часом та менш трудомістку.

Таким чином, спосіб за технічним рішенням є більш ефективним при знеболенні, ніж традиційний спосіб, і при цьому здійснення способу за технічним рішенням не потребує такого частого дозування як традиційний спосіб, а сама процедура здійснення способу за технічним рішенням займає менше часу та є менш трудомісткою.

ПРИКЛАД 3

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 опіоїдів.

Всі залучені особи були рандомізовані при співвідношенні 2:1 у першу групу, якій вводили лікарський засіб, згідно із способом за технічним рішенням, що містить 15 мкг опіоїду, та в другу групу, якій вводили плацебо. Якщо знеболення під час дослідження було неадекватним, особам вводили 1 мг морфіну внутрішньовенно один раз на годину.

Первинний показник ефективності способу лікування - різниця в інтенсивності больового синдрому порівняно з вихідною інтенсивністю впродовж 12 годин дослідження. Вторинні показники ефективності способу лікування - 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 біль. Ступінь знеболення оцінювався за допомогою 4-бальної шкали, де 0 - відсутність знеболення, а 4 - повне знеболення.

Дослідження виявило, що ступінь знеболення та різниця інтенсивності больового синдрому були більшими для групи, яку лікували, згідно зі способом за технічним рішенням. 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 продовжилося 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 участь у дослідженні у зв'язку з неадекватним знеболенням 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 спосіб за технічним рішенням є ефективним для усунення больового синдрому у дорослих пацієнтів, і сприяє швидкому початку знеболення.

Технічний результат, якого можна досягти при здійсненні способу за технічним рішенням, полягає у наступному:

- спосіб лікування за технічним рішенням є більш простим у здійсненні порівняно з відомим парентеральними способом знеболення, тобто, за рахунок введення лікарських засобів в твердій лікарській формі та зокрема сублінгвального введення лікарського засобу, спосіб займає менше часу на здійснення та є менш трудомістким для пацієнта та кваліфікованого медичного персоналу;

- застосування способу за технічним рішенням дозволяє усунути необхідність залучати до процедури знеболення висококваліфікований медичний персонал, оскільки пацієнт, який потребує знеболення в післяопераційний період, здатен самостійно ввести лікарський засіб, згідно зі способом за технічним рішенням;

- введення лікарського засобу, згідно зі способом за технічним рішенням, зокрема сублінгвальне, дозволяє зробити процедуру знеболення більш безпечною завдяки відсутності похибок у дозуванні лікарського засобу та недоліків, пов'язаних з інвазійним підходом до знеболення;

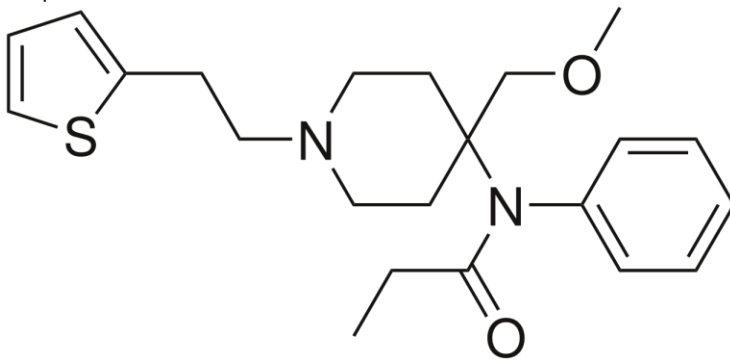
- спосіб за технічним рішенням є більш ефективним порівняно з відомими парентеральними способами знеболення, оскільки забезпечує значно менший час досягнення напіврівноваги між плазмою крові та центральною нервовою системою, сприяє швидкому початку знеболення, у більшому ступені знижує інтенсивність больового синдрому, характеризується тривалішим періодом знеболення після введення лікарського засобу, потребує не такого частого повторного введення лікарського засобу;

- спосіб за технічним рішенням характеризується універсальністю порівняно з парентеральними способами знеболення, оскільки за рахунок неінвазійності може застосовуватися пацієнтам, для яких парентеральний прийом лікарських засобів є ускладненим, наприклад пацієнтам похилого віку, пацієнтам з ожирінням, опіками тощо.

5 Наведені приклади жодним чином не призначені обмежити суть заявленого технічного рішення, а представлені лише з ілюстративною метою.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

10 1. Неінвазійний спосіб лікування больового синдрому у дорослого пацієнта, при якому пацієнту вводять опіоїдний лікарський засіб, який **відрізняється** тим, що дорослому пацієнту, який переніс хірургічне втручання під загальною або епідуральною анестезією та страждає від 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, сублінгвально вводять опіоїдний лікарський засіб, що містить хімічну сполуку структурної формули (1) або її фармацевтично прийнятну сіль (1) кількістю, що не перевищує 360 мкг опіоїдного лікарського засобу на добу, причому період між двома послідовними введеннями опіоїдного лікарського засобу становить від 20 до 120 хвилин, і спосіб необов'язково містить стадію визначення ступеня больового синдрому у дорослого пацієнта



(1).

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що опіоїдний лікарський засіб дорослий пацієнт вводить сублінгвально самостійно або з допомогою медичного спеціаліста.

3. Спосіб за будь-яким з пп. 1, 2, який **відрізняється** тим, що дорослому пацієнту сублінгвально вводять опіоїдний лікарський засіб, виконаний в твердій дозованій лікарській формі.

4. Спосіб за п. 3, який **відрізняється** тим, що дорослому пацієнту сублінгвально у під'язикову область вводять опіоїдний лікарський засіб і дорослий пацієнт утримує опіоїдний лікарський засіб у під'язиковій області протягом періоду від 1 до 15 хвилин з моменту введення опіоїдного лікарського засобу або до повного розчинення опіоїдного лікарського засобу.

5. Спосіб за будь-яким з пп. 3-4, який **відрізняється** тим, що дорослому пацієнту вводять опіоїдний лікарський засіб, що містить від 5 мг до 200 мг хімічної сполуки формули (1) або її фармацевтично прийнятної солі в одиниці дозованої лікарської форми.

6. Спосіб за будь-яким з пп. 3-5, який **відрізняється** тим, що дорослому пацієнту вводять сублінгвально принаймні одну одиницю опіоїдного лікарського засобу в твердій дозованій лікарській формі один раз на добу.

7. Спосіб за будь-яким з пп. 3-5, який **відрізняється** тим, що дорослому пацієнту вводять сублінгвально від дванадцяти до двадцяти чотирьох одиниць опіоїдного лікарського засобу в твердій дозованій лікарській формі на добу.

8. Спосіб за п. 7, який **відрізняється** тим, що дорослому пацієнту вводять сублінгвально опіоїдний лікарський засіб з мінімальним інтервалом часу між двома послідовними введеннями від 20 хвилин до 120 хвилин.

9. Спосіб за будь-яким з пп. 3-5 та 7-8, який **відрізняється** тим, що дорослому пацієнту вводять сублінгвально опіоїдний лікарський засіб протягом часу, що складає не більше 96 годин.

10. Спосіб за будь-яким з пп. 1-9, який **відрізняється** тим, що стадію визначення ступеня больового синдрому у дорослого пацієнта здійснює медичний спеціаліст з використанням числової рейтингової шкали оцінки больового синдрому або візуально-аналогової шкали оцінки больового синдрому.

11. Спосіб за будь-яким з пп. 1-10, який **відрізняється** тим, що больовий синдром являє собою післяопераційний больовий синдром.

12. Спосіб за будь-яким з пп. 1-11, який **відрізняється** тим, що дорослому пацієнту вводять опіоїдний лікарський засіб, виконаний в твердій лікарській формі.