



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **146868** (13) **U**
(51) МПК (2021.01)
A61K 31/00
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 04593	(72) Винахідник(и): Нітін Джейн (IN)
(22) Дата подання заявки: 20.07.2020	(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 БОЛЮ

(57) Реферат:

Фармацевтична композиція для лікування гострого або проривного болю у дорослого пацієнта, що містить опіоїд та принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину. Виконана в сублінгвальній твердій дозованій формі.

UA 146868 U

UA 146868 U

Технічне рішення належить до галузі медицини та, зокрема, до фармацевтичних композицій для лікування різних типів болю у дорослих пацієнтів.

Біль (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 онкологічне захворювання. Біль у людини, хворої на онкологічне захворювання (пацієнта) може викликати пухлина, запальні реакції, які призводять до спазмів гладкої мускулатури, ураження суглобів, невралгія, травми після хірургічного втручання тощо. При цьому на ранній стадії онкологічного захворювання, біль проявляється у 35-50 % хворих пацієнтів, по мірі прогресування онкологічного захворювання, біль проявляється у близько 80 % пацієнтів, і на термінальних стадіях онкологічного захворювання – у близько 95 % пацієнтів.

Біль класифікують за різними ознаками. За ступенем тяжкості біль буває слабким, середнім та сильним. За тривалістю біль буває гострим та хронічним. За місцем походження біль буває:

1. Вісцеральним, тобто біль відчувається в області черевної порожнини без чіткої локалізації, при цьому біль є тривалим та ниючим. Такий вид болю спостерігається при раку нирок.

2. Соматичним, тобто біль відчувається у зв'язках, суглобах, кістках, сухожиллях, при цьому він є тупим, з поступовим наростанням інтенсивності, погано локалізується. Такий вид болю спостерігається на пізніх стадіях раку, коли метастази утворюються у кістковій тканині і викликають ураження судин.

3. Невропатичним, тобто біль викликаний порушеннями у нервовій системі. Такий вид болю спостерігається після променевої терапії, хірургічного втручання, а також при тиску пухлини на нервові закінчення.

4. Психогенним, тобто біль, пов'язаний зі страхом, депресією, самонавіюванням пацієнта тощо.

По мірі прогресування онкологічного захворювання, біль, за інтенсивністю, з терпимого поступово перетворюється в сильний та постійний, а це, в свою чергу, ускладнює життя онкологічного пацієнта, пригнічує його фізичний та психоемоційний стан, що впливає у появі у пацієнта зневіри, відчуття безвиході, депресії (аж до психічних розладів) та позбавляє можливості відчувати себе повноцінним членом суспільства. Тому, режим лікування онкологічного пацієнта включає цілу програму по знеболюванню, призначену зберегти активність пацієнта, не допустити погіршення його стану та пригнічення психіки.

Сьогодні, раціональний вибір схеми лікування болю при онкологічних захворюваннях залежить від ступеню тяжкості болю, і, як правило, спрямований на усунення болю повністю або суттєве зменшення його інтенсивності. В сучасній клінічній практиці, при прояві у пацієнта слабого болю, застосовують ненаркотичні анальгетики та нестероїдні протизапальні препарати, при посиленому болю у пацієнта, разом з ненаркотичними анальгетиками та нестероїдними протизапальними засобами застосовують також слабкі опіати, при сильному болю - використовують сильні опіати.

Проте, на фоні раціонально підібраної анальгетичної терапії, у онкологічних пацієнтів досить часто виникає проривний біль, тобто транзиторне загострення болю, порівняно з відносно стабільним та адекватно контрольованим фоновим боєм. Проривний біль виникає у пацієнта або спонтанно, або у зв'язку з конкретними передбачуваними або непередбачуваними провокуючими факторами. Основними характеристиками проривного болю є: 1) поширеність – напади спостерігаються у 40 – 70 % пацієнтів; 2) частота розвитку – 3-4 рази на добу; 3) епізод виникнення – непередбачуваний; 4) інтенсивність – від помірної до високої; 5) середня тривалість піку больового відчуття – 3 хвилини; 6) середня тривалість проривного болю – 15-30 хвилин. Таким чином, наряду з фоновим боєм, онкологічні пацієнти часто страждають від нападів проривного болю, які можуть ще більше посилити негативні наслідки захворювання, перераховані вище.

Наразі, для усунення або зменшення інтенсивності проривного болю у онкологічних пацієнтів, додатково до застосування опіоїдів повільного вивільнення або опіоїдів тривалої дії, для усунення або зменшення інтенсивності фонового болю, застосовують також опіоїди негайного вивільнення або опіоїди короточасної дії.

Так, однією з відомих фармацевтичних композицій, яку широко застосовують в сучасній медичній практиці з метою лікування болю, зокрема, у онкологічних пацієнтів, є МОРФІНУ ГІДРОХЛОРИД (посилання за адресою: <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=40309>). Відома фармацевтична композиція випускається в лікарській формі розчину для ін'єкцій, і 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 середньої або сильної інтенсивності, у т.ч. при зл�кїсних новоутвореннях, інфаркті міокарда, тяжких травмах, підготовці до операції та у післяопераційний період.

Однак, відома фармацевтична композиція має суттєвий недолїк, який полягає у лікарській формі, в якій вона випускається. У більшості випадків, для здійснення ін'єкцій, пацієнту необхідно звертатися до кваліфікованих медичних працівників у лікарню або амбулаторію. Також є можливість відвідування пацієнта кваліфікованими медичними працівниками вдома та здійснення ін'єкції вдома. В обох випадках, існує необхідність залучати кваліфікованих працівників та втрачати багато часу на проведення самої процедури ін'єкції (якщо враховувати, наприклад, час, витрачений на дорогу до / з лікарні тощо), що суттєво ускладнює режим лікування пацієнта. Крім того, якщо пацієнт страждає від проривного болю, який характеризується непередбачуваністю, коротким терміном дії та високою інтенсивністю, то лікування такого виду болю за допомогою фармацевтичної композиції, що виконана в лікарській формі розчину для ін'єкцій є вкрай недоречним, оскільки напад проривного болю може відбутися, коли пацієнт не знаходиться вдома або в лікарні та не може отримати швидку медичну допомогу. Таким чином, у зв'язку з тим, що при застосуванні відомої фармацевтичної композиції пацієнт не має можливості ефективно та швидко подолати напад проривного болю самостійно, застосування відомої фармацевтичної композиції для лікування нападів проривного болю у онкологічних хворих є дуже обмеженим, переважно, пацієнтами, які перебувають на стаціонарному режимі лікування у лікарні.

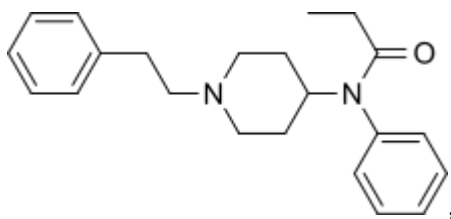
Ще одним недолїком відомої фармацевтичної композиції є те, що вона займає багато місця при зберіганні та транспортуванні, що не є економічно вигідним.

Таким чином, існує незадоволена потреба у ефективних та безпечних фармацевтичних композиціях для швидкого усунення проривного болю у онкологічних пацієнтів, які були б зручними у використанні, зокрема, протягом довгого періоду часу, та які підходили б як для клінічного, так і для позаклінічного лікування болю у пацієнта.

СУТЬ ТЕХНІЧНОГО РІШЕННЯ

Задачею технічного рішення є створення фармацевтичної композиції для лікування різних типів болю у дорослих пацієнтів, яка характеризується зручним способом застосування, є універсальною та придатною як для клінічного, так і для позаклінічного лікування у пацієнта гострого та/або проривного болю, зокрема, у пацієнта, хворого на онкологічне захворювання, сприяє покращенню якості життя та психоемоційного стану пацієнта, характеризується швидким початком дії та гарними показниками біодоступності, оптимальними органолептичними властивостями та зручністю зберігання, а також простим і економічно ефективним способом одержання, прийнятним для впровадження у виробництво.

Задача вирішується створенням фармацевтичної композиції для лікування гострого або проривного болю у дорослого пацієнта, що містить опіоїд та принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину, та виконана в сублінгвальний твердій дозованій формі, і як опіоїд містить хімічну сполуку структурної формули (1) або її фармацевтично прийнятну сіль



(1)

у кількості від 50 мкг до 1000 мкг в одиниці дозованої форми, і як фармацевтично прийнятну допоміжну речовину містить речовину, що забезпечує розчинення фармацевтичної композиції у під'язиковій області дорослого пацієнта за період часу не більший 15 хвилин.

За одним із варіантів здійснення технічного рішення, фармацевтична композиція як опіоїд містить цитрат хімічної сполуки структурної формули (1).

За одним із варіантів здійснення технічного рішення, фармацевтична композиція містить в одиниці дозованої форми 100, 200, 300, 400, 600 або 800 мкг хімічної сполуки структурної формули (1) або її фармацевтично прийнятної солі.

За одним із варіантів здійснення технічного рішення, фармацевтична композиція розчиняється у під'язиковій області дорослого пацієнта за період часу від 0,5 до 5 хвилин.

За одним із варіантів здійснення технічного рішення, фармацевтична композиція в якості фармацевтично прийнятної допоміжної речовини містить принаймні одну формоутворювальну

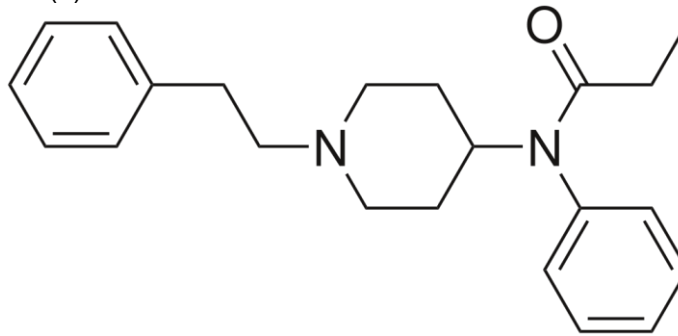
речовину, вибрану з водорозчинних цукрів та/або крохмалів; супердезінтегрантів; кислотного та / або основного агенту.

За одним із варіантів здійснення технічного рішення, фармацевтична композиція застосовується для лікування проривного болю у дорослих пацієнтів на фоні опіоїдної терапії хронічного болю при онкологічних захворюваннях.

За одним із варіантів здійснення технічного рішення, фармацевтична композиція застосовується для лікування приступів гострого болю.

Вибір для запропонованої фармацевтичної композиції саме сублінгвальної твердої дозованої форми є найбільш оптимальним рішенням для лікування болю у пацієнтів, зокрема, хворих на онкологічні захворювання, оскільки дозволяє досягти швидкого початку дії та швидкого усунення гострого та / або проривного болю, у поєднанні зі зручним способом застосування фармацевтичної композиції. Слизова оболонка під'язикової області людини є найбільш проникною областю ротової порожнини, та має найменшу товщину серед інших слизових оболонок ротової порожнини людини (близько 100-200 мкм), а також є неороговілою, що робить її оптимальним місцем у ротовій порожнині для швидкого всмоктування активних агентів, таких як опіоїди, та потрапляння їх у системний кровотік пацієнта. Крім того, сублінгвальне введення запропонованої фармацевтичної композиції має ряд інших суттєвих переваг, а саме, швидку адсорбцію та надходження максимально можливої кількості опіоїду в кров, швидкий початок дії та 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 пацієнтом запропонованої фармацевтичної композиції.

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



(1)

яка належить до класу опіоїдних анальгетиків, є похідним 4-амінопіперидину та агоністом мю-опіоїдних рецепторів.

Заявником був проведений ряд досліджень стосовно біодоступності та фармакодинаміки заявленої фармацевтичної композиції. Результати досліджень показали, що фармацевтична композиція, за технічним рішенням, що містить як опіоїд хімічну сполуку структурної формули (1) або її фармацевтично прийнятну сіль у кількості від 50 мкг до 1000 мкг в одній дозі або в одній одиниці дозованої форми, має оптимальні характеристиками для лікування болю у дорослих пацієнтів. Запропонована фармацевтична композиція при сублінгвальному введенні дозволяє досягти значення показника абсолютної біодоступності опіоїду 76 %. Після сублінгвального введення фармацевтичної композиції за технічним рішенням, середня максимальна концентрація опіоїду в плазмі крові становить 0,2 – 1,3 нг/мл, і досягається через 22,5 – 240 хвилин після початку введення. Додатково, опіоїд зв'язується з білками плазми на близько 80-85 %, і об'єм розподілення опіоїду у стаціонарному стані становить близько 3-6 л / кг. Опіоїд метаболізується до неактивних метаболітів и виводиться з сечею та фекаліями. Після сублінгвального введення фармацевтичної композиції за технічним рішенням, основний період напіввиведення опіоїду з організму пацієнта становить близько 7 годин.

Згідно з суттю технічного рішення, для формулювання оптимального складу фармацевтичної композиції в сублінгвальній твердій дозованій формі, можна застосовувати принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину, що забезпечує розчинення фармацевтичної композиції у під'язиковій області дорослого пацієнта за період часу не більший 15 хвилин. При цьому склад фармацевтичної композиції за технічним рішенням розроблений таким чином, що забезпечує її оптимальні фізико-механічні, фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості.

Оскільки фармацевтична композиція за технічним рішенням призначена для розчинення у під'язиковій області пацієнта впродовж не більше 15 хвилин, критично важливим є раціональний

підбір допоміжних речовин для забезпечення необхідної тривалості розпадання та розчинення фармацевтичної композиції у під'язиковій області пацієнта та забезпечення приємних відчуттів при використанні сублінгвальних твердих дозованих форм за рахунок їх оптимальної твердості, поруватості та розміру. Раціональний підбір допоміжних речовин включає застосування певних видів формоутворювальних та розпушувальних допоміжних речовин.

Як фармацевтично прийнятні допоміжні речовини у складі фармацевтичної композиції за технічним рішенням можна застосовувати принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину, вирану 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 рН, 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. Згідно з суттю технічного рішення, особливо придатними формоутворювальними речовинами є водорозчинні цукри та крохмалі, які прямо пресуються в сублінгвальну тверду дозовану форму фармацевтичної композиції з оптимальною твердістю та поруватістю, і які характеризуються швидким розчиненням у під'язиковій області та ендотермічним ефектом при розчиненні, що створює приємне охолоджувальне відчуття у ротовій порожнині при використанні фармацевтичної композиції в сублінгвальній твердій дозованій формі, солодкий післясмак та гарне маскування смаку опію у складі фармацевтичної композиції в сублінгвальній твердій дозованій формі.

Як зв'язувальних агентів 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), поліетиленгліколи тощо.

Як змащувальних агентів 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 трихлорид 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, альгінову кислоту, альгінат натрію, діоксид вуглецю, целюлозу та/або її похідні (метилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу кальцію або натрію тощо), гуарову камедь, фармацевтично прийнятні співполімери (полосамер, повідон тощо) тощо. Зокрема, для отримання фармацевтичної композиції в сублінгвальній твердій дозованій формі передбачене застосування такого виду розпушувачів, як супердезінтегранти, наприклад, зшиті природні та штучні полімери, похідні целюлози (кроскармелоза натрію тощо), похідні крохмалю (натрію гліколят крохмалю 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.

Згідно з суттю технічного рішення, фармацевтична композиція за технічним рішенням може бути виконана у формі пресованої сублінгвальної таблетки без покриття, пресованої сублінгвальної таблетки з покриттям, шипучої пресованої сублінгвальної таблетки тощо.

Крім того, згідно з суттю технічного рішення, фармацевтична композиція може бути виконана в шипучій сублінгвальній твердій дозованій формі, за рахунок введення до складу кислотного та основного агенту. Шипуча сублінгвальна тверда дозована форма характеризується найбільш оптимальним періодом розпаду та розчинення у під'язиковій області пацієнта серед інших сублінгвальних твердих дозованих форм. 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 з суттю технічного рішення, фармацевтична композиція може мати будь-яку придатну для введення пацієнту форму, наприклад круглу, овальну, трикутну, ромбовидну, форму капсули тощо. Для забезпечення оптимальних органолептичних властивостей, фармацевтична композиція за технічним рішенням виконана такою, що має невеликі розміри, що мінімізує відчуття смаку фармацевтичної композиції за технічним рішенням, а також зменшує слиновиділення при її розташуванні під язиком, та не призводить до збільшення частоти ковтання слини, а також забезпечує під час використання максимальну абсорбцію опіюду з фармацевтичної композиції за технічним рішенням саме у під'язиковій області пацієнта. Діаметр одиниці сублінгвальної твердої дозованої форми може становити від 2 мм до 14 мм, а товщина одиниці сублінгвальної твердої дозованої форми може становити від 0,5 мм до 3 мм, переважно діаметр може становити 3 мм і товщина може становити 0,75 мм.

Для повністю автоматизованого виробництва фармацевтичної композиції за технічним рішенням можуть бути застосовані будь-які технологічні схеми та обладнання, відомі спеціалістам в даній області техніки та прийнятні для виробництва фармацевтичних композицій, виконаних в сублінгвальній твердій дозованій формі.

ВІДОМОСТІ, ЯКІ ПІДТВЕРДЖУЮТЬ МОЖЛИВІСТЬ ЗДІЙСНЕННЯ ТЕХНІЧНОГО РІШЕННЯ ПРИКЛАД 1

У змішувач завантажують 3002,5 г манітолу, 3002,5 г силіконізованої целюлози мікрокристалічної та 1480 г кроскармелози натрію. Суміш перемішують при 40 об/хв до отримання візуально однорідної суміші. Потім додають 35 г магнію стеарату та перемішують 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 2600 г води, 15,75 г цитрату опіюду, що є цитратом хімічної сполуки структурної формули (1) та 96 г пігменту Опадрай білий. Вміст реактора перемішують до отримання візуально однорідної суспензії.

У перфорований барабан завантажують пресовані ядра таблеток, які обприскують суспензією цитрату опіюду. В результаті отримують фармацевтичну композицію у кількості 100000 сублінгвальних таблеток, кожна з яких містить 157,5 мкг цитрату опіюду або 100 мкг в перерахунку на опіюд.

ПРИКЛАД 2

У змішувач завантажують 3482,5 г манітолу, 3002,5 г силіконізованої целюлози мікрокристалічної та 1480 г кроскармелози натрію. Суміш перемішують при 40 об/хв до отримання візуально однорідної суміші. Потім додають 35 г магнію стеарату та перемішують при 40 об/хв протягом 2 хвилин. З отриманої суміші на таблетній машині отримують пресовані ядра таблеток овальної форми.

У реактор з нержавіючої сталі, обладнаний мішалкою, завантажують 2700 г води, 31,5 г опіюду, що є цитратом хімічної сполуки структурної формули (1) та 96 г пігменту Опадрай білий. Вміст реактору перемішують до отримання візуально однорідної суспензії.

У перфорований барабан завантажують пресовані ядра таблеток, які обприскують суспензією цитрату опіюду. В результаті отримують фармацевтичну композицію у кількості 100000 сублінгвальних таблеток, кожна з яких містить 315 мкг цитрату опіюду або 200 мкг в перерахунку на опіюд.

ПРИКЛАД 3

У змішувач завантажують 3482,5 г манітолу, 3002,5 г силіконізованої целюлози мікрокристалічної та 1480 г кроскармелози натрію. Суміш перемішують при 40 об/хв до

отримання візуально однорідної суміші. Потім додають 35 г магнію стеарату та перемішують при 40 об/хв протягом 2 хвилин. З отриманої суміші на таблетній машині отримують пресовані ядра таблеток ромбовидної форми.

У реактор з нержавіючої сталі, обладнаний мішалкою, завантажують 3000 г води, 63 г цитрату опію, що є цитратом хімічної сполуки структурної формули (1) та 106 г пігменту Опадрай білий. Вміст реактору перемішують до отримання візуально однорідної суспензії.

У перфорований барабан завантажують пресовані ядра таблеток, які обприскують суспензією цитрату опію. В результаті отримують фармацевтичну композицію у кількості 100000 сублінгвальних таблеток, кожна з яких містить 630 мкг цитрату опію або 400 мкг в перерахунку на опію.

ПРИКЛАД 4

У змішувач завантажують 3282,5 г манітолу, 3002,5 г силіконізованої целюлози мікрокристалічної та 1380 г кроскармелози натрію. Суміш перемішують при 40 об/хв до отримання візуально однорідної суміші. Потім додають 40 г магнію стеарату та перемішують при 40 об/хв протягом 2 хвилин. З отриманої суміші на таблетній машині отримують пресовані ядра таблеток овальної форми.

У реактор з нержавіючої сталі, обладнаний мішалкою, завантажують 3000 г води, 94,5 г цитрату опію, що є цитратом хімічної сполуки структурної формули (1) та 106 г пігменту Опадрай білий. Вміст реактору перемішують до отримання візуально однорідної суспензії.

У перфорований барабан завантажують пресовані ядра таблеток, які обприскують суспензією цитрату опію. В результаті отримують фармацевтичну композицію у кількості 100000 сублінгвальних таблеток, кожна з яких містить 945 мкг цитрату опію або 600 мкг в перерахунку на опію.

ПРИКЛАД 5

У змішувач завантажують 3282,5 г манітолу, 3002,5 г силіконізованої целюлози мікрокристалічної та 1280 г кроскармелози натрію. Суміш перемішують при 40 об/хв до отримання візуально однорідної суміші. Потім додають 40 г магнію стеарату та перемішують при 40 об/хв протягом 2 хвилин. З отриманої суміші на таблетній машині отримують пресовані ядра таблеток у формі капсули.

У реактор з нержавіючої сталі, обладнаний мішалкою, завантажують 3000 г води, 126 г цитрату опію, що є цитратом хімічної сполуки структурної формули (1) та 106 г пігменту Опадрай білий. Вміст реактору перемішують до отримання візуально однорідної суспензії.

У перфорований барабан завантажують пресовані ядра таблеток, які обприскують суспензією цитрату опію. В результаті отримують фармацевтичну композицію у кількості 100000 сублінгвальних таблеток, кожна з яких містить 1260 мкг цитрату опію або 800 мкг в перерахунку на опію.

ПРИКЛАД 6

Було проведено одноцентрове, рандомізоване, відкрите дослідження по визначенню тривалості розчинення фармацевтичної композиції за технічним рішенням, виконаної в лікарській формі сублінгвальної таблетки.

До дослідження було залучено 30 дорослих пацієнтів, які страждали від хронічного болю. Залучені особи самостійно вводили сублінгвальні таблетки, які містили плацебо або 100, 200 або 300 мкг опію, що є хімічної сполукою структурної формули (1). Кожна особа використовувала сублінгвальні таблетки згідно розробленого алгоритму введення фармацевтичної композиції за технічним рішенням. Тривалість розчинення сублінгвальної таблетки визначав кваліфікований медичний персонал за допомогою секундоміра.

Результати дослідження показали, що середній час розчинення плацебо становив $107,1 \pm 73,4$ с, досліджуваної сублінгвальної таблетки, що містила 100 мкг опію – $69,5 \pm 40,5$ с, досліджуваної сублінгвальної таблетки, що містила 200 мкг опію – $96,7 \pm 57,9$ с, досліджуваної сублінгвальної таблетки, що містила 300 мкг опію – $98,6 \pm 64,8$ с. При цьому, тривалість розчинення досліджуваних сублінгвальних таблеток, які містили опію, не залежала від статі та віку пацієнтів.

Таким чином, результати дослідження свідчать про те, що середній час розчинення фармацевтичної композиції за технічним рішенням, виконаної в лікарській формі сублінгвальної таблетки, становить менше 2 хвилин, що є дуже гарним показником для сублінгвальних таблеток, призначених для швидкого лікування болю.

ПРИКЛАД 7

Було проведено нерандомізоване, відкрите, багатоцентрове клінічне дослідження по визначенню ефективності фармацевтичної композиції за технічним рішенням, виконаної в

лікарській формі сублінгвальної таблетки для лікування проривного болю у дорослих пацієнтів, хворих на онкологічні захворювання.

Дослідження включало двотижневу фазу визначення для пацієнта терапевтично ефективної дози фармацевтичної композиції та дванадцятитижневу фазу підтримання у пацієнтів терапевтично ефективної дози фармацевтичної композиції. У фазі підтримання дози фармацевтичної композиції пацієнти самостійно приймали фармацевтичну композицію технічним рішенням, виконану в лікарській формі сублінгвальної таблетки при появі симптомів проривного болю.

Ефективність лікування оцінювали за допомогою анкетування: загального оцінювання лікування пацієнтом, короткої анкети по оцінці вираженості болю, а також шкали депресії, тривожності та позитивного прогнозу.

До першої фази дослідження було залучено 139 пацієнтів віком старше 17 років, які страждали від нападів проривного болю, з них 96 пацієнтів були допущені до другої фази дослідження. Для відібраних пацієнтів було визначено ефективну дозу фармацевтичної композиції за технічним рішенням, яка в середньому становила 507,5 мкг опіюду, що є хімічною сполукою структурної формули (1), а середня тривалість лікування становила 149 діб.

Анкетування виявило суттєву задоволеність лікуванням фармацевтичною композицією за технічним рішенням, виконаною в формі сублінгвальної таблетки через 6 місяців після початку лікування та наприкінці лікування порівняно з періодом відбору ($p \leq 0,01$). Фармацевтична композиція за технічним рішенням добре переносилася і не сприяла розвитку небезпечних побічних явищ, які зазвичай притаманні опіюдним фармацевтичним композиціям. У 49 пацієнтів розвинулися побічні явища при використанні фармацевтичної композиції за технічним рішенням, які проявлялися у нудоті (8,6 %), запорі (5,8 %) та сонливості (5,8 %). При цьому фармацевтична композиція не викликала подразнення слизової оболонки під'язикової області.

Таким чином, фармацевтична композиція за технічним рішенням, виконана в формі сублінгвальної таблетки, ефективно лікує напади проривного болю у дорослих пацієнтів, і при цьому не викликає небезпечних побічних явищ.

ПРИКЛАД 8

Було проведено рандомізоване, перехресне, двічі сліпе плацебо-контрольоване та несліпе, контрольоване активним фармацевтичним препаратом дослідження по оцінці ефективності та безпечності лікування фармацевтичною композицією за технічним рішенням, виконаною в лікарській формі сублінгвальної таблетки.

До дослідження було залучено 51 дорослого пацієнта, що страждали від різних видів онкологічних захворювань, проходили лікування хронічного болю сильними опіюдами та вживали пероральний опіюд для усунення проривного болю. Дослідження включало три періоди введення, в яких було рандомно досліджено дві різні дози фармацевтичної композиції за технічним рішенням (1/25 та 1/50 від дози перорального опіюду для усунення проривного болю) та активного контролю. Пацієнти приймали фармацевтичну композицію за технічним рішенням три рази за кожен період введення (загалом дев'ять разів) для лікування проривного болю. При цьому, у двічі сліпих умовах за кожен період введення пацієнтам рандомно вводили дві дози фармацевтичної композиції за технічним рішенням та одну дозу плацебо (всього три дози). В якості активного контролю застосовували пероральний морфін.

Первинний показник ефективності фармацевтичної композиції за технічним рішенням – різниця у інтенсивності болю у пацієнта через 30 хвилин після введення фармацевтичної композиції за технічним рішенням порівняно з інтенсивністю болю одразу після введення.

Вторинний показник ефективності фармацевтичної композиції за технічним рішенням – зникнення болю у пацієнта через 30 та 60 хв після введення, потреба у додатковій дозі через 30 хв після введення фармацевтичної композиції за технічним рішенням та загальна оцінка через 60 хв після введення.

Показники ефективності виявили, що фармацевтичної композиції за технічним рішенням є значно ефективнішою за плацебо, і не менш ефективною, ніж пероральний морфін.

З 51 осіб, 9 (17,6 %) страждали від побічних ефектів лікування. Найбільш часті побічні ефекти включали запор, нудоту та сонливість. Рідко проявлялося пригнічення дихальної активності (2,0 %).

Технічний результат, якого можна досягнути за допомогою заявленої фармацевтичної композиції, полягає у наступному.

- Фармацевтична композиція за технічним рішенням, виконана в сублінгвальній твердій дозованій формі є ефективною та безпечною для лікування гострого та / або проривного болю у дорослих пацієнтів, про що свідчать результати клінічних досліджень. Фармацевтична композиція за технічним рішенням є значно більш ефективною за плацебо і не поступається у

ефективності сильним опіоїдам, наприклад, морфіну. При цьому, використання фармацевтичної композиції за технічним рішенням вкрай рідко призводить до розвитку небезпечних побічних явищ (наприклад, пригнічення дихальної активності), а найбільш часті побічні явища представлені нудотою, запором та сонливістю.

- Особливою перевагою фармацевтичної композиції за технічним рішенням є можливість для пацієнта приймати її самостійно і у будь-якому місці, без допомоги кваліфікованих медичних працівників, можливість використання для клінічного та позаклінічного лікування болю, що забезпечує можливість швидкого та ефективного лікування болю самостійно при появі перших ознак болю, суттєве покращення якості життя та психоемоційного стану пацієнта, а також спрощення режиму лікування.

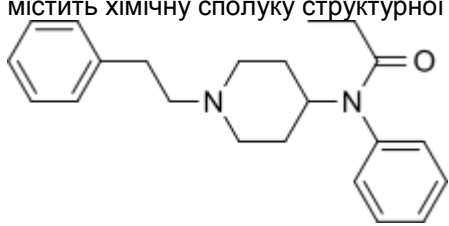
- Фармацевтична композиція за технічним рішенням володіє гарними показниками розчинення у під'язиковій області дорослого пацієнта (в середньому близько 2 хвилин). При цьому, застосування фармацевтичної композиції, виконаної в сублінгвальній твердій дозованій формі, у під'язиковій області пацієнта, що є найоптимальнішою областю ротової порожнини для введення, дозволяє досягти швидкого всмоктування та потрапляння хімічної сполуки структурної формули (1) у загальний кровообіг, і забезпечує швидкий початок дії та швидке та ефективне усунення болю у дорослих пацієнтів.

- Склад фармацевтичної композиції за технічним рішенням сприяє швидкому розчиненню сублінгвальної таблетки у під'язиковій області пацієнта, дозволяє опіюду швидко всмоктуватися та потрапляти у системний кровотік пацієнта. Крім того, склад фармацевтичної композиції за технічним рішенням забезпечує гарні органолептичні показники, відсутність неприємних смакових відчуттів при використанні та відсутність неприємного післясмаку після використання фармацевтичної композиції за технічним рішенням. Крім того, склад фармацевтичної композиції за технічним рішенням забезпечує оптимальну для застосування лікарську форму, що також є простою та економічно ефективною для одержання та введення у виробництво, а також прийнятні фізико-механічні показники, які забезпечують тривале зберігання фармацевтичної композиції у цілісному непошкодженному вигляді.

Наведені приклади здійснення технічного рішення жодним чином не обмежують обсяг технічного рішення, а мають лише ілюстративну мету.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Фармацевтична композиція для лікування гострого або проривного болю у дорослого пацієнта, що містить опіюід та принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину, яка **відрізняється** тим, що виконана в сублінгвальній твердій дозованій формі, і як опіюід містить хімічну сполуку структурної формули (1) або її фармацевтично прийнятну сіль



(1)

у кількості від 50 до 1000 мкг в одиниці дозованої форми, і як фармацевтично прийнятну допоміжну речовину містить речовину, що забезпечує розчинення фармацевтичної композиції у під'язиковій області дорослого пацієнта за період часу не більший 15 хвилин.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що як опіюід містить цитрат хімічної сполуки структурної формули (1).

3. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1, 2, яка **відрізняється** тим, що містить в одиниці дозованої форми 100, 200, 300, 400, 600 або 800 мкг хімічної сполуки структурної формули (1) або її фармацевтично прийнятної солі.

4. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-3, яка **відрізняється** тим, що розчиняється у під'язиковій області дорослого пацієнта за період часу від 0,5 до 5 хвилин.

5. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-4, яка **відрізняється** тим, що як фармацевтично прийнятну допоміжну речовину містить принаймні одну формоутворювальну речовину, вибрану з водорозчинних цукрів та/або крохмалів; супердезінтегрантів; кислотного та/або основного агента.

6. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-5, яка **відрізняється** тим, що застосовується для лікування проривного болю у дорослих пацієнтів на фоні опіюідної терапії хронічного болю при онкологічних захворюваннях.

7. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-5, яка **відрізняється** тим, що застосовується для лікування приступів гострого болю.